

医科大) 編著. いまさら訊けない! 透析患者薬剤の考えかた, 使いかた Q&A. 東京: 中外医学社, 2015. p.273-9.

リウマチ・膠原病内科

教授: 黒坂大太郎 リウマチ・膠原病内科学
講師: 金月 勇 リウマチ・膠原病内科学
講師: 吉田 健 リウマチ・膠原病内科学

教育・研究概要

リウマチ・膠原病内科は新しい診療内科として体制を整えるべく診療, 教育, 研究活動の充実に努めた。研究面においては以下のことを中心に展開している。

I. 関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) における Bombina variegata peptide 8 (Bv8)

RA は, 関節滑膜を病巣の首座とした全身性の慢性炎症性疾患である。RA では, 発症早期から滑膜組織に血管新生や炎症細胞浸潤が認められ, 慢性期にはパンススと呼ばれる炎症性滑膜肉芽組織が形成される。RA の骨関節破壊にはパンススが重要な役割を果たしており, その形成には新生血管からの栄養が必須である。そのため関節滑膜の血管新生のメカニズムを解明することは, RA の新しい治療戦略となりうる。

我々は, コラーゲン誘導性関節炎 (collagen-induced arthritis: CIA) マウスにおいて, 血管新生関連物質である Bv8/prokineticin 2 が関節炎において高発現していることを報告した。Bv8 は心臓, 精巣, 骨髄に高発現しており, 血管新生作用の他, ケモカイン, サークアディアンリズム, 痛みの閾値低下などとも関連している。Bv8 のレセプターは PKR1, PKR2 の 2 種類が存在し, 特に PKR2 の発現が CIA マウスの関節炎において亢進していた。そこで, Bv8 のレセプターアンタゴニストである PKRA7 を CIA マウスに投与し関節炎にどのように関与しているか検討した。その結果, PKRA7 は CIA マウスにおける関節炎を有意に抑制した。今後, PKRA7 の関節炎の抑制機序の解明を行う予定である。

II. RA における蛋白のシトルリン化とその機能に関する研究

アミノ酸の翻訳後修飾であるシトルリン化は, Peptidylarginine Deiminase (PAD) によって蛋白質中のプラス電荷を持つアルギニン残基が中性電荷のシトルリン残基に変換される反応であり, カルシウムによって触媒される。抗シトルリン化蛋白抗体

(anti-citrullinated protein antibody: ACPA) は PAD によってシトルリン化された蛋白に対する自己抗体であり、RA に極めて特異性が高い。ACPA は、RA 発症 10 年以上前から検出されることが報告されている。また、ACPA 陽性者は 5 年以内に RA を発症することが多く、ACPA の陽転化は RA 発症に関与する重要な現象の一つである。しかしその一方で、ACPA 陰性の RA 患者においても *PADI4* 遺伝子の RA 感受性ハプロタイプが独立した骨関節破壊の危険因子であることが報告されており、PAD の ACPA 誘導以外の役割も RA の病態形成に関与していると考えられている。シトルリン化は蛋白質の折りたたみ構造の展開、蛋白質分解や分子内相互作用の喪失などに関与することが知られており、この反応により蛋白質の機能が変化することは容易に予想できる。近年、RA の病態に関与するいくつかのケモカインが *in vitro* で PAD によってシトルリン化されること、また、その反応によりケモカイン本来の機能が減弱する可能性が報告された。しかし、生体内におけるシトルリン化したケモカインの存在や機能については知られていない。

当研究では、シトルリン化された RA の代表的ケモカイン Epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78 (ENA-78/CXCL5), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α /CCL3), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2) を新規に開発した ELISA によって検出することを可能とした。そして、それらの濃度は、RA 関節液において他のリウマチ性疾患に比し有意に高く、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 については CRP や赤沈とも正の相関を示した。ENA-78/CXCL5 は本来好中球の遊走因子であるが、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 は、*in vitro/in vivo* において単球を遊走させた。さらに、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 は、ENA-78/CXCL5 のレセプターである CXCR2 のみでなく ENA-78/CXCL5 のレセプターでない CXCR1 にも結合し、単球を遊走させた。現在、ケモカイン以外のタンパクにおいてシトルリン化が蛋白の機能をどのように変化させるか、そして RA の病態にどのように関連しているかを検討している。

III. RA 患者における慢性疼痛の研究

RA は、滑膜を炎症の首座とする関節痛を伴う慢性炎症性疾患である。滑膜炎による痛みは炎症による疼痛、つまりは侵害受容性疼痛が主な病態であると考えられてきた。実際、臨床では炎症をコントロールすることで疼痛がコントロールされる場合が多い。

しかし、炎症がコントロールされていても疼痛が持続し、治療に難渋する症例も経験する。近年このような疼痛の原因は神経の損傷により生じる神経障害性疼痛や器質的異常がなくても中枢で疼痛閾値が低下している中枢機能障害性疼痛であると報告されている。最近、RA では約 10~30% に神経障害性疼痛を認められ ADL 低下の原因になるという報告がある。又、RA を含めた運動器疾患の疼痛の増悪や遷延化には心理、社会的側面が関与し、慢性疼痛患者の精神面の評価が重要であることが認知されてきている。我々はこのような観点から RA 患者で生じる慢性疼痛の機序に寄与する因子に関する研究を行っている。

IV. 炎症性筋疾患の筋膜炎に関する研究

我々は、皮膚筋炎 (DM) の病変として筋膜炎が存在することを MRI と *en bloc* biopsy により明らかにした。そして、この筋膜炎はほとんどすべての DM に認められ頻度の高い病変であることを示し、筋症状出現早期より認められることを報告した (Arthritis Rheum 2010; 62: 3751-9)。さらには、筋膜付近小血管は筋内小血管と同様に炎症細胞浸潤の好発部位となることを組織学的に証明し、炎症の進展様式として筋膜から筋内へ進展する可能性を同一患者における経時的な MRI 所見によって示した。筋炎がないにもかかわらず筋症状がある症例は、筋膜炎が筋症状の原因になっている可能性があり、筋膜炎の検出は DM の診断に重要であると考えられる。

超音波パワードップラー法 (PDUS) は、様々なリウマチ性疾患の評価に応用されており、特に RA における滑膜炎の検出には確立された検査法である。PDUS は、造影 MRI と比較して侵襲がなく、同時に多数の部位の評価を可能にする。我々は PDUS によって DM の筋膜炎が検出可能であることを確認した。現在、免疫組織染色で筋膜炎における新生血管、血管新生関連因子、炎症性サイトカインの発現も検討している。

〔点検・評価〕

当内科は、臨床のみならず研究・教育分野へも力を注いでおり、バランスのとれた体制作りを目指している。RA 患者に対する Bv8 に関する研究、筋膜炎の研究に関しては、多くの患者さんの協力を得て展開中である。基礎研究においても関節炎モデルでの関節炎発症の機序や新たな治療法の開発に関する研究を行い、得られた成果の一部は学会や論文など

で発表している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 大藤洋介, 浮地太郎, 古谷和裕, 野田健太郎, 吉田健, 金月 勇, 黒坂大太郎. アダリムマブで化膿性汗腺炎および多発関節炎が改善したSAPHO症候群の一例. 関東リウマチ 2016; 49: 22-31.

II. 総説

- 1) 浮地太郎. 血管炎症候群 多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener 肉芽腫症). 耳鼻展望 2015; 58(2): 106-19.
- 2) 野田健太郎. 血管炎症候群 ANCA 関連血管炎性中耳炎, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 巨細胞性動脈炎. 耳鼻展望 2015; 58(3): 169-79.
- 3) 吉田 健. IgG4 関連疾患. 耳鼻展望 2015; 58(4): 217-25.
- 4) 古谷和裕. Behcet 病, サルコイドーシス, 再発性多発軟骨炎 診断と鑑別を中心に. 耳鼻展望 2015; 58(5): 260-70.
- 5) 黒坂大太郎. 膠原病における耳鼻咽喉科領域の実際. 耳鼻展望 2015; 58(6): 304-8.
- 6) 吉田 健. 【骨格筋症候群 (第2版) - その他の神経筋疾患を含めて - 下】 その他の筋疾患, ミオパチー・筋症 虚血性ミオパチー. 日臨 2015: 別冊骨格筋症候群(下): 484-8.
- 7) 吉田 健. 【免疫症候群 (第2版) - その他の免疫疾患を含めて -】 全身性自己免疫疾患 クリオフィブリノーゲン血症. 日臨 2015: 別冊免疫症候群 I: 729-33.

III. 学会発表

- 1) 伊藤晴康, 吉田 健, 野田健太郎, 黒坂大太郎. 関節炎における Bombina variegata peptide8/Prokineticin2 の働き. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋, 4月.
- 2) 野田健太郎, 大藤洋介, 大谷一博, 吉賀真之, 伊藤晴康, 平井健一郎, 古谷和裕, 浮地太郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. 自己免疫疾患に合併した筋膜炎の臨床的検討. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋, 4月.
- 3) 古谷和裕, 吉賀真之, 野田健太郎, 浮地太郎, 吉田健, 金月勇, 黒坂大太郎. 多発性筋炎・皮膚筋炎肝生検を施行した特発性炎症性筋疾患13例の検討. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋, 4月.
- 4) Yoshida K. (Symposium 11: Citrullination and rheumatoid arthritis) Citrullination of chemokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. 第59回日本

リウマチ学会総・学術集会. 名古屋, 4月.

- 5) 大谷一博, 大藤洋介, 吉賀真之, 伊藤晴康, 平井健一郎, 野田健太郎, 浮地太郎, 古谷和裕, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. 関節リウマチ患者末梢血リンパ球 telomerase に対する Abatacept の影響. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋, 4月.
- 6) 大藤洋介, 浮地太郎, 古谷和裕, 野田健太郎, 吉田健, 金月 勇, 黒坂大太郎. アダリムマブで化膿性汗腺炎および多発関節炎が改善したSAPHO症候群の一例. 第56回関東リウマチ研究会. 東京, 6月.
- 7) 野田健太郎, 吉田 健, 浮地太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. 筋膜は自己免疫疾患における標的臓器である. 第131回成医会総会. 東京, 10月.
- 8) Yoshida K, Noda K, Ukichi T, Hirai K, Furuya K, Kingetsu I, Kurosaka D. (Muscle biology, myositis and myopathies poster) Angiogenesis in fasciitis associated with dermatomyositis. American College of Rheumatology 79th Annual Scientific Meeting. San Francisco, Nov.
- 9) Noda K, Yoshida K, Ukichi T, Furuya K, Hirai K, Kingetsu I, Kurosaka D. (Muscle biology, myositis and myopathies poster) The fascia is a target organ of inflammation in autoimmune diseases. American College of Rheumatology 79th Annual Scientific Meeting. San Francisco, Nov.
- 10) Otani K, Ito H, Hirai K, Noda K, Yoshida K, Kingetsu I, Kurosaka D. (Rheumatoid arthritis - small molecules, biologics and gene therapy poster III) Effect of abatacept on telomerase activity of lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology 79th Annual Scientific Meeting. San Francisco, Nov.
- 11) 田島実紅, 浮地太郎, 大谷一博, 金月 勇, 古谷和裕, 吉賀真之, 吉田 健, 黒坂大太郎. IgG4 関連疾患に尿崩症を伴う下垂体炎を合併した一例. 第26回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 宇都宮, 12月.