

ン化を DPI が抑制する一方でラクトフェリンはこれを抑制しなかった。次にエラスターゼの核への移行を免疫染色により共焦点顕微鏡を用いて観察した。刺激によりエラスターゼの核移行をラクトフェリンは抑制しなかった。また、無細胞系でエラスターゼが引き起こすヒストン蛋白の分解をそれぞれのヒストンに対する抗体を用いた western blotting によって検出したが、ラクトフェリンはエラスターゼが媒介するヒストン消失を抑制することはなかった。

我々は *in vivo* においてラクトフェリンが NETs 形成にどのような影響を及ぼすかを検証した。IgG 非依存性の好中球依存性血管炎モデルとして知られる Local Schwartzman-like reaction (LSR) におけるラクトフェリンの影響を検証した。野生型マウス皮下への LPS および TNF α の皮下注射により皮下出血・血栓症が惹起されるが、2% ラクトフェリン含有固形飼料 2 週間の投与によりこの皮下出血・血栓の所見が肉眼的・組織学的に著明に改善した。この LSR におけるラクトフェリンの影響が NETs 形成の抑制であることを示すために、あらかじめマウス背部に 5ml の空気注射によって air pouch を作成した。Air pouch 内への LPS および TNF α 投与によって LSR を惹起し、その洗浄液を解析することとした。洗浄液を遠心分離し上清中の DNA 濃度を測定することで NETs 形成を客観的に評価した。LSR により air pouch 内の DNA 濃度が著明に上昇したことは LSR が NETs 形成と深く関わることを示唆する。ラクトフェリンの経口投与がこの DNA 濃度上昇を有意に抑制し、洗浄液中の細胞成分を共焦点顕微鏡下に観察したところ NETs 形成が抑制され

ている画像が得られた。

本研究によって、我々は以下のことを見出した。①好中球二次顆粒成分の一つであるラクトフェリンが、無刺激の好中球においては細胞質に分布していたものが、MPO やエラスターゼとは異なり刺激により細胞膜へ移行すること、②外因性に投与されたラクトフェリンは、好中球細胞膜に集積しクロマチン膨張に続いて起こる細胞膜の破裂を抑制した。③電子顕微鏡で観察した NETs 形成は、ラクトフェリン非存在下では一本一本の線維が蜘蛛巣状に拡散しているのに対し、ラクトフェリン存在下では一塊に凝集したような形態的特徴を呈していた。④ラクトフェリンは NET-DNA と電荷的に結合し、電気的結合によって NETs 形成を抑制するという仮説が支持された。⑤予想に反してラクトフェリンは NETs 形成に必須とされている細胞内現象、すなわち ROS の産生、それに引き続くエラスターゼの核移行および核内でのヒストン消失、また ROS により活性化される酵素 PAD4 が触媒するヒストンのシトルリン化などに影響を及ぼすことなく NETs 形成を抑制していた。⑥IgG 非依存性局所血管炎モデルにおける LSR では、細胞外に放出された NETs が内皮傷害を引き起こしたものと考えらえるが、ラクトフェリンの経口投与によって皮下出血は著明に抑制され、ラクトフェリンが *in vivo* においても NETs 形成を抑制することが示された。

D. 考案

これまでいくつかの NETs 形成抑制物質が報告されている。NADPH oxidase の上流である Raf-MEK-ERK の遮断が NETs 形成

を抑制するという報告や、活性化血小板が引き起こす NETs に対してアスピリンが抑制的に機能するという報告等がある。しかし、安全に NETs 抑制作用を発揮する内因性物質はこれまでに報告がない。我々はラクトフェリンが NETs 形成を抑制する内因性物質であることを見出した。この結果は、ラクトフェリンが NETs の関連する様々な疾患に対する安全な治療選択肢となる可能性を示唆する。

E. 結論

ラクトフェリンは ANCA のみならず活性化血小板や免疫複合体などの炎症性刺激による好中球 NETs 形成を抑制した。ラクトフェリンの ANCA 関連血管炎をはじめとした難治性炎症性疾患への治療応用が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

a. 論文発表

英文

1. Ueda K, Hirahashi J, Seki G, Tanaka M, Kushida N, Takeshima Y, Nishikawa Y, Fujita T, Nangaku M.
Successful Treatment of Acute Kidney Injury in Patients with Idiopathic Nephrotic Syndrome using Human Atrial Natriuretic Peptide
Internal Medicine (in press)
2. Kamiura N, Hirahashi J, Matsuzaki Y, Idei M, Takase O, Fujita T, Takato T, Hishikawa K. Basic helix-loop-helix transcriptional

factor MyoR regulates BMP-7 in acute kidney injury.

Am J Physiol Renal Physiol. 2013; 304(9):F1159-66.

3. Tanaka M, Hirahashi J, Ohse T & Fujita T. Acute kidney injury after a pelvic surgery. *Nephrology (Carlton)* 2013;18(1):73-4.
4. Takase O, Yoshikawa M, Idei M, Hirahashi J, Fujita T, Takato T, Isagawa T, Nagae G, Suemori H, Aburatani H, Hishikawa K. The role of NF- κ B signaling in the maintenance of pluripotency of human induced pluripotent stem cells. *PLoS One.* 2013;8(2)

和文

1. 大久保光修、平橋淳一、南学正臣 血栓性微小血管症の腎障害：HUS/TTP
メディカルレビュー社 血栓と循環 21:99-103 (2013)
2. 田中基嗣、平橋淳一、南学正臣 生化学検査—腎機能の評価
臨床と研究 90:7:895-901 (2013)
3. 田中基嗣、大久保光修、平橋淳一
ANCA血管炎における好中球と血管内皮障害
日本臨床 71巻 増刊号1 250-257 (2013)

b. 学会発表

国際会議

1. Koshu Okubo, Mako Kamiya, Yasuteru Urano, Hiroshi Nishi, Jan Herter, Tanya Mayadas, Daigoro Hirohama, Kazuo Suzuki, Tomokazu Nagao, Mototsugu Tanaka, Miho Kurosawa, Shinji Kagaya, Keiichi Hishikawa, Masaomi Nangaku,

- Toshiro Fujita, Junichi Hirahashi
Lactoferrin is a suppressor of neutrophil extracellular traps in inflammation
XIth International Conference on Lactoferrin October6-10, 2013 Rome, Italy
Oral Presentation
2. Koshu Okubo, Mako Kamiya, Yasuteru Urano, Masaomi Nangaku, Toshiro Fujita, Junichi Hirahashi
Lactoferrin inhibits formation of neutrophil extracellular traps in inflammation
the 16th ANCA International Vasculitis & ANCA Workshop in Paris April 14th-17th, 2013, Paris, France. Poster
3. Koshu Okubo, Masaomi Nangaku, Toshiro Fujita, Junichi Hirahashi
Lactoferrin is a suppressor of neutrophil extracellular traps in inflammation
2013 Nov, Atlanta GA, USA Poster
4. Junichi Hirahashi, Kimito Kawahata, Makoto Arita, Keiichi Hishikawa, Koshu Okubo, Mototsugu Tanaka, Miho Kurosawa, Ryo Iwamoto, Masaomi Nangaku, and Toshiro Fujita
A Potential Application of Eicosapentaenoic Acid for the Treatment of Autoimmune Small-vessel Vasculitis
WCN2013 Satellite Symposium "Kidney and Lipids" 2013 June Poster

国内会議

1. 大久保光修、神谷真子、浦野泰照、田中基嗣、黒澤美穂、南学正臣、藤田敏郎、平橋淳一
炎症性疾患における好中球細胞外トラップ(NETs)抑制物質—多機能蛋白ラク

- トフェリン—の発見
第34回日本炎症・再生医学会 2013 7月 京都 ポスター
2. 黒澤美穂、平橋淳一、山田秀臣、池田洋一郎、田中基嗣、大久保光修、関常司、南学正臣
ANCA 関連血管炎の治療中にみられた薬剤性無顆粒球症に対し G - CSF 製剤を投与した2例についての検討
第43回日本腎臓学会東部学術大会
2013年10月
3. 平橋淳一 ANCA 血管炎の病態
オーバービュー (講演)
第43回日本腎臓学会東部学術大会
2013年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特許出願:

知的発明の名称: 白血球の細胞外トラップ形成の阻害剤

発明者: 平橋淳一、浦野泰照、大久保光修、神谷真子、加賀谷伸治

出願番号: 特願 2013-081243

出願日: 2013/4/9

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）
分担研究年度終了報告書

抗好中球細胞質抗体関連血管炎の治療における血漿交換およびグルココルチコイド投与用量の解析（PEXIVAS）及びオーソロジーを利用したヒト血管炎関連遺伝子の同定について

研究分担者 濱野慶朋 東京都健康長寿医療センター腎臓内科 部長

研究要旨：

PEXIVAS は、ANCA 関連血管炎（AAV）におけるステロイド剤の投与量・期間・減量に関する標準療法の確立と血漿交換療法の追加による生命予後改善効果を検証する国際ランダム化比較試験である。本稿では本邦における PEXIVAS の進行状況を報告すると共に、将来の国際的ヒト疾患感受性遺伝子探索を目的とした基礎研究の成果につき報告する。

（1）抗好中球細胞質抗体関連血管炎の治療における血漿交換およびグルココルチコイド投与用量の解析：国際ランダム化比較試験（PEXIVAS）

【研究目的】 ANCA 関連血管炎症候群（AAV）に対するステロイド（GC）の標準投与量・投与期間・減量方法については国際的標準療法が確立されていない。また、寛解導入療法における血漿交換療法（PLEX）の追加が生命予後に及ぼす効果において、そのエビデンスは確立されていない。本研究はそれらの解明を目的とする。

【研究方法】 重症 ANCA 関連血管炎（AAV）を対象とした多施設共同、国際、オープンラベル、要因解析、ランダム化比較試験。参加被験者 500 例は、標準免疫抑制療法およびグルココルチコイド投与（GC）＋補助血漿交換（PLEX）群と PLEX なしの標準免疫抑制療法および GC 投与群に 1:1 でランダム

化される。さらに、同一被験者 500 例は、減量 GC 漸減投与群と標準用量 GC 漸減投与群に 1:1 でランダム化され、2 年間追跡調査される。一次解析は、log-rank 検定およびコックス比例ハザードモデルを使用した全死因死亡または末期腎不全 ESRD の複合評価項目までの時間、および Kaplan-Meier 法を使用して作成された生存曲線にて行う。二次解析は、寛解の持続期間、安全性、重篤な感染症の発生率、健康関連の生活の質について行われる。2011 年 6 月に第一回 PEXIVAS-JP 会議が開催され、2013 年に 2 施設が施設登録、2013 年に第 1 症例がエントリーした。2014 年 1 月現在、国内で 4 施設が施設登録し、3 症例がエントリーしている。

（2）オーソロジーを利用したヒト血管炎関連遺伝子の同定

【研究目的と背景】最近、Lyons �らにより、AAV に関するゲノムワイド相関解析の成績が発表された。それによれば、MPA と多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) は異なる感受性遺伝子による別個の疾患であることが判明したが、GPA では proteinase 3 に対する自己反応性が病態の主体であることが示唆されたのに対し、MPA では病態を考察するに足る知見は得られなかった。MPA 症例が少なかったのがその原因かもしれない。

ヒト疾患感受性遺伝子同定には 4 つの方法 (比較解析・家系解析・候補遺伝子解析・相関解析) があるが、哺乳類に保存された遺伝子相同性 (オーソロジー) を利用した遺伝子同定法は、効率のよい第 5 の方法である。

【研究方法・研究結果・考察】我々は MPO-ANCA 関連血管炎自然発症モデルマウスを利用し連鎖解析を行った結果、このマウスにおける MPO-ANCA 産生を支配する唯一の位置的候補遺伝子を同定した。この遺伝子がコードするタンパクはマウス顆粒球細胞株や T 細胞リンパ腫細胞株の増殖を促進させることが判明した。本邦で発見されたこの遺伝子のヒト AAV における役割を、海外と共同で解析することを目指して、現在クローニングし機能解析を行うべく準備中である。

D. 健康危険情報
特になし。

E. 研究発表

1. 論文発表

Hamano, Y., Yumura, W., Maruyama, N., Suzuki, K. Pathogenic leukocytosis and

their susceptibility QTLs for vasculitis and crescentic glomerulonephritis in a model of SCG/Kj mice. *La Presse Medicale & Quarterly Medical Review* 2013 Apr;42(4):687.

Furuta, S., Chaudhry, AN., Hamano, Y., Fujimoto, S., Nagafuchi, H., Makino, H., Matsuo, S., Ozaki, S., Endo, T., Muso, E., Ito, C., Kusano, E., Yamagata, M., Ikeda, K., Kashiwakuma, D., Iwamoto, I., Westman, K. and Jayne, D. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J Rheumatol* in press.

Suzuki K, Nagao T, Itabashi M, Hamano Y, Sugamata R, Yamazaki Y, Yumura W, Tsukita S, Wang PC, Nakayama T, Suzuki K. A novel autoantibody against moesin in the serum of patients with MPO-ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

濱野慶朋、佐野夏帆、勒寺紀栄、久保里奈、鶴田悠木、湯村和子：腎動脈狭窄症と C 型肝炎に合併した大量タンパク尿の一例。第 18 回板橋区医師会医学会 2013 年 12 月 7 日 板橋区立文化会館。板橋区医師会雑誌 18 ; in press.

3. 著書・総説

濱野慶朋、丸山直記、湯村和子、鈴木和男。

In 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 血管炎 V. ANCA 関連血管炎の病因・病理、診断・治療 1. ANCA 関連血管炎 (AAV) の基礎研究から臨床へのアプローチ (1) ゲノミクスと遺伝子解析 疾患モデルマウスによる疾患関連遺伝子の解析. 大阪 日本臨床社 2013, p. 214.

濱野慶朋、湯村和子. ループス腎炎. In 安田隆 (編) 臨床腎臓内科学. 東京、南山堂、2013, p. 418.

濱野慶朋、湯村和子. 膠原病・RA・オーバーラッピング症候群と腎障害. In 安田隆 (編) 臨床腎臓内科学. 東京、南山堂、2013, p. 429

濱野慶朋、湯村和子. 強皮症腎. In 安田隆 (編) 臨床腎臓内科学. 東京、南山堂、2013, p. 564.

濱野慶朋、丸山直記、湯村和子、鈴木和男. 血管炎症候群. 老年医学 51 ; 593-602, 2013.

4. その他

濱野慶朋、鶴田悠木、佐野夏帆、新井富生、櫻井うらら、久保里奈、宮腰重三郎、湯村和子、丸山直記 : A case of membranous nephropathy with podocytic infoldings after hematopoietic stem cell transplantation. 東京内科医会 第 193 回 臨床研究会 平成 25 年 11 月 16 日 東京都健康長寿医療センター 3 階第 3 会議室 AB.

濱野慶朋. 顕微鏡的多発血管炎の症状・予後の比較検討 (日欧共同研究) および Orthology を利用したヒト血管炎関連遺伝子の同定. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性血管炎に関する調査研究 平成 25 年度研究報告会 平成 25 年 12 月 13 日 東京 都市センターホテル 5 階 オリオン.

F. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

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）
分担研究年度終了報告書

血管炎の国際多施設共同試験 PEXIVAS / RITAZAREM 進捗

国際研究協力分科会 研究分担者
猪原登志子 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 特定助教

研究要旨：ANCA 関連血管炎に対する治療エビデンス創出のためには、国際共同試験に同時参加し、日本も加えた世界基準のエビデンスを創出することが必要である。本研究班では、PEXIVAS（抗好中球細胞質抗体関連血管炎の治療における血漿交換およびグルココルチコイド投与：国際ランダム化比較試験）ならびに RITAZAREM（再発性 ANCA 関連血管炎の寛解維持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する国際ランダム化比較試験）の 2 試験に参画し、本邦において試験実施を開始した。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎に対する治療エビデンス創出のためには、質の担保された国際共同試験に同時参加し、日本も加えた世界基準のエビデンスを創出することが必要である。試験結果が世界のガイドライン記載内容や、日本においては公知承認申請資料に応用できることを目指す。

B. 研究方法

1) 試験実施体制構築

欧州血管炎研究学会（European Vasculitis Study Society, EUVAS）と米国血管炎臨床研究コンソーシアム（Vasculitis Clinical Research Consortium- Rare Disease Clinical Research Network, National Institute of Health: VCRC）が中心となり実施している国際臨床試験に日本からも参画し、治療エビデンスを構築する。

これら国際試験は ICH-GCP（International

Conferences of Harmonisation of Technical

Requirements for Registration of Pharmaceuticals

for Human Use-Good Clinical Practice Standards)

に準拠した実施体制ならびに実施責任医師/分担医師の ICH-GCP 教育が必要であり、中央試験依頼者（スポンサー）と日本側スポンサー、日本側 Lead Site/Lead Investigator との契約を締結し、被験者を保護し適切に試験を実施することを確保する必要がある。このため、スポンサー業務を適切に実施する調整事務局の設立など、日本側試験実施体制の構築は不可欠である。

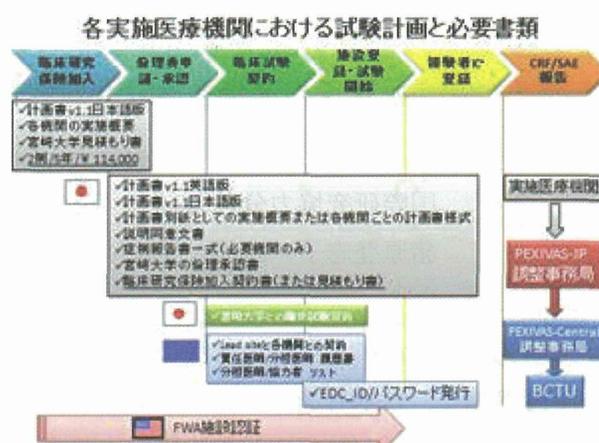
また、米国との共同研究においては、NIH 等の公的研究費を資金源とする研究に参加する場合、日本国内で研究を行う場合であっても米国の規制に則る必要があり、その一例として FWA（Federal Wide Assurance 米国連邦保証制度）の取得が必要となる。FWA は合衆国保険社会福祉省 United States Department of Health and Human Services : HHS）と、被験者保護局

(Office for Human Research Protections: OHRP) が所轄している。PEXIVAS/RITAZAREM の両試験は米国において NIH からの研究資金を得ており、このために共同研究において、日本における各実施医療機関の FWA 施設登録が必要である。

一方日本国内での試験実施体制構築においては、ICH-GCP のみならず、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」ならびに付随研究と関連する文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」への準拠ならびにそれら国内指針と各国規制との整合性等が必要である。特に、海外プロトコル（試験実施計画書）では補償保険を設定していないが、これら 2 試験においては、国内の民間臨床研究補償保険へ加入し、国内指針に準拠し適切に被験者保護に努めることとした。また、安全性情報報告において国際対応ならびに国内対応の両者に準拠できるよう体制整備を行った。

PEXIVAS/RITAZAREM 調整事務局においては、FWA 施設登録手順書の作成、FWA 登録支援、責任医師/分担医師への ICH-GCP 教育支援、試験実施計画書の日本語訳、SF-36 等の試験副次項目評価指標の日本語版ライセンス契約、臨床研究補償保険加入、日本における実施概要の作成、日本語版説明同意文書の作成、UMIN-CTR への臨床試験登録とその更新、施設登録・症例報告書作成・安全性情報報告等各種手順書作成ならびに各実施医療機関倫理申請支援・変更申請支援、中央スポンサーとの共同研究契約ならびに国内臨床試験契約書の締結、各実施医療機関の施設登録支援、症例報告書等作成支援、日本における試験調整事務局機能（海外対応、試験進捗管理、国内有害事象発生時の海外報告ならびに国内報告）、Investigators'

Meeting 開催や参加と英文での議事録作成、中央スポンサー・調整事務局への定期報告、各種文書管理を支援している。



2) PEXIVAS

試験名称

Plasma Exchange and glucocorticoids in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a randomized controlled trial, PEXIVAS 抗好中球細胞質抗体関連血管炎の治療における血漿交換およびグルココルチコイド投与: 国際ランダム化比較試験 PEXIVAS 試験

臨床試験登録番号

NCT 00987389

EudraCT 2009-013220-24

ISRCTN 07757494

UMIN 000009523

背景と試験概要

試験背景として、①ANCA 関連結果炎の寛解導入における血漿交換療法の追加効果については確立されていない、②ANCA 関連血管炎に対するステロイド治療の標準投与法は確立されていないことが挙げられる。これら背景を明らかにするため、PEXIVAS 試験では、①免疫抑制療法に血漿交換を追加することで生命予後と腎予後が改善するかどうかを検証するとともに、②経口ステロイド投与量を減量して

も予後は変わらないことを非劣性において検証する。死亡と末期腎不全の複合エンドポイントを主要評価項目として2年間の観察を行う。

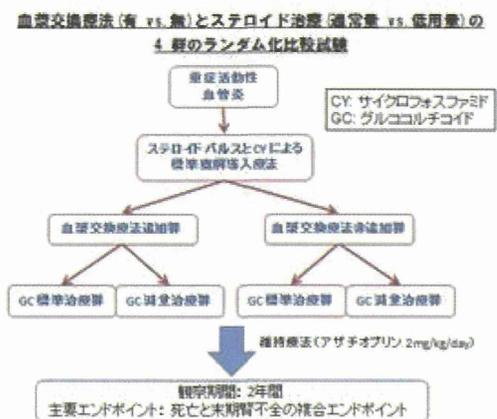
試験期間と目標症例数

登録期間 2010年6月～2015年5月（5年間）

試験期間 2010年6月～2017年5月（7年間）

目標症例数：全世界多地域 18ヶ国、最大91施設から500例を登録する。

日本における目標症例数：1施設2例。



3) RITAZAREM

試験名称

An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis, RITAZAREM 再発性 ANCA 関連血管炎 (AAV) の寛解維持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する、オープンラベル、ランダム化国際共同試験 RITAZAREM 試験

臨床試験登録番号

NCT 01697267

EudraCT 2012-001102-14

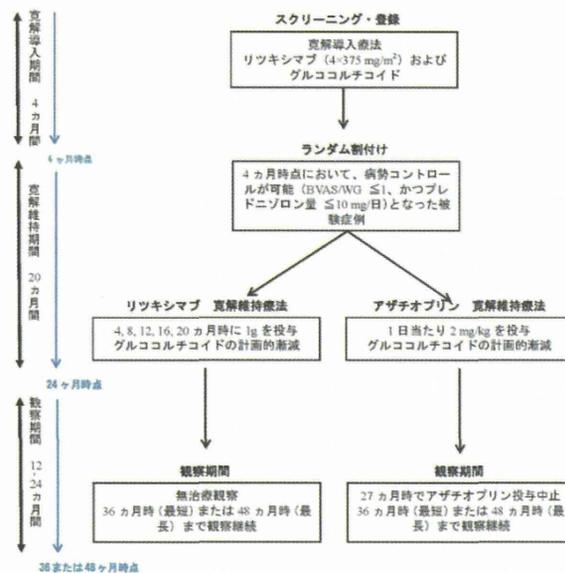
UKCRN 14285

UMIN 000012409

背景と試験概要

欧米においてはAAVの寛解導入療法におけるリツキシマブと寛解維持療法におけるアザチオプリンは確立された標準治療として認識されているが、リツキシマブの寛解維持療法におけるエビデンスは少ない。

RITAZAREM試験は再発性ANCA関連血管炎の再発予防効果における、リツキシマブのアザチオプリンに対する優位性を確認することを目的とし、割付けから再発までの期間を評価する。試験は寛解導入期間、寛解維持期間、観察期間の3つの期間から構成され、一被験者あたりの試験期間は最短で36ヵ月、最長48ヵ月である。全世界で目標登録数160症例について、リツキシマブ間欠投与による維持療法群、またはアザチオプリン維持療法群へ1:1の割合でランダム割付けする。



試験期間と目標症例数

登録期間 2013年4月～2015年3月（2年間）

試験期間 2013年4月～2018年3月（5年間）

目標症例数：全世界多地域約60施設から、190例を登録する。（ランダム割付け症例が160例に達するまで被験者登録を継続することとし、登

録総数は190症例程度と見込まれている)。

日本での目標症例数:国内7施設から7例～最大10例の登録を目標とする。

C. 研究結果

1) PEXIVAS

・日本からの参画が2011年5月より検討され、本研究班国際協力研究分科会を中心として2011年6月にPEXIVAS-JP working group、試験組織立ち上げを開始。日本側の主たる実施医療機関Lead SiteとLead Investigator (宮崎大学・藤元昭一)、日本側スポンサー (岡山大学・榎野博史) ならびに調整事務局を設立した。日本側調整事務局は猪原登志子 (京都大学)、藤元昭一 (宮崎大学)、鈴木和男 (帝京大学)、武曾恵理 (北野病院)、遠藤知美 (北野病院) の5名で構成し、日本側調整事務局の主担当を猪原が担当することとなった。

・2012年7月に中央スポンサー(Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust) 、日本側スポンサー、日本側のLead Site/Lead Investigatorとの臨床研究契約を締結した。

・2013年7月までに宮崎大学医学部附属病院(実施責任医師:藤元昭一)、田附興風会医学研究所北野病院(同:武曾恵理)、帝京大学医学部附属病院(同:内田俊也)、東京都健康長寿医療センター(同:濱野慶朋)の4施設がFWA登録、倫理委員会承認を経て施設登録を行い、被験者募集可能となった。

・2013年9月に日本での1例目が登録され(北野病院 実施責任医師 武曾恵理、分担医師 遠藤知美)、その後さらに2013年9月北野病院より2例目、2013年12月に東京都健康長寿医療センター(実施責任医師 濱野慶朋)から3例目が登録された。

・2013年10月までの世界全体で施設登録数は74、被験者登録数は311例、このうち日本は施設登

録数4、被験者登録数3例である。

PEXIVAS Recruitment as of Sep 2013



2) RITAZAREM

2013年4月、EUVAS代表David Jayne, VCRC代表Peter Merkelとの協議においてRITAZAREM試験への参画が検討された。2013年5月に本分科会を中心に日本のRITAZAREM参画について検討を開始し、班長の承認を得て、試験組織を立ち上げた(RITAZAREM-JPグループ代表者:宮崎大学・藤元昭一)。2013年8月にRITAZAREM-JP キックオフミーティングを行い(参加施設;岡山大学、杏林大学、北野病院、帝京大学、東京都健康長寿医療センター、千葉大学、宮崎大学)、日本スポンサー(岡山大学・榎野博史)、日本における主たる実施医療機関/実施責任医師(宮崎大学・藤元昭一)を決定し、国内7施設(宮崎大学、岡山大学、杏林大学、千葉大学、帝京大学、北野病院、東京都健康長寿医療センター)による多施設共同試験として実施する準備を開始することとなった。日本側調整事務局を猪原登志子(京都大学)、古田俊介(千葉大学)、藤元昭一(宮崎大学)、鈴木和男(帝京大学)を中心とする4名で構成し、日本側調整事務局の主担当を猪原が担当することと決定された。

2013年12月には、中央スポンサー、日本側スポンサー(岡山大学)、日本側Lead Site(宮崎

大学)の三者間で共同研究契約 (Collaboration Agreement) 締結のための文書取り交わし、臨床研究保険加入契約、日本のLead Siteで倫理委員会審査が行われた。さらに各種の手続きを順次進めており、2014年度早々には日本国内においても症例登録が開始される予定である。

D. 結論

日本からの信頼されるエビデンス創出のためには、質の担保された臨床試験の実施が必須である。本2試験の実施には、実施医療機関のFederal Wide Assurance (FWA) 認証取得、実施責任医師/分担医師のICH-GCP教育等各国規制準拠への準備において問題点を解決する必要があった。ICH-GCPに準拠した国際標準での臨床試験を実施することで、日本のアカデミア主導臨床試験の質の向上も目指すことができる。このように実施する本2試験の結果は将来日本のガイドライン記載内容や、公知承認申請資料に応用できると期待される。本2試験参加がこの分野における今後の国際試験の本邦からの参画を促進する契機となると考えられ、その試験実施体制構築について今後もノウハウを共有したいと考える。

E. 研究発表

1) 論文発表

1. Ito-Ihara T, Hong JH, Kim OJ, Sumi E, Kim SY, Tanaka S, Narita K, Hatta T, Choi EK, Choi KJ, Miyagawa T, Minami M, Murayama T, Yokode M. An international survey of physicians regarding clinical trials: a comparison between Kyoto University Hospital and Seoul National University Hospital. BMC Med Res Methodol. 2013;13(1):130.
2. Yamanishi Y, Ito-Ihara T, Nagao T, Uno K,

Kobayashi S, Muso E, Shane PY, Firestein GS, Hashimoto H, Okazaki T, Suzuki K.

Clinical features of patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies targeting native myeloperoxidase antigen. Mod Rheumatol. 2013;23(5):963-971.

3. 藤元昭一, 猪原登志子. 【血管炎-基礎と臨床のクロストーク-】 ANCA 関連血管炎の病因・病理、診断・治療 ANCA 関連血管炎の臨床研究 PEXIVAS 試験. 日本臨床. 2013;71 Supple1 :392-398.
4. 猪原登志子. 【血管炎-基礎と臨床のクロストーク-】 ANCA 関連血管炎の病因・病理、診断・治療 ANCA 関連血管炎(AAV)の基礎研究から臨床へのアプローチ ANCA 関連血管炎の病因とそのバイオマーカー ANCA 検査の現状と問題点. 日本臨床. 2013;71 Supple1:269-277.
5. 猪原登志子. 【血管炎症候群】 血管炎のマーカー. 臨床検査 2013;57(3): 321-326.

2) 学会発表

1. 猪原登志子、藤元昭一、鈴木和男、武曾恵理、遠藤知美、内田俊也、濱野慶朋、槇野博史、PEXIVAS-JP グループ. 抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対する血漿交換療法と国際共同臨床試験 PEXIVAS (NCT00987389, UMIN000009523). 第19回MPO研究会. 2013年10月26日, 国立国際医療センター, 東京.
2. 猪原登志子、藤元昭一、鈴木和男、武曾恵理、遠藤知美、PEXIVAS-JP グループ. 抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対する血漿交換療法と国際共同臨床試験 PEXIVAS. 第34回日本アフェレシス学会 [シンポジウム SY12-4]. 2013年11月3日, 長野.

IV. 刊行物一覽

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
Yoda M., Kimura T., Tohmonda T., Morioka H., Matsumoto M., Okada Y., Toyama Y. and Horiuchi K.	Systemic overexpression of TNF- α -converting enzyme does not lead to enhanced shedding activity in vivo.	PLoS One	8(1)	e54412	2013
Fukaya S, Matsui Y, Tomaru U, Kawakami A, Sogo S, Bohgaki T, Atsumi T, Koike T, Kasahara M, Ishizu A.	Overexpression of TNF- α converting enzyme in fibroblasts augments dermal fibrosis after inflammation.	Lab Invest	93(1)	72-80	2013
Kawakami T, Ishizu A, Arimura Y, Soma Y.	Serum Anti-lysosomal-associated membrane protein-2 antibody levels in cutaneous polyarteritis nodosa.	Acta Derm Venereol	93(1)	70-73	2013
Michimata R, Watari H, Tomaru U, Sakuragi N, Ishizu A.	Human papillomavirus (HPV) 16-positive uterine cervical squamous cell carcinoma with co-infection of HPV 34 has lower incidence in lymph node metastasis than that without co-infection of HPV 34.	Pathobiology	80(5)	259-264	2013
Ishizu A, Tomaru U, Murai T, Yamamoto T, Atsumi T, Yoshiki T, Yumura W, Yamagata K, Yamada H, Kumagai S, Kurokawa MS, Suka M, Makino H, Ozaki S for JMAAV.	Prediction of response to treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis.	PLoS ONE	8(5)	e63182	2013
Takeuchi S, Kimura S, Soma Y, Waki M, Yamaguchi M, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A, Kawakami T.	Lysosomal-associated membrane protein-2 plays an important role in the pathogenesis of primary cutaneous vasculitis.	Rheumatology	52(9)	1592-1598	2013
Masuda S, Iwasaki S, Tomaru U, Baba T, Katsumata K, Ishizu A.	Possible implication of Fc γ receptor-mediated trogocytosis in susceptibility to systemic autoimmune disease.	Clin Dev Immunol	2013	345745	2013
Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A.	Possible implication of disordered neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of MPO-ANCA-associated vasculitis.	Clin Exp Nephrol	17(5)	631-633	2013
Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A.	Enhanced formation and disordered regulation of NETs in MPO-ANCA-associated microscopic polyangiitis.	J Am Soc Nephrol	in press		
Yamada Y, Tomaru U, Ishizu A, Kiuchi T, Kasahara M, Matsuno Y.	Expression of thymoproteasome subunit $\beta 5t$ in type AB thymoma.	J Clin Pathol	in press		
Imamoto T, Nakazawa D, Shida H, Suzuki A, Otsuka N, Tomaru U, Ishizu A.	Possible linkage between microscopic polyangiitis and thrombosis via neutrophil extracellular traps.	Clin Exp Rheumatol	in press		
Kawakami T, Okudaira A, Okano T, Takeuchi S, Kimura S, Soma Y, Ishizu A, Arimura Y, Kobayashi S, Ozaki S.	Treatment for cutaneous arteritis patients with mononeuritis multiplex and elevated C-reactive protein.	J Dermatol	in press		
Hamano R, Baba T, Sasaki S, Tomaru U, Ishizu A, Kawano M, Yamagishi M, Mukaida N.	Ag and IL-2 immune complexes efficiently expand Ag-specific Treg cells that migrate in response to chemokines and reduce localized immune responses.	Eur J Immunol	in press		

中沢大悟, 外丸詩野, 西尾妙織, 渥美達也, 石津明洋.	プロピルチオウラシルとNETsの異常形成・分解異常	日本臨床 増刊号「血管炎」	71	244-249	2013
飯沼千景, 脇 雅, 山口まどか, 外丸詩野, 石津明洋.	自己反応性NKT細胞と血管炎	日本臨床 増刊号「血管炎」	71	502-505	2013
石津明洋, 外丸詩野, 村井太一, 山本智宏, 吉木 敬.	血管炎の予後は予測できるか - 予後因子探索の道 -	分子リウマチ治療	6(2)	82-86	2013
石津明洋	血管炎症候群: 抗好中球細胞質抗体	分子リウマチ治療	6(4)	209-213	2013
Sugaya M, Hamada T, Kawai K, Yonekura K, Ohtsuka M, Shimauchi T, Tokura Y, Nozaki K, Izutsu K, Suzuki R, Setoyama M, Nagatani T, Koga H, Tani M, Iwatsuki K.	Guidelines for the management of cutaneous lymphomas (2011): a consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society - Lymphoma Study Group.	J Dermatol	40	2-14	2013
Yamasaki O, Shibata H, Suzuki N, Ikeda K, Takeshima C, Otsuka M, Aoyama Y, Iwatsuki K.	Granulocyte colony-stimulating factor-producing squamous cell carcinoma of the skin associated with epithelial-mesenchymal transition	Eur J Dermatol	23	413-414	2013
Hamada T, Umemura H, Aoyama Y, Iwatsuki K.	Successful therapeutic use of targeted narrow-band ultraviolet B therapy for refractory Hailey-Hailey disease.	Acta Derm Venereol	93	110-111	2013
Kamiya K, Aoyama Y, Kawase K, Schmidt E, Zillikens D, Kitajima Y, Iwatsuki K.	Case of subepidermal blistering disease with autoantibodies to both laminin- γ 1 and laminin- α 3.	J Dermatol	40	491-492	2013
Kamiya K, Yamasaki O, Tachikawa S, Iwatsuki K.	Localized cutaneous argyria in a silversmith.	Eur J Dermatol	23	112-113	2013
Nakanishi G, Hasegawa K, Oono T, Koshida S, Fujimoto N, Iwatsuki K, Tanaka H, Tanaka T.	Novel and recurrent PORCN gene mutations in almost unilateral and typical focal dermal hypoplasia patients.	Eur J Dermatol	23	64-67	2013
Iwatsuki K, Nakayama Y, Hamada T, Nakanishi G, Shirafuji Y, Morizane S.	: Immunological and structural remodeling in human papillomavirus-induced warts and Bowen disease,	Eur J Dermatol, suppl.	23	s25-s30	2013
Iwatsuki K, Hamada T, Japan Skin Cancer Society-Lymphoma Study Group.	Current therapy of choice for cutaneous lymphomas: complementary to the JDA/JSCS guidelines.	J Dermatol	in press		
Furukawa H, Oka S, Shimada K, Rheumatoid Arthritis associated Interstitial Lung Disease (RA-ILD) Study Consortium, Tsuchiya N, Tohma S.	HLA-A*31:01 and methotrexate-induced interstitial lung disease in Japanese rheumatoid arthritis patients: a multi-drug hypersensitivity marker?	Ann Rheum Dis	72(1)	153-155	2013
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(2)	472-480	2013
Umeda N, Matsumoto I, Ito I, Kawasaki A, Tanaka Y, Inoue A, Tanaka Y, Tsuboi H, Suzuki T, Hayashi T, Ito S, Tsuchiya N, Sumida T.	. Identification of anti-citrullinated glucose-6-phosphate isomerase peptide antibodies in patients with rheumatoid arthritis.	Clin Exp Immunol	172(1).	44-53	2013

Naka I, Hikami K, Nakayama K, Koga M, Nishida N, Kimura R, Furusawa T, Natsuhara K, Yamauchi T, Nakazawa M, Ataka Y, Ishida T, Inaoka T, Iwamoto S, Matsumura Y, Ohtsuka R, Tsuchiya N, Ohashi J.	A functional SNP upstream of the beta-2 adrenergic receptor gene (ADRB2) is associated with obesity in Oceanic populations.	Int J Obes	37	1204-1210	2013
Furukawa H, Oka S, Matsui T, Hashimoto A, Arinuma Y, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S.	Genome, epigenome and transcriptome analyses of a pair of monozygotic twins discordant for systemic lupus erythematosus. Hum Immunol in press.	Hum Immunol	74(2)	170-175	2013
Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S.	Association of increased frequencies of HLA-DPB1*05:01 with the presence of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies in Japanese rheumatoid arthritis patients.	PLoS One	8(1)	e53910	2013
Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Shimada K, Nakayama H, Matsui T, Ikenaka T, Hashimoto A, Okazaki Y, Takaoka H, Futami H, Komiya A, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Takasaki Y, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Nagaoka S, Kono H, Okamoto A, Fukui N, Hashimoto H, Sumida T, Ono M, Tsuchiya N, Tohma S.	Association of a single nucleotide polymorphism in the SH2D1A intronic region with systemic lupus erythematosus.	Lupus	22	497-503.	2013
Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hayakawa H, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S.	Serum biomarker analysis of collagen disease patients with acute-onset diffuse interstitial lung disease.	BMC Immunol	14	9	2013
Genin E, Coustet B, Allanore Y, Ito I, Teruel M, Constantin A, Schaeveerbeke T, Ruysens-Witran A, Tohma S, Cantagrel A, Vittecoq O, Barnetche T, Le Loët X, Fardellone P, Furukawa H, Meyer O, Chiochia G, Tsuchiya N, Martin J, Dieudé P	Epistatic interaction between BANK1 and BLK in rheumatoid arthritis: results from a large trans-ethnic meta-analysis.	PLoS One	8(4)	e61044	2013
Kawasaki A, Inoue N, Ajimi C, Sada K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Sumida T, Tohma S, Miyasaka N, Matsuo S, Ozaki S, Hashimoto H, Makino H, Harigai M, Tsuchiya N.	Association of IRF5 polymorphism with MPO-ANCA positive vasculitis in a Japanese population.	Genes Immun	14	527-529	2013
Oka S, Furukawa H, Kashiwase K, Tsuchiya N, Tohma S.	Novel HLA-DQB1*04 (DQB1*04:10) allele in the Japanese population.	Tissue Antigens	82	148-149	2013
Tsuchiya N.	Genetics of ANCA-associated vasculitis in Japan - a role for HLA-DRB1*09:01 haplotype.	Clin Exp Nephrol	17	628-930	2013
Furukawa H, Oka S, Takehana K, Muramatsu T, Shimada K, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S.	Plasma amino acid profiles in rheumatoid arthritis (RA) patients with Interstitial Lung Disease (ILD): A diagnostic marker for ILD in RA.	Immunome Res	in press		
土屋尚之.	全身性エリテマトーデスの疾患感受性遺伝子.	腎と透析	74(1)	15-20	2013
土屋尚之.	ANCA関連血管炎疾患感受性遺伝子.	日本臨床	71(suppl 1)	208-213	2013

土屋尚之	HLA~still alive and well.	アレルギー・免疫	20(6)	821-822	2013
土屋尚之	GPAとMPAの遺伝学的相違	リウマチ科	49(5)	611-615	2013
土屋尚之	序(特集「リウマチ・膠原病のゲノム解析update」)	炎症と免疫	21(5)	371-372	2013
土屋尚之	SLEの疾患感受性遺伝子研究2013.	リウマチ科	50(5)	571-524	2013
土屋尚之	関節リウマチの病因研究:概論.	日本臨床	印刷中		
土屋尚之	RAにおけるグランザイムB遺伝子(GZMB)多型と関節破壊進行度との関連.	リウマチ科	印刷中		
Matsumoto T, Hasegawa H, Onishi S, Ishizaki J, Suemori K, Yasukawa M	Protein kinase C inhibitor generates human tolerogenic dendritic cells	J. Immunol.	191	2247-2257	2013
長谷川均、松本卓也、安川正貴	樹状細胞のトレランス誘導機能とprotein kinase C	臨床免疫・アレルギー科	in press		
松本卓也、長谷川均、安川正貴	免疫トレランスを誘導する樹状細胞を発現させる生理活性物質	臨床免疫・アレルギー科	59	483-490	2013
竹内 勤	CD247 variants and single nucleotide polymorphisms observed in systemic lupus erythematosus patients. Rheumatology(Oxford)	Rheumatology(Oxford)	52(9)	1551-5	2013
Isobe M	Takayasu Arteritis: Advances in Diagnosis and Medical Treatment	Clin Exp Nephrol	17	686-689	2013
Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe, M	Diagnosis and assessment of Takayasu arteritis by multiple biomarkers.	Circ J	77	477-483	2013
Isobe M	Takayasu Arteritis Revisited: Current Diagnosis and Treatment.	Int J Cardiol	168	p3-10	2013
佐川雄一朗、前田真吾、鈴木雅仁、大滝陽一、吉川俊治、横山泰廣、足利貴志、平尾見三、針谷正祥、井上芳徳、磯部光章	若年発症の大動脈炎症候群による胸部大動脈瘤に対システントグラフを留置後再燃し、インフリキシマブ等よにて良好な経過を得た1例	心臓	45	1554-1547	2013
Ihara T, Komori K, Yamamoto K, Kobayashi M, Banno H, Kodama A	Three-Dimensional Workstation is Useful for Measuring the Correct Size of Abdominal Aortic Aneurysm Diameters.	Annals of Vascular Surgery	27(2)	154-161	2013
Inoue Y, Yoshikawa D, Ishii H, Isobe S, Kumagai S, Suzuki S, Okumura S, Hayashi M, Matsubara T, Ohshima S, Banno H, Komori K, Kato K, Murohara T	Post Stress Perfusion Abnormalities Detected by Myocardial Perfusion SPECT Predict Long-Term Mortality after Elective Abdominal Aortic Aneurysm Repair.	Circulation Journal	77(5)	1229-1234	2013
Miyata S, Noda A, Nishikimi N, Iwami Yamada A, Murohara T, Komori K	Disproportionate change of blood flow between the upper limbs and the lower limbs in healthy young adults during recovery from exercise	Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche	172(3)	131-136	2013

Miyachi H, Mii S, Enomoto A, Murakumo Y, Kato T, Asai N, Komori K, Takahashi M	Girdin in intimal hyperplasia in vein grafts and efficacy of atelocollagen-mediated application of siRNA for vein graft failure.	J Vasc Surg	2013 Apr 12. [Epub ahead of print]		
Tamai H, Takeshita K, Banno H, Yamamoto K, Komori K	Possible Involvement of Notch Signaling For the Pathogenesis of Buerger's Disease.	Surg Today	2013 Apr 19. [Epub ahead of print]		
Kojima M, Carlos T, Yamamoto K, Ikeda S, Ooe K, Arai F, Komori K, Fukuda T	Evaluation of Active Catheter for Branched Stent Graft with Numerical Simulation under Pulsatile Flow.	日本ロボット学会誌	2013. [in press]		
Takahashi N, Shibata R, Ouchi N, Sugimoto M, Murohara T, Komori K	Metformin stimulates ischemia-induced revascularization through an eNOS dependent pathway in the ischemic hindlimb mice model	J Vasc Surg	2013. [in press]		
Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, Takayama M, Komori K, Yamada N, Origasa H, Satokawa H, Maeda H, Tanabe N, Unno N, Shibuya T, Tanemoto K, Kondo K, Kojima T	Current venous thromboembolism management and its outcomes in Japan: the nationwide JAVA observational study	Circulation J	2013. [in press]		
古森公浩	末梢動脈閉塞症 (Peripheral arterial disease : PAD) に対する最新の治療戦略	日本血栓止血学会誌	24 (1)	38-44	2013
杉本昌之、古森公浩	末梢動脈疾患 (PAD) に出会った時の抗血栓治療の考え方	CURRENT THERAPY	31 (3)	—	2013
宮地紘樹、古森公浩	ankle brachial pressure index (ABI)	Heart View	17 (6)	14-18	2013
成田裕司、古森公浩	腹部大動脈瘤 —ステントか外科治療か—	Heart View	17 (11)	74-78	2013
古森公浩	血管病治療のパラダイムシフト	日本外科学会雑誌	114(1)	1	2013
榎田 葵、古森公浩	海外文献紹介 - Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. -	Angiology Frontier	12 (1)	76-77	2013
宮地紘樹、古森公浩	Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm.	Angiology Frontier	12 (2)	76-77	2013
古森 公浩	巻頭言「Academic Surgeonをめざして」	日本心臓血管外科学会雑誌	42 (4)	1-2	2013
佐野元昭、勝俣良紀、伊藤秀之、中村浩士	心臓・腎臓疾患病態形成とプロスタグランジン	血栓と循環	21	172-177	2013
中村浩士	中島論文に対するEditorial Comment	心臓	43	161-162	2013
Hiroshi Nakamura, Ichiro Kunitsugu, Masunori Matsuzaki, Keiichi Fukuda Motoaki Sano.	Diverse stage-dependent effects of glucocorticoids in a murine model of viral myocarditis.	Journal of Cardiology	61	237-242	2013
中村浩士	膠原病における心血管合併症	月刊循環器CIRCULATION	in press		

Shinsuke Uda, Yuichi Fujii, Hiroaki Takemoto, Shuichi Nomura, Hirofumi Nakayama, Yasushi Toyota, Hiroshi Nakamura, Hiroki Teragawa	A Case of heart failure in which coronary spasm played an important role.	Internal Medicine	in press		
Komagata Y, Nomura K, Yoshihara K, Kawashima S, Kaname S, Arimura Y, Yamada A	AP-VAS2012 case report: MPO-ANCA-negative relapse of MPO-ANCA-associated vasculitis.	CEN Case Reports.	2	180-183	2013
有村義宏	血管炎の最新知見.	第110回日本内科学会講演会 教育講演日本内科学会雑誌.	102(9)	2382-2390	2013
Arimura Y, Kawashima S, Yoshihara K, Komagata Y, Kaname S, Yamada A	The role of myeloperoxidase and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCAs) in the pathogenesis of human MPO-ANCA-associated glomerulonephritis.	Clin Exp Nephrol.	17	634-637	2013
Kawashima S, Arimura Y, Sano K, Kudo A, Komagata Y, Kaname S, Kawakami H, Yamada A	Immunopathologic co-localization of MPO, IgG, and C3 in glomeruli in human MPO-ANCA-associated glomerulonephritis.	Clin Nephrol.	79(4)	292-301	2013
松田朝子、有村義宏、吉原 堅、駒形嘉紀、要 伸也、山田明	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss症候群) 寛解期の末梢神経障害に対する大量γグロブリン療法の有効性.	日本臨床免疫学会誌	36(4)	217-225	2013
Kitagawa K, Furuichi K, Shinozaki Y, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, Wada T; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension.	Long-term observations of clinicopathological characteristics and outcome of Japanese patients with pauci-immune crescentic glomerulonephritis.	Clin Exp Nephrol	Epub ahead of print		2013
Iwakiri T, Fujimoto S, Kitagawa K, Furuichi K, Yamahana J, Matsuura Y, Yamashita A, Uezono S, Shimao Y, Hisanaga S, Tokura T, Wada T, Kitamura K, Asada Y.	Validation of a newly proposed histopathological classification in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis.	BMC Nephrol	Epub ahead of print		2013
岩田恭宜・和田隆志	慢性炎症 免疫抑制性細胞の関与	月刊カレントセラピー	31(6)	18-23	2013
Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N.	Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs.	Mod Rheumatol.	23(2)	284-96	2013
Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, Harigai M.	A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology.	Mod Rheumatol.	23(2)	297-303	2013
Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D	Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks	Ann Rheum Dis.	72(9)	1488-95	2013

Watanabe K, Sakai R, Koike R, Sakai F, Sugiyama H, Tanaka M, Komano Y, Akiyama Y, Mimura T, Kaneko M, Tokuda H, Iso T, Motegi M, Ikeda K, Nakajima H, Taki H, Kubota T, Kodama H, Sugii S, Kuroiwa T, Nawata Y, Shiozawa K, Ogata A, Sawada S, Matsukawa Y, Okazaki T, Mukai M, Iwahashi M, Saito K, Tanaka Y, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M	Clinical characteristics and risk factors for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case - control study of 17 patients	Mod Rheumatol.	23 (6)	1085-93	2013
Kawasaki A, Inoue N, Ajimi C, Sada K, Kobayashi, Yamada H, Furukawa H, Sumida T, Tohma S, Miyasaka N, Matsuo S, Ozaki S, Hashimoto H, Makino H, Harigai M, Tsuchiya N	Association of IRF5 polymorphism with MPO-ANCA positive vasculitis in a Japanese population	Genes Immun.	14 (8)	527-9	2013
針谷正祥	結節性多発動脈炎(特集 血管炎の診断と治療-新分類 CHCC2012に沿って)	医学のあゆみ	246 (1)	21-26	2013
Katayama M, Fujii T, et al	Neutrophil are essential as a source of IL-17 in the effector phase of arthritis.	PLoS One	8	e62231	2013
Terao C, Fujii T, et al	Three groups in the 28 joints for rheumatoid arthritis synovitis-Analysis using more than 17,000 assessments in the KURAMA database-.	PLoS One	8	e59341	2013
Nishi E, Kameda H, Ogawa H, Nagasawa H, Takei H, Okuyama A, Kurasawa T, Kondo T, Nishimura K, Shirai Y, Sakai R, Ito T, Takeuchi T, Amano K	Efficacy of weekly mizoribine pulse therapy in refractory lupus nephritis.	Mod Rheumatol	23 (1)	97-103	2013
天野宏一	血管炎症候群	Medicina	50 (3)	434-438	2013
天野宏一	Rheumatoid vasculitis	最新医学	68 (2)	236-240	2013
天野宏一	リウマトイド血管炎 (=悪性関節リウマチ) の診断と治療	日本臨床	71 (suppl1)	452-456	2013
Sada K, Amano K, Uehara R, Yamamura M, Arimura Y, Nakamura Y, Makino H; for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan	A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan.	Mod Rheumatol	in press		
Makino H, Sada KE.	Clinical studies of the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.	Clin Exp Nephrol. 2013	17巻5号	697-9	2013
渡辺 晴樹, 佐田 憲映, 槇野 博史	【CKDと血栓】 血栓と腎の病態 腎臓病と血管炎	血栓と循環	21巻2号	108-112	2013
勝山 隆行, 佐田 憲映	【血管炎-基礎と臨床のクロストーク-】 ANCA関連血管炎の病因・病理、診断・治療 ANCA関連血管炎の臓器障害 我が国におけるANCA関連血管炎臓器障害の頻度	日本臨床	71巻増刊1	304-308	2013
勝山 恵理, 佐田 憲映, 槇野 博史	【血管炎-基礎と臨床のクロストーク-】 血管炎の分類と診断基準 我が国の血管炎の分類と診断基準 現在と今後	日本臨床	71巻増刊1	57-63	2013
山崎宜興、前田聡彦、山田秀裕	血管炎-基礎と臨床のクロストーク- 肺に限局する顕微鏡的多発血管炎	日本臨床	71(増刊1)	605-611	2013

山田秀裕, 村上義彦	血管炎-基礎と臨床のクロストーク- 高安動脈炎の発症機序	日本臨牀	71(増刊1)	162-166	2013
Yamada H.	Novel strategy for the treatment of refractory vasculitis syndrome	Annals of Vascular Diseases	6(1)	22-26	2013
Akihiro Ishizu, Utano Tomaru, Taichi Murai, Tomohiro Yamamoto, Tatsuya Atsumi, Takashi Yoshiki, Wako Yumura, Kunihiro Yamagata, Hidehiro Yamada, Shunichi Kumagai, Manae S. Kurokawa, Machi Suka, Hirofumi Makino, and Shoichi Ozaki for JMAAV	Prediction of response to treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis	PLOS ONE	8(5)	e63182	2013
A Kawasaki, N Inoue, C Ajimi, K-e Sada, S Kobayashi, H Yamada, H Furukawa, T Sumida, S Tohma, N Miyasaka, S Matsuo, S Ozaki, H Hashimoto, H Makino, M Harigai and N Tsuchiya	Association of IRF5 polymorphism with MPO-ANCA-positive vasculitis in a Japanese population	Genes and Immunity	29	Epub ahead of print	2013
Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Yamaguchi A, Ikeda K, Morimoto S, Iwabuchi K, Yanagida M, Ichinose S, Morioka M, Ogawa H, Takamori K, Takasaki Y, Sekigawa I	Inhibition of Connective Tissue Growth Factor Ameliorates Rheumatoid Arthritis in a Murine Model.	Arthritis Rheum	65	1477-86	2013
Kawano S, Lin Q, Amano H, Kaneko T, Nishikawa K, Tsurui H, Tada K, Nishimura H, Takai T, Shirai T, Takasaki Y, Hirose S	Phenotype conversion from rheumatoid arthritis to systemic lupus erythematosus by introduction of Yaa mutation into FcγRIIB-deficient G57BL/6 mice.	Eur. J. Immunol	43	770-778	2013
Furukawa H, Kawasaki A, Shimada K, Matsui T, Ikenaka T, Hashimoto A, Okazaki Y, Takaoka H, Futami H, Komiya A, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Takasaki Y, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Sudo A, Nagaoka S, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Fukui N, Hashimoto H, Sumida T, Ono M, Tsuchiya N, Tohma S	Association of a single nucleotide polymorphism in the SH2D1A intronic region with systemic lupus erythematosus.	Lupus	22	497-503	2013
Shimane K, Kochi Y, Suzuki A, Okada Y, Ishii T, 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	52	1172-821	2013
Murayama G, Ogasawara M, Nemoto T, Yamada Y, Ando S, Minowa K, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y	Clinical miscount of involved joints denotes the need for ultrasound complementation in usual practice for patients with rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol	31	506-14	2013
Inami Y, Yamaji K, Sato M, Gohda T, Io H, Nawata M, Hamada C, Takasaki Y, Tomino Y	Effects of dialysis on the pharmacokinetics of salazosulfapyridine.	Rheumatol Int	33	535-9	2013
Nemoto T, Ogasawara M, Matsuki Y, Myrayama G, Yamada Y, Sugisaki N, Ando S, Minowa K, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y	Can routine clinical measures predict ultrasound-determined synovites and remission in rheumatoid arthritis patients?	Clin Rheumatol	31	inpress	2013
山田里沙, 杉本郁, 根本卓也, 河本敏雄, 関谷文男, 山路健, 津田裕士, 高崎芳成	未治療の混合性結合組織病に合併した血栓性血小板減少性紫斑病にたいして、単純血漿交換療法のみで寛解した1例.	日本アフェレシス学会誌	32	73-76	2013
高崎芳成, 野澤和久, 土江健太郎, 蛭間香織, 松下雅和	Premune抗dsDNA-NcX抗体ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)「コスミック」の臨床的有用性の検討.	医学と薬学	70	415-420	2013