200834061A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ANCA 関連血管炎の わが国における治療法の確立のための 多施設共同前向き臨床研究

平成２０年度総括・分担研究報告書

平成２１年（２００９年）３月

研究代表者

尾　崎　承　一

目　次

Ⅰ．平成２０年度構成員名簿 ……1

Ⅱ．総括研究報告
平成２０年度総括研究報告 ……3
尾崎　承一（聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科）

Ⅲ．委員会報告
活動性評価委員会 ……１９
湯村　和子（自治医科大学腎臓内科）

腎臓病理検討委員会 ……２３
山縣　邦弘（筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科）

肺病変検討委員会 ……２６
山田　秀裕（聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科）

合併症検討委員会 ……２９
熊谷　俊一（神戸大学大学院医学研究科免疫・感染内科学）

トランスクリプトーム解析委員会 ……３２
石津　明洋（北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野）

プロテオミクス解析委員会 ……３５
加藤　智啓（聖マリアンナ医科大学生化学）

新規臨床試験プロトコール作成委員会 ……３９
西本　憲弘（和歌山県立医科大学医学部免疫制御学講座）

リツキサン報告 ……５１

Ⅳ．平成２０年度研究成果に関する刊行物一覧 ……７１

Ⅴ．平成２０年度第１回班会議プログラム ……８３

Ⅵ．平成２０年度第２回班会議プログラム・抄録 ……８５

〔Ⅰ〕

平成２０年度構成員名簿

平成２０年度　厚生労働省　難治性疾患克服研究事業

ANCA関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班　構成員名簿

区　分	氏　名	所　属　等	職名
研究代表者	尾崎　承一	聖マリアンナ医科大学リウマチ･膠原病･アレルギー内科	教授
研究分担者	渥美　達也	北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科	講師
	石津　明洋	北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野	教授
	伊藤　　聡	筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻臨床免疫学	准教授
	加藤　智啓	聖マリアンナ医科大学生化学	教授
	熊谷　俊一	神戸大学大学院医学研究科免疫・感染内科学	教授
	小林　茂人	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科	准教授
	須賀　万智	聖マリアンナ医科大学予防医学	准教授
	富野康日己	順天堂大学医学部腎臓内科	教授
	西本　憲弘	和歌山県立医科大学医学部免疫制御学講座	教授
	槇野　博史	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学	教授
	山縣　邦弘	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科	教授
	湯村　和子	自治医科大学腎臓内科	教授
	吉田　雅治	東京医科大学八王子医療センター腎臓内科	教授
	山田　秀裕	聖マリアンナ医科大学リウマチ･膠原病･アレルギー内科	准教授
研究協力者	天野　宏一	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科	准教授
	有村　義宏	杏林大学医学部第一内科	教授
	大曽根　康夫	川崎市立川崎病院内科	内科部長
	菊地　弘敏	帝京大学医学部附属病院内科	助教
	鈴木　康夫	東海大学医学部内科学系リウマチ内科学	教授
	岳野　光洋	横浜市立大学病態免疫制御内科学	准教授
	中島　　衡	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学	准教授
	八田　和大	天理よろづ相談所病院膠原病センター	センター長
	武曾　恵理	財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科	部長

（５０音順）

〔Ⅱ〕

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究

研究代表者　尾崎承一
聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科

研究要旨

わが国における難治性血管炎の治療法のエビデンスの構築するために、新しい研究体制を確立した。本邦に多い MPO-ANCA 関連血管炎に対して、重症度別治療プロトコールの有用性を明らかにする前向きコホート研究（JMAAV 試験）を、厚生労働省の難治性血管炎調査研究班と他の研究班と共同で行い、平成 14～19 年度 52 例の登録を行った。現在、本研究班で治療を継続し、データを収集している。さらに難治性 ANCA 関連血管炎に対する Rituximab の有用性を検討する前向きコホート研究（RiCRAV 試験）にて 7 例を登録して治療を行い、現在、本研究班でデータ集積中である。また標準治療抵抗例を対象とした別の代替療法として Tocilizumab のオープンラベル試験（ToCRAV 試験）を実施に向けプロトコールを作成した。前向き臨床試験の副次的解析として、試験期間に採取された患者試料を用いて治療前後の末梢血における遺伝子発現を網羅的に解析し、Charcot-Leyden crystal protein をはじめとする 59 遺伝子の発現が有意に減少し、また ADAM 28 をはじめとする 15 遺伝子の発現が増加していることを明らかにした。また、血管炎特異的な血清ペプチド分子 apolipoprotein A1 (ApoA1)の C 末端 13 アミノ酸残基を質量分析の手法で同定した。このペプチドは治療前で高値であり、炎症性サイトカインの産生亢進を来し顕微鏡的多発血管炎の病態に関与する可能性が示された。

研究分担者

富野康日己　順天堂大学医学部腎臓内科　教授

槇野　博史　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　腎・免疫・内分泌代謝内科学　教授

西本　憲弘　和歌山県立医科大学医学部免疫制御学講座　教授

湯村　和子　自治医科大学腎臓内科　教授

小林　茂人　順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科　准教授

伊藤　聡　筑波大学大学院人間総合科学研究科　疾患制御医学専攻臨床免疫学　准教授

山縣　邦弘　筑波大学大学院人間総合科学研究科　臨床医学系腎臓内科　教授

山田　秀裕　聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科　准教授

熊谷　俊一　神戸大学大学院医学研究科免疫・感染内科学　教授

吉田　雅治　東京医科大学八王子医療センター腎臓内科　教授

渥美　達也　北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科　講師

石津　明洋　北海道大学大学院保健科学研究院　病態解析学分野　教授

加藤　智啓　聖マリアンナ医科大学生化学　教授

須賀　万智　聖マリアンナ医科大学予防医学　准教授

A．研究目的

ANCA 関連血管炎は顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎の３疾患の総称で、抗好中球細胞質抗体（ANCA）が病因に関与する生命予後の悪い難治性血管炎である。適切に治療されないと早期に死に至るが、ステロイド薬と免疫抑制薬シクロホスファミド（CY）の併用療法により寛解導入も可能となった。しかし、ANCA 関連血管炎では寛解導入後の再燃が多く、その防止のために長期にわたる免疫抑制療法が必要となり、それに伴う副作用が臨床現場では問題となってきた。これに対処するために欧米ではランダム化比較対照試験（RCT）が行われ、寛解の導入療法および維持療法に関しては優れたエビデンスが得られてきた。しかし、これらの臨床試験では PR3-ANCA 陽性の症例が大半を占めており、わが国の MPO-ANCA 関連血管炎の症例へ適用するには問題があった。それが、わが国における治療法のエビデンスの構築が望まれてきた理由である。

治療エビデンスの構築のためには、対象とする患者集団における、標準的治療法の有用性の評価（第一段階）、標準治療の抵抗例を対象とした代替療法の有用性の評価（第二段階）、標準治療および代替療法の有用性を比較する RCT（第三段階）の順で、段階を経て検証される必要がある。

厚生労働省・難治性血管炎調査研究班（主任研究者：尾崎承一）において、平成 14～19 年度に MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコールの有用性を明らかにする前向きコホート研究（JMAAV 試験）が遂行された。その結果、52 例の症例組み込みが行われ平成 19 年度末まで経過観察された。本研究班の第１の研究目的は、第一段階臨床試験としての JMAAV 試験の全データの評価を行い、重症度別治療プロトコールの有用性を解析することである。そのサブ解析として難治性血管炎調査研究班でこれまでに同定した、患者のアウトカムと関連する一連の遺伝子群およびペプチド群の臨床的意義に関して発展的な研究を行うこととする。

第二段階臨床試験として、難治性血管炎調査研究班では、標準治療抵抗例を対象とした代替療法（Rituximab）のオープンラベル試験（RiCRAV 試験）も行い、7 例の組み込みを終えて平成 19 年度末まで経過観察をした。本研究班においても引き続き患者経過観察を継続し、Rituximab の有用性を解析して、結論を出す。本研究班では新たに、標準治療抵抗例を対象とした別の代替療法（Tocilizumab）のオープンラベル試験（ToCRAV 試験）も行なうことを計画している。

以上の解析結果をもとに、本研究班では、わが国における ANCA 関連血管炎の標準治療と代替療法を包含した治療ガイドラインの作成を最終目標にする。

B．研究方法

（Ｉ）JMAAV 研究

JMAAV の患者データ、血清サンプル、腎生検組織、末梢血のトランスクリプトームはすべて収集され保管されている。以下に示す研究組織体制において分担研究を進める。

推進委員会（尾崎委員長；富野・西本・槇野各委員）は全症例の組み込み適格性を評価し、各症例の病型・転帰・合併症などの認定を行い、primary end point の寛解率、死亡率、再発率を計算するとともに、以下の６つの小委員会が独自に解析を行う上での標準の場を提供する。また、臨床試験全体を監視して、必要なら外部安全性検討委員会に咨るとともに、新たに発生するサブ解析のプロトコール上の妥当性や順位性を検討し指示する。

活動性評価委員会（湯村委員長；伊藤・小林各委員）はわが国の ANCA 関連血管炎の疾患活動性・組織障害度・患者 QOL の評価法の最適化を図る。具体的には BVAS、VDI、SF-36（Ver.2）を用いて入手済みの患者データの解析を行い、わが国の患者データの評価に適しているか否かを欧米のデータと比較して評価し、最適でなければ改訂版を作成して公表する。

腎臓病理検討委員会（山縣委員長）はJMAAV 登録患者の腎臓病理を種々の面で解析し、欧米の患者データとの比較からわが国の患者の所見の特徴を明らかにする。

肺病変検討委員会（山田委員長）は JMAAV

登録患者の肺病変を解析し、欧米の患者データとの比較から、間質性肺炎などの、わが国の患者の所見の特徴を明らかにする。

合併症検討委員会（熊谷委員長；渥美・吉田各委員）は JMAAV の治療・観察期間に発生した種々の合併症を調査・解析して、疾患関連、治療関連、その他の合併症の全貌を明らかにする。併せて、全期間の感染症に注目して、その特徴ならびに予防方法を確立する。

トランスクリプトミクス解析委員会（石津委員長）は前年度までに明らかにしたアウトカムと関連する 74 遺伝子から、さらに絞り込んだ 44 遺伝子を用いたカスタムアレイを作成し、その意義解析を行う。JMAAV 登録患者の発現パターンと個々の患者のアウトカムとの相関を解析する。併せて、分担研究者ならびに研究協力者の施設での新規症例での発現プロフィール解析への応用を難治性血管炎調査研究班と共同で行う。

プロテオミクス解析委員会（加藤委員長）は、既に収集を終えた JMAAV 登録患者の血清を用いてプロテオミクス解析を行い、病態やアウトカムと関連する特徴的なプロテオームパターンおよび特異的ペプチドの検出・解析を行う。

統計解析アドバイザー（須賀）は、データ評価における統計解析を担当し、新規試験のデザインにも関与する。

（Ⅱ）RiCRAV 研究

前年度に７例の組み込みが行われ、その平成 20 年３月までの観察記録が集積している。組み込み施設の分担研究者（山田・渥美）および研究協力者により寛解導入、再燃、副作用の解析を行い、CY 抵抗性の ANCA 関連血管炎における Rituximab 療法の適応病態、禁忌病態、モニタリングのポイントなどの結論を出す。

（Ⅲ）ToCRAV 研究

RiCRAV のプロトコールの反省を踏まえ、標準治療抵抗例を対象とした新たな代替療法（Tocilizumab）のオープンラベル試験（ToCRAV 試験）のプロトコールを作成する。本年度は代表研究者の所属施設の倫理委員会に審査申請を行い、承認を受けることを目標とする。

（倫理面への配慮）

本研究対象患者に対する人権擁護上の配慮に留意し、本研究によって研究対象患者の不利益や危険性が排除されることについて説明した上で同意を求める。このインフォームドコンセントは各分担研究者の所属機関の倫理委員会等で承認を受けた臨床研究に基づくものとする。二つのオープンラベル試験には製薬会社より治療薬の無償供与を受ける。具体的には、RiCRAV には全薬工業株式会社からリツキサン（Rituximab）、および、ToCRAV には中外製薬株式会社からアクテムラ（Tocilizumab）を、各々７および５症例分の供与を受ける。その事実は患者への同意説明文書に明記される。また、本年度に作製する ToCRAV 試験のプロトコールにおいては、Tocilizumab が保険効能外使用になることに鑑み、高度医療の観点から厳密な手続きを踏むとともに、利益相反の開示についても十分に留意する。

C．研究結果

（Ⅰ）JMAAV 研究

JMAAV 試験では表１に示す17施設から計52症例の組み込みがあった。

表１　５２症例施設別登録数一覧（五十音順）

施設名	登録数
岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学	2
川崎市立川崎病院リウマチ科	1
北野病院腎臓内科	1
杏林大学第１内科	4
神戸大学臨床病態・免疫学	3
埼玉医大総合医療センターリウマチ・膠原病内科	5
順天堂大学膠原病内科	1
順天堂大学腎臓内科	3
聖マリアンナ医科大学ﾘｳﾏﾁ・膠原病・ｱﾚﾙｷﾞｰ内科	6
筑波大学臨床免疫学	4
帝京大学内科	3
天理よろづ相談所病院	6
東海大学リウマチ内科学	1
東京医科大学八王子医療センター腎臓内科	2
東京女子医科大学第４内科	2
福岡大学病院腎臓内科	3
北海道大学第２内科	5

推進委員会では全症例の組み込み適格性を評価し、各症例の病型・転帰・合併症などの認定を行った。その結果、表2に示す如く、52 症例中4例が除外基準に該当して除外され、解析対象患者は 48 例とした。うち寛解に至った症例が 42 例、うち再燃が 10 例に見られた。また、全体で死亡例が6例、透析導入症例が1例であり、以上より、寛解率 87.5%、死亡率 12.5%、再燃率 23.8%と計算された。

表2　登録した52症例の内訳

	症例数		
除外症例*	4 例		
解析可能症例	48 例		
寛解	42 例	寛解率	87.5% (42/48)
うち再燃	10 例	再燃率	23.8% (10/42)
死亡	6 例	死亡率	12.5% (6/48)
血液透析	1 例	透析導入率	2.0% (1/48)

*除外基準に該当したため

活動性評価委員会においてBVASおよびVDIの解析を行った。BVAS2003、VDI の評価法の記載に一部の症例で不備もあり、現在確認を行っている。これまでの解析では ANCA 関連血管炎の疾患活動性の評価に、Birmingham vasculitis activity score(BVAS)評価を用い検討することは、疾患の治療による変化を知る上で有用であることが明らかとなった。また障害度評価においては、Vasculitis activity index(VDI)を用いて治療による障害臓器の改善度を知ることができ、同時にこのような評価法を用いることで、本邦に特徴的な ANCA 関連血管炎の病態・障害臓器を特定できることが明らかになった。

腎臓病理検討委員会において全症例中 38 例に尿異常を含めた腎病変が認められ，腎病変は最も高頻度な臓器病変であることが判明した。本年度の追加調査により、腎病変を有した 38 例中 23 例にて腎生検が施行されていることが明らかとなり、現在それらの腎生検光学顕微鏡プレパラートの回収作業を行っている。

肺病変検討委員会では全症例中 23 例に間質性肺炎(ILD)がみられた。このうち、ILD 以外の重要臓器病変のない症例、いわゆる「肺限局型」が9例にみられた。一方、浸潤影、結節影、肺胞出血などの病変は見られなかった。ILD合併例と非合併例との間には、年齢、疾患活動性(BVAS)、MPO-ANCA 値、血清クレアチニン値などに有意な差が見られなかった。一方、肺限局型は、ILD を合併した顕微鏡的多発血管炎に比べ、BVAS や血清クレアチニン値が有意に低値であり、MPO-ANCA 値も低い傾向にあった。治療内容を比較すると、肺限局型ではシクロホスファミド (CY) が2例での使用されていたが、PSL40mg 以上の使用例は見られず、ILD 合併顕微鏡的多発血管炎においてそれぞれ 10 例、12 例であったことに比し、有意に少なかった。寛解導入率に差はなかったが、肺限局型に死亡例は見られず、予後が良好であったといえる。

合併症検討委員会での解析の結果、心血管系イベント 1 例、脳血管イベント 3 例、糖尿病 10 例、脊椎圧迫骨折を含む骨折 4 例、感染症 19 例・29 件（軽微なものを除く）を認めた。CY 使用によって危惧された合併症である骨髄抑制・出血性膀胱炎について Grade3 以上のものの発症はなかった。重症感染症 (Grade4) が 2 件、死亡例 (Grade5) が 1 例あった。CY を併用した群 27 例中 14 例 (51.9%)・17 件に感染症合併があり、Grade4～5 の感染症を合併した症例はいずれも CY 併用例であった。CY 非併用群 23 例中 5 例 (21.7%)・11 件に感染症の合併があったが、いずれも Grade3 であった。感染症について、その病原体による分類をしたところ、細菌感染症 11 件、真菌感染症 6 件、ニューモシスチス肺炎(PCP)3 件、ウイルス感染症 7 件、その他 2 件であった。合併した感染症の発症時期について検討したところ、寛解導入時期と思われる 120 日までの間に 12 件、残る 17 件は 120 日以降の寛解維持療法期に相当する時期に生じていた。これらに一定の傾向は認められず、治療開始 1 ヶ月以内～1 年以降まで幅広く分布することが分かった。感染症合併リスク因子を検討したところ、ロジスティック回帰分析にてオッズ比 4.39 (p 値 0.067)

をもって CY 使用により感染のリスク上昇が示唆された。さらにステップワイズ変数選択法により、今回掲げた候補リスク因子のなかで「CY 使用」のみが有意な項目として挙げられ（p 値 0.033）、3.877 倍のリスク上昇が示唆された。

トランスクリプトミクス解析委員会では治療前および治療開始後 1 週間で末梢血の遺伝子発現を網羅的に解析した MPO-ANCA 関連血管炎 20 症例について、その後の臨床経過を調査し、治療後の予後を反映する遺伝子の抽出を行った。寛解した 13 例について検討したところ、Charcot-Leyden crystal protein をはじめとする 59 遺伝子の発現が有意に減少し、また ADAM 28 をはじめとする 15 遺伝子の発現が増加した。一方、死亡または増悪した 5 例については、治療後に有意な発現変化を示す遺伝子は認められなかった。次に、上記検討において有意性の高かった 44 遺伝子を選定し、Low Density Array (LDA) を作製した。治療後の予後を把握できた 24 症例について解析を行ったところ、LDA は Gene chip の結果を良く再現した。さらに、LDA の結果をもとに重回帰分析を行い、治療後の予後を最も正確に予測する組み合わせとして、16 個の遺伝子を抽出した。

プロテオミクス解析委員会では MPO-ANCA 関連血管炎の病態解明と早期診断に有用なペプチドを検出することを目的とし、質量分析法を用い血清中の小ペプチドを網羅的に検出する手法を確立した。顕微鏡的多発血管炎患者の血清を解析した結果、治療前でイオン強度が高値を示し治療により減弱するペプチド群、および治療前ではイオン強度が低く治療により増強するペプチド群を検出した。治療前で高値のペプチド中に対照の SLE 患者血清からは殆ど検出されないものが認められ、顕微鏡的多発血管炎の疾患マーカーとなる可能性が示唆された。このうち 1 つは apolipoprotein A1 (ApoA1)の C 末端 13 アミノ酸残基であった。このペプチドを合成して血管内皮細胞株に投与すると IL-6 および IL-8 の産生が増加し、この ApoA1 由来ペプチドは血管炎の増悪および局所への好中球の遊走を来す可能性が示された。

（II）RiCRAV 研究

標準的治療の無効な症例に対する新規治療法として「難治性 ANCA 関連血管炎に対する Rituximab の有用性の検討－前向きコホート研究(RiCRAV)」を行い、その有用性や安全性について検討を行った。難治性 ANCA 関連血管炎に対して 7 例中 5 症例で Rituximab の短期的有効性が見られたが現在その詳細については解析中である。現在までに有害事象として日和見感染による死亡 1 例、網膜血管の血栓症によると考えられる視力障害 1 例を認めている。また HBs 抗原陰性 HBs 抗体陽性の患者より B 型肝炎ウイルスの再活性化による de novo 肝炎の発症を認めた。さらに HBs 抗原陰性 HBc 抗体陽性患者より肝癌の発生を認めている。今後も注意深い経過観察が必要であり、副作用報告を行い経過を注視している。

（III）ToCRAV 研究

西本らにより、CY とステロイドの併用療法の適応が困難または寛解導入が困難な ANCA 関連血管炎患者に対し、Tocilizumab の探索的治療を多施設共同で行うために必要なプロトコールの検討を行った。患者の選択基準、除外基準、tocilizumab の投与方法、併用療法、評価方法、中止ならびに脱落基準と探索的研究の各項目について検討し、ANCA 関連血管炎に対する tocilizumab の探索的治療のプロトコール案を作成した。

D．考察

JMAAV 研究において、各委員会で次年度以降に共通の認識で解析が可能となるように、全症例の評価の最終確認を完了した。併せて、症例記録票のデジタル化入力作業をすすめており、それをもとにそれぞれの委員会での解析をすすめていく予定である。肺病変検討委員会では我が国での MPO-ANCA 関連血管炎には間質性肺炎（IDL）の合併例が高頻度に見られることが再確認された。その中に、肺限局型と亜分類される症例がみられ、今後、その臨床像や予後に関する大規模な疫学調査が必要と考えられた。合併症検討委員会での解析の結果、重篤な合併症は少なからずあり、そのリスク因子を抽出できた。感染リスク解

析においてステロイド投与量や既存の合併の有無などが今回の解析には入っておらず、また基礎疾患の重症度分類が見直しを必要とするものであることを併せ、更なる詳細な検討が必要である。トランスクリプトミクス解析委員会およびプロテオミクス解析委員会では疾患関連の蛋白ペプチドが発見でき、一定の成果をあげた。さらに血管炎の病態における臨床的意義を解析する方針であり、その成果が期待される。

RiCRAV 研究では7例中半数以上の症例で Rituximab の短期的有効性が見られた一方で、日和見感染による死亡や B 型肝炎の再活性化など健康危険情報をだす副作用もあり、今後も注意深い経過観察が必要である。有用性についてはさらにデータを収集し、解析をすすめる予定である。

ToCRAV 研究は次年度実施に向け、現在最終的なプロトコールを調整中であり、特に高度医療および利益相反に関する配慮に留意する方針である。

E．結論

難治性血管炎の治療に関する質の高い EBM を確立するために新しい研究体制を確立した。わが国に多い MPO-ANCA 関連血管炎に対して、重症度別治療プロトコールの有用性を明らかにする前向きコホート研究（JMAAV 試験）および標準治療抵抗例を対象とした代替療法の前向き試験（RiCRAV 試験）を行い、解析中である。さらに新たな代替療法の前向き試験も検討中であり、これらを通して、今後、わが国独自のエビデンスが確立することが期待される。

F．健康危険情報

RiCRAV 研究において以下 1～4 の健康危険情報を出した。

1. rituximab 投与による重篤な感染症による死亡症例について
2. rituximab 投与による Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) 発症について
3. rituximab 投与後 HBs 抗原陰性 HBs 抗体陽性患者における B 型肝炎ウイルスの再活性化による de novo 肝炎の発症について
4. rituximab 投与後 HBc 抗体陽性患者における肝癌の発生について

G．研究発表

1. 論文発表

1. Mamegano K., Kuroki K., Miyashita R., Kusaoi M., Kobayashi S., Matsuta K., Maenaka K., Colonna M., Ozaki S., Hashimoto H., Takasaki Y., Tokunaga K. and Tsuchiya N: Association of LILRA2(ILT1,LIR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis. Genes and Immunity 9:214-223,2008.
2. Joh K., Masu E., Shigematsu H., Nose M., Nagata M., Arimura Y., Yumura W., Wada T., Nitta K., Makino H., Taguma Y., Kaneoka H., Suzuki Y., Kobayashi M., Koyama A., Usui J., Hashimoto H., Ozaki S., Tomino Y. and Yamagata K.:Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol 12:277-291,2008.
3. 尾崎承一、ほか：血管炎症候群の診療ガイドライン。Circ J 72 (Suppl IV): 1253-1346, 2008.
4. 豊島聰、田坂捷雄、尾崎承一：「医学・薬学のための免疫学（第2版）」 東京化学同人（東京） 85-194 2008.
5. 尾崎承一：血管炎症候群。「新臨床内科学第9版」（高久史麿、尾形悦郎、黒川 清、矢崎義雄他編） 医学書院（東京） 1455-1474, 2009.
6. 菱山美絵、尾崎承一:側頭動脈炎。「神経疾患最新の治療 2009-2011」（編集 小林祥泰、水澤英洋） 南江堂（東京） 176-178 2009.
7. 宮坂信之、大曽根康夫、廣畑俊成、尾崎承一：わが国における膠原病診療の現状と展望。内科 101(4):732-744 2008.
8. 中野弘雅、尾崎承一：結節性多発動脈炎。内科 101(6):1417-1421 2008.
9. 中野弘雅、尾崎承一：顕微鏡的多発血管炎・Wegener 肉芽腫。内科 101(6):1422-1424 2008.
10. 秋山唯、柴田朋彦、前田聡彦、船窪正勝、中野弘雅、大岡正道、尾崎承一：高用量ステロイド投与中に生じた内腸骨動脈瘤

破裂に経皮的動脈塞栓術が奏功した結節性多発動脈炎の 1 例。臨床リウマチ 20(2):151-155,2008.
11. 大岡正道、尾崎承一:血管炎症候群に対する免疫抑制薬・生物学的製剤の実際。Medical Practice. 25 (8): 1421-1424, 2008.
12. 尾崎承一:高安動脈炎。Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology 2(3):56,2008.
13. 柴田朋彦、柴田俊子、尾崎承一:関節リウマチと血管病変。整形外科 59(8):1050-1055,2008.
14. 永渕裕子、林彩子、尾崎承一:ANCA 関連血管炎と抗 HMGB1 抗体。リウマチ科 40(3):264-268,2008.
15. 大矢直子、尾崎承一: Wegener 肉芽腫症の腎病変と治療。リウマチ科 40(6):621-629,2008.
16. 永渕裕子、尾崎承一:エビデンスにもとづく血管炎の治療。炎症と免疫 17(1):70-74,2009.
17. Taniguchi Y, Kumon Y, Hashimoto K, Ozaki S. Clinical images: latency of polyarteritis nodosa until a critical occurrence. Arthritis Rheum. 58(7):2141. 2008.
18. 山田秀裕、尾崎承一:血管炎症候群。日本臨床 67(3):507-510 2009.
19. Hayashi A, Nagafuchi H, Ito I, Hirota K, Yoshida M, Ozaki S. Lupus antibodies to the HMGB1 chromosomal protein: epitope mapping and association with disease activity. Mod Rheumatol. 2009 Feb 13. [Epub ahead of print] (in press)
20. Ooka S, Maeda A, Ito H, Omata M, Yamada H, Ozaki S. Treatment of refractory retrobulbar granuloma with rituximab in a patient with ANCA-negative Wegener's granulomatosis: a case report. Mod Rheumatol. 19(1):80-3. 2009.
21. Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, Yamamoto Y, Nakabayashi K, Ozaki S, Furukawa F. Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria. Arch Dermatol Res. 301(1):117-21. 2009 (in press)
22. 井上達之、 槇野博史、 松尾清一: CKD の概念と対策 慢性腎臓病 (CKD) 診療ガイダンス メジカルヴュー社 (東京) 29-31,2008.
23. 井上達之、 槇野博史、 松尾清一: 疫学 慢性腎臓病 (CKD) 診療ガイダンス メジカルヴュー社 (東京) 44-46,2008.
24. 斉藤大輔、佐田憲映、槇野博史: 血管炎症候群/MPA Modern Physician Vol.28: 1215-1220,2008.
25. Yamashita.M.,Otsuka.H.,Mukai.T., Otani.H.,Inagaki.K., Miyoshi.T, Goto.J, Yamamura.M, Makino.H.: Simvastain antagonizes tumor necrosis factor- α inhibition of bone morphogenetic proteins-2-induced osteoblast differentiation by regulating Smad signaling and Ras/Rho-mitogen-activated protein kinase pathway. Journal of Endocrinology 196: 601-613,2008.
26. Joho k, Muso E, Shigematsu H., Nose M., Nagat M., Arimura Y., Yumura W., Wada T., Nitta K., Makino H., Taguma Y., Kaneoka H., Suzuki Y., Kobayasi M., Koyama A., Usui J., Hashimoto H., Ozaki S., Tomino Y., Yamagata K. Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol 12: 277-291,2008.
27. 杉山晃一、佐田憲映、槇野博史: 抗リン脂質抗体症候群における腎病変 血栓と循環 16:287-291,2008.
28. Nishimoto N, Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. Handb Exp Pharmacol. 181:151-60,2008.
29. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet. 371:998-1006,2008.
30. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. Arthritis Rheum. 58:1197-200,2008.
31. Ishikawa S, Mima T, Aoki C, Yoshio-Hoshino N, Adachi Y, Imagawa T, Mori M, Tomiita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, S Yokota S, Matsubara K, Nishimoto N. Abnormal expression of the genes involved in

cytokine networks and mitochondrial function in systemic juvenile idiopathic arthritis identified by DNA maicroarray analysis. Ann Rheum Dis. 68;264-272, 2009.

32. Adachi Y, Yoshio-Hoshino N, Nishimoto N. The blockade of IL-6 signaling in rational drug design. Curr Pharm Des. 14(12):1217-24, 2008.
33. Adachi Y, Yoshio-Hoshino N, Nishimoto N. Gene therapy for multiple myeloma. Curr Gene Ther. 8:247-55, 2008.
34. Nakahara H, Mima T, Yoshio-Hoshino N, Matsushita M, Hashimoto J, Nishimoto N. A case report of a patient with refractory adult-onset Still's disease who was successfully treated with tocilizumab over 6 years. Mod Rheumatol. 2008 Sep 2. [Epub ahead of print]
35. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. Blood. 112:3959-64, 2008.
36. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Mod Rheumatol. 2008 Nov 1. [Epub ahead of print]
37. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. Ann Rheum Dis. 2008 Nov 19. [Epub ahead of print]
38. Lee HM, Mima T, Sugino H, Aoki C, Adachi Y, Yoshio-Hoshino N, Matsubara K, Nishimoto N. Interactions among type I and II interferon, tumor necrosis factor, and beta-estradiol in the regulation of immune response-related gene expressions in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2009 Jan 3;11:R1. [Epub ahead of print]
39. 湯村和子：臨床医学の展望 2008　腎臓病学３ ANCA 関連腎炎．日本医事新報 (4373)：66-66, 2008.
40. 湯村和子：慢性腎臓病と高齢者の腎障害．日本老年医学会雑誌　45 (1)：1-8, 2008.
41. Nagai Y, Itabashi M, Mizutani M, Ogawa T, Yumura W, Tsuchiya K, Nitta K：○ A case report of uncompensated alkalosis induced by daily plasmapheresis in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. Ther Apher Dial 12 (1)：86-90, 2008.
42. Oishi T, Iida A, Otsubo S, Kamatani Y, Usami M, Takaei T, Uchida K, Tsuchiya K, Saito S, Ohnishi Y, Tokunaga K, Nitta K, Kawaguchi Y, Kamatani N, Kochi Y, Shimane K, Yamamoto K, Nakamura Y, Yumura W, Matsuda K: A functional SNP in the NKK2.5-binding site of ITPR3 promoter is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in japanese population. J Hum Genet 53：151-162, 2008.
43. 伊藤千春，湯村和子：ＡＮＣＡ関連血管炎の評価法においてＢＶＡＳの意義と問題点．リウマチ科 40 (1)：17-25, 2008.
44. Kamatani Y, Matsuda K, Oishi T, Otsubo S, Yamazaki K, Iida A, Hosono N, Kubo M, Yumura W, Nitta K, Katagiri T, Kawaguchi Y, Kamatani N, Nakamura Y: Indentification of a significant association of a single nucleotide polymorphism in TNXB with systemic lupus erythematosus in Japanes population. J Hum Genet 53：64-73, 2008.
45. Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, ArimuraY, Yumura W, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi M, Koyama A, Usui J, Hashimoto H, Ozaki S, Tomino Y, Yamagata K: Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan . Clin Exp Nephrol 12：277-291, 2008.
46. 戸澤亮子，湯村和子：パラプロテイン腎症．腎と透析　64 (6)：958-962, 2008.

47. 板橋美津世，湯村和子，塚田三佐緒，代田さつき，武井　卓，小川哲也，芳田　工，内田啓子，土谷　健，新田孝作：MPO-ANCA関連血管炎の臨床病理学的アプローチによる腎病態の解析．日本腎臓学会誌 50 (7)：927-933, 2008.
48. Tougan T, Oda A, Okuzaki D, Kobayashi S, Hasimoto H, Nojima H. Focused microarray analysis of peripheral mononuclear blood cells from Churg-Strauss syndrome patients. DNA Research 15(2) :103-14, 2008.
49. Mamegano K, Kuroki K, Miyashita R, Kusaoi K, Kobayashi S, Matsuta K, K Maenaka K, Colonna M, Ozaki S, Hashimoto H, Takasaki T, Tokunaga K, Tsuchiya N Association of LILRA2 (ILI, LIR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis. Genes and Immunity 2008, 1-10, Feb7 {Epub ahead of print}, 9:214-223, 2008.
50. Seta N, Tajima M, Kobayashi S, Kawakami Y, Hashimoto H, Kuwana K. Autoreactive T cell responses to myeloperoxidase in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associateed vasculitis and healthy individuals. Mod Rheumatol 18(6):593-600, 2008.
51. Watts RA, Scoytt DG, Jayne DR, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, Harabuchi Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H. Renal vasculitis in Japan and the UK-are there differences in epidemiology and clonical phenotype? Nephrol Dial Transplant 23(12):3928-31, 2008.
52. Kobayashi S, Ito A, Okuzaki D, Onda H, Yabuta N, Nagamori I, Suzuki K, Hashimoto H, Nojima H. Expression profiling of PBMC-based diagnostic gene markers isolated from vasculitis patients. DNA Res 15(4):253-65, 2008.
53. Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, Tamura N, Yamanishi Y, Fukatsu A, Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW Suzuki K, Hashimoto H. A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan and Europe. Clin Exp Rheumatol. 26:1027-1033, 2008.
54. Ishii W, Ito S, Kondo Y, Tsuboi H, Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sumida T, Okoshi Y, Hasegawa Y, Kojima H, Sakashita S, Aita K, Noguchi M.: Intravascular large B-cell lymphoma with acute abdomen as a presenting symptom in a patient with systemic lupus erythematosus. J Clin Oncol. 26:1553-5, 2008.
55. Wang Y, Ito S, Chino Y, Iwanami K, Yasukochi T, Goto D, Matsumoto I, Hayashi T, Uchida K, Sumida T.: Use of Laser Microdissection in the Analysis of Renal-infiltrating T cells in MRL/lpr Mice. Mod Rheumatol 18:385-393, 2008.
56. Matsumoto I, Zhang H, Yasukochi T, Iwanami K, Tanaka Y, Inoue A, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T.: Therapeutic effects of antibodies to TNF alpha and IL-6 and CTLA-4 Ig in mice with glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis. Arthritis Res Ther (in press)
57. Ito I, Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Geoffrey Hom, Robert R. Graham, Takasaki Y, Hashimoto H, Ohashi J, Timothy W. Behrens, Sumida T, Tsuchiya N.: Replication of the Association between C8orf13-BLK Region and Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Population. Arthritis Rheum. (in press)
58. Kawasaki A, Ito I, Hikami K, Ohashi J, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Koga M, Arinami T, Graham R R, Hom G, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens T W, Sumida T and Tsuchiya N.:Role of STAT4 polymorphisms in systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study of STAT1-STAT4 region. Arthritis Res Ther (in press)
59. Tanaka-Watanabe Y, Matsumoto I, Iwanami K, Inoue A, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T.: B cell play crucial role as antigen presenting cells and collaborating with inflammatory cytokines in glucose-6-phoaphate isomerase-induced arthritis. Clin. Exp. Immunol. (in press)
60. 坪井　洋人、伊藤　聡：高齢膠原病患者の薬物療法．リウマチ科 39 (2)：178-187、2008.
61. 伊藤　聡、住田　孝之：血管炎症候群　内

科 102 (6) : 1370-1380、2008.
62. Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, Yumura W, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi M, Koyama A, Usui J, Ozaki S, Tomino Y, Hashimoto H, Yamagata K. Pathology of ANCA-related vasculitis: Proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol 12(4): 277-291, 2008.
63. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. Clin Exp Nephrol 12(5): 339-347, 2008.
64. 山縣邦弘, 臼井丈一. 難治性 Wegener におけるリツキシマブの効果. リウマチ科 40(1):53-57, 2008.
65. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性腎炎. 綜合臨床増刊号 57: 1257-1259, 2008.
66. 山縣邦弘. 4 急速進行性糸球体腎炎：管外性増殖性糸球体腎炎. 専門医のための腎臓病学第 2 版 2009 in press
67. 山縣邦弘, 臼井丈一. 4 急速進行性糸球体腎炎：抗糸球体基底膜抗体型急速進行性糸球体腎炎と Goodpasture 症候群. 専門医のための腎臓病学第 2 版 2009 in press
68. 山縣邦弘, 臼井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎：1)Goodpasture 症候群. エキスパートのための腎臓内科学 2009 in press
69. 山縣邦弘, 臼井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎：2)ANCA 関連腎炎. エキスパートのための腎臓内科学 2009 in press
70. 山縣邦弘, 臼井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎：3)MRSA 関連腎炎. エキスパートのための腎臓内科学 2009 in press
71. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性糸球体腎炎は, どういう疾患ですか？かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド 2009 in press
72. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性糸球体腎炎の食事療法と薬物療法は, どうするのですか？かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド 2009 in press
73. Ooka S, Maeda A, Ito H, Omata M, Yamada H, Ozaki S. Treatment of refractory retrobulbar granuloma with rituximab in a patient with ANCA-negative Wegener's granulomatosis: a case report. Modern Rheumatol 2009, 19:80-83.
74. Tamaki K, Nakazawa T, Mamehara A, Tsuji G, Saigo K, Kawano S, Morinobu A, Kumagai S: Successful treatment of pyoderma gangrenosum associated with myelodysplastic syndrome using high-dose intravenous immunoglobulin. Intern Med. 47(23) 2077-81 2008.
75. Wang B, Morinobu A, Horiuchi M, Liu J, Kumagai S: Butyrate inhibits functional differentiation of human monocyte-derived dendritic cells. Cell Immunol. 253(1-2)54-8 2008.
76. Hayashi N, Koshiba M, Nishimura K, Sugiyama D, Nakamura T, Morinobu S, Kawano S, Kumagai S: Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. Mod Rheumatol. 18(2)153-60 2008.
77. Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatachi S, Kageyama G, Nishimura K, Morinobu A, Kumagai S: Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. J Rheumatol. 35(1)114-9 2008.
78. 吉田雅治：ANCA 関連血管炎の最近の知見 日本アレルギー57(1)32-36, 2008.
79. 吉田雅治 他：単神経炎、下肢網状皮斑、慢性腎炎症候群にて発症し、非典型的腎組織像を呈した MPO-ANCA 関連腎炎の 1 例：腎と透析 64(5)別冊 841-849, 2008.
80. 吉田雅治：腎炎に伴う AKI：内科 102(1)21-25, 2008.
81. 吉田雅治：顕微鏡的多発血管炎の腎病変の病態と治療：リウマチ科 40(6)613-620, 2008.
82. K Henmi, M Yoshida, etal. P-Glycoprotein Functions in Peripheral-Blood CD4+ cells of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Biol. Pharm. Bull. 31(5) 873-878, 2008.
83. Bohgaki T, Atsumi T, Koike T: Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Autoimmun Rev 7 198-203, 2008.
84. Kon Y, Atsumi T, Hagiwara H, Furusaki A, Kataoka H, Horita T, Yasuda S,

Amengual O, Takao K: Thrombotic microangiopathy in patients with phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibodies and antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol. 26 129-32, 2008.

85. Oku K, Atsumi T, Amengual O, Koike T: Antiprothrombin antibody testing: detection and clinical utility. Semin Thromb Hemost. 34 335-9, 2008.
86. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M, Kameda H, Hirohata S, Kondo H, Kumagai S, Tanaka Y: Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. Rheumatology 47 1373-8, 2008.
87. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T: Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. (in press)
88. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T: Clinical Features of Haemophagocytic Syndrome in Patients with Systemic Autoimmune Diseases: Analysis of 30 Cases. Rheumatology 47 1686-91, 2008.
89. Baba T, Iwasaki S, Maruoka T, Suzuki A, Tomaru U, Ikeda H, Yoshiki T, Kasahara M, Ishizu A. Rat $CD4^+/CD8^+$ macrophages kill tumor cells through an NKG2D- and granzyme/perforin-dependent mechanism. J Immunol 180(5): 2999-3006, 2008.
90. Katano M, Okamoto K, Arito M, Kawakami Y, Kurokawa S M, Suematsu N, Shimada S, Nakamura H, Xiang Y, Masuko K, Nihioka K, Yudoh K, Kato T. : Implication of GM-CSF Induced neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pathogenesis of rheumatoid arthritis revealed by proteome analysis. : Arthritis Res & Ther : in press
91. Minako M, Yudoh K, Nakamura H, Chiba J, Okamoto K, Suematsu N, Nishioka K, Kato T, Masuko K. : Hypoxia upregulates the expression of angiopoietin-like-4 in human articular chondrocytes: Role of angiopoietin-like-4 in the expression of matrix metalloproteinases and cartilage degradation. : J Orthop Res. : 27(1):50-57: 2009.
92. Duc PA, Yudoh K, Masuko K, Kato T, Nishioka K, Nakamura H. : Development and characteristics of pannus-like soft tissue in osteoarthritic articular surface in rat osteoarthritis model. : Clin Exp Rheumatol: 26(4): 589-595: 2008.
93. Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Hattori T, Masuko K, Nakamura H, Yudoh K, Goto H, Usui M, Nishioka K, Kato T, Takeuchi M. : Proteomic surveillance of retinal autoantigens in endogenous uveitis: implication of esterase D and brain type creatine kinase as novel autoantigens. : Molecular Vision: 14: 1094-1104: 2008.
94. Fujisawa H, Ohtani-Kaneko R, Naiki M, Okada T, Masuko K, Yudoh K, Suematsu N, Okamoto K, Nishioka K, Kato T. : Involvement of Post-Translational Modification of Neuronal Plasticity-Related Proteins in Hyperalgesia Revealed by a Proteomic Analysis. : Proteomics: 8(8): 1706-1719: 2008.

2. 学会発表

1. Ozaki S. : Tocilizumab(IL-6 inhibition) in Takayasu's arteritis. Fourth International Conference on Giant Cell Arteritis & Polymyalgia Rheumatica. July 31-August 4, 2008, New York.
2. Ozaki S. :Recent advance in ANCA-associated vasculitis. 2nd International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus. 2008.5.11-13. Kyoto, Japan.
3. Tong Xiaopeng, Tanaka M., Ozaki S., Sawaki T., Kawanami T., Jin Zhe xiong, Masaki Y. and Umehara H. : Prevalence and Relevance to Discase Manifestation of Autoantibodies to RBP1-like Protein (Rbik) in rheumatoid arthritis. The Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 2008.12.1-3. Kyoto. Japan.
4. Maeda A., Okazaki T., Inoue M., Kitazono T. and Ozaki S. : Angiotensin II type 1 receptor(AT1R)inhibitor has an immunosuppressive effect on CTLs in mice. The Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 2008.12.1-3. Kyoto. Japan.
5. 尾崎承一:血管炎の診断—新規自己抗原

の探索。第 205 回日本内科学会東海地方会。2008年6月２８日。浜松。

6. 尾崎承一:わが国の血管炎エピデンス—JMAAV の成果。第５１回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
7. 加藤智啓、唐沢里江、遊道和雄、増子佳世、尾崎承一:プロテオミクス・ペプチドミクスを用いた血管炎関連自己抗体および血清ペプチドの探索。第５１回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008 年 4 月 20-23 日。札幌。
8. 唐沢里江、遊道和雄、村田三奈子、尾崎承一、西岡久寿樹、加藤智啓:プロテオミクスを用いた血管炎患者における抗血管内皮細胞抗体の対応抗原の同定。第５１回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
9. 林彩子、永渕裕子、伊藤一明、廣田浩一、吉田充輝、尾崎承一:全身性エリテマトーデス(SLE)における抗 HMGB1(High mobility group box 1)抗体の関与。第５１回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
10. 中野弘雅、山田秀裕、大岡正道、柴田朋彦、赤荻淳、尾崎承一:ミコフェノール酸モフェチルによる増殖性ループス腎炎の治療経験 (3 症例)。第５１回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008 年 4 月 20-23 日。札幌。
11. 井上誠、高桑由希子、山崎宜興、中野弘雅、柴田朋彦、山田秀裕、尾崎承一:バセドウ病に対して Propylthiouracil 投与中に、顕微鏡的多発血管炎を発症した１例。第５１回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
12. 伊東宏、柴田朋彦、小俣正美、井上誠、大岡正道、山田秀裕、尾崎承一:進行性の筋力低下を来した難治性再発性皮膚筋炎に免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) が有効であった１例。第５１回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
13. 内田貞輔、東浩平、北薗貴子、高桑由希子、大岡正道、山田秀裕、尾崎承一:免疫抑制薬抵抗性成人スティル病に対しインフリキシマブとシクロスポリンの併用療法が奏効した１例。第５１回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008 年 4 月 20-23 日。札幌。
14. 高桑由希子、大岡正道、山田秀裕、尾崎承一:難治性皮膚潰瘍に対するボセンタンの有用性の検討。第５１回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008 年 4 月 20-23 日。札幌。
15. 小俣正美、山崎宜興、岡崎貴裕、永渕裕子、山前正臣、大岡正道、柴田朋彦、中野弘雅、東浩平、大矢直子、小川仁史、高桑由希子、山田秀裕、尾崎承一:膠原病に合併した肺高血圧症に対するボセンタン２６例の使用経験。第５１回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008 年 4 月 20-23 日。札幌。
16. RPGN を合併した顕微鏡的多発血管炎患者における動脈硬化の検討　発症期と寛解期を比較して 佐田憲映，古城昭一郎，中尾一志，前島洋平，杉山斉，槇野博史 第 53 回日本透析医学会学術集会・総会 神戸 2008年6月20日～6月22日
17. 美馬亨，石川悟，青木千恵子，吉雄直子，安達康雄，今川智之，森雅亮，冨板美奈子，岩田直美，村田卓士，三好麻里，武井修治，松原謙一，横田俊平，西本憲弘. 全身型若年性特発性関節炎で低下を認めたミトコンドリア機能はトシリズマブにより回復する. 第 52 回日本リウマチ学会総会･学術集会 第 17 回国際リウマチシンポジウム　ロイトン札幌　札幌.2008.4.20-23
18. 西本憲弘,山本一彦,川合眞一,竹内勤,宮坂信之.　関節リウマチ患者に対するトシリズマブの長期投与における安全性、有効性(STREAM 試験). 第 52 回日本リウマチ学会総会･学術集会 第 17 回国際リウマチシンポジウム ロイトン札幌 札幌.2008.4.20-23
19. Mima T, Aoki C, Adachi Y, Suguno H, Lee HM, Yoshio-Hoshino N, Imagawa T, Mori M, Tomita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, Yokota S, Matsubara K, Nishimoto N. Tocilizumab Therapy lmproves Abnormal Mitochondrial Function in Patients eith Systemic Juvenile idiopathic Arthritis (sJIA). ACR2008.2008. San Francisco. 10.27
20. Nishimoto N, Suwabe T, Kakehi T, Kawata Y, Mima T, Takeuchi T, Kawai S, Yamamoto K, Miyasaka N. Relationship between serum IL-6 levels after Tocilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis(RA) patients. EULAR2008. Paris, France. 2008.6.11-14
21. Hoshi D, Yamanaka H, Tomatsu T, Kamatani N, Nakajima A, Shidara K, Hara M, Inoue E, Nishimoto N. Incidence of infections in Japanese rheumatoid

arthritis patients treated with Tocilizumab (TCZ) in clinical studies in comparison to those in an observational cohort of Japanese patients, IORRA. EULAR2008. Paris, France. 2008.6.11-14

22. Nishimoto N, Kawai S, Yamamoto K, Miyasaka N, Ito k, Kakehi T, Takeuchi T. Safety profile of Tocilizumab in Japanese patients with Rheumatoid arthritis-incidences of infections in Japanese long-term clinical studies. EULAR2008. Paris. France.2008. 6.11-14
23. Nishimoto N, Miyasaka N, Van der Heijge D, murata N, Takeuchi T, Kawai S, Hashimoto J, Yamamoto K. Three-year extension of the SAMURAI STUDY confirms Tocilizumab to prevent joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. EULAR2008. Paris. France.2008. 6.11-14
24. Lee HM, Mima T, Ishikawa S, Sugino H, Yoshio N, Aoki C, Nishimoto N,. Repressive effect of tumor necrosis factor (TNF) on interferon (IFN) signatures in peripheral blood mononuclear cell (PBMC)of systemic lupus erythematosus (SLE) patients. EULAR2008. Paris. France.2008. 6.11-14
25. 西本憲弘.寺尾公男.美馬　亨.中原英子._木信宏.筧　高裕.トシリズマブ治療中の血中 IL-6 の推移と臨床的意義.第 36 回臨床免疫学会総会.京王プラザホテル.東京. 2008.10.17-18
26. Yokota S, Imagawa T, Takako Miyamae T, Mori M, Nishimoto N, Kishimoto T. Long-term Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients with systemic Juvenile Idiopathic Arthritis(JIA) Under the Extension and Long-term. ACR2008. San Francisco, USA..2008.10.24-10.29
27. Yokota S, Imagawa T, Takako Miyamae T, Mori M, Nishimoto N, Kishimoto T. Long-term Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients with systemic Juvenile Idiopathic Arthritis(JIA) Under the Extension and Long-term. ACR2008. San Francisco, USA..2008.10.24-10.29
28. Mima T, Aok C, Adachi Y, Suguno H, Lee HM, Yoshio-Hoshino N, Imagawa T, Mori M, Tomita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, Yokota S, Matsubara K, Nishimoto N. Tocilizumab Therapy lmproves Abnormal Mitochondrial Function in Patients eith Systemic Juvenile idiopathic Arthritis (sJIA). ACR2008.2008. San Francisco. 2008.10.24-10.29
29. 美馬亨.青木千恵子.李　慧敏.今川智之.森雅亮.富板美奈子.岩田直美.村田卓士.三好麻里.相原雄幸.武井修治.横田俊平.西本憲弘. Tocilizumab therapy improves the expression of genes related to IFN_/IL-18 and TNF networks in active systemic juvenile idiopathic arthritis. 第 38 回日本免疫学会.京都国際会議場. 京都. 2008.12.1-3
30. 湯村和子: ＭＰＯ－ＡＮＣＡ陽性血管炎での治療法の方向性の提案. 国際炎症治療フォーラム「血管炎治療のための人工ポリクローナルグロブリン製剤の開発と安全性確保に関する研究」第２回班会議 2009.1.10, 東京　プログラム集
31. 湯村和子: ANCA 関連腎炎・血管炎の発症機序と病態. 高知県腎・血管炎学区術講演会　2008.9.10, 高知
32. 湯村和子: MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎の治療中に気胸・侵襲型肺アスペルギルス症を合併した１例. 血管炎治療のための人工ポリクローナルグロブリン製剤の開発と安全性確保に関する研究　平成２０年度第１回班会議　2008.6.27, 千葉　プログラム集, 2008
33. 湯村和子:活動性評価委員会. 平成２０年度 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班第１回班会議　2008.6.20, 東京　, 2008
34. 湯村和子: 難治性血管炎に対する治療戦略（オーバービュー）. 第３８回日本腎臓学会東部部会　2008.10.12, 東京
35. Kobayashi S: Outpatient diagnosis and management of vasculitis、Rheumatology Minisympsium.PB403 Queen Marry Hospital, The University of Hong Kong, June 6th ,2008
36. Kobayashi S. ANCA-associated vasculitides: results of Japan-UK study in recent 3 years and plansoin very near future . International Conference Regulation of Inflamatory Diseases-Vasculitis and Asthma -2008 in Chiba, Jan 18-19,2008, Chiba University of Medicine, Chiba.

37. 小林茂人、大型血管炎に関する問題提起、「大型血管炎をもう一度考える」、ラウンドテーブルディスカッション、第14回MPO研究会、10月25日、東邦大学医療センター大橋病院、2008年
38. 山縣邦弘. 分科会長報告：RPGN 診療指針改訂にむけて. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班平成 20 年度研究成果発表会 2009 年 1 月
39. 山縣邦弘. 腎臓病理検討委員会報告. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班平成 20 年度第二回班会議 2008 年 12 月
40. 樋渡昭, 萩原正大, 甲斐平康, 臼井丈一, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘. 高齢者 ANCA 関連血管炎に対し大量ガンマグロブリン静注療法を施行した 2 症例. 第 38 回日本腎臓学会東部学術大会 2008 年 10 月
41. 臼井丈一, 山縣邦弘. 治る腎炎, 治らない腎炎：point of no return はどこにあるか？ANCA 関連腎炎. 第 38 回日本腎臓学会西部学術大会シンポジウム 2008 年 9 月
42. 飯塚正, 荒川洋, 山縣邦弘. 血球貪食症候群を合併した ANCA 関連症候群透析患者の一例. 第 53 回日本透析医学会学術集会・総会 2008 年 6 月
43. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性糸球体腎炎の診療指針：2007 年における検討. 第 51 回日本腎臓学会学術総会シンポジウム 2008 年 5 月
44. 臼井丈一, 相田久美, 長田道夫, 山縣邦弘. MPO-ANCA 関連血管炎腎病変の評価：重松分類の問題点とその改良. 第 51 回日本腎臓学会学術総会 2008 年 5 月
45. 玉置健一郎、古形芳則、杉山大典、中澤隆、蔭山豪一、旗智さおり、西村邦宏、森信暁雄、熊谷俊一：自己免疫疾患患者においての全身細菌感染症診断「プロカルシトニンの有用性」第 52 回日本リウマチ学会 2008.4
46. 辻剛、中澤隆、林宏樹、川人豊、河野正孝、坪内康則、石野秀岳、佐野統、松井聖、橋本尚明、北野将康、東直人、吉田周造、庄田武史、竹内徹、槇野茂樹、三崎健太、河野誠司、森信暁雄、熊谷俊一：活動性増殖性ループス腎炎に対する寛解導入療法の実際－多施設共同研究による検討－ 第 52 回日本リウマチ学会 2008.4
47. 笠木伸平、森信暁雄、河野誠司、熊谷俊一：Involvement of IFN-γ Producing CD4+ PD-1 high T cells in lupus-prone NZB/W F1 mice. 第 72 回米国リウマチ学会 2008.10
48. Horiuchi M, Morinobu A, Kumagai S: Expression and function of Histone Deacetylases in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblast. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 2008.12
49. Ishizu A, Tomaru U, Murai T, Nishihira J, Yoshiki T, Ozaki S. Gene expression profiling of peripheral blood before and after treatment of patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: transcriptomics in JMAAV study. APLAR, Yokohama, 2008
50. Ishizu A, Tomaru U, Iwasaki S, Iinuma C, Baba T, Sasaki N, Kasahara M, Yoshiki T. The mechanism of vascular injury induced by T-cells autoreactive with endothelial cells. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 京都 2008
51. Tomaru U, Ishizu A, Miyatake Y, Murata S, Suzuki S, Takahashi S, Kazamaki T, Ohara J, Tanaka K, Kasahara M. Preferential expression of proteasome subunit β5t in the human thymus. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 京都 2008
52. Iwasaki S, Baba T, Masuda S, Katsumata K, Tomaru U, Kasahara M, Ishizu A. CD8+ monocytes in human peripheral blood. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 京都 2008
53. 石津明洋, 外丸詩野, 村井太一, 西平順, 吉木 敬, 尾崎承一. MPO-ANCA 関連血管炎患者末梢血のトランスクリプトーム解析. 第 97 回日本病理学会総会, 金沢 2008
54. 石津明洋, 外丸詩野, 岩崎沙理, 飯沼千景, 佐藤亜矢, 佐々木直美, 馬場智久, 笠原正典, 吉木 敬. 自己血管内皮細胞反応性ラット T 細胞の解析. 第 97 回日本病理学会総会, 金沢 2008
55. 外丸詩野, 石津明洋, 宮武由甲子, 高橋里美, 小原次郎, 村田茂穂, 田中啓二, 笠原正典. 胸腺プロテアソームの発現と T 細胞分化に関する検討. 第 97 回日本病理学会総会, 金沢 2008
56. 外丸詩野, 石津明洋, 宮武由甲子, 鈴木小百合, 風巻 拓, 村田茂穂, 田中啓二, 笠原正典. ヒト組織におけるプロテアソームサブユニットβ5t 発現に関する検討.

第97回日本病理学会総会，金沢 2008
57. 馬場智久，岩崎沙理，外丸詩野，池田仁，吉木　敬，笠原正典，向田直史，石津明洋．CD4/CD8 double positive マクロファージの発見と自然免疫系における新しいエフェクター細胞としての展開．第97回日本病理学会総会，金沢 2008
58. 岩崎沙理，馬場智久，勝俣一晃，外丸詩野，笠原正典，石津明洋．ヒト末梢血における CD8 陽性単球の解析．第 97 回日本病理学会総会，金沢 2008
59. 石津明洋，外丸詩野，飯沼千景，岩崎沙理，佐々木直美，馬場智久，笠原正典，吉木　敬．自己血管内皮細胞反応性ラット T 細胞の解析．第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会 札幌 2008
60. 石津明洋，外丸詩野，村井太一，吉木敬，尾崎承一．顕微鏡的多発血管炎患者末梢血のトランスクリプトーム解析．第54 回日本病理学会秋期特別総会，松山 2008
61. 斎藤永秀，岩崎沙理，外丸詩野，石津明洋．顕微鏡的多発血管炎の肺病変について．第13回血管病理研究会，東京 2008
62. 増子 佳世、村田三奈子、中村洋、遊道和雄、加藤智啓：関節軟骨細胞におけるプロスタグランジン(PG)E2 の作用：第52回日本リウマチ学会総会・学術集会：W31-6 (P.293)：4/20-23；2008
63. 川上雄起、松尾光祐(2、増子佳世、稲葉裕(2、遊道和雄、齋藤知行(2、加藤智啓：プロテオミクスを用いた RA 滑膜における新規シトルリン化自己抗原の解析：第52 回日本リウマチ学会総会・学術集会：P2-197：4/20-23；2008 ：(2 横浜市立大学大学院医学研究科　運動器病態学
64. 加藤智啓、唐澤里江、遊道和雄、増子佳世、尾崎承一：プロテオミクス・ペプチドミクスを用いた血管炎関連自己抗体および血清ペプチドの探索：第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会：S03-4 (P.157)：4/20-23；2008
65. 加藤智啓、増子佳世、中村洋、西岡久壽樹、遊道和雄：プロテオミクスを用いた変形性関節症関連自己抗原およびペプチドの探索：第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会：S06-3 (P.168)：4/20-23；2008
66. 岡本一起、増子佳世、末松直也、遊道和雄、礒橋文秀、加藤智啓：ポリアルギニンと融合した核内受容コアクティベーター (MTI-II) の細胞内導入と活性：第 60 回日本ビタミン学会：VITAMIN 2008 ；vol.4 ；P39：6/13-6/14：2008
67. 藤澤裕樹 2) 金子律子、内木充 2)、岡田智之、増子佳世、遊道和雄、末松直也、岡本一起、西岡久壽樹、加藤智啓：痛覚過敏モデルラットの脳における蛋白質翻訳後修飾の変化：日本プロテオーム機構第 6 回大会　ー創薬、バイオマーカー探索に向けてー：大会要旨集：P15 (S2-6)：7/29-7/30：2008：　2)：日本臓器製薬
68. 飯塚進子、広畑俊成 2)、岡本一起、増子佳世、末松直也、黒川真奈絵、松下礼子 2)、加藤智啓：プロテオミクスを用いた、ループス精神病における抗神経細胞抗体の認識エピトープの検出：日本プロテオーム機構第 6 回大会　ー創薬、バイオマーカー探索に向けてー：大会要旨集：P21 (S8-3)：7/29-7/30：2008：2) 北里大学医学部大学院医療系研究科膠原病感染内科学
69. 黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、鈴木登、加藤智啓：ベーチェット病末梢血単核球における発現蛋白の網羅的検討：日本プロテオーム機構第 6 回大会　ー創薬、バイオマーカー探索に向けてー：大会要旨集：P25 (P-13)：7/29-7/30：2008
70. 金城永幸、岡本一起、有戸光美、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、木村健二郎、加藤智啓：IgA 腎症の扁桃を用いた病因抗原のプロテオーム探索：日本プロテオーム機構第 6 回大会　ー創薬、バイオマーカー探索に向けてー：大会要旨集：P25 (P-14)：7/29-7/30：2008
71. 片野雅淑、松尾光祐、黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、加藤智啓：関節リウマチ滑膜細胞のリン酸化プロテオーム解析：日本プロテオーム機構第 6 回大会　ー創薬、バイオマーカー探索に向けてー：大会要旨集：P27 (P-24)：7/29-7/30：2008
72. Xiang Yang, Matsui T, Arito M, Suematsu N, Yudoh K, Kato T：Disease-Specific Serum Peptides In Patients With Systemic Sclerosis：HUPO2008：2008
73. Kurokawa M, Mtsuo K, Nakamura H, Masuko K, Okamoto K, Kato T：Arthriitis-Inducible Protein, Annexin VII: High Phosphorylation In Rheumatoid Arthritis：HUPO2008：2008
74. 飯塚進子、廣畑俊成、岡本一起、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、松下礼子、加藤智啓：ループス精神病における抗神経細胞抗体の対応抗原のプロテオーム解析:第6回北里疾患プロテオーム研究会：要旨集　P52　ポスター番号 21：8/31：