

D. 考察

強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスにおいては、重症レイノー症候群に伴って指尖を中心とした虚血性の難治性皮膚潰瘍が出現することがあるが、この病変の最大の問題点はステロイドを中心とした免疫抑制療法の効果が極めて限定的で、血流改善のための薬物療法、潰瘍への外用剤、交感神経ブロックなどの外科的加療等の対症的な対策に限られる点である。しかも、これら対症療法的血流増加療法による加療は、多くの場合十分な効果を得ることができない。このため、この病変の存在は、患者に対し多くの苦痛と社会生活の犠牲を伴ううえに、薬剤は非常に高価であり患者個人および社会的にも大きな経済的負担となる。

今回の治験の結果として、衝撃波療法の膠原病性非炎症性皮膚潰瘍への治療が効果的あることが確認されれば、最終的に保険医療としての承認を得ることができる可能性がある。この治療法が保険医療として承認され多くの症例で病状を改善させることに成功すれば、現在、非常に難治であり治療法がなく苦しんでいる多くの患者にとって、次に示す4点で有用となる可能性がある。

- ① 皮膚潰瘍の改善により、病変部の疼痛を中心とした苦痛に対しての直接的な患者利益がある。
- ② 皮膚潰瘍及びその疼痛等により制限される患者の日常生活、仕事などが改善することにより、種々の制約が解除される事が予想され、これによって本人の利益のみならず、家族の利益、社会的利益が生じる。
- ③ 現在、皮膚潰瘍に頻用されているプロスタグランディン連日静脈内投与方法が、本治療法によりその回数等を減少させることができる可能性がある。これにより患者に対しては、頻回通院などによる社会的不利益を減らす事ができるうえ、病院に対しては薬剤連日投与のためのベット確保などの病院機能における各種リソースの消耗を抑えることができる。
- ④ 更に、上記よって高価な薬剤であるプロスタグランディンの使用を抑える事ができれば保険医療的な経済的メリットも出現する。

平成24年度の準備により、現段階において平成25年度に開始する治験への道筋が確定した。実際の治験を進め、SLE、SSC、MCTDに合併する難治性潰瘍を治療するための治療法として保険診療に承認されることになれば多大な社会的貢献になるものと考えられる。

謝辞

最後に本研究で難治性潰瘍の自然歴に関して現在協力をいただいている各施設の先生方に深謝申し上げます。また、治験機器開発会社である STORTS MEDICAL 社 Marlinghaus 博士に潰瘍治療プロトコールに関する情報提供など多大なる協力をいただきました。改めて深謝申し上げます。

引用論文

- 1)Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol* 2007;34:2423–30.
- 2)Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 48 suppl 3:19-24 2009
- 3)Ali A. Qureshi, Kimberly M. Ross, Rei Ogawa, Dennis P. Orgill. Shock Wave Therapy in Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery* 128(6)721-727,2011
- 4) Saggini R, Figus A, Troccola A, Cocco V, Saggini A, Scuderi N. Extracorporeal shock wave therapy for management of chronic ulcers in the lower extremities. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 34, (8), pp. 1261–1271, 2008
- 5) D Hayashi¹, K Kawakami, K Ito, K Ishii, H Tanno¹, Y Imai¹, E Kanno, R Maruyama, H Shimokawa, M Tachi
Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase
Wound Repair and Regeneration 20(6):87-95 2012
- 6) N Sultan-Bichat, J Menard, G Perceau, F Staerman, P Bernard, MD, Z Reguiat
Treatment of calcinosis cutis by extracorporeal shock-wave lithotripsy
J Am Acad Dermatol 66(3):424-910 2010

E. 結論

難治性潰瘍を伴うSSC、SLE、MCTDは、治療困難かつ社会生活に多大な不利益をきたす難治性病態で、これまでの治療法の有効性は限定的なものであった。低出力衝撃波療法は、これまで対応に苦勞したこれら病態に対する治療として、全く現存の加療と違った原理で働くものであり有効性と安全性に優れた治療法である。

平成24年度は、平成25年、26年度に同治療法の保険収載を目指した治験を行うにあたっての準備として、主として潰瘍性病変の自然歴に関する調査研究の開始、治験実施体制の整備、プロトコル確定のための準備としての小規模臨床試験をおこなった。

現時点で平成25年度の治験を行う準備は概ね整っており、今後、PMDAとの治験実施における相談を実施しプロトコルの確定を行い、実際の治験開始は平成25年度10月を目標としている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

T ishii.

Efficacy evaluation of tocilizumab with the new ACR/EULAR remission criteria and DAS-ESR.

アメリカリウマチ学会 2012.

小林浩子、石井智徳、浦田幸朋、高橋裕一、平林泰彦、無量井泰、竹森弘光、浅野智之、齊藤理恵、岩館治代、渡辺浩志、張替秀郎、大平弘正、佐々木毅.

東北地方における免疫抑制療法後のB型肝炎ウイルス再活性化前向き調査研究.
第56回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012年.

鴨川由起子、渡部龍、白井剛志、田島結実、藤井博司、齋藤真一郎、石井智徳、張替秀郎.

膠原病性肺高血圧症加療中に合併した血小板減少症の3例.

第一回日本肺循環学会学術集会 2012.

佐々木結実、中村恭平、渡部龍、白井剛志、藤井博司、高澤徳彦、石井智徳、張替秀郎.

腎機能障害と血小板減少を呈し、レボレード投与、エンドキサンパルス療法が奏

功した強皮症の一例.

日本リウマチ学会総会学術集会 2012.

2. 論文発表

An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of *09:01 allele on disease phenotypes.

K Shimane, Y Kochi, A Suzuki, Y Okada, T Ishii, K Yamamoto
Rheumatology 2013.

Ulcerative colitis is not a rare complication of Takayasu arteritis.

R Watanabe, T Ishii, K Nakamura, T Shirai, H Fujii, S Saito, H Harigae
Modern Rheumatology 2013..

Prevalence and time course of hepatitis B virus infection in patients with systemic lupus erythematosus under immunosuppressive therapy.

R Watanabe, T Ishii, K Nakamura, T Shirai, Y Tajima, H Fujii, H Harigae
Modern Rheumatology 2012.

The DAS28-ESR cutoff value necessary to achieve remission under the new Boolean-based remission criteria in patients receiving tocilizumab.

Y Hirabayashi, T Ishii
Clinical Rheumatology 32(1):123-7 2012.

A novel autoantibody against fibronectin leucine-rich transmembrane protein 2 expressed on the endothelial cell surface identified by retroviral vector system in systemic lupus erythematosus.

T Shirai, H Fujii, M Ono, K Nakamura, R Watanabe, Y Tajima, N Takasawa, T Ishii, H Harigae
Arthritis research & therapy 14(4):R157 2012.

A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese.

Y Okada, K Shimane, Y Kochi, T Tahira, A Suzuki, K Higasa, A Takahashi, T Horita, T Atsumi, T Ishii, K Yamamoto
PLoS Genetics 8(1):e1002455 2012.

小林浩子、石井智徳、大平弘正.

B型肝炎再活性化の現状と今後の展開 免疫抑制療法後のB型肝炎ウイルス再活性化 東北地方における前向き調査研究. 肝臓. 53: A103. 2012.

石井智徳、藤原一男

今日の神経疾患治療指針 第2版

中枢神経ループス

石井智徳、張替秀郎

microRNA研究のトピックス 全身性エリテマトーデスとmicroRNA
炎症と免疫 21:14-19 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1

開発スケジュール

2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018

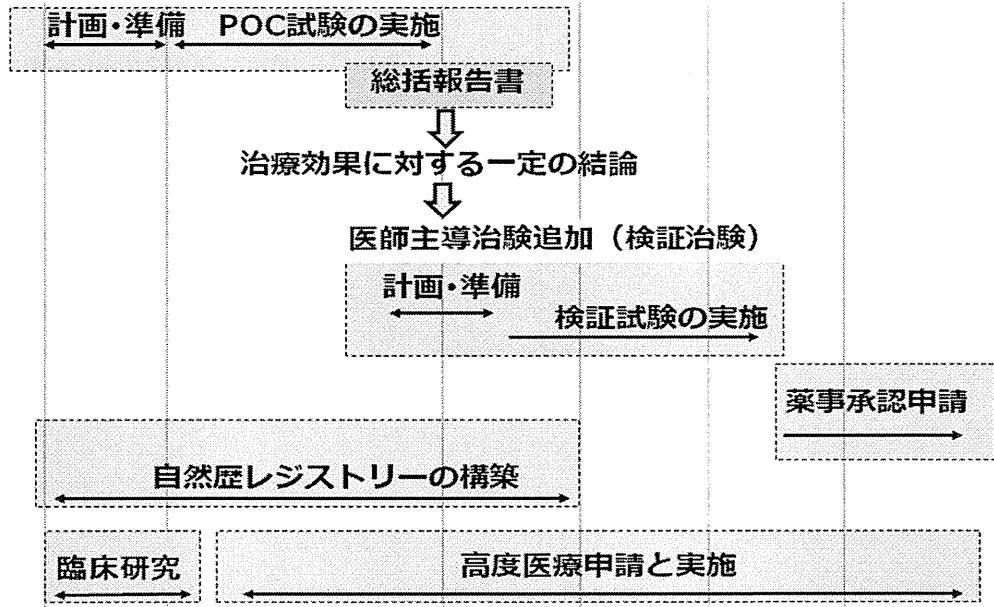


図2

安全性・有効性検証試験実施体制

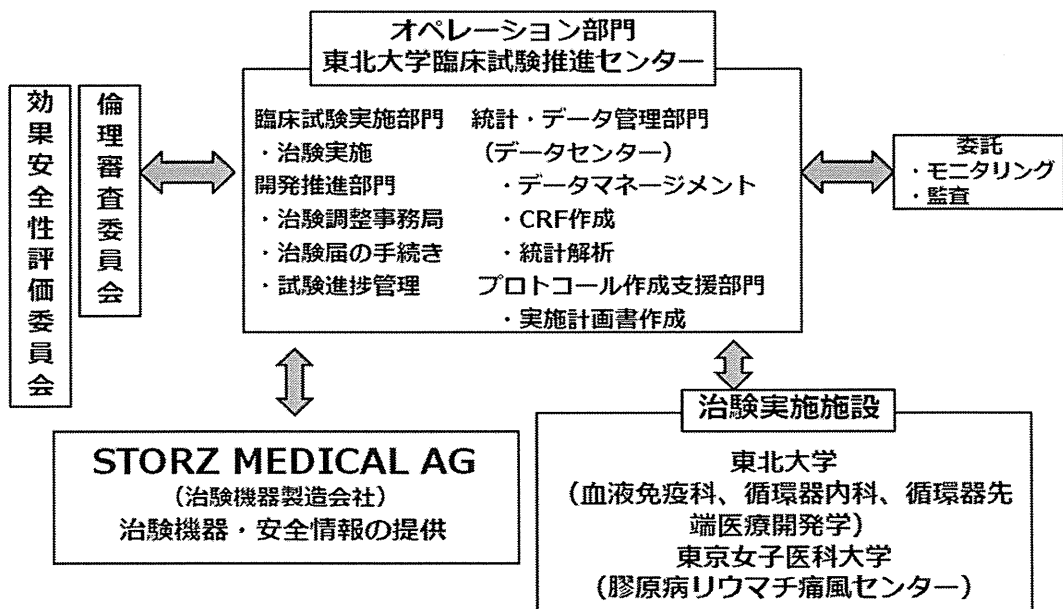


図3

平成25年度

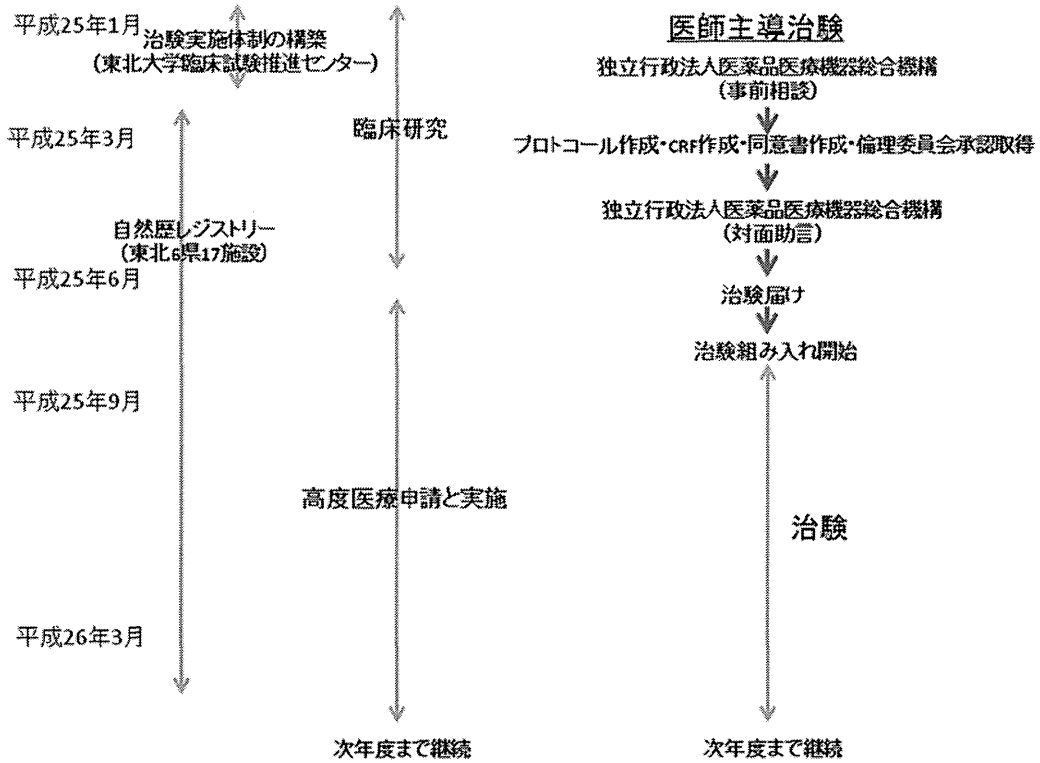


図4

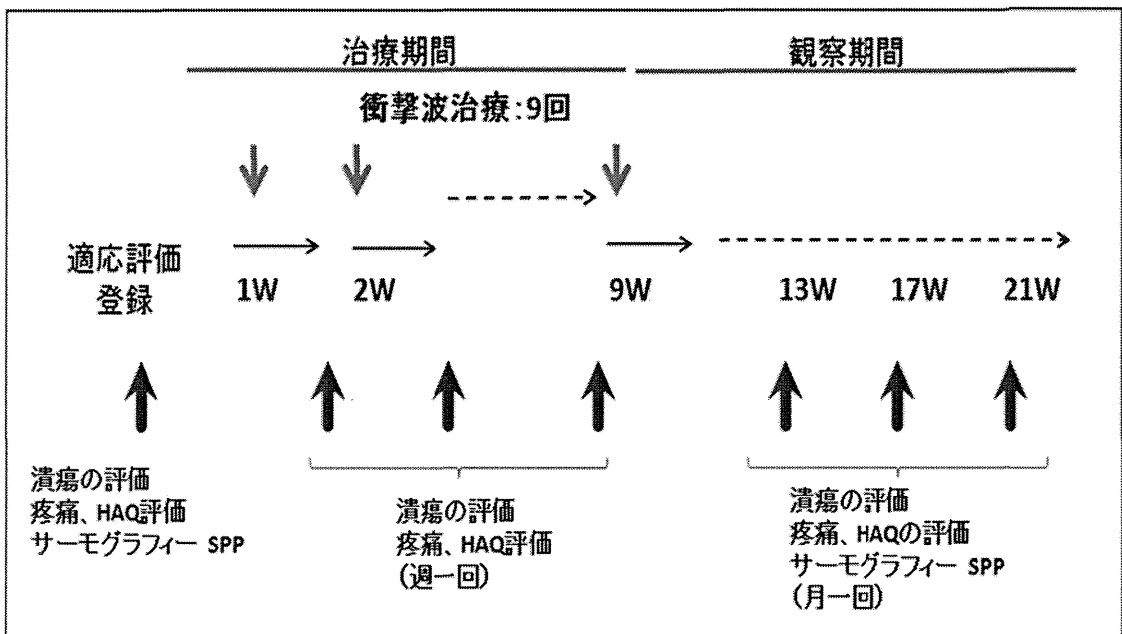


図5 患者背景(9例)

年齢	26~79 (平均50.625)
性別	男:女 1:8
原病	強皮症 9
潰瘍出現期間	56~150日(平均93.25日)
Ca拮抗薬	2例
経口PG剤	5例
抗血小板薬	5例
抗凝固薬	1例
点滴PG剤	5例
エンドセリン受容体拮抗薬	3例
PDE5阻害薬	1例
喫煙歴	2例(BI 95、560)

図6 潰瘍の数の変化

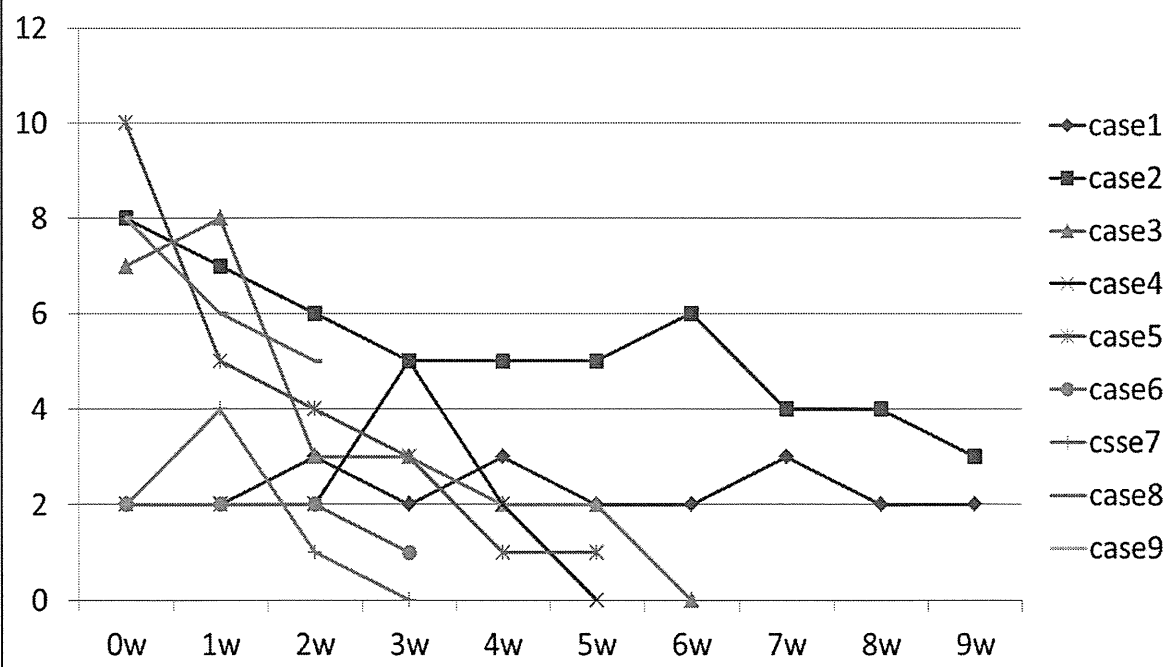


図7 大きい潰瘍の改善

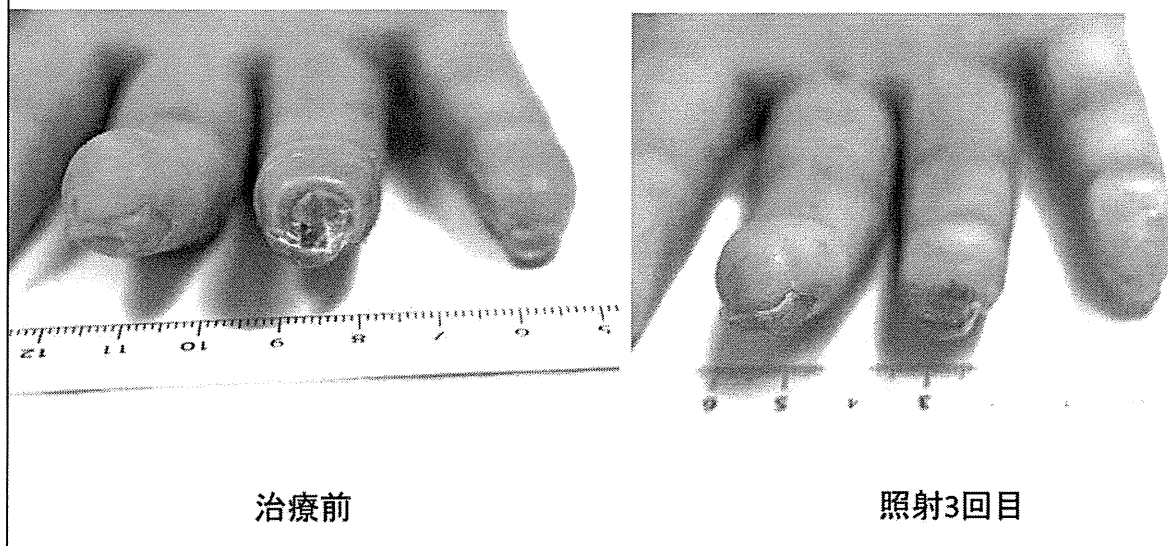
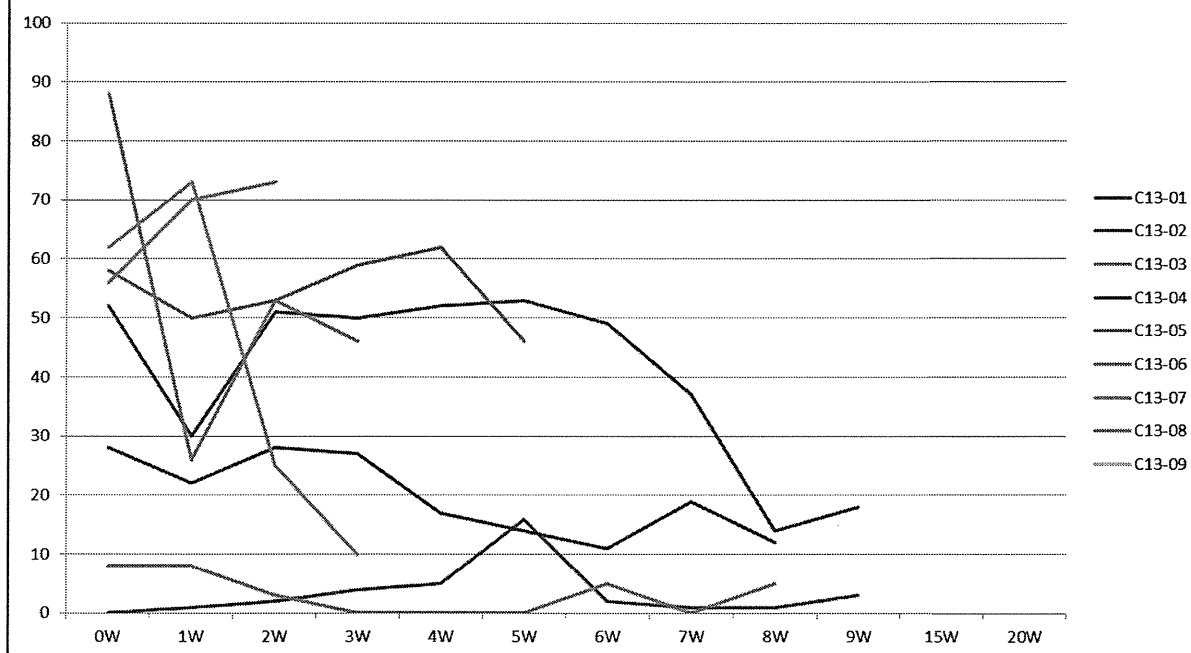


図8 VASの変化



Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する低出力体外衝撃波治療法

全身性強皮症患者の指尖部潰瘍に関する研究

研究分担者 川口鎮司 東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授

研究要旨: 全身性強皮症における末梢循環不全の冬期における症状の頻度を検討した。レイノー現象が認められる症例では、夏期においてもプロスタサイクリン製剤を投与し、皮膚潰瘍がみとめられる時期には、PGE1 静注療法を併用した。それにも関わらず、14%の症例において皮膚潰瘍が認められた。また、夏期に比較して、冬期では、レイノー現象の悪化が認められた。現在の治療薬だけでは、全身性強皮症に伴う末梢循環不全を良好にコントロールすることは、困難であると考え。新規治療法である低出力体外衝撃波治療の末梢循環不全治療に対する有効性を検討する本研究は重要であると考え。

A. 研究目的

末梢循環不全に伴う皮膚潰瘍は、全身性強皮症の5-10%に出現し、その半数程度は、難治性である。現在、我々が治療に用いているものは、薬物療法と保温に努めるという対症療法である。薬物療法では、もっとも有効と考えられるのは、プロスタグランジン E1 の静注療法である。この治療は、連日、行う必要があり、外来治療では患者の負担は大きい。内服治療では、プロスタサイクリン製剤であるベラプロストが最も有用性が高いと考えている。これらの治療を行いながら

も、皮膚潰瘍が進行したり、手指あるいは足趾の壊疽に陥る症例が少なくない。低出力体外衝撃波治療により、末梢の循環改善が認められ、その結果、レイノー現象の改善、皮膚潰瘍の減少、壊疽の予防が可能になれば、全身性強皮症の治療として、患者への利益は大きいと考える。そこで、本年は、東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターに通院加療中の症例において、どのような頻度で、末梢循環不全が生じているかを検討した。

B. 研究方法

東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターに 2012 年 4 月以降通院され、その後、2013 年 1 月まで定期的に通院を継続されていた 125 名の全身性強皮症患者を対象とした。通院診療においてレイノー現象の程度を Raynaud Condition Score (RCS)にて評価し、手指または足趾に生じている皮膚潰瘍の数または壊疽の数を測定した。

(倫理面への配慮)

患者の倫理面の問題はない。医療介入や研究のための検査は行われない。

C. 研究結果

125 名の強皮症患者のうち、レイノー現象は、120 名に認められた。RCS での評価は、2 ヶ月間隔で行い、その平均は、4-5 月: 2.64、6-7 月: 2.24、8-9 月: 1.80、10-11 月: 2.65、12-1 月: 3.38 となっていた。季節での気温の変化により RCS は、変動が認められた。手指または足趾に 1 カ所以上の皮膚潰瘍が生じていた症例は、18 名であった。そのうち、4 名では常に皮膚潰瘍が認められた。

D. 考察

全身性強皮症では、末梢循環不全は 90% 以上の症例で認められるが、皮膚潰瘍に至る症例は 14%であった。これらの 18 例においては、プロスタサイクリン製剤や PGE1 静注療法が行われていたが、潰瘍の治療効果は少ないと考える。皮膚潰瘍に伴い患者の QOL は、著しく低下することを考えると新規の治療の必要性は高い。

E. 結論

全身性強皮症では、冬期に 10%以上の症例にて手指あるいは足趾の皮膚潰瘍が生じる。現在の治療方法だけでは、十分な治療効果が得られないと考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ota Y, Kawaguchi Y, Takagi K, Ichida H, Gono T, Hanaoka M, Higuchi T, Yamanaka H. Ghrelin attenuates collagen production in lesional fibroblasts from patients with systemic sclerosis. **Clin Immunol** in press
2. Terao C, Ohmura K, Kawaguchi Y, Nishimoto T, Kawasaki A, Takehara K, Furukawa H, Kochi Y, Ota Y, Ikari K, Sato S, Tohma S, Yamada R, Yamamoto K, Kubo M, Yamanaka H, Kuwana M, Tsuchiya N, Matsuda F, Mimori T. PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population. **Arthritis Rheum** 65:472-480, 2013
3. Katsumata Y, Kawaguchi Y, Baba S, Hattori S, Tahara K, Ito K, Iwasaki T, Yamaguchi N, Hattori H, Nagata K, Okamoto Y, Yamanaka H, Hara M. Serum antibodies against the 70k polypeptides of the U1 ribonucleoprotein complex are associated with psychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a retrospective study. **Mod Rheumatol** 23:71-80, 2013
4. Suzuki T, Ikari K, Kawaguchi Y, Yano K, Iwamoto T, Kawamoto M, Toyama

5. Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Non-synonymous variant (Gly307Ser) in CD226 is associated with susceptibility in Japanese rheumatoid arthritis patients. **Mod Rheumatol** 23:200-202, 2013
6. Gono T, Kawaguchi Y, Kuwana M, Sugiura T, Furuya T, Takagi K, Ichida H, Katsumata Y, Hanaoka M, Ota Y, Yamanaka H. HLA-DRB1*0101/*0405 is associated with susceptibility to anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis in the Japanese population. **Arthritis Rheum** 64:3736-3740, 2012
7. Sugiura T, Kawaguchi Y, Goto K, Hayashi Y, Tsuburaya R, Furuya T, Gono T, Nishino I, Yamanaka H. Positive association between STAT4 polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis in a Japanese population. **Ann Rheum Dis** 71:1646-1650, 2012
8. Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, Kuwana M, Hanaoka M, Katsumata Y, Takagi K, Baba S, Okamoto Y, Ota Y, Yamanaka H. Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. **Rheumatology** 51:1563-1570, 2012
9. Odani T, Yasuda S, Ota Y, Fujieda Y, Kon Y, Horita T, Kawaguchi Y, Atsumi T, Yamanaka H, Koike T. Up-regulated expression of HLA-DRB5 transcripts and high frequency of the HLA-DRB5*01:05 allele in scleroderma patients with interstitial lung disease. **Rheumatology** 51:1765-1774, 2012
10. Katsumata Y, Kawachi I, Kawaguchi Y, Gono T, Ichida H, Hara M, Yamanaka H. Semiquantitative measurement of aquaporin-4 antibodies as a possible surrogate marker of neuromyelitis optica spectrum disorders with systemic autoimmune diseases. **Mod Rheumatol** 22:676-684, 2012
11. Nakajima A, Yoshino K, Soejima M, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, Yamanaka H. High frequencies and co-existing of myositis-specific autoantibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathies overlapped to rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int** 32:2057-2061, 2012
12. Nishimura K, Omori M, Sato E, Katsumata Y, Gono T, Kawaguchi Y, Harigai M, Yamanaka H, Ishigooka J. Risperidone in the treatment of corticosteroid-induced mood disorders, manic/mixed episodes, in systemic lupus erythematosus: A case series. **Psychosomatics** 53:289-293, 2012
13. Hasebe N, Kawasaki A, Ito I, Kawamoto M, Hasegawa M, Fujimoto M, Furukawa H, Tohma S, Sumida T, Takehara K, Sato S, Kawaguchi Y, Tsuchiya N. Association of UBE2L3 polymorphisms with diffuse cutaneous systemic sclerosis in a Japanese population. **Ann Rheum Dis** 71:1259-1260, 2012
14. Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A,

- Horita T, Atsumi T, Ishii T, Okamoto A, Fujio K, Hirakata M, Amano H, Kondo Y, Ito S, Takada K, Mimori A, Saito K, Kamachi M, Kawaguchi Y, Ikari K, Mohammed OW, Matsuda K, Terao C, Ohmura K, Myouzen K, Hosono, N, Tsunoda T, Nishimoto N, Mimori T, Matsuda F, Tanaka Y, Sumida T, Yamanaka H, Takasaki Y, Koike T, Horiuchi T, Hayashi K, Kubo M, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. A genome-wide study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. **PLOS Genet** 8:1002455, 2012
15. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Muro Y, Ogawa F, Sasaki T, Takahashi H, Tanaka S, Takehara K, Sato S. Investigation of prognostic factors for skin sclerosis and lung function in Japanese patients with early systemic sclerosis: a multicenter prospective observational study. **Rheumatology** 51:129-133, 2012
16. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Koseki Y, Katsumata Y, Hanaoka M, Yamanaka H. Frequency of ISN/RPS class III and IV nephritis in patients with SLE in the absence of proteinuria: analysis of predictive parameters. **J Rheumatol** 39:79-85, 2012
2. 学会発表
なし
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

【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
石井智徳 藤原一男	中枢神経ループス	水澤英洋 鈴木則宏 梶龍兒 吉良潤一 神田隆 齊藤延人	今日の神経疾患治療指針 第2版	医学書院	東京都	2013	501-504

【雑誌】 欧文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimane K, Kochi Y, Suzuki A, Okada Y, <u>Ishii T</u> , Horita T, Saito K, Okamoto A, Nishimoto N, Myouzen K, Kubo M, Hirakata M, Sumida T, Takasaki Y, Yamada R, Nakamura Y, Kamatani N, Yamamoto K.	An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of *09:01 allele on disease phenotypes.	Rheumatology (Oxford).			2013
Shirai T, Fujii H, Ono M, Watanabe R, <u>Ishii T</u> , Harigae H.	An Innovative Method to Identify Autoantigens Expressed on the Endothelial Cell Surface: Serological Identification System for Autoantigens Using a Retroviral Vector and Flow Cytometry (SARF).	Clinical & developmental immunology			2013
Gono T, Sato S, <u>Kawaguchi Y</u> , Kuwana M, Hanaoka M, Katsumata Y, Takagi K, Baba S, Okamoto Y, Ota Y, Yamanaka H	Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with Anti-MDA5 antibody	Rheumatology	51	1563-1570	2012
Sugiura T, <u>Kawaguchi Y</u> , Goto K, Hayashi Y, Tsuburaya R, Furuya T, Gono T, Nishino I, Yamanaka H	Positive association between STAT4 polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis in a Japanese population	Annals of the Rheumatic Disease	71	1646-1650	2012

Gono T, <u>Kawaguchi Y</u> , Kuwana M, Sugiura T, Furuya T, Takagi K, Ichida H, Katsumata Y, Hanaoka M, Ota Y, Yamanaka H	HLA-DRB1*0101/*0405 is associated with susceptibility to anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis in the Japanese population	Arthritis & Rheumatism	64	3736-3740	2012
Wakasugi D, Gono T, <u>Kawaguchi Y</u> , Hara M, Koselki Y, Katsumata Y, Hanaoka M, Yamanaka H	Frequency of ISN/RPS class III and IV nephritis in patients with SLE in the absence of proteinuria: analysis of predictive parameters	The Journal of Rheumatology	39	79-85	2012
Nishimura K, Omori M, Saito E, Katsumata Y, Gono T, <u>Kawaguchi Y</u> , Harigai M, Yamanaka H, Ishigooka J	Risperidone in the treatment of corticosteroid-induced mood disorders, manic/mixed episodes, in systemic lupus erythematosus: A case series	Psychosomatics	53	289-293	2012
Katsumata Y, Kawachi I, <u>Kawaguchi Y</u> , Gono T, Ichida H, Hara M, Yamanaka H	Semiquantitative measurement of aquaporin-4 antibodies as a possible surrogate marker of neuromyelitis optica spectrum disorders with systemic autoimmune diseases	Modern Rheumatology	22	676-684	2012
Odani T, Yasuda S, Ota Y, Fujieda Y, Kon Y, Horita T, <u>Kawaguchi Y</u> , Atsumi T, Yamanaka H, Koike T	Up-regulated expression of HLA-DRB5 transcripts and high frequency of the HLA-DRB5*01:05 allele in scleroderma patients with interstitial lung disease	Rheumatology	51	1765-1774	2012
Watanabe R, <u>Ishii T</u> , Nakamura K, Shirai T, Tajima Y, Fujii H, Harigae H.	Prevalence and time course of hepatitis B virus infection in patients with systemic lupus erythematosus under immunosuppressive therapy.	Modern rheumatology			2012

Shirai T, Fujii H, Ono M, Nakamura K, Watanabe R, Tajima Y, Takasawa N, <u>Ishii T</u> , Harigae H.	A novel autoantibody against fibronectin leucine-rich transmembrane protein 2 expressed on the endothelial cell surface identified by retroviral vector system in systemic lupus erythematosus.	Arthritis Research & Therapy	14(4)	R157	2012
Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, <u>Ishii T</u> , Yamamoto K, et al.	A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese.	PLoS Genetics	8(1)	e1002455	2012

【雑誌】和文

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>石井智徳</u> 、張替秀郎	microRNA研究のトピックス 全身性エリテマトーデスとmicroRNA	炎症と免疫	21	14-19	2012

IV. 研究成果の刊行物、別冊

Review Article

An Innovative Method to Identify Autoantigens Expressed on the Endothelial Cell Surface: Serological Identification System for Autoantigens Using a Retroviral Vector and Flow Cytometry (SARF)

Tsuyoshi Shirai,¹ Hiroshi Fujii,¹ Masao Ono,² Ryu Watanabe,¹ Tomonori Ishii,¹ and Hideo Harigae¹

¹ Department of Hematology and Rheumatology, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan

² Department of Histopathology, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan

Correspondence should be addressed to Hiroshi Fujii; hfujii@med.tohoku.ac.jp

Received 21 September 2012; Revised 20 November 2012; Accepted 21 November 2012

Academic Editor: Xavier Bossuyt

Copyright © 2013 Tsuyoshi Shirai et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Autoantibodies against integral membrane proteins are usually pathogenic. Although anti-endothelial cell antibodies (AECAs) are considered to be critical, especially for vascular lesions in collagen diseases, most molecules identified as autoantigens for AECAs are localized within the cell and not expressed on the cell surface. For identification of autoantigens, proteomics and expression library analyses have been performed for many years with some success. To specifically target cell-surface molecules in identification of autoantigens, we constructed a serological identification system for autoantigens using a retroviral vector and flow cytometry (SARF). Here, we present an overview of recent research in AECAs and their target molecules and discuss the principle and the application of SARF. Using SARF, we successfully identified three different membrane proteins: fibronectin leucine-rich transmembrane protein 2 (FLRT2) from patients with systemic lupus erythematosus (SLE), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) from a patient with rheumatoid arthritis, and Pk (Gb3/CD77) from an SLE patient with hemolytic anemia, as targets for AECAs. SARF is useful for specific identification of autoantigens expressed on the cell surface, and identification of such interactions of the cell-surface autoantigens and pathogenic autoantibodies may enable the development of more specific intervention strategies in autoimmune diseases.

1. Introduction

Inappropriate humoral and cellular immune responses mediate the tissue damage in autoimmune diseases, and the outcome of an autoimmune disease is influenced mainly by the tissue distribution of target self antigens [1]. The pathogenesis of most autoimmune diseases is highly complex and involves multiple cellular and humoral pathways. One part of the humoral arm of the immune assault is caused by autoantibodies, and the mechanisms of autoimmune damage mediated by many autoantibodies have been studied [2]. Clinically, specific autoantibodies are critical for the diagnosis, classification, and monitoring of autoimmune diseases [2].

Autoantibodies cause damage through a number of mechanisms, including the formation of immune complexes, cytolysis or phagocytosis of target cells, and interference with cellular physiology [3]. The cellular localization of the target antigen is believed to play a critical role in the pathogenic potential of autoantibodies [4]. Intracellular proteins are preferential targets of autoantibodies in autoimmune diseases, but many questions remain unanswered regarding how autoantibodies against intracellular proteins play pathogenic roles. In contrast, it is generally accepted that autoantibodies against integral membrane proteins are usually pathogenic [1]. Some autoantibodies have been clearly confirmed to be pathogenic in several autoimmune diseases, and a model