

4. Xiang Y, Kurokawa MS, Kanke M, Takakuwa Y, Kato T. Peptidomics: identification of pathogenic and marker peptides. Chapter 20. Soloviev M, editor. Peptidomics. Heidelberg, Germany: Springer; 615: 259-271, 2010.
5. Kurokawa MS, Suzuki N. Effect of nicotine on differentiation of vascular endothelial cells and mural cells derived from mouse embryonic stem cells. *J St. Marianna Univ* 1: 15-24, 2010.
6. Iizuka N, Okamoto K, Mastushita R, Kimura M, Nagai K, Arito M, Kurokawa MS, Masuko K, Suematsu N, Hirohata S, Kato T. Identification of autoantigens specific for systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus* 19: 716-726, 2010.
7. Kumagai Y, Kurokawa MS, Ueno H, Kayama M, Tsubota K, Nakatsuji N, Kondo Y, Ueno S, Suzuki N. Induction of corneal epithelium-like cells from cynomolgus monkey embryonic stem cells and their experimental transplantation to damaged cornea. *Cornea* 29: 432-438, 2010.
8. Kayama M, Kurokawa MS, Ueda Y, Ueno H, Kumagai Y, Chiba S, Takada E, Ueno S, Tadokoro M, Suzuki N. Transfection with pax6 gene of mouse embryonic stem cells and subsequent cell cloning induced retinal neuron progenitors, including retinal ganglion cell-like cells, in vitro. *Ophthalmic Res* 43: 79-91, 2010.
9. Hatsugai M, Kurokawa MS, Kouro T, Nagai K, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Ito F, Kato T. Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells are useful for differential diagnosis of ulcerative colitis from Crohn's disease. *J Gastroenterol* 45: 488-500, 2010.
10. Ooka S, Nakano H, Matsuda T, Okamoto K, Suematsu N, Kurokawa MS, Ohtani-Kaneko R, Masuko K, Ozaki S, Kato T. Proteomic surveillance of autoantigens in patients with Behcet's disease by a proteomic approach. *Microbiol Immunol* 54: 354-361, 2010.
11. Hazama Y, Kurokawa MS, Chiba S, Tadokoro M, Imai T, Kondo Y, Nakatsuji N, Suzuki T, Hashimoto T, Suzuki N. SDF1/CXCR4 contributes to neural regeneration in hemiplegic mice with a monkey ES-cell-derived neural graft. *Inflamm Regen* 30: 193-205, 2010.
12. Karasawa R, Kurokawa MS, Yudoh K, Masuko K, Ozaki S, Kato T. Peroxiredoxin 2 is a novel autoantigen for anti-endothelial cell antibodies in systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 161: 459-470, 2010.
13. Koitabashi K, Okamoto K, Arito M, Sato T, Nagai K, Kurokawa MS, Suematsu N, Yasuda T, Kimura K, Kato T. Micro-Sieving: Isolation of Whole Glomeruli from a Single Renal Needle Biopsy Sample. *Nephron Clin Pract* 117:c225-c229, 2010.
14. 石津明洋, 外丸詩野, 村井太一, 山本智宏, 吉木 敬. トランスクリプトミクスによる血管炎関連因子の探索. *炎症と免疫* 18: 49-53, 2010.
15. 黒川真奈絵, 高桑由希子, 加藤智啓. プロテオミクスによる血管炎関連因子の探索. *炎症と免疫* 18: 54-59, 2010.
16. Iwasaki S, Masuda S, Baba T, Tomaru U, Katsumata K, Kasahara M, Ishizu A. Plasma-dependent, antibody- and Fc γ receptor-mediated translocation of CD8 molecules from T cells to monocytes. *Cytometry A* 79A: 46-56, 2011.

17. Furuya M, Nagahama K, Ishizu A, Otsuka N, Nagashima Y, Aoki I. Complexity of tumor vasculature and molecular targeting therapies. *Front Biosci (Elite Ed)* 3: 549-561, 2011.
 18. Shinohara N, Takahashi M, Kamishima T, Ikushima H, Otsuka N, Ishizu A, Sazawa A, Kanayama H, Nonomura K. The incidence and the mechanism of sunitinib-induced thyroid atrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, in press.
 19. Kurokawa MS, Suzuki N. Behcet's Disease. *Curr Rheum Res*, in press.
 20. Ando T, Nagai K, Chikada M, Okamoto K, Kurokawa MS, Kobayashi T, Kato T, Makuuchi H. Proteomic analyses of aortic wall in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Cardiovasc Surg*, in press.
2. 学会発表
1. Ozaki S, Makino H, Tomino Y, Yumura W, Yamagata K, Yamada H, Kumagai S, Ishizu A, Kurokawa M, Suka M, Nagafuchi H. First prospective trial, JMAAV, in Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 2010.
 2. Iwasaki S, Masuda S, Baba T, Katsumata K, Tomaru U, Kasahara M, Ishizu A. Serum-dependent, antibody and Fcγ receptor-mediated translocation of CD8 molecules from T cells to monocytes. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 2010.
 3. Tomaru U, Suzuki S, Ishizu A, Takahashi S, Ohara J, Miyatake Y, Murata S, Tanaka K, Kasahara M. Skewed T cell development in mice with ectopic expression of thymoproteasome. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 2010.
 4. Ooka S, Nakano H, Matsuda T, Okamoto K, Suematsu N, Kurokawa MS, Ohtani-Kaneko R, Masuko K, Ozaki S, Kato T. Long-term survival of 188 Japanese patients with adult-onset inflammatory myopathy; a retrospective study from a single institute. 14th International Congress of Immunology, Aug, 2010.
 5. Noguchi Y, Kurokawa MS, Okuse C, Nagai K, Arito M, Sato T, Suematsu N, Okamoto K, Itoh F, Kato T. Prediction of the Effect of Pegylated Interferon Alpha and Ribavirin Therapy by Serum Peptidomics in Patients with Chronic Hepatitis C. HUP0 2010, Sep, 2010.
 6. Arito M, Nagai K, Takakuwa Y, Ohoka M, Kurokawa MS, Okamoto K, Masuko K, Suematsu N, Kato T. Acetyl-Proteomics for the Investigation of Pathological Molecules in Rheumatoid Arthritis. HUP0 2010, Sep, 2010.
 7. Nagai K, Kurokawa MS, Okamoto K, Uchida T, Takakuwa Y, Ooka S, Arito M, Satoh T, Suematsu N, Kato T. Analysis of Disease-Specific Post-Translational Modifications on a U1 Small Nuclear Ribonucleoprotein 68k Subunit, a Major Antigen for Anti-RNP Autoantibodies. HUP0 2010, Sep, 2010.
 8. Noguchi M, Kurokawa MS, Utagawa I, Nagai K, Arito M, Sato T, Suematsu N, Okamoto K, Yamaguchi N, Kato T. Comprehensive Analysis of Serum Peptides in Patients with Alzheimer's Disease. HUP0 2010, Sep, 2010.
 9. Yoshioka T, Kurokawa MS, Sato T, Nagai K, Arito M, Suematsu N, Okamoto K, Suzuki N, Kato T. Comprehensive Analysis of Protein

- Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells from patients with Behcet's Disease. HUPO 2010, Sep, 2010.
10. 石津明洋, 外丸詩野, 吉木 敬. 血管炎惹起性 T 細胞クローンの樹立と解析. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2010.
 11. 石津明洋, 外丸詩野, 吉木 敬, 湯村和子, 山縣邦弘, 山田秀裕, 熊谷俊一, 黒川真奈絵, 須賀万智, 尾崎承一. JMAAV トランスクリプトーム解析. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2010.
 12. 高桑由希子, 黒川真奈絵, 大岡正道, 湯村和子, 山縣邦弘, 山田秀裕, 熊谷俊一, 石津明洋, 須賀万智, 尾崎承一, 加藤智啓, 増子佳世. 顕微鏡的多発血管炎患者血清ペプチドの網羅的検索. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2010.
 13. 須賀万智, 永渕裕子, 湯村和子, 山縣邦弘, 山田秀裕, 熊谷俊一, 石津明洋, 黒川真奈絵, 尾崎承一. MPO-ANCA 関連血管炎における疾患活動性と QOL への影響. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2010.
 14. 飯沼千景, 脇 雅, 山口まどか, 佐々木直美, 外丸詩野, 石津明洋. 血管炎惹起性 T 細胞クローンの樹立と解析. 第 99 回日本病理学会総会, 東京, 2010.
 15. 益田紗季子, 岩崎沙理, 馬場智久, 勝俣一晃, 外丸詩野, 笠原正典, 石津明洋. ヒト末梢血に検出される CD8 陽性単球・顆粒球の解析. 第 99 回日本病理学会総会, 東京, 2010.
 16. 鈴木小百合, 外丸詩野, 高橋里実, 小原次郎, 風巻 拓, 小野綾子, 宮武由甲子, 村田茂穂, 田中啓二, 石津明洋, 笠原正典. 胸腺プロテアソームの異所性発現による T 細胞分化の異常. 第 99 回日本病理学会総会, 東京, 2010.
 17. 高橋里実, 外丸詩野, 鈴木小百合, 小野綾子, 宮武由甲子, 風巻 拓, 小原次郎, 村田茂穂, 田中啓二, 石津明洋, 笠原正典. プロテアソームの機能異常による病理作用. 第 99 回日本病理学会総会, 東京, 2010.
 18. 深谷進司, 外丸詩野, 松井由希, 保田晋介, 堀田哲也, 片岡 浩, 渥美達也, 小池隆夫, 笠原正典, 石津明洋. TNF- α 変換酵素 (TACE) トランスジェニックマウスの解析. 第 99 回日本病理学会総会, 東京, 2010.
 19. 山田洋介, 外丸詩野, 木内隆之, 丸川活司, 笠原正典, 石津明洋, 松野吉宏. プロテアソームサブユニット b5t の胸腺腫における発現. 第 99 回日本病理学会総会, 東京, 2010.
 20. 木内隆之, 外丸詩野, 高田明生, 石津明洋. von Recklinghausen 病による動脈破裂の病理組織学検討. 第 99 回日本病理学会総会, 東京, 2010.
 21. 木内隆之, 外丸詩野, 高田明生, 石津明洋. von Recklinghausen 病による動脈破裂の病理組織学検討. 第 15 回血管病理研究会, 東京, 2010.
 22. 野口陽平, 黒川真奈絵, 奥瀬千晃, 松本伸行, 松永光太郎, 永井宏平, 有戸光美, 佐藤利行, 増子佳世, 末松直也, 岡本一起, 伊東文生, 加藤智啓. 血清ペプチドプロファイルによるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の C 型肝炎治療効果予測. 第 96 回日本消化器病学会総会, 2010 年 5 月.
 23. 小坂橋賢一郎, 岡本一起, 有戸光美, 佐藤利行, 永井宏平, 黒川真奈絵, 末松直也, 安田隆, 木村健二郎, 加藤智啓. 腎生検検体からの糸球体の単離と、その抽出蛋白質の 2 次元電気泳動. 日本プロテオーム機構第 8 回大会 / 第 6 回日本臨床プロテオーム研究会, 2010 年 7 月.
 24. 吉岡拓也, 黒川真奈絵, 佐藤利行, 永井宏平, 有戸光美, 末松直也, 岡本一起, 鈴木 登, 加藤智啓. ベーチェット病患者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 8 回大会 (日本プロテオーム学会 2010) / 第 6 回日本臨床プロテオーム研究会, 2010 年 7 月.
 25. 有戸光美, 永井宏平, 高桑由希子, 大

- 岡正道、黒川真奈絵、増子佳世、岡本一起、末松直也、加藤智啓。「アセチル化」プロテオミクスによる関節リウマチ (RA) 関連分子の探索. 日本プロテオーム機構第8回大会/第6回日本臨床プロテオーム研究会、2010年7月.
26. 加藤智啓、永井宏平、有戸光美、佐藤利行、黒川真奈絵、末松直也、岡本一起. リウマチ性疾患における蛋白質翻訳後修飾. 日本プロテオーム機構第8回大会/第6回日本臨床プロテオーム研究会.
 27. 野口陽平、黒川真奈絵、奥瀬千晃、松本伸行、松永光太郎、永井宏平、有戸光美、佐藤利行、末松直也、岡本一起、伊東文生、加藤智啓. 血清ペプチドプロファイルによる、C型慢性肝炎のペグインターフェロン・リハビリ併用療法の効果予測. 日本プロテオーム機構第8回大会/第6回日本臨床プロテオーム研究会、2010年7月.
 28. 野口美和、黒川真奈絵、宇田川至、永井宏平、有戸光美、佐藤利行、末松直也、岡本一起、山口 登、加藤智啓. アルツハイマー病に関連する血清ペプチドの探索. 日本プロテオーム機構第8回大会/第6回日本臨床プロテオーム研究会、2010年7月.
 29. 永井宏平、黒川真奈絵、岡本一起、内田貞輔、高桑由希子、大岡正道、有戸光美、佐藤利行、末松直也、加藤智啓. 自己抗原蛋白質 U1-small nuclear ribonucleoprotein 68k subunit における疾患特異的翻訳後修飾の解析. 日本プロテオーム機構第8回大会/第6回日本臨床プロテオーム研究会、2010年7月.
 30. 高桑由希子、黒川真奈絵、大岡正道、永井宏平、有戸光美、佐藤利行、末松直也、岡本一起、永渕裕子、湯村和子、山縣邦弘、山田秀裕、熊谷俊一、石津明洋、須賀万智、尾崎承一、加藤智啓. 顕微鏡的多発血管炎患者血清ペプチドの網羅的探索. 日本プロテオーム機構第8回大会/第7回日本臨床プロテオーム研究会、2010年7月.
 31. 小板橋賢一郎、岡本一起、有戸光美、佐藤利行、永井宏平、黒川真奈絵、末松直也、安田 隆、木村健二郎、加藤智啓. 腎生検1検体から単離した糸球体抽出タンパク質の2次元電気泳動～糸球体腎炎研究への応用～. 第83回日本生化学会大会 第33回日本分子生物学会年会合同大会、2010年12月.
 32. 永井宏平、黒川真奈絵、岡本一起、内田貞輔、高桑由希子、大岡正道、有戸光美、佐藤利行、末松直也、加藤智啓. 自己抗原 U1-small nuclear ribonucleoprotein 68k subunit における疾患特異的翻訳後修飾亜型の解析. 第83回日本生化学会大会 第33回日本分子生物学会年会合同大会、2010年12月.
 33. 佐藤利行、有戸光美、永井宏平、黒川真奈絵、岡本一起、末松直也、加藤智啓. 関節リウマチ特異的に糖鎖構造変異を有する糖タンパク質の探索. 第83回日本生化学会大会 第33回日本分子生物学会年会合同大会、2010年12月.
 34. 有戸光美、松尾光祐、黒川真奈絵、永井宏平、増子佳世、岡本一起、末松直也、加藤智啓. 関節リウマチ関連分子アネキシン VII (Anx7)の機能解析. 第83回日本生化学会大会 第33回日本分子生物学会年会合同大会、2010年12月.
 35. 三井寛之、岡本一起、末松直也、黒川真奈絵、有戸光美、永井宏平、佐藤利行、遊道和雄、別府諸兄、加藤智啓. 新規の核内レセプター・コアクティベーター (MTI-II) タンパク質の細胞内への導入. 第83回日本生化学会大会第33回日本分子生物学会年会合同大会、2010年12月.
 36. 岡本一起、三井寛之、末松直也、黒川真奈絵、有戸光美、永井宏平、佐藤利行、遊道和雄、加藤智啓. グルココルチコイドレセプター・コアクティベーター (MTI-II) による抗炎症作用. 第83回日本生化学会大会 第33回日本分子生物学会年会合同大会、2010年12月.

- 月.
37. 黒川真奈絵, 吉岡拓也, 佐藤利行, 永井宏平, 有戸光美, 末松直也, 岡本一起, 鈴木 登, 加藤智啓. ベーチェット病患者末梢血単核球における発現蛋白の網羅的検討. 第 83 回日本生化学会大会 第 33 回日本分子生物学会年会合同大会、2010 年 12 月.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

出願番号：特願 2010-240874 出願日：2010 年 10 月 27 日 発明者：加藤智啓、奥瀬千晃、野口陽平、黒川真奈絵 発明の名称：「C型肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果の予測方法およびそれに用いられる予測キット」特許出願人：聖マリアンナ医科大学

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

H. その他

本研究は、以下の研究者の協力のもと遂行された (50 音順、敬称略)：大岡正道、尾崎承一、加藤智啓、高桑由希子、外丸詩野。

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
新規代替治療解析部会

永瀨裕子 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 講師
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

研究要旨

① 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した。難治性 ANCA 関連血管炎に対して 7 例中半数以上の症例で Rituximab の短期的有効性が見られた。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。さらに悪性腫瘍の合併 2 例 (HBs 抗原陰性 HBc 抗体陽性患者より肝癌、前立腺癌) を認めている。また 3 例で再燃を認め、最近うち 1 例がウェゲナー肉芽腫症の再発による気道閉塞が原因で死亡した。今後も注意深い経過観察が必要である。

② 難治性 ANCA 関連血管炎に対する Tocilizumab 療法 (ToCRAV) を 2 症例に登録を行った。1 例目は Tocilizumab 投与開始 1 年を経過し、視神経周囲の脂肪織炎および肥厚性硬膜炎の改善、ステロイドの減量効果を認めている。有害事象として一過性意識障害、霧粒腫が認められた。再燃なく寛解維持している。もう一例は 2010 年 12 月より治療開始し、今後経過観察予定である。

① 多施設共同前向き臨床試験治療抵抗性の AAV に対する Rituximab の有用性の検討 (Rituximab treatment of cyclophosphamide-resistant patients with ANCA-associated vasculitis: RiCRAV 試験) について

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎、特に Wegener 肉芽腫症においては、標準的治療に対して抵抗性の難治例が存在する。その治療には世界的に新規な治療法が試みられている。本研究班でも、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う。

B. 研究方法

1) 対象疾患

厚労省特定疾患の診断基準を満

たすウェゲナー肉芽腫症または顕微鏡的多発血管炎で ANCA (ELISA または免疫蛍光法) 陽性の症例。

2) 選択基準

- ・シクロホスファミドを用いた治療を 6 ヶ月以上施行しても寛解導入が困難な症例
- ・寛解導入されたが 1 年以内に再燃し、再びシクロホスファミドの治療が必要な症例
- ・副作用等でシクロホスファミドの投与が困難な重症例 (重症の定義は、厚労省難治性血管炎班による MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコールに基づく)

倫理委員会の承認と文書同意を取得した症例を対象とした。

3) 治療法と評価法

Rituximab (リツキサン R) 375mg/m² を 1 週間間隔で計 4 回投与する。

これを1クールとする。プレドニゾン 0.5~1 mg/kg を併用投与し、8週間後までに20mg/日以下になるよう減量することとした。1次評価項目は6ヶ月後ならびに12ヶ月後の完全寛解 (BVAS/WG=0) とし、2次評価項目は、有害事象 (随時)、QOL (SF-36) (0, 6, 12ヶ月)、BVAS/WG、VDI (0, 3, 6, 9, 12ヶ月) とする。また、治療直前と治療1週間後の血液を採取し、トランスクリプトミクスならびにプロテオミクスを行う。Rituximab (リツキサンR) は公正取引委員会の承認のもと、全薬工業株式会社から白ラベルで提供され、各施設薬剤部で管理された。

C. 研究結果

「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、H18 年 4 月から 12 月までに 5 施設から計 7 例の登録を行った (表 1)。末梢血 CD19 陽性細胞のすみやか消失とともに半数以上の症例で Rituximab の短期的有効性が見られた。全例診断時には ANCA 陽性であったが、Rituximab 治療開始時には 6 例が ANCA 陰性であった。

平成 18 年 12 月に米国 FDA から通報があり、米国において SLE (全身性エリテマトーデス) 患者治療において rituximab による Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) 発症による死亡例の報告があったことを受け、安全性検討委員会の決定を経て、臨床試験を中断した。さらに、B 型肝炎ウイルスキャリアーに投与された症例に劇症肝炎を併発した報告が見られた。外部安全性検討委員会が招集され、討議された結果、わが国に於ける Rituximab の臨床治験の再開が明らかとなるまで、新規の登録を中止すること、すでに投与された症例に関しては、患者の再同意を得て、その後の追跡調査を継続すること、プロトコールに Rituximab の副作用として PML ならびに潜伏ウイルス感染症の再活性化や B 型

肝炎の劇症化について追記し、除外基準に B 型ならびに C 型肝炎ウイルス感染者を追加すること、以上の改定について各施設倫理委員会の承認を得ることが決められた。

現在までに本試験による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。同症例はその後の経過で前立腺癌を合併した。また HBs 抗原陰性 HBs 抗体陽性患者より 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 HBc 抗体陽性患者より肝癌の発生を認めている。また 3 例で再燃を認め、最近うち 1 例がウェゲナー肉芽腫症の再発による気道閉塞が原因で死亡した。Rituximab 投与開始よりいずれも長期に経過していた。

D. 考察

難治性 ANCA 関連血管炎に対して半数以上の症例で Rituximab の短期的有効性が見られた。Rituximab 治療開始時には 6 症例は ANCA 陰性であったにもかかわらず、Rituximab は有効であった。これまで血管炎に対する Rituximab 治療で ANCA が陰性化しなくとも病状は改善した報告がある一方、ANCA 陰性でも Rituximab が有効であった報告もある。また末梢血 B 細胞が消失しても ANCA が陽性で持続し、治療効果不十分とされた症例や Rituximab 治療後再発した際に末梢血 B 細胞は検出されないが、新たな病変部で CD20 陽性 B 細胞が検出された症例が報告されている。Rituximab はリンパ節や骨髄 B 細胞にも作用するが、また一方で骨髄での B 細胞除去の程度は完全ではないという動物実験のデータもある。リンパ節や骨髄、病変部での B 細胞が自己抗体産生に関与し、これが一部の症例で末梢での B 細胞数や自己抗体の検出と臨床的な効果とが相関しない原因かもしれない。

有害事象の発生については重篤な感染症により死亡した 1 例を経験した。この症例に関しては、Rituximab 投与までにかんがりの免疫抑制療法が行われており、そ

の影響も否定できないが、Rituximab の免疫抑制効果が関与したことが推定され、今後感染症予防対策をさらに厳重に行うことが必要と考えられる。また、PML に関しては、本研究での発症は今のところ認められない。他の免疫抑制薬により治療中の膠原病患者でも少数例ながら報告されているので、Rituximab に特異的な副作用ではなく、免疫抑制療法に共通した極めて稀な有害事象と考えられる。しかし、その発症予測は困難である。中枢神経症状についても慎重に経過観察し、早期発見に努める必要がある。

B 型肝炎に関しても、免疫抑制療法に共通した副作用ではあるが、本邦で悪性リンパ腫に Rituximab を用いた症例で B 型肝炎の劇症化や肝不全による死亡の報告があり、B 型肝炎ウイルス感染者には投与を避けるべきである。B 型肝炎ウイルスキャリアに対する Rituximab 治療の適応については慎重に検討すべきである。最近、HBs 抗原陰性で HBs 抗体陽性または HBc 抗体陽性症例において Rituximab あるいはステロイドや免疫抑制剤投与により HBs 抗原が陽転化し、劇症肝炎に至った症例の報告が見られる。これは血中の HBV-DNA が検出されない場合にも肝臓に HBV ウイルスが存在し、免疫抑制状態において再活性化され、発症すると考えられている。先行して血中の HBV-DNA が検出されることが知られている。Lovric らは血管炎患者に Rituximab を投与し、B 型肝炎ウイルスの再活性化 (HBs 抗原陽性、HBV-DNA 陽性) を認めた症例を報告している (Nephrol Dial Transplant. 2009; 24:179)。Rituximab 投与前の保存血清の解析では HBc 抗体陽性、HBs 抗原陰性で、HBV-DNA (taqMan PCR 法) は低力価だが陽性であった。この症例はアザチオプリン 125mg とプレドニン 10mg の併用を受けており、末期腎不全で透析を拒否し、死亡している。Rituximab 投与前には HBs 抗体や HBc 抗体の測定も行い、陽性の場合には Rituximab 治療の適応を慎重に検討すること、さらに専門科 (消化器内科) との連携により抗ウイルス薬の投与につい

ての検討や注意深い経過観察が必要である。HBc 抗体陽性患者における肝癌の発生については現在消化器の分野で議論されているところであり、Rituximab との因果関係は不明である。さらに前立腺癌の合併を 1 例認めた。Rituximab 投与により発症のリスクが増加するという報告はこれまでない。一方 血管炎患者で癌の合併を認め、腫瘍随伴症候群としての関連が疑われる症例があること、Rituximab 導入前までに強力な免疫抑制療法 (シクロホスファミドを含む) を受けていることがあり、治療時の癌の合併のスクリーニング検査の必要性や発症のリスクについてはさらに症例を重ね、検討を続けていく必要がある。

本試験で認められた網膜血管の血栓症によると考えられる視力障害についてはクリオグロブリン血症に対し Rituximab 投与を行い、網膜動脈血栓症による黒内障を来した報告 (Blood. 2003; 101:3827) があり、Rituximab 投与との因果関係は否定できない。再燃が 3 例で認められたが、いずれも Rituximab 投与より長期に経過していた。これまでの報告でも Rituximab 投与による寛解の維持は 1 年程度であることが多い。再発については末梢血 B 細胞数の回復に伴い血管炎の再燃が認められる症例に対し Rituximab の再投与が有効な報告がある。しかし Rituximab は高額な治療であり、Rituximab による寛解導入後の維持療法についても今後の課題である。

E. 結論

難治性 ANCA 関連血管炎に対して半数以上の症例で Rituximab の短期的有効性が見られた。同時に有害事象も認められており、今後も注意深い経過観察が必要である。

表1 Rituximab 治療を行った ANCA 関連血管炎患者一覧

	疾患名	性別	年齢	既治療	障害臓器
1	WG	男	62	oralCY, IVCY, MTX, Cys, IFX	眼窩
2	WG	女	50	oralCY, AZ, IVCY	眼窩、肺
3	WG	男	39	IVCY	鼻、肺、腎、末梢神経
4	MPA	女	70	IVCY	腎
5	WG	女	34	oralCY, MTX	眼窩、鼻、肺
6	WG	女	71	CY	鼻、内耳、肺、腎
7	AGA	男	70	IVIG, IVCY, MIZ	腎

WG: Wegener's granulomatosis, MPA: Microscopic polyangiitis, AGA: allergic granulomatous angiitis CY: cyclophosphamide, IVCY: intravenous CY, CYS: cyclosporine A, AZ: Azathiopurine, IFX: Infliximab, MTX: Methotrexate, MIZ: Mizoribine, IVIG: intravenous immunoglobulin

②難治性 ANCA 関連血管炎に対する Tocilizumab 療法 (Tocilizumab treatment of cyclophosphamide (CYC)-resistant patients with ANCA-associated vasculitis: ToCRAV 試験) について

A. 研究目的

Tocilizumab (商品名アクテムラ) は、関節リウマチ、Still 病、Castleman 病などに対する有用性も確立され、臨床応用されている。さらに成人 Still 病や高安病などの自己免疫疾患に対する有効性が示唆されている。

今回、JMAAV の重症度別治療プロトコールが適応困難、または寛解導入困難な ANCA 関連血管炎の症例に対して、Tocilizumab を用いた臨床試験を行い、その有用性、安全性を検討する。

B. 研究方法

1) 対象疾患

厚労省特定疾患の診断基準を満たすウ

ェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎またはアレルギー性肉芽腫性血管炎で ANCA (ELISA または蛍光抗体法) が陽性の症例

2) 選択基準

(1) シクロホスファミドを用いた治療を6ヶ月以上施行しても寛解導入が困難な症例

(2) シクロホスファミドとステロイドで加療し寛解となったが、ステロイドの減量が困難な症例

(3) 寛解導入されたが1年以内に再燃し、再びシクロホスファミドの治療が必要な症例

(4) 副作用等でシクロホスファミドの投与が困難な重症例*

*重症例とは: 血管炎による障害が1つ以上の重要臓器 (脳、眼 (失明の危険性がある場合)、肺、心筋、腎、消化管) に及んだ場合とする。

3) 除外基準

(1) 重篤な感染症 (結核、HIV を含む) の合併

(2) B型肝炎ウイルス感染者ならびにC型肝炎患者

(3) 試験薬投与前4週以内にシクロホスファミドパルス療法を受けた被験者

(4) 試験薬投与前2週以内にシクロホスファミドの内服を受けた被験者

(5) 白血球数 3,500/ μ L未満の被験者 (試験薬投与前2週間以内)

(6) 血小板数 10万/ μ L未満の被験者 (試験薬投与前2週間以内)

(7) リンパ球数 1000/ μ L未満の被験者 (試験薬投与前2週間以内)

(8) 妊婦または妊娠の可能性のある女性、授乳中、避妊する意思のない女性

(9) その他、主治医が不適切と判断する患者

3) 治療法と評価法

1) 治療法はアクテムラ 8mg/kgを生理食塩水100mlに溶解して点滴静注する。原則2週間毎に1年間投与する。症状の改善が不十分と判断される場合に限り、血清CRPを指標として投与間隔を短縮する。試験薬アクテムラは中外製薬から無償供与を受ける。併用療法としては

(1) ステロイド：試験導入前に投与を受けていたステロイド量を継続する。プレドニンの減量：12週まで減量せず、以後は漸減する。

(2) プレドニン換算で1mg/kgもしくは前回寛解が得られたステロイド量で加療する。アクテムラの開始後4週までは減量せず、その後、2週ごとに10%の割合で減量する。

(3) ニューモシスティス肺炎予防薬 (バクタ内服、ペンタミジン吸入)

2) 評価項目

[1次評価項目]

・有効性評価

-3ヶ月後、6ヶ月後ならびに12ヶ月後の寛解 (BVAS=0)

-疾患の再燃を認めずTocilizumab導入前のステロイド量以下にできる

・安全性評価

-有害事象の有無

-臨床検査値

-すべての医学的に重要な変化 (身体所見、バイタルサイン、心電図)

[2次評価項目]

-BVAS (0, 3, 6, 9, 12ヶ月)

-VDI (0, 6, 12ヶ月)

-QOL(SF-36) (0, 6, 12ヶ月)

プロテオミクス解析・トランスクリプトミクス解析 (0, 1w, 3, 6ヶ月)

C. 研究結果

1) 難治性 ANCA 関連血管炎に対する Tocilizumab 療法 (ToCRAV) を2症例に登録を行った。

1例目は治療抵抗性の Wegener 肉芽腫症 の患者で、初発時に微熱・鼻閉・鼻出血、両眼球結膜の発赤と眼痛、肺泡出血・血尿・蛋白尿・顆粒円柱、PR3-ANCA陽性を認め、血漿交換療法、ステロイドパルスを含むステロイド療法およびIVCYを6回施行後、寛解にはいったが、外来にてPSL17mgまで減量し、再燃を認めた。再度ステロイドパルスを含むステロイド療法およびIVCYを5回施行したが、視神経周囲の脂肪織炎、肥厚性硬膜炎による視力障害の進行を認め、ステロイド・IVCY療法は無効と判断し、PSL60→40→20mgと速やかに減量し、平成22年1月ToCRAVへの登録を行った。現在、Tocilizumab投与開始1年を経過し、視神経周囲の脂肪織炎および肥厚性硬膜炎の改善、ステロイドの減量効果を認めている。有害事象として一過性意識障害、霧粒腫が認められた。再燃なく寛解維持している。

2例めは間質性肺炎先行の顕微鏡的多発血管炎の症例で、末梢神経障害、半月体形成性糸球体腎炎を伴い、ステロイド療法およびIVCY療法を行われたが再燃するため、2010年12月ToCRAVへの登録を行った。治療開始しており、今後経過観察予定である。

2) Tocilizumab療法によるトランスクリプトミクス解析：Tocilizumab療法によるANCA血管炎患者末梢血遺伝子の発

現プロファイルの変化についての解析を西本ら（和歌山県立医大）が行った。血管炎患者と健常人（n=124）の末梢血の遺伝子発現をDNAマイクロアレイを用いて網羅的に解析し、比較し、各遺伝子の変動倍率を算出した。健常人平均値 $\pm 2SD$ の範囲内を正常値とし、発現亢進（低下）を変動倍率が2倍以上（1/2以下）、かつ、健常人平均値+2SD以上（-2SD以下）を発現異常の定義とした。複数の遺伝子の発現の変動が認められ、好中球関連遺伝子がトシリズマブ療法の治療効果の指標となる可能性が示唆された。

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

D. 考察

治療抵抗性の Wegener 肉芽腫症患者 1 例と治療抵抗性の顕微鏡的多発血管炎患者 1 例に対し、Tocilizumab 療法（ToCRAV）を行った。

Wegener 肉芽腫症患者は治療開始 1 年を経過し、視神経周囲の脂肪織炎および肥厚性硬膜炎の改善を認めている。ステロイドは再燃時のステロイド量より減量できており、また重篤な副作用は認めなかったことから、Tocilizumab は有効であると考えた。

この症例は当初の Tocilizumab 投与期間 1 年を経過したが、経過が順調であること、Tocilizumab 投与中止は患者の利益にならないことなどから現在投与期間の延長について検討中である。2 例めは現在投与を開始したばかりであり、今後経過観察を行っていく。

プロテオミクス解析・トランスクリプトミクス解析については研究を進行中である。

これまで ANCA 関連血管炎における Tocilizumab 療法の効果を検討した報告はなく、さらに症例を重ねることが必要である。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

〔IV〕

平成22年度研究成果に関する
刊行物一覧

研究成果の刊行に関する一覧表（和文書籍）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岡崎貴裕、 尾崎承一	血管炎症候群	小池隆夫、 住田孝之	GUIDELINE 膠原病・リウマチー治療ガイドラインをどう読むかー改訂第2版	治療と診断社	東京	2010	76-89
高野真理子、 佐田憲映、 槇野博史	難治性血管炎の最新の分類	小室一成	新・心臓病診療プラクティス15	文光堂	東京	2010	340-344
小林茂人	アレルギー肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群)	山口 徹、 北原光夫、 福井次矢	今日の治療指針 2010	医学書院	東京	2010	695
小林茂人	悪性関節リウマチー膠原病に伴う血管炎	日本脈管学会	脈管専門医のための臨床脈管学	メディカルレビュー	東京	2010	257-258
湯村和子	腎生検の適応となる腎疾患 腎生検で診断できる腎疾患	湯村和子	臨床のための腎病理(標本作製から鑑別診断まで)	日本医事新報社	東京	2010	2-7 96-192
湯村和子	急性糸球体腎炎症候群 急速進行性糸球体腎炎症候群	浅野 泰	腎臓内科診療マニュアル	日本医学館	東京	2010	316-317 318-326
山縣邦弘	急速進行性腎炎症候群(RPGN)	今井圓裕編	腎臓内科レジデントマニュアル、改訂第5版	診断と治療社	東京	2010	101-106
山田秀裕	ANCA 関連血管炎	久保恵嗣、 藤田次郎	間質性肺炎診療マニュアル	南江堂	東京	2010	242- 244
吉田雅治	ANCA 関連血管炎ー総編ー	日本リウマチ学会	リウマチ病学テキスト	診断と治療社	東京	2010	274-276
吉田雅治	ANCA 関連血管炎ー Wegener 肉芽腫症ー	日本リウマチ学会	リウマチ病学テキスト	診断と治療社	東京	2010	277-281
吉田雅治	ANCA 関連血管炎ー 顕微鏡的多発血管炎ー	日本リウマチ学会	リウマチ病学テキスト	診断と治療社	東京	2010	282-285
吉田雅治	ANCA 関連血管炎ー Churg Strauss 症候群ー	日本リウマチ学会	リウマチ病学テキスト	診断と治療社	東京	2010	286-289
吉田雅治	ウェゲナー肉芽腫症	三森経世	リウマチ・膠原病内科・クリニカルスタンダード	文光堂	東京	2010	143-153
吉田雅治	ウェゲナー肉芽腫症	山口 徹	今日の治療指針 2010	医学書院	東京	2010	693-694
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群	竹内 勤	全身性エリテマトーデス	最新医学社	東京	2010	16-23
渥美達也	「抗リン脂質抗体症候群	三森経世	リウマチ・膠原病内科クリニカルスタンダード	文光堂	東京	2010	189-92

研究成果の刊行に関する一覧表 (英文書籍)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Atsumi T, Amengual O, Koike T.	Antiphospholipid syndrome: pathogenesis.	Lahita RG	Systemic Lupus Erythematosus 5th edition.	Academic Press	San Diego	2010	945-66
Xiang Y, Kurokawa MS, Kanke M, Takakuwa Y, Kato T.	Peptidomics: identification of pathogenic and marker peptides.	Soloviev M	Peptidomics	Springer	Heidelberg, Germany	2010	259-271

研究成果の刊行に関する一覧表 (雑誌)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ozaki S., Ando M., Isobe M., Kobayashi S., Matsunaga M., Miyata T., Nakabayashi K., Nakajima Y., Nose M., Ohta T., Shigematsu H., Sueishi K., Tanemoto K., Yoshida A., Yoshida M., Yutani C., Arimura Y., Fukaya S., Hamaguchi S., Hashimoto H., Hiromura K., Ishizu A., Iwai T., Kaneko K., Kataoka H., Kawana S., Kida I., Kobayashi Y., Komori K., Masaki H., Matsumoto T., Nagaoka T., Nagasawa K., Nojima Y., Okada M., Okazaki T., Sakamoto I., Shigematsu K., Shiiya N., Takahashi A., Takazawa H., Yamada H., Yoshida S.	Guideline for Management of Vasculitis Syndrome (JCS 2008) — Digest Version—JCS Joint Working Group.	Circulation Journal	75(2)	474-503	2011
鈴木敬麿、幕内晴朗、小林俊也、小野裕國、永田徳一郎、安藤敬、村上浩、近田正英、永淵裕子、尾崎承二	感染性心内膜炎との鑑別に苦慮した大動脈2尖弁を伴う巨細胞性動脈炎の1例	心臓	43(1)	75-80	2011
Suzuki Y., Takeda Y., Sato D., Kanaguchi Y., Tanaka Y., Kobayashi S., Suzuki K., Hashimoto H., Ozaki S., Horikoshi S. and 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
井上誠、岡崎貴裕、北菌貴子、柴田朋彦、水島万智子、山崎宜興、東浩平、山前正臣、尾崎承二	パセドワ病に対する Propylthiouracil (PTU) 治療再開後1ヶ月で顕微鏡的多発血管炎を発症した一例および過去の報告79例の文献的考察	臨床リウマチ	22(2)	243-249	2010
Yamagata K, Makino H, Akizawa T, Iseki K, Itoh S, Kimura K, Koya D, Narita I, Mitarai T, Miyazaki M, Tsubakihara Y, Watanabe T, Wada T, Sakai O, Advisory Committee for FROM-J.	Design and methods of a strategic outcome study for chronic kidney disease: Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan.	Clin Nephrol Exp	14 卷	144-151	2010
松本佳則, 佐田憲映, 榎野博史	【“高安病”発見から1世紀 研究と診療のあゆみ】 難治性血管炎研究の進歩	医学のあゆみ	233 巻 4 号	269-273	2010
Nishimoto N	Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases.	Clin Pharmacol Ther	87	483-487	2010
西本憲弘	日本発の抗体医薬, 抗 IL-6 受容体抗体.	実験医学 別冊.	28(12)	218-223	2010
西本憲弘, 李 慧敏.	炎症免疫疾患における DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現の解析.	臨床遺伝子学 2010	65	178-188	2010
村上美帆, 西本憲弘, 和田雅史.	炎症性免疫疾患における IL-6 分野と制御.	Medical Science Digest	36(12)	1095-1098	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kida I, Kobayashi S, Takeuchi K, Tsuda H, Hashimoto H, Takasaki Y.	Antineutrophil cytoplasmic antibodies against myeloperoxidase, proteinase 3, elastase, cathepsin G and lactoferrin in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	Sep 28. [Epub ahead of print.]	[Epub ahead of print.]	2010
Okuzaki D, Fukushima T, Tougan T, Ishi T, Kobayashi S, Yoshizaki K, Akita T, Nojima H.	Genopal™ A novel hollow fiber array for focused microarray analysis.	DNA Research	17	369-79	2010
Kobayashi S, Fujimoto S, Takahashi K, Suzuki K.	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis, large vessel vasculitis and Kawasaki disease in Japan.	Kidney Blood Press Res.	33(6)	442-55	2010
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
小林茂人	血管炎症候群	Heart View	14(12) 増刊号	250-253	2010
橋本博史, 小林茂人, 藤元昭一, 湯村和子, 高橋 啓, 猪原登志子, 平橋淳一, 鈴木和男	血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向	日本医事新報	4473	46-52	2010
湯村和子	血管炎症候群の活動性と障害の評価—BVAS, VDI.	リウマチ科	43(6)	593-604	2010
Joiichi Usui, Itaru Ebihara, Syuzou Kaneko, Masaki Kobayashi, Kunihiro Yamagata	Peritubular capillary lesions in post-streptococcal acute glomerulonephritis	NDT Plus	3	91-92	2010
Koichi Hirayama, Takashi Ishizu, Homare Shimohata, Yasunori Miyamoto, Tomoko Kakita, Miho Nagai, Yujiro Ogawa, Shogo Fujita, Aki Hirayama, Kunihiro Yamagata, Masaki Kobayashi, Akio Koyama	Analysis of T-cell receptor usage in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis	Clin Exp Nephrol	Feb; 14(1)	36-42	2010
Syuzou Kaneko, Joiichi Usui, Yoshiki Narimatsu, Hiromi Ito, Hisashi Narimatsu, Masahiro Hagiwara, Shuichi Tsuruoka, Michio Nagata, Kunihiro Yamagata.	Renal involvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with unusual monoclonal immunoglobulin A glycan profile.	Clin Exp Nephrol	14	389-395	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Junichi Hoshino, Yo Fujimoto, Yoshihiro Naruse, Eiko Hasegawa, Tatsuya Suwabe, Naoki Sasa, Fumi Takemoto, Sugao Ishiwata, Minoru Ohno, Yoshifumi Ubara, Kunihiro Yamagata, Kenmei Takaichi 白井丈一、山縣邦弘	Characteristics of Revascularization Treatment for Arteriosclerosis Obliterans in Patients With and Without Hemodialysis	Japanese Circulation Journal	74	2426-2433	2010
山田秀裕	第IV章 腎臓 急速進行性糸球体腎炎	内科 Internal Medicine	105 (6)	1096-1099	2010
山田秀裕	顕微鏡的多発血管炎の長期治療成績と生命予後	リウマチ科	43 (4)	373-377	2010
Oyabu C, Morinobu A, Sugiyama D, Saegusa J, Tanaka S, Morinobu S, Tsuji G, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S.	血管炎治療体系の新展開	炎症と免疫	18 (5)	66-70	2010
Morinobu A, Tsuji G, Kasagi S, Saegusa J, Hayashi H, Nakazawa T, Kogata Y, Misaki K, Nishimura K, Sendo S, Miura N, Kawano S, Kumagai S.	Plasma platelet-derived microparticles in patients with connective tissue diseases.	J Rheumatol.	In press		2011
Kyogoku C, Yanagi M, Nishimura K, Sugiyama D, Morinobu A, Fukutake M, Maeda K, Shirakawa O, Kuno T, Kumagai S.	Role of imaging studies in the diagnosis and evaluation of giant cell arteritis in Japanese: Report of eight cases	Modern Rheumatology	In press		2011
Ardianto B, Sugimoto T, Kawano S, Kasagi S, Jauharoh SN, Kurimoto C, Tatsumi E, Morikawa K, Kumagai S, Hayashi Y.	Association of calcineurin A gamma subunit (PPP3C) and early growth response 3 (EGR3) gene polymorphisms with susceptibility to schizophrenia in a Japanese population.	Psychiatry Res.	30;185 (1-2)	16-9	2011
Mamehara A, Sugimoto T, Sugiyama D, Morinobu S, Tsuji G, Kawano S, Morinobu A, Kumagai S.	The HPB-AML-I cell line possesses the properties of mesenchymal stem cells.	J Exp Clin Cancer Res.	13;29 (1):163	Epub ahead of print	2010
Yamamoto T, Onishi T, Kaneko A, Matsumoto K, Hayashi N, Kinoshita S, Kawano S, Kawai H, Hirata K, Kumagai S.	Serum matrix metalloproteinase-3 as predictor of joint destruction in rheumatoid arthritis, treated with non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs. Medical therapy alone produces regression of combined aortic and mitral valve involvement in hyper eosinophilic syndrome.	Kobe J Med Sci.	30;56 (3)	E98-107	2010
吉田雅治	抗好中球細胞質抗体と病態の関係はあるか	Circulation	122 (16)	E488-90	2010
吉田雅治	肉芽腫症	分子リウマチ治療と透析	3 巻 1 号	16-20	2010
吉田雅治	腎炎・ネフローゼ症候群に対する免疫抑制療法の進歩	日腎会誌	52 巻 1 号	1-9	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada H, Atsumi T, Amengual O, Koike T, Furuta I, Ohta K, Kobashi G.	Anti-beta2 glycoprotein-I antibody increases the risk of pregnancy-induced hypertension: a case-control study.	J Reprod Immunol	84	95-99	2010
Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K.	The association of a non-synonymous SNP in the TNFAIP3 gene with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population.	Arthritis Rheum	62	574-9	2010
Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T.	Change of Synovial Vasculature in Single Finger Joint assessed by Power Doppler sonography correlated with radiographic change in Rheumatoid Arthritis.	Arthritis Care Res	62	657-63	2010
Suzuki E, Amengual O, Atsumi T, Oku K, Hashimoto T, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Ieko M, Fukushima K, Koike T.	Increased expression of Phospholipid Scramblase 1 in monocytes from patients with systemic lupus erythematosus.	J Rheumatol	37	1639-45	2010
Myouzen K, Kochi Y, Shimane K, Fujio K, Okamura T, Okada Y, Suzuki A, Atsumi T, Ito S, Takada K, Mimori A, Ikegawa S, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K.	Regulatory polymorphisms in EGR2 are associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus.	Hum Mol Genet	19	2313-20	2010
Shinohara N, Takahashi M, Kamishima T, Ikushima H, Otsuka N, Ishizu A, Sazawa A, Kanayama H, Nonomura K.	The incidence and the mechanism of snitinib-induced thyroid atrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma.	Br J Cancer			in press
Iwasaki S, Masuda S, Baba T, Tomaru U, Katsumata K, Kasahara M, Ishizu A.	Plasma-dependent, antibody- and Fcγ receptor-mediated translocation of CD8 molecules from T cells to monocytes.	Cytometry A	79A	46-56	2011
Furuya M, Nagahama K, Ishizu A, Otsuka N, Nagashima Y, Aoki I.	Complexity of tumor vasculature and molecular targeting therapies.	Front Biosci (Elite Ed)	3	549-561	2011
Ishizu A, Abe A, Miyatake Y, Baba T, Iinuma C, Tomaru U, Yoshiki T.	Cyclic AMP response element binding protein is implicated in IL-6 production from arthritic synovial cells.	Mod Rheumatol	20	134-138	2010
Takahashi S, Kamiyama T, Tomaru U, Ishizu A, Shida T, Osaka M, Sato Y, Saji Y, Ozaki M, Todo S.	Frequency and pattern of expression of the stem cell marker CD133 have strong prognostic effect on the surgical outcome of colorectal cancer patients.	Oncol Rep	24	1201-1212	2010
石津明洋, 外丸詩野, 村井太一, 吉木 敬.	トランスクリプトミクスによる血管炎関連因子の探索	炎症と免疫	18	49-53	2010
Kurokawa MS, Suzuki N.	Behcet's Disease.	Curr Rheum Res			in press
Ando T, Nagai K, Chikada M, Okamoto K, Kurokawa MS, Kobayashi T, Kato T, Makuuchi H.	Proteomic analyses of aortic wall in patients with abdominal aortic aneurysm.	J Cardiovasc Surg			in press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Kurokawa MS</u> , Suzuki N.	Effect of nicotine on differentiation of vascular endothelial cells and mural cells derived from mouse embryonic stem cells.	J St. Marianna Univ	1	15-24	2010
Iizuka N, Okamoto K, Mastushita R, Kimura M, Nagai K, Arito M, <u>Kurokawa MS</u> , Masuko K, Suematsu N, Hirohata S, Kato T.	Identification of autoantigens specific for systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement.	Lupus	19	717-726	2010
Kumagai Y, <u>Kurokawa MS</u> , Ueno H, Kayama M, Tsubota K, Nakatsuji N, Kondo Y, Ueno S, Suzuki N.	Induction of corneal epithelium-like cells from cynomolgus monkey embryonic stem cells and their experimental transplantation to damaged cornea.	Cornea	29	432-438	2010
Kayama M, <u>Kurokawa MS</u> , Ueda Y, Ueno H, Kumagai Y, Chiba S, Takada E, Ueno S, Tadokoro M, Suzuki N.	Transfection with pax6 gene of mouse embryonic stem cells and subsequent cell cloning induced retinal neuron progenitors, including retinal ganglion cell-like cells, in vitro.	Ophthalmic Res	43	79-91	2010
Hatsugai M, <u>Kurokawa MS</u> , Kouro T, Nagai K, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Ito F, Kato T.	Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells are useful for differential diagnosis of ulcerative colitis from Crohn's disease.	J Gastroenterol	45	488-500	2010
Ooka S, Nakano H, Matsuda T, Okamoto K, Suematsu N, <u>Kurokawa MS</u> , Ohtani-Kaneko R, Masuko K, Ozaki S, Kato T.	Proteomic surveillance of autoantigens in patients with Behcet's disease by a proteomic approach.	Microbiol Immunol	54	354-361	2010
Hazama Y, <u>Kurokawa MS</u> , Chiba S, Tadokoro M, Imai T, Kondo Y, Nakatsuji N, Suzuki T, Hashimoto T, Suzuki N.	SDF1/CXCR4 contributes to neural regeneration in hemiplegic mice with a monkey ES-cell-derived neural graft.	Inflamm Regen	30	193-205	2010
Karasawa R, <u>Kurokawa MS</u> , Yudoh K, Masuko K, Ozaki S, Kato T.	Peroxiredoxin 2 is a novel autoantigen for anti-endothelial cell antibodies in systemic vasculitis.	Clin Exp Immunol	161	459-470	2010
Koitabashi K, Okamoto K, Arito M, Sato T, Nagai K, <u>Kurokawa MS</u> , Suematsu N, Yasuda T, Kimura K, Kato T.	Micro-Sieving: Isolation of Whole Glomeruli from a Single Renal Needle Biopsy Sample.	Nephron Clin Pract	117	c225-c259	2010
<u>黒川真奈絵</u> , 高桑由希子, 加藤智啓.	プロテオミクスによる血管炎関連因子の探索.	炎症と免疫	18	54-59	2010
Fukasawa M, Okamoto K, Nakamura M, Mikami K, Shimada S, Tanaka Y, Nagai K, Arito M, <u>Kurokawa MS</u> , Masuko K, Suematsu N, Koizuka I, Kato T.	Proteomic analysis of the rat cerebellar flocculus during vestibular compensation.	J Vestib Res	19	83-94	2009

〔V〕

平成22年度第1回班会議
プログラム