

2. 学会発表

国際会議

なし

国内会議

1. 横内 幸, 大原関利章, 伊原文恵, 直江史郎, 高橋 啓: 川崎病急性期におけるリンパ節の病理組織学的検討 第99回日本病理学会総会,2010/04,東京
2. 大原関利章, 横内 幸, 儘田 洋, 伊原文恵, 山田仁美, 武藤里志, 三浦典子, 大野尚仁, 佐地 勉, 長尾朋和, 鈴木和男, 定本清美, 高橋 啓: 川崎病類似マウス動脈炎モデルにおける抗TNF- α 製剤の動脈炎抑制効果の検討—その2— 第99回日本病理学会総会,2010/04,東京
3. 高橋 啓, 大原関利章, 横内 幸: 膠原病と消化管病変の病理 第6回 膠原病臨床病理研究会,2010/05,東京
4. 高橋 啓, 大原関利章, 横内 幸, 山田仁美, 直江史郎: 血管炎後遺症としての冠状動脈瘤形成成人剖検例の臨床病理学的検討 第15回血管病理研究会,2010/10,東京
5. 大原関利章, 横内 幸, 儘田 洋, 井原文恵, 山田仁美, 武藤里志, 三浦典子, 大野尚仁, 佐地 勉, 長尾朋和, 鈴木和男, 定本清美, 高橋 啓: 川崎病類似マウス系統的動脈炎モデルにおける抗TNF-a製剤の動脈炎抑制効果の組織学的検討 第51回日本脈管学会総会,2010/10,旭川
6. 大原関利章, 横内 幸, 儘田 洋, 武藤里志, 三浦典子, 大野尚仁, 佐地 勉, 鈴木和男, 定本清美, 高橋 啓: 川崎病類似マウス血管炎モデルの血管炎成立

過程におよぼす抗TNF-a療法の影響, 第30回 日本川崎病学会,2010/10,京都

7. 大原関利章, 横内 幸, 儘田 洋, 武藤里志, 三浦典子, 大野尚仁, 佐地 勉, 鈴木和男, 定本 清美, 高橋 啓: 川崎病類似マウス血管炎モデルにおける抗TNF-a療法の血管炎抑制効果, 第30回 日本川崎病学会,2010/10,京都
8. 高橋 啓, 大原関利章, 長尾朋和, 富澤一夫, 横内 幸, 山田仁美, 大野尚仁, 佐地 勉, 岡崎富男, 鈴木和男: 川崎病類似マウス血管炎モデルにおけるMizoribineの有効性 第16回MPO研究会,2011/01,仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

免疫グロブリンの評価法としてのモデルマウスの検討

—血管内皮細胞標的分子 Moesin による評価法—

研究分担者：長尾朋和 千葉大学大学院医学研究院 特任講師

研究代表者：鈴木和男 千葉大学大学院医学研究院 特任教授

研究分担者：高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院 教授

研究分担者：山本健二 国立国際医療研究センター国際臨床研究センター長

研究分担者：河内正治 国立国際医療研究センター 部長

研究要旨：人工ガンマグロブリンによる血管炎発症の治療効果を判定する目的で、2つのモデルマウス：1 急速進行性糸球体腎炎（Rapid progressive Glomerulonephritis; RPGN）を自然発症する SCG/Kj 「RPGN モデルマウス」、2. CAWS(*C. albicans* 由来の mannoprotein-1,3- β -glucan) 誘発の「冠状動脈炎モデルマウス」を開発してきた。これらのマウスの病因として重要な血管内皮細胞の傷害に関与する分子の1つを新たに明らかにし、その分子の血管炎での有用性を検討し、マウス糸球体血管内皮細胞(mGEC)に MPO-ANCA の MPO 以外の標的分子が存在することを報告した。本年度は、その分子を mGEC から単離し PMF 解析した結果、moesin と同定した(NDT, 2011 in press)。Moesin には、MPO-ANCA のリスクエピトープ部位の MPO の N 末端部分と相同な構造が含まれていた。これらマウスから得られた MPO-ANCA の標的分子 moesin が人工ガンマグロブリンによる治療評価に使えかを明らかにするには、まず、moesin 抗体価の定量的 ELISA 測定系を確立した。今後は、本法により、血管炎患者血清に存在する2つの抗体：MPO-ANCA と moesin 抗体と病態との関係を解明し、人工ガンマグロブリンによる血管炎発症の治療効果の判定マーカーとして有用性を検討する。

A. 研究目的

血管炎の発症の要因には、活性化した好中球が関与していると推定され、好中球抗体 MPO-ANCA の抗原である Myeloperoxidase (MPO)、補体やその他の活性化分子が好中球を活性することで深く関与している。また、好中球の活性化に伴って好中球表面に表出する MPO に加え CD69 のかわりも重要であることを示し、加えて、MPO 抗体が直接血管炎誘導初期の血管内皮細胞傷害度に関わることを示してきた。我々は、これまでで、*C. albicans* 由来

mannoprotein-1,3- β -glucan (CAWS) によって誘導される冠状動脈炎モデル（川崎病様）マウスの IL-1 β 、IL-6、IL-12p70、IL-17、IL-23 などの炎症性サイトカインを中心に Bio-Plex により網羅的に定量・解析し、人工ガンマグロブリンによる治療の評価系を検討してきた。

本年度は、人工ガンマグロブリンによる血管炎発症の治療効果を判定することを目的として、MPO-ANCA の血管内皮細胞上の標的分子を mGEC から単離し PMF 解析した。その分子は、moesin であることが判明し、

MPO-ANCA のリスクエピトープ部位の MPO の N 末端部分と相同な構造が含まれていた。これらマウスから得られた MPO-ANCA の標的分子 moesin が MPO-ANCA 人工ガンマグロブリンによる治療評価に使えかを明らかにするために、moesin 抗体価の定量の ELISA 測定系を確立した。これらの結果から人工ガンマグロブリンによる血管炎発症の治療効果の判定マーカーとして有用性として新しい知見を提供する。

B. 研究方法

1) マウス

マウス: SCG/Kjマウス(日本化薬、雌) initial phase群: 6~7週齢、active phase群: 14~15週齢、また薬剤投与群: 8~10週齢、Control 用マウス: C57BL/6 (日本クレア、雌9~10週齢)をSPF環境下にて千葉大学医学部動物室で飼育・投与実験に使用した。マウスの飼育・処置は、千葉大学および国立感染症研究所の動物実験ガイドラインに基づいて行った。

2) 尿検査

ウロペーパー(栄研化学)を用いて尿蛋白、尿潜血(ヘモグロビン・赤血球)、白血球を測定した。

3) 血清採取

血清採取: ネブタールで安楽殺したマウスから心採血し、30分間室温で静置し、5000 rpm、4°Cで15分間遠心後、上清を回収した。

4) MPO-ANCA 標的分子 Moesin の同定

ウェスタンブロット法及びPMF解析により確定した。

5) Moesin 抗体の ELISA 法の確立

ELISA法を用いて抗 moesin 抗体価の測定系を検討した。コンビナント moesin を 2 µg/ml を 96 穴プレートにコートし、血清を 50 倍希釈し、二次

抗体として AP 標識抗ヒト IgG (3,000 倍希釈) と反応させ、AP 基質緩衝液の反応を 405 nm (ref-650 nm) の吸光度により測定した。

5) サイトカイン・ケモカインの測定

各投与実験で得られたマウスの血清中のサイトカイン・ケモカインを、Bio-Plex™ Suspension Array System (BIO-RAD) を使用し、網羅的に解析した。

6) 好中球、単球、リンパ球と moesin 抗体の反応の FACS 解析

FACS buffer に懸濁し、血球計算盤にて細胞数を 2.0×10^6 cells/100 µl に調整し FACS buffer に懸濁した。

(倫理面への配慮)

動物実験にあたっては、千葉大学動物委員会および国立感染症研究所実験動物計画委員会の承認を得て、動物愛護の指針にもとづいて行った。患者および健常者血清の使用については、千葉大学倫理委員会にて承認を得て実施した。

C. 研究結果

1) MPO 抗体が反応する mGEC 分子を moesin と同定

我々の研究によって、抗 MPO 抗体が糸球体血管内皮細胞上の MPO 以外の分子と交差反応性を有する可能性が示唆された。Western blotting 法により、mGEC の分子が抗 MPO 抗体と反応することを確認した(図1)。

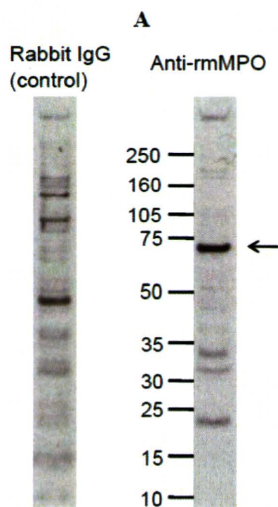


図1. Western blotting 法による mGEC 上の分子の確認。

mGEC ライゼートのウエスタンブロットで分子を確認(図2)し、そのスポットを PMF 解析した。その結果、moesin であることが明らかになった。

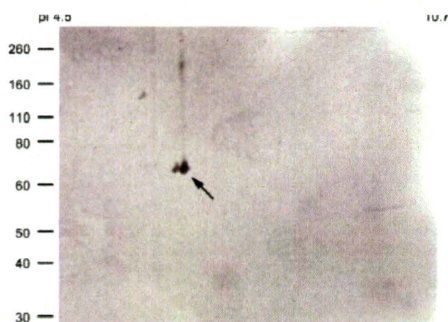


図2. mGEC ライゼートの2次元ウエスタンブロットによるスポット。

一方、mGEC に抗 moesin 抗体を反応させると、ICAM-1 の発現が有意に上昇していることも確認され、mGEC 中の抗 MPO 抗体標的分子が、moesin であることが明らかになった。

2) ELISA による Anti-moesin 抗体測定法の確立

抗 moesin 抗体測定時における O.D. = 0.01 を 1 Unit/ml と定義し、測定した全ての血清を Units/ml に換算した (Figure 4.2-1c)。また、抗 moesin 抗体陽性・陰性の判断は、健康人血清抗 moesin 抗体価(Units/ml)の平均値+2SD を基準値 (54.2 Units/ml) とし、基準値以上を陽性、基準値未満を陰性とした。

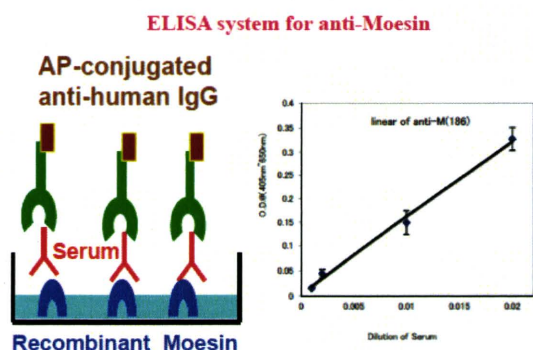


図3. ELISA による-moesin 抗体測定法

3) 好中球、単球、リンパ球と moesin 抗体の反応の FACS 解析

ヒト健康者の白血球画分を、好中球、単球、リンパ球に分け、FACS buffer に懸濁し、 2.0×10^6 cells/100 μ l に調整し FACS buffer に懸濁し、解析した (図4)。

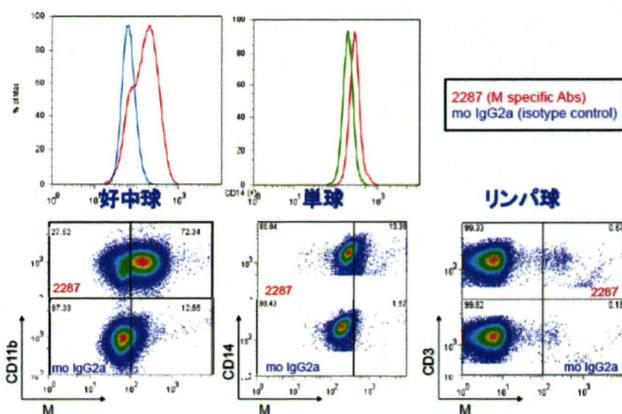


図4. FACS による好中球、単球、リンパ球と moesin 抗体との反応解析

D. 考察

MPO-ANCA 関連血管炎は、血清中の自己抗体である MPO-ANCA が陽性であり、病理組織学的に半月体形成腎炎を呈することを特徴とする。MPO-ANCA は、臨床診断マーカーとして用いられているが、その力価と病態が相関しない場合もあり、新規診断法の開発を含め傷害誘導メカニズムの解明が急務とされている。本研究で、はじめて、抗 MPO 抗体がマウス糸球体血管内皮細胞の moesin と反応し、そのモデルマウスで示された結果と同様、MPO-ANCA が moesin と交差反応性を示すか明らかになった。

moesin は、ezrin、radixin を含む ERM タンパクファミリーのひとつとして認知されている。ERM タンパクは、細胞質と細胞骨格のアクチンフィラメントを交差結合させる機能を有し、さらに細胞骨格 ICAM-1、VCAM-1、CD44 のような膜タンパクを架橋することで細胞の形態、移動、接着、シグナル誘導に関与するタンパクである。最近の臨床例として関節リウマチ患者、再生不良性貧血患者に抗 moesin 自己抗体を保持する例が報告されている。また moesin は、LPS 受容体である CD14 と結合し、潜在的な LPS 受容体としてシグナル伝達に関わっていることが、報告されている²⁴⁾。さらに、ヒト B 細胞において放出されるエクソソームに、moesin が含まれていることが報告されており、抗体産生に関与している可能性も窺われる。

また、本研究にて、抗 moesin 抗体価の測定系を確立した。本抗 moesin 抗体が PMN、単球と反応が明らかになった。これらのことから、抗 moesin 抗体価が MPO-ANCA 関連血管炎の新しい診断マーカーとしての有用性が示唆された。これらの結果から moesin 抗体による人工ガンマグロブリン治療の評価系として利用できることが示された。

E. 結論

MPO-ANCA 関連血管炎は、臨床診断マーカーとして用いられているが、その力価と病態が相関しない場合もあり、新規診断法の開発を含め傷害誘導メカニズムの解明が急がれていた。これまで、我々は、マウス糸球体血管内皮細胞に MPO-ANCA の標的分子として MPO 以外の分子が存在することが報告してきたが (NDT, 2007)。本研究での PMF 解析により moesin と同定した。この部分は、MPO-ANCA のリスクエピトープ部位が含まれていた。

次いで、moesin 抗体価の定量の ELISA 測定系を確立した。今後は、本法により、血管炎患者血清に存在する 2 つの抗体：MPO-ANCA と moesin 抗体と病態との関係を解明し、人工ガンマグロブリンによる血管炎発症の治療効果の判定マーカーとして有用性を検討する。

これは、マウスでの基礎研究の成果が臨床研究に生かされることを意味している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T. Nagao, K. Suzuki, K. Utsunomiya, M. Matsumura, K. Saiga, P-C. Wang, H. Minamitani, Y. Aratani, T. Nakayama, K. Suzuki. Direct activation of glomerular endothelial cells by anti-moesin activity of anti-myeloperoxidase antibody. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011; in press.
- 2) T. Aoyagi, N. Yamamoto, M. Hatta, D. Tanno, A. Miyazato, K. Ishii, K. Suzuki, T. Nakayama, M. Taniguchi, H. Kunishima, Y. Hirakata, M. Kaku, K. Kawakami.

- Activation of pulmonary invariant NKT cells lead to exacerbation of acute lung injury caused by lipopolysaccharide through local production of IFN- γ and TNF- α by Gr-1+ monocytes. *International Immunol.* in press, 2010.
- 3) S. Kobayashi, S. Fujimoto, K. Takahashi, K. Suzuki. [Review] ANCA-associated vasculitis, large vessel vasculitis and Kawasaki disease in Japan. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33:442-455
 - 4) Tomizawa K, Nagao T, Kusunoki R, Saiga K, Oshima M, Kobayashi K, Nakayama T, Tanokura M, Suzuki K. Reduction of MPO-ANCA epitopes in SCG/Kj mice by 15-Deoxyspergualin treatment restricted by IgG2b associated with crescentic glomerulonephritis *Rheumatology (Oxford)*. 2010; Jul;49:1245-56.
 - 5) K. Takahashi, T. Oharaseki, N. Nagai-Miura, N. Ohno, A. Ishida-Okawara, H. Yamada, Y. Kaneshiro, S. Naoe, K. Suzuki. Administration of human immunoglobulin inhibited development of vasculitis in a murine model of vasculitis induced with CAWS, *Candida albicans* water soluble fraction. *Modern Reumatol.* 2010; 20:160-167
 - 6) Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, Brogan P, Calabrese L, Cid MC, Cohen-Tervaert JW, Flores-Suarez LF, Fujimoto S, de Groot K, Guillevin L, Hatemi G, Hauser T, Jayne D, Jennette C, Kallenberg CG, Kobayashi S, Little MA, Mahr A, McLaren J, Merkel PA, Ozen S, Puechal X, Rasmussen N, Salama A, Salvarani C, Savage C, Scott DG, Segelmark M, Specks U, Sunderkötter C, Suzuki K, Tesar V, Wiik A, Yazici H, Luqmani R: EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 69(10):1744-50, 2010
 - 7) Suzuki Y, Takeda Y, Sato D, Kanaguchi Y, Tanaka Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Ozaki S, Horikoshi S, Tomino Y. Clinicoepidemiological manifestations of RPGN and ANCA-associated vasculitides: an 11-year retrospective hospital-based study in Japan. *Mod Rheumatol.* 20:54-62,2010.
 - 8) 鈴木和男、長尾朋和 ANCA 関連血管炎—臓器別にみた最近の話題 7. 血管炎について最近の話題—基礎研究の立場から 「医学のあゆみ」医歯薬出版(株) 2011年3月号 236巻8号 2011年2月19日、791-798
2. 学会発表
- 国内学会
- 1) 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男 EULAR/ACR による新しい血管炎の分類基準・診断基準作成について 第99回日本病理学会総会、2010年4月27-29日、東京
 - 2) 大原関利章、横内 幸、儘田 洋、伊原文恵、山田仁美、武藤里志、三浦典子、大野尚仁、佐地 勉、長尾朋和、鈴木和男、定本清美、高橋 啓 川崎病類似マウス動脈炎モデルにおける抗 TNF- α 製剤の動脈炎抑制効果の検討 その2- 第99回日本病理学会総会、2010年4月27-29日、東京
 - 3) 感染症誘発の肺障害にかかわるサイトカイン・ケモカインの網羅的解析 感染研・村

- 山セミナー2010年5月24日、東京
- 4) 長尾朋和、鈴木浩也、王 碧昭、荒谷康昭、菅又龍一、中山俊憲、鈴木和男 MPO-ANCA 関連血管炎モデルにおける LPS の役割 第 21 回日本生体防御学会、2010年7月21-23日、仙台
 - 5) 小浦美奈子、島 かおる、中村和臣、野口洋子、鈴木 治、鈴木和男、亀岡洋祐、松田潤一郎 急速進行性糸球体腎炎モデル SCG/ThpNkc マウスの繁殖及び腎炎の発症状況について 第 44 回日本実験動物技術者協会総会、2010年9月3-4日、旭川
 - 6) 鈴木 和男 ワークショップ：血管炎発症のメカニズム：ANCA と好中球ライソゾーム酵素 MPO の関与 第 40 回腎臓東部学術大会、2010年9月24-25日、宇都宮
 - 7) 鈴木和男 プライマリーケア医が血管炎を見つける！第2回 血管炎の国際情報普及フォーラム 2010年10月7日、広島
 - 8) 高橋 啓、大原関利章、長尾朋和、富澤一夫、横内 幸、山田仁美、大野尚仁、佐地勉、岡崎富男、鈴木和男 川崎病類似マウス血管炎誘発モデルにおける Mizoribin の有効性についての検討 第 30 回日本川崎病学会、2010年10月10-11日、京都
 - 9) 大原関利章、横内 幸、儘田 洋、武藤里志、三浦典子、大野尚仁、佐地 勉、鈴木和男、定本清美、高橋 啓 川崎病類似マウス血管炎モデルにおける抗 TNF- α 療法の血管炎抑制効果 第 30 回日本川崎病学会、2010年10月10-11日、京都
 - 10) 鈴木 和男 ミニレクチャー I 「ベトナムにおける川崎病」 第 16 回 MPO 研究会、2011年1月28-29日、仙台
 - 11) 村上央、三浦典子、安達禎之、石橋健一、塙晴雄、相澤義房、鈴木和男、大野尚仁、GM-CSF 遺伝子導入マウスの CAWS 急性致死毒性 第 16 回 MPO 研究会、2011年1月28-29日、仙台
 - 12) 高橋 啓、大原関利章、長尾朋和、富澤一夫、横内 幸、山田仁美、大野尚仁、佐地 勉、岡崎富男、鈴木和男 川崎病類似マウス血管炎モデルにおける Mizoribin の有効性 第 16 回 MPO 研究会、2011年1月28-29日、仙台
 - 13) 鈴木浩也、長尾朋和、板橋美津世、菅又龍一、山崎祐自、湯村和子、月田早智子、王碧昭、中山俊憲、鈴木和男 MPO-ANCA 関連血管炎における新しい自己抗体(抗 M 抗体)の関与と機能解析 第 16 回 MPO 研究会、2011年1月28-29日、仙台
 - 14) 亀岡洋祐、小浦美奈子、内田敬子、竹内喜久子、松田潤一郎、長尾朋和、宇野賀津子、大野尚仁、鈴木和男 ヒト monovalent-hScFv の評価検討 第 16 回 MPO 研究会、2011年1月28-29日、仙台
 - 15) Tomokazu Nagao, Koya Suzuki, Kentaro Utsunomiya, Mimiko Matsumura, Kan Saiga, Pi-Chao Wang, Haruyuki Minamitani, Yasuaki Aratani, Toshinori Nakayama, Kazuo Suzuki. Direct activation of glomerular endothelial cells by anti-moesin activity of antimyeloperoxidase antibody. 第 16 回 MPO 研究会、2011年1月28-29日、仙台
 - 16) 宇野賀津子、武曾恵理、猪原登志子、鈴木和男 ヒトのサイトカイン産生能と疾患特性、個人特性の検討 第 16 回 MPO 研究会、2011年1月28-29日、仙台
 - 17) 小野孝彦、呉 俊模、鈴木和男、野垣文昭 腎生検にて好中球浸潤性の毛細血管炎の像を認めたリウマチ性多発筋痛症の 1 例

第 16 回 MPO 研究会、2011 年 1 月 28-29 日、仙台

- 18) 荒谷康昭、竹内一博、鈴木和男 ミエロペルオキシダーゼ欠損マウスのザイモザン誘発性肺炎の重篤化機構の解析 第 16 回 MPO 研究会、2011 年 1 月 28-29 日、仙台

国際会議

- 1) Suzuki K, Kobayashi S, Fujimoto S, Hirahashi J. Discussion in DCVAS. EUVAS Meeting, June 13-17, Parma, Italy.
- 2) Hidenori Yasuda, Nobuaki Yoshizawa, Masaaki Matsumoto, Shoji Kawachi, Kazuo Suzuki. Transmission of Pandemic H1N1 Influenza in Japan in 2009: Simulated Measures and Post-Analysis. Applied Mathematics International Conference 2010 (AMIC2010) & The 6th EASIAM Conference June 22-24, 2010, PNB Darby Park, Malaysia
- 3) Reina Kusunoki, Tomokazu Nagao, Chiaki Iwamura, Shigeto Kobayashi, Wako Yumura, Toshinori Nakayama, Kazuo Suzuki. Treatments for MPO-ANCA-associated vasculitis in SCG/Kj mouse. August 23-27, 2010, 14th International Congress of Immunology, Kobe
- 4) Tomokazu Nagao, Kohya Suzuki, Yasuaki Aratani, Pi-Chao Wang, Toshinori Nakayama, Kazuo Suzuki. Murine crescentic glomerulonephritis model using anti-MPO and anti-LAMP2 antibodies. August 23-27, 2010, 14th International Congress of Immunology,

Kobe

- 5) Kohya Suzuki, Tomokazu Nagao, Yasuaki Aratani, Pi-Chao Wang, Toshinori Nakayama, Kazuo Suzuki. Mechanism of neutrophil extracellular traps formation by anti-myeloperoxidase antibodies. August 23-27, 2010, 14th International Congress of Immunology, Kobe
- 6) Ayako Mabuchi, Toshiyuki Ishiwata, Yuriko Tanaka, Terutaka Kakiuchi, Kazuo Suzuki, Antony M Wheatley. Role of F4/80+Mac-1high cells in Con A induced hepatitis. August 23-27, 2010, 14th International Congress of Immunology, Kobe
- 7) R. Sugamata, K. Suzuki. Discussion in infectious diseases and vasculitis. VCRC meeting in Boston University Medical School, December 22, 2010, Boston, USA.
- 8) R. Sugamata, K. Suzuki. Discussion in infectious diseases and vasculitis. VCRC meeting in Boston University Medical School, December 22, 2010, Boston, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
申請中：新規血管炎の検査方法および検査用試薬
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

自己免疫性心筋炎の病態解析と IL-1 受容体-Ig ヘテロダイマーの IL-1 抑制作用 の検討

研究分担者 相澤義房 新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授
(研究協力者 小玉 誠 新潟大学大学院医歯学総合研究科 准教授)
(研究協力者 埴 晴雄 新潟大学大学院医歯学総合研究科 講師)

(本文 10. 51 pt.)

研究要旨： 人工グロブリンによる効果が期待できる対症疾患の一つに、臓器に特異的に発症する自己免疫疾患がある。これまでに我々はその一つのモデルである実験的自己免疫性心筋炎 (EAM) の発症機序を詳細に検討してきた。EAM の発症には、炎症部位に存在する様々な細胞が互いにクロストークして病変を形成する。またその周りに存在する細胞外基質も病態形成に深く関わっていると考えられる。さらにこの時に様々なサイトカインが重要であるが、IL-1 は炎症を引き起こす上で最も大きな役割を演じる炎症性サイトカインの一つであることが知られている。今回これらを明らかにするために、In vivo で細胞間のクロストークを調べる新しい方法の確立、細胞外基質の動態、さらに新しい IL-1 阻害薬の検討を行った。その結果、以下の点が明らかとなった。1) 多検体から mRNA を測定し、その相関関係を解析することによって、病変に存在する細胞間のクロストークを推測できる可能性があること、2) 細胞外基質に関連する蛋白は発現時期が様々で、炎症性サイトカインによって誘導されるものがいくつかあり、細胞外基質の分解に密接に関係する Secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI) の遺伝子治療は EAM を有意に改善させうること、3) IL-1 受容体-Ig ヘテロダイマーは、既存の IL-1 阻害薬よりも強力な IL-1 阻害薬になりうること、である。

A. 研究目的

実験的自己免疫性心筋炎 (EAM) は臓器特異的自己免疫疾患モデルである。臓器特異的自己免疫疾患には、様々な難治性疾患があるが、人工グロブリンによる治療が期待できる可能性がある。EAM には、炎症細胞、心筋細胞、線維芽細胞、平滑筋細胞、内皮細胞など様々な細胞がクロストークし、病変を形成する。また病変は細胞だけでなく、多くの細胞外基質を含み、これらが細胞に

様々な影響を与えることが推測される。さらに、この時様々なサイトカインが重要な役割を演じるが、IL-1 は炎症を引き起こす上で最も大きな役割を演じるサイトカインの一つと推測される。今回我々は、それらについてそれぞれ検討してみた。

B. 研究方法

1) 心筋炎心臓局所細胞のクロストークに対する新たな検討方法の確立

EAM の心臓から得られた多数のサンプルの mRNA を測定し、その相関関係を解析して心臓培養細胞を用いた刺激実験と比較検討した。

2) EAM の細胞外基質関連蛋白の遺伝子発現の検討

様々な細胞外基質およびその関連蛋白の遺伝子発現の時間経過、心臓培養細胞の IL-1 刺激によるそれらの発現誘導の検討、細胞外基質の分解に影響を及ぼす作用も有する Secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI) のハイドロダイナミクス法による plasmid DNA の EAM に対する遺伝子治療の検討を行った。

3) IL-1 受容体-Ig ヘテロダイマーの IL-1 抑制作用の検討

ヒトおよびラットの IL-1 受容体-Ig ヘテロダイマーリコンビナント蛋白を Cos7 細胞に遺伝子導入して作成し、同様に作成した他の IL-1 阻害薬である IL-1 受容体アンタゴニスト (IL-1RA)、IL-1 受容体 Acp-IL1 受容体 type I-Ig homodimers (IL-1R inline trap) と比較検討した。

C. 研究結果

1) クロストークに対する新たな検討方法

多数のサンプルで、2 種類の mRNA の量を定量的 RT-PCR で測定し、両者が良好な相関関係を示す遺伝子は、いずれかが他方の誘導因子である場合があった。ただし、発現細胞が共通の場合には注意を要し、慎重に解釈する必要がある。

2) 細胞外基質関連蛋白

細胞外基質であるコラーゲン、フィブロネクチンの発現は心筋炎極期、回復期に増加し、オステオポンチンは心筋炎の目立た

ない時期から急激に上昇し、急性期に著しく増加した。細胞外基質を分解する多くの MMP の発現は心筋炎発症初期から増加し、中には回復期まで上昇していたものもあった。その阻害作用を持つ TIMP-1 は発症により増加したが、TIMP-3 はむしろ発症により低下した。MMP の一部やその増強作用を有する Lcn/NGAL は、IL-1 によって発現が誘導された。細胞外基質の分解を促進させる Neutrophil elastase を阻害する作用を有する SLPI の遺伝子治療によって、EAM は有意に改善が認められた。

3) IL-1 受容体-Ig ヘテロダイマーの IL-1 抑制作用

ヒトおよびラットの IL-1 受容体-Ig ヘテロダイマーリコンビナント蛋白は IL-1RA や IL-1R inline trap に比し、強力に IL-1 α 、IL-1 β を阻害した。

D. 考案

臓器の炎症部位に存在する様々な細胞は、互いにクロストークして病変を形成する。この機序を明らかにすることは、病態形成機序の理解や新しい治療にもつながる可能性がある。しかし、今までに *in vivo* のサンプルからこれを解析する時に、簡便で有用な方法はあまりなかった。今回検討した、多数のサンプルで 2 種類の mRNA の量を定量的 RT-PCR で測定し相関関係を分析する方法は非常に簡便であり、誘導因子を同定する際に specificity は低いものの sensitivity は高く、スクリーニング検査に活用することは有用ではないかと思われた。また、直接の誘導因子を同定できなくとも相関を見ることによって、その両者の間に何らかの経路を介したオートクライン、

パラクラインによる関係が推測できる可能性があると思われ、今後有用な方法になるのではないかと考えられた。

また今回細胞外基質に関連した蛋白について検討したが、病期によって発現のしかたが異なり、さらに炎症性サイトカインによって誘導されるものや逆に減弱するものもあった。細胞外基質は細胞の支持だけでなく細胞に様々な影響を及ぼすことが知られている。またその分解を制御するSLPIの遺伝子治療がEAMを改善させたことは、細胞外基質に関連する蛋白の重要性を示唆していると思われる。各々をさらに検討することによって、病態形成機序の理解がさらに深まるものと考えられる。

炎症におけるサイトカインの重要性は言うまでもないが、IL-1はその中でも中心的な役割を演じているものの一つである。今回、IL-1受容体-Igヘテロダイマーリコンビナント蛋白は、既に実用化されているIL-1阻害薬に比し、強力な阻害作用を有していた。これを実用化することによってヒトの炎症疾患に対する治療薬となりうる可能性が示唆された。

E. 結論

EAMの病変形成における細胞間クロストークおよび細胞外基質について検討し、さらに新しいIL-1阻害薬の可能性を検討した。それらを検討することにより、人工グロブリンの効果が期待しうる臓器特異的自己免疫疾患の詳細な機序が明らかになってくると思われ、またIL-1受容体-Igヘテロダイマーは新たなIL-1阻害薬になりうる可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hanawa H, Ota Y, Ding L, Chang H, Yoshida K, Otaki K, Hao K, Kasahara S, Kodama M, Nakazawa M and Aizawa Y: IL-1 Receptor Accessory Protein-Ig/IL-1 Receptor Type II-Ig Heterodimer Inhibits IL-1 Response More Strongly than Other IL-1 Blocking Biopharmaceutical Agents. J Clin Immunol in press.

2. 学会発表

国際会議

1. H. Hanawa T. Yoshida, R. Watanabe, K. Hao, L. Ding, M. Kodama, Y. Aizawa. Autoimmune myocarditis and its mechanism ISHR 2010 2010/5/13-16 Kyoto Japan

国内会議

1. 羽尾和久、塙 晴雄、丁 立民、鳥羽 健、渡辺律雄、吉田 剛、小玉 誠、相澤義房 Free Heme strongly induces pro-inflammatory proteins in cultured cells derived from normal rat hearts 第74回日本循環器学会総会 2010年3月5-7日 京都
2. 塙 晴雄、羽尾和久、吉田香織、小玉 誠、相澤義房 心筋炎により心臓内鉄関連蛋白の遺伝子発現は著明に亢進する 第34回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会 2010年9月11-12日 東京
3. 塙 晴雄、羽尾和久、小玉 誠、相澤義房 Cytokine induced gene expression in cardiomyocytes can be identified by quantitative RT-PCR analysis in multiple sample from myocarditis hearts 第14回日本心不全学会学術集会 2010年10月7-9日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし

カンジダ死菌誘発性肺炎における食細胞機能異常の影響

分担研究者： 荒谷康昭 横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科・教授

研究要旨：

炎症誘発における食細胞由来活性酸素の影響を個体レベルで知るために、ミエロペルオキシダーゼ (MPO) あるいは食細胞 NADPH オキシダーゼ (gp91^{phox}) の各ノックアウトマウス (MPO-KO マウス、CGD マウス) における、カンジダ死菌による誘発性肺炎の病態を解析した。MPO-KO マウスにカンジダ死菌を経鼻投与すると、野生型マウスよりも重篤な肺炎を発症した。投与4日目の肺から肺胞洗浄によって回収された全白血球数は、MPO-KO マウスの方が野生型マウスよりもおよそ6倍多く、そのほとんどが好中球 (Gr-1 陽性細胞) であった。また、CGD マウスにカンジダ死菌を投与しても MPO-KO マウスと同様に重篤な肺炎を発症し、投与4日目の肺からは MPO-KO マウスと同程度の好中球が回収された。

A. 研究目的

炎症誘発における食細胞由来の活性酸素の関わりを知ることを目的とした。MPO は主に好中球に存在し、過酸化水素と塩化物イオンから次亜塩素酸を生成する反応を触媒する。一方、食細胞 NADPH-オキシダーゼは好中球と単球に存在し、病原体感染時に活性化して、酸素からスーパーオキシドを産生する反応を触媒する。この酵素複合体のうちの gp91^{phox} を欠くノックアウトマウス (CGD マウス) や MPO-KO マウスにカンジダ菌を肺感染させると、野生型マウスよりも重篤な肺炎を誘発して早期に死亡することを以前に報告している。感染した菌を殺菌できないことがその理由であると考えられる。本

研究では、同じカンジダ菌株の死菌を用いて肺炎を誘発させ、菌体成分誘発性炎症における食細胞由来活性酸素の影響を探った。

B. 研究方法

野生型 C57BL/6 マウス、MPO-KO マウス、および CGD マウスは、9-12 週令を使用した。カンジダ死菌は、本研究班員である東京薬科大学 大野尚仁教授および三浦典子講師より分与を受けた。この菌体を LPS フリーの PBS に懸濁し、各マウスに麻酔下で経鼻的に肺に投与した。投与後 6 日目の肺の解剖像を観察するとともに、その組織切片をヘマトキシリン/エオジン染色して、肺の炎症像を組織学的に解析した。ま

た、気管支および肺胞中に集積した炎症細胞を肺胞洗浄によって回収し、その細胞数を計測した。さらに、好中球、マクロファージ、ヘルパーT細胞、および細胞傷害性T細胞各表面抗原の抗体を用いたフローサイトメリーにより、回収した細胞の細胞種を同定するとともに、各々の細胞数を算出した。

(倫理面への配慮)

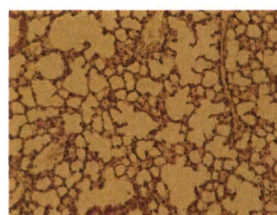
動物実験にあたっては、「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」等を遵守し、公立大学法人横浜市立大学動物実験指針、同八景キャンパス動物実験指針、ならびに同木原生物学研究所動物実験指針に準じた。必要最小限のマウスを使用することに努め、やむを得ず安楽死させる際には頸椎脱臼法を採用した。ノックアウトマウスは、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に準じて、組換え体として飼育した。

C. 研究結果

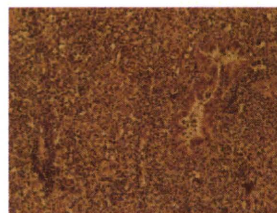
野性型、MPO-KOマウス、およびCGDマウスに死菌を経鼻投与し、6日目の肺組織切片H&E染色像を検鏡したところ、野性型マウスは、ごく軽度の肺炎が生じていなかったのに対して、MPO-KOマウスとCGDマウスでは重度の炎症像が観察された(図1)。MPO-KOマウスとCGDマウスの炎症の重篤度に顕著な差は認められなかった。

投与後6日目の野生型マウス肺から肺胞洗浄によって回収された細胞数は、およそおよそ100万個であったのに対し、

Wild type



MPO-KO



CGD

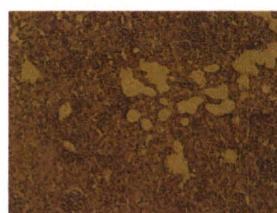


図1. カンジダ死菌投与後6日目の肺のH&E染色像

MPO-KOマウスとCGDマウスの肺からは、それぞれ8倍量と5倍量の細胞が回収された(図2)。回収された細胞種を同定したところ、ザイモザンを投与していない対照群では、いずれのマウスも回収された細胞のおよそ9割が常在性マクロファージであったのに対し(結果未提示)、カンジダ死菌投与4日目では、MPO-KOマウスもCGDマウスも7割あるいはそれ以上が好中球であることが判明した。マクロファージ数はカンジダ死菌非投与時とほとんど変化はなく、ヘルパーT細胞(CD4⁺)および細胞傷害性T細胞(CD8⁺)の集積は、投与後4日間の実験期間ではほとんど認められなかった(図2)。

このようにMPO-KOマウスもCGDマウスも野性型マウスに比べて重篤な炎症を

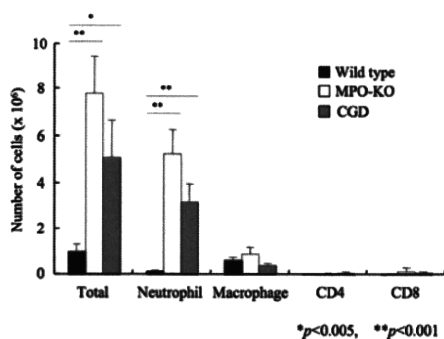


図2 カンジダ死菌投与 4 日目のマウスから肺胞洗浄によって回収された細胞腫

引き起こす。さらに、少なくともカンジダ死菌投与 4 日目においては、MPO-KO マウスの方が CGD マウスよりも僅かながら炎症の進行度が早いようにも伺える。ところが、CGD マウスは 10 日目頃から徐々に死亡し始めるという興味深い現象も得られている。このように、好中球からの活性酸素異常は、単に殺菌能の低下による炎症の誘発を導くだけでなく、菌体成分による炎症の誘発も助長することが示された。

D. 考察

CGD 患者は易感染を起こす。また、MPO-KO マウスや CGD マウスも殺菌力が極度に低下しているために、カンジダ菌感染によって重篤な肺炎が生じてしまうことも、以前に明らかにしている。ところが、カンジダの死菌でも、MPO-KO マウスや CGD マウスの方が野性型マウスに比べて肺炎が重篤となるという興味深い結果が得られ、食細胞からの活性酸素産生異常は、炎症を助長することが分かった。また、この炎症の少なくとも初期段階は好中球

性であり、リンパ球系細胞はこの炎症にほとんど関与していないことも明らかになった。好中球や単球などが組織に浸潤する際には、種々のサイトカインやケモカインが関与している。我々は、MPO-KO マウスがザイモザンで誘発される肺炎も重篤化することをすでに示しており、MPO-KO マウスからの MIP-2 の過剰産生が肺炎重篤化の一因であると考えている。カンジダ死菌誘発性肺炎も同様のメカニズムで重篤化するのかどうか今後解析し、炎症疾患の発症機序の解明の一助を得ることに努める。

E. 結論

食細胞からの活性酸素産生を欠如する食細胞機能異常マウスは、生きたカンジダ菌が感染した時だけでなく、死菌に暴露しても重篤な肺炎を発症することが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

国際会議

- 1) Nagao, T., Suzuki, K., Aratani, Y., Wang, P., Nakayama, T., and Suzuki, K: Murine crescentic glomerulonephritis model using anti-MPO and anti-LAMP2 antibodies. 14th International Congress of Immunology. August 22, 2010, Kobe, Japan

国内会議

- 1) 竹内一博、荒谷康昭:ミエロペルオキシダーゼ欠損によるザイモザン誘発性肺炎の重篤化機構の解析。第21回 日本生体防御学会学術総会 2010年7月22日(仙台)
- 2) 長尾朋和、鈴木浩也、王 碧昭、荒谷康昭、菅又龍一、中山俊憲、鈴木和男:MPO-ANCA 関連血管炎モデルにおけるLPSの役割。第21回 日本生体防御学会学術総会 2010年7月22日(仙台)
- 3) 菅又龍一、長尾朋和、土橋英紀、山本紀一、富澤一夫、中島典子、佐藤由子、荒谷康昭、大島正道、佐多徹太郎、小林和夫、河内正治、中山俊憲、鈴木和男:インフルエンザによる劇症呼吸障害の発症メカニズムの解明。第21回 日本生体防御学会学術総会 2010年7月22日(仙台)
- 4) 荒谷康昭、竹内一博、鈴木和男:ミエロペルオキシダーゼ欠損マウスのザイモザン誘発性肺炎の重篤化機構の解析。第16回 MPO 研究会 2011年1月28日(仙台)
- 5) 菅又龍一、土橋英紀、長尾朋和、山本紀一、富澤一夫、中島典子、佐藤由子、荒谷康昭、戸高玲子、山崎祐自、月田早智子、大島正道、佐多徹太郎、小林和夫、河内正治、中山俊憲、鈴木和男:インフルエンザ誘導性の劇症肺炎において肺傷害に関わるMPO機能の解析とMPO 放出阻害活性をもつマクロライドを用いたインフルエンザ新規治療薬の探索。第16回MPO研究会 2011年1

月28日(仙台)

- 6) 梶村南美、戸塚彩子、三浦典子、大野尚仁、荒谷康昭:ミエロペルオキシダーゼ欠損マウス及びCGDマウスにおけるカンジダ死菌肺炎の誘発。2011年度日本農芸化学会大会 2011年3月26日(京都、発表予定)
- 7) 竹内一博、梅木 佑、山本 桂、鈴木和男、荒谷康昭:ミエロペルオキシダーゼ欠損マウスのザイモザン誘発性肺炎におけるMIP-2とKCの関与。2011年度日本農芸化学会大会 2011年3月26日(京都、発表予定)
- 8) 松本典子、山本 桂、荒谷康昭:ミエロペルオキシダーゼ欠損マウス好中球のMIP-2 産生機構の解析。2011年度日本農芸化学会大会 2011年3月26日(京都、発表予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

MPO-ANCA 陽性 MPA の急性期におけるサイトカイン・ケモカインの相互関係の解析と炎症逆相関性物質の検出、およびこれらへのIVIg療法の影響の検討

分担研究者：武曾恵理 財団法人田附興風会北野病院医学研究所 腎臓内科部長

研究協力者：宇野賀津子 ルイ・パストゥール医学研究センター 基礎研究部室長

立石 悠、古宮俊幸、岩崎由加子、猪原登志子：財団法人田附興風会北野病院

医学研究所・腎臓内科

鈴木和男 千葉大学医学部免疫学 教授

研究要旨：MPO-ANCA陽性全身血管炎である顕微鏡的多発血管炎は我が国の急速進行性糸球体腎炎(RPGN)の多くを占め、この疾患の初期には、各種炎症性サイトカインやケモカインが血中でストームとなって多く発現するが、臨床的炎症所見と逆相関を呈するサイトカイン類の発現が確認された。その一部である SCF は組織学的には硬化病変と相関を示した、組織修復に関与することが示唆された。これらのサイトカイン類へのIVIg治療の影響を検討したが、他の炎症性サイトカイン類に比し、上昇する症例が半数以上を占め、IVIgによる組織修復の促進が示唆された。

A. 研究目的

免疫グロブリン (IVIg) 療法の各種炎症疾患急性期への投与の有効性の機序の多様性については、多くの知見がある。本研究班では、MPO-ANCA 陽性 MPA の急性期におけるサイトカイン・ケモカインストームを Bioplex システムで検出し、IVIg 単独療法前後での計測で、多くの急性期に上昇している炎症性サイトカイン・ケモカインが有意な低下を示すことを報告してきた。今回これらのサイトカイン・ケモカイン類の相互の関係性を検討し、臨床的および病理学的炎症パラメーターと相関するものや逆相関を示すものがあることがうかがえ、とくに後者について、それらの相互関係、病態との関連性をしらべた。さらにこれらへのIVIgの影響について検討した。

B. 方法

1) 21 例の MPO-ANCA 陽性高齢 MPA 患者の治療前急性期の臨床および病理学的パラメーターを対象とした。このうち 17 例にはIVIg 大量療法を行った。

2) 臨床パラメーターとして、尿所見、末梢血像、CRP、補体系、ANCA を含む自己抗体、さらに病理所見として、従来当研究班で提唱している各種パラメーター (1) を用いた。

3) Bioplex 法により PDGF-bb, IL-1 b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGFbasic, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, TNF α , VEGF, IFN- α 2, IL-1 α , IL-2Ra, IL-3, IL-12p40, IL-18, CTACK HGF, M-CSF, MIF, MIG, SCF, TNF- β の 39 種類の測定を急性期とIVIg療法前後で行った。

C. 結果

1. MPO-ANCA 陽性 MPA の急性期に組織硬化性に相関するサイトカインが誘導されていた (図1)。
2. 上記サイトカインである SCF とこれと相関する CTACK (図2) は腎機能低下、貧血に正相関した (図3)。
3. 発現が亢進している各種炎症性サイトカイン類とは逆相関するものがあつた (図4)。
- 4.

D. 考察

MPA 急性期において誘導される多くの炎症性物質の中には炎症所見と逆相関を示すものがあり、これらは IVIg でむしろ誘導が増強される症例もあることがわかつた。その中でも SCF は cKit の Ligand として造血細胞や mast cell に発現することが知られているが、貧血で増加し、組織硬化病変と相関していたことはこれらの性質によるものと考えられた。一般の炎症サイトカインとは異なり、組織修復性に関与することが考えられ、本疾患のサイトカイン・ケモカインストームの多義性を示した。さらに IVIg の炎症抑制作用に同期して誘発が増強されるものがある事が示唆された。

E. 結論

MPO-ANCA 陽性血管炎であるMPAの活動期におこるサイトカイン、ケモカインストームに対し、IVIg 大量療法は単独で、多くのものでは鎮静化をもたらすが、一部の炎症所見と逆相関を示すサイトカインでは、むしろ誘導が誘発される傾向にあることが分かり、急性期の血管炎のサイトカイン動向の多様性を示唆するとともに、それらに対応する免疫修飾作用を有

するポリクローナルな γ グロブリン製剤の必要性が改めて示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文論文)

1. Kasuno K, Muso E, Mikami D, Takahashi N, Kimura H, Kurose T, Nobukawa Y, Yoshida H. Urinary thioredoxin is a quick and predictive biomarker of acute kidney injury. American Society of Nephrology Renal Week 2010 ; F-PO1036
2. Tanaka M, Asada M, Higashi AY, Nakamura J, Oguchi A, Tomita M, Yamada S, Asada N, Takase M, Okuda T, Kawachi H, Economides AN, Robertson E, Takahashi S, Sakurai T, Goldschmeding R, Muso E, Fukatsu A, Kita T, Yanagita M.: Loss of the BMP antagonist USAG-1 ameliorates disease in a mouse model of the progressive hereditary kidney disease Alport syndrome. J Clin Invest. Mar 1;120(3):768-77. 2010

[和文論文]

1. 武曾恵理：血管炎における IVIG 療法 特集Ⅱ炎症性疾患・免疫疾患における γ グロブリン大量静注療法：炎症と免疫 Vol. 18 No. 2 2010 先端医学社
2. 武曾恵理：難治性症例に対する新たな治療法：日本での現状「IVIG」 ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン：厚生労働

省 難治性疾患克服研究事業
pp81-pp82. 2011

3. 武曾恵理: LDL アフェレシス 特集:
難知性ネフローゼ症候群 日本腎臓学
会学会誌 52(7):928-933. 2010
4. 御手洗哲也、斉藤喬雄、武曾恵理、両
角國男: 特別座談会 成人ネフローゼ
症候群における腎生検の意義とタイミ
ング 腎と透析 69(4):499-510 2010
5. 米倉由利子、近藤誉之、塚本達雄、松
本禎之、武曾恵理: Crow-Fukasa 症候
群 日本アフェレシス学会雑誌
29(1):135-139, 2010
6. 武曾恵理、斉藤喬雄、腎と脂質研究会
: 難治性ネフローゼ症候群に対する
LDL アフェレシスの前向きコホート研
究 (POLARIS 調査) 報告-LDL-A 治療終
了直後の有効率の F G S 症例の解析
第 2 2 回腎と脂質研究会報告 *Ther
Res* 31(9):1245-1251, 2010
7. 武曾恵理: 微小変化型ネフローゼ症候
群: 成人 A 一次性糸球体疾患 III 治
療方針・治療
腎疾患・透析 最新の治療 2011-2013
榎野博史、秋澤忠男 編集、南江堂、
pp. 109-112,

[著書 (分担執筆)]

1. 武曾恵理: 膜性腎症 I. CKD AKI と CKD
のすべて 腎と透析 2010 腎と透析編
集委員会編集 東京医学社、
pp. 154-157.
 2. 武曾恵理: 2 人の主治医体制で重度 CKD
患者まで共同管理 医療経営情報 2010
エルゼビア・ジャパン N o. 198
pp. 12-13
 3. 武曾恵理: IgA 腎症自然発症モデル 第
4 章腎疾患循環器疾患-疾患モデルの
作製と利用-北徹、堀内久徳、柳田素
子、猪原匡史、富本秀和、並河徹 編
集 series モデル動物利用マニユア
ルエル・アイ・シー pp. 237-251.
 4. 武曾恵理: 巣状糸球体硬化症に対する
LDL アフェレシスの適応と効果的施行
法 エビデンスに基づくアフェレシス
療法 医学のあゆみ、医歯薬出版
2010 no. 234(13) pp. 1174-1178
- ## 2. 研究発表
- [国内発表]
1. 武曾恵理: 血管炎症候群の病態と診断・
治療 第 1 回安芸血管炎研究会 2011.
3. 15 (呉)
 2. 宇野賀津子、武曾恵理、猪原登志子、鈴
木和男: ヒトのサイトカイン産生能と疾
患特性、個人特性の検討第 1 6 回 MPO
研究会 2011. 1. 29 (仙台)
 3. 立石悠、垣田浩子、佐藤有紀、米倉由利
子、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、武
曾恵理: ANCA 関連血管炎における補体
と腎光顕組織の相関性の検討 第 1 6
回 MPO 研究会 2011. 1. 29 (仙台)
 4. 古宮俊幸、長濱寛二、垣田浩子、佐藤有
紀、立石悠、米本智美、加藤敬司、八木
橋祐亮、山本雅一、金丸洋史、武曾恵理:
再発性腎炎が疑われた一例 第 44 回日
本臨床腎移植学会 2011.1.26 (宝塚)
 5. 木村健二郎、本田雅敬、武曾恵理、吉田
雅治: ネフローゼ症候群 Up to Date~
特に、免疫抑制療法の進歩に焦点をあて
て~季刊誌「Nephrology Frontier」1
0 巻 1 号座談会 2010. 11. 26 (東京)
 6. 武曾恵理: 塩分コントロールの重要性
城北CKDセミナー 2010. 11. 13 (大
阪)
 7. 武曾恵理: 急速進行性糸球体腎炎を伴う

- 血管炎症候群 教育セミナー第40回
日本腎臓学会西部学術集会 2010.10.9
(広島)
8. 佐藤有紀、米倉由利子、垣田浩子、立石悠、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、武曾惠理：著名な低Ca血症を呈した短腸症候群の1例 第40回日本腎臓学会西部学術集会 2010.10.8 (広島)
 9. 佐藤有紀、米倉由利子、塚本達雄、垣田浩子、立石悠、古宮俊幸、米本智美、武曾惠理：著名な低Ca血症を呈した短腸症候群の1例 第24回京都腎臓セミナー2010.9.18 (京都)
 10. 塚本達雄、佐藤有紀、垣田浩子、立石悠、米倉由利子、古宮俊幸、米本智美、深澤晃、武曾惠理：「末梢動脈疾患患者に対するG-C-S-F動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」の進捗状況；第2報 (D)
 11. 武曾惠理：CKDと脂質異常～スタチンを含む高脂血症対応の可能性～
Advanced Lipid lowering Therapy
2010.7.29 (大阪)
 12. 武曾惠理：腎臓内科疾患の薬物治療 平成22年度OHP第一支部研究会
2010.7.12 (大阪)
 13. 古宮俊幸、弓場吉哲¹⁾、武曾惠理、Sinika Nanayakkara、人見敏明、原田浩二、小泉昭夫 北野病院 病理部¹⁾、京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野²⁾：スリランカで多発する慢性腎臓病の原因究明～その腎病理組織の解析から～第85回田附興風会医学研究所北野病院
2010.7.24 (大阪)
 14. 中村雅美、森下久美子、塚本達雄、武曾惠理：療法説明外来開始後の緊急導入患者数の推移 第20回中ノ島カンファレンス 2010.7.3 (大阪)
 15. 古宮俊幸、草部牧子、佐藤有紀、近藤尚哉、立石悠、米倉由利子、飛野杏子、米本智美、塚本達雄、武曾惠理：ループス腎炎におけるperivascular mononuclear cell infiltrationの意義 第53回日本腎臓学会 2010.6.18 (神戸)
 16. 草部牧子、古宮俊幸、立石悠、佐藤有紀、近藤尚哉、米倉由利子、飛野杏子、米本智美、塚本達雄、武曾惠理：ANCA関連血管炎と悪性腫瘍の合併症についての検討 第53回日本腎臓学会
2010.6.17 (神戸)
 17. 米倉由利子、立石悠、中村雅美、重田由美、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、武曾惠理：CKD地域連携クリニカルパスを用いた病診連携システムの強化 第53回日本腎臓学会 2010.6.17 (神戸)
 18. 御手洗哲也、岩野正之、武曾惠理、湯村和子、頼岡徳在、川村哲也、木村健二郎、古巢 朗、宇都宮保典、富野康日己、細谷龍男、酒井 紀：慢性進行性IgA腎症に対するカクテル療法の多施設共同研究 IgA腎症カクテル療法研究会 第53回日本腎臓学会 2010.6.17(神戸)
 19. 武曾惠理、宇野賀津子、立石悠、古宮俊幸、猪原登志子、鈴木和男：MPO-ANCA陽性MPAへのIVIg療法の急性期の血中サイトカイン・ケモカインに対する抑制効果 第53回日本腎臓学会
2010.6.17 (神戸)
 20. 長船健二、塩田文彦、近藤尚哉、新井沙弥香、高橋和利、浅香 勲、山田泰広、中畑龍俊、武曾惠理、深津敦司、山中伸弥：「多発性嚢胞腎」特異的iPS細胞の樹立と病態解析研究 第53回