

# 強皮症マウスモデルにおける抗 CX3CL1 抗体治療の有用性の検討

担当責任者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
協力者	Vu Huy Luong	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学
協力者	知野剛直	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学
協力者	徳力 篤	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 講師
協力者	久保井良和	エーザイ株式会社 協力者
協力者	待永明仁	株式会社カン研究所
協力者	小笠原秀晃	株式会社カン研究所
協力者	村本賢三	株式会社カン研究所
業務主任者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

## 研究要旨

全身性强皮症ではいまだ治療方法が確立されておらず、中等症以上の症例では予後不良なことが少なくない。線維化の出現する前には炎症細胞浸潤がみられ、中でもマクロファージは線維化に強く関与している可能性が高い。以前に我々や共同研究者らは、強皮症患者の検体や強皮症マウスモデルを用いた実験において、ケモカインのひとつである CX3CL1 (fractalkine) やその受容体の CX3CR1 が病態に関与していることを示唆する知見を発表した。そこで、ブレオマイシンを連日皮内注射して皮膚硬化を誘導する強皮症のマウスモデルに CX3CL1 中和抗体を腹腔内注射してその有用性を検討した。抗体投与群では、コントロール抗体投与群よりも F4/80 陽性マクロファージや CD3 陽性 T 細胞の浸潤が有意に減少し、皮膚硬化が有意に抑制された。一方で、新生児マウスに TGF- $\beta$ 3 を 3 日間、続いて CTGF を 4 日間皮下注射することで皮膚硬化を誘導するモデルでも、抗体治療の有用性を検討した。このモデルの皮膚硬化部位において、CX3CL1、CX3CR1、およびマクロファージのマーカーである CD11b や F4/80 の mRNA の発現が亢進していた。そして、抗 CX3CL1 抗体をこれらのモデルを誘導する 1 週間前より皮下注射すると、皮膚硬化が有意に抑制された。なお、いずれのモデルにおいても、抗 CX3CL1 抗体による明らかな副作用は認められなかった。以上の結果より、抗 CX3CL1 抗体投与が、強皮症の皮膚硬化の治療に有用な可能性が示唆された。現在、抗 CX3CL1 抗体が皮膚の線維化を抑制する機序に関して、検討を進めている。

### A. 研究目的

CX3CL1 (fractalkine) は、活性化した血管内皮細胞、上皮細胞に強く発現する膜結合型ケモカインである (1)。接着分子としての機能も併せ持つ点が、通常のケモカインとは異なる特徴である。CX3CL1 の受容体である CX3CR1 は、成熟単球、キラーリンパ球、樹状細胞などに選択的に発現している。このため、

CX3CL1-CX3CR1 の経路は、感染や腫瘍に対して重要な免疫反応を行っていると考えられている。一方で、このような作用が過剰になると、自己組織を攻撃しうる。実際に、炎症性腸疾患、関節リウマチなどの炎症性疾患では CX3CL1 の関与が示唆されており、抗 CX3CL1 抗体治療の臨床試験が検討されている。しかし、炎症に引き続いて線維化が生じる全身性

強皮症では、いまだ有用な治療法が確立されていない。

我々は、これまで強皮症の病態における免疫学的異常に関する研究を行い、特にサイトカイン、ケモカインなどに関して検討してきた。そのひとつとして、強皮症患者の血清中では CX3CL1 の濃度が著明に上昇し、重症度と相関していることを報告した(2)。また、皮膚や肺の病変部では血管内皮細胞に CX3CL1 が強発現し、同部に CX3CR1 を発現した炎症性細胞浸潤が増加していた。さらに、我々の共同研究者らは、TGF-beta を 3 日間皮下注射した後に CTGF を 4 日間皮下注射して皮膚硬化を誘導する新生児マウスの強皮症モデルにおいて、CX3CR1 を欠損したマウスではコラーゲンの沈着が半減することを最近報告した(3)。

このような知見に加えて、線維化に直接関与する線維芽細胞にも CX3CL1 の発現が確認されており、強皮症の炎症や線維化などの病態に、CX3CL1-CX3CR1 経路が関与している可能性が考えられる。このため、今回我々は独自に中和作用を有するハムスター抗マウス CX3CL1 抗体を作成し、強皮症マウスモデルに投与した際の有用性を検討することにより新規治療法の探索を行うこととした。

## B. 研究方法

### 1) Bleomycin (BLM) 誘導性強皮症モデル

生後 8~10 週の雌の C57BL/6J 野生型マウス

に、BLM 150・g を 4 週間連日背部に皮内注射投与して皮膚硬化を誘導した(4)。このモデルにおいて、ハムスター抗マウス CX3CL1 中和抗体 (5H8-4) 500  $\mu$ g またはコントロール IgG (ハムスター-IgG) 500  $\mu$ g を週に 2 回腹腔内注射して、効果を比較した。

2) Growth factor (GF) 誘導性強皮症モデル  
生後数日までの新生児マウスに TGF-beta3 400ng を 3 日間、次いで CTGF 200ng を 4 日間連日背部に皮下注射投与して皮膚硬化を誘導した(5)。このモデルにおいて、抗 CX3CL1 中和抗体 200  $\mu$ g またはコントロール IgG 200  $\mu$ g を週に 3 回皮下注射して効果を比較した。

### 3) CX3CL1 の発現の評価

局所皮膚における CX3CL1 の発現を、抗 CX3CL1 抗体を用いた免疫組織染色で確認した。その発現細胞を確認するため、核を染色する DAPI、表皮細胞に発現する Keratin 5、血管内皮細胞に発現する CD31 との多重染色を施行した。

### 4) 皮膚の線維化の評価

注射した局所の皮膚に H&E 染色または Masson' s trichrome 染色を行い、線維化の程度を評価した。また、組織中のコラーゲン量は、Silcol assay により測定した。

### 5) 皮膚の炎症の評価

CD3 陽性 T 細胞や F4/80 陽性マクロファージの皮膚への浸潤細胞数は、それぞれの抗原に対する抗体を用いた免疫組織化学染色にて解析した。

## 6) mRNA 発現の評価

皮膚局所より RNA を抽出し、CX3CL1, CX3CR1, CD11b、F4/80 に対する特異的なプライマーを用いて、これらの因子の mRNA 発現を ABI7700 にて解析した。各因子の発現は内部標準 (HPRT) にて補正した。

## 7) その他

本研究は、福井大学医学部動物実験委員会の承認を受けて施行した。統計学的な有意差の有無は、unpaired t-test を用いて解析した。

## C. 研究成果

### 1) BLM の連日投与は、皮膚における CX3CL1 の発現を誘導した

BLM を連日 14 日間皮内注射した部位には、表皮細胞、血管内皮細胞、および線維芽細胞と考えられる細胞に CX3CL1 の発現が認められた(図 1)。

### 2) 抗 CX3CL1 抗体投与は BLM 誘導性の皮膚の線維化を軽減させた

HE 染色標本にて BLM 投与 28 日後の真皮の厚さを測定した(図 2)。コントロール IgG 投与群に比較して、抗 CX3CL1 抗体投与群では有意に皮膚硬化が抑制された ( $p < 0.05$ )。

また、Masson' s trichrome 染色標本で青色に染色された面積をデジタル解析したところ、コントロール IgG 投与群に比較して、抗 CX3CL1 抗体投与群では有意に線維化の範囲が減少していた ( $p < 0.05$ )。

経過中に明らかな抗 CX3CL1 抗体の副作用はみられなかった。

### 3) 抗 CX3CL1 抗体投与は BLM 連日投与によるマクロファージや T 細胞の浸潤を抑制した

コントロール IgG 投与群の BLM を連日 14 日間皮内注射した局所皮膚では、真皮内に多数の F4/80 陽性マクロファージと少数の CD3 陽性 T 細胞が認められた(図 3)。しかし、抗 CX3CL1 抗体投与群では、F4/80 陽性マクロファージ、CD3 陽性 T 細胞のいずれにおいても、有意な減少が認められた(図 3)。

### 4) GF の投与開始前から抗 CX3CL1 抗体を投与すると線維化が抑制された

TGF-beta を 3 日間、その後 CTGF を 4 日間新生児マウスに皮下注射して線維化を誘導する系で、GF 投与開始と同時に抗 CX3CL1 抗体治療を開始した群は、コントロール IgG 投与群や PBS 投与群と計測器で測定した皮膚の厚さに有意な差がみられなかった(図 4 a)。

しかし、このモデルが 1 週間という短期間な観察期間のため、GF 投与開始の 1 週間前より抗 CX3CL1 抗体投与を開始したところ、コントロール IgG 投与群や PBS 投与群に比べて皮膚の厚さが有意に減少した ( $p < 0.001$ , 図 4b)。

組織中のコラーゲンの含有量も測定したところ、皮膚の厚さの結果と一致して、抗 CX3CL1 抗体を線維化誘導と同時に開始した場合には有意な影響がみられなかったが、1 週間前から投与した場合には有意にコラーゲン含有量

が低下した ( $p < 0.01$ , 図 4)

抗体投与による明らかな副作用は、経過中に認められなかった。

5) GF 投与中に、皮膚での CX3CR1、F4/80、CD11b の mRNA の発現が上昇した

TGF- $\beta$ 3 日間皮下注射後の day3、それに引き続いて 4 日間 CTGF を皮下注射した day7 の 2 ポイントの局所皮膚で、これらの GF の注射が、CX3CL1、CX3CR1 の mRNA 発現に影響するかどうかを検討した。また、マクロファージに発現する F4/80 や CD11b の mRNA の発現についても解析した (図 5)。

CX3CL1 の発現は、コントロールの PBS 投与群に比べて day3 や day7 で上昇傾向がみられたが、両群間に有意な差はみられなかった。

CX3CR1 の発現は、GF 注射群では、PBS 注射群に比べて day3, day7 とも上昇傾向がみられ、day3 では有意な差が認められた。

F4/80、CD11b についても CX3CR1 と同様の傾向で、day3 では GF 投与群で有意に発現が上昇していた。

## D. 考案

Preliminary な結果ではあるが、BLM 誘導性強皮症マウスモデルにおいて、抗 CX3CL1 抗体の投与はマクロファージや T 細胞の浸潤を減少させ、皮膚硬化を有意に抑制した。また、GF 誘導性の強皮症マウスモデルにおいても、抗 CX3CL1 抗体治療を GF 投与前から開始する

と、皮膚の線維化が有意に抑制された。いずれのモデルにおいても、抗 CX3CL1 抗体治療の明らかな副作用は認められなかった。

全身性強皮症の動物モデルとして、Yamamoto ら (4) が開発した BLM 誘導性強皮症モデルは、現在最もよく使用されている。BLM を連日皮内投与した皮膚では、表皮細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞における CX3CL1 の発現が上昇していた。また、BLM の連日皮内投与は、F4/80 陽性のマクロファージや CD3 陽性 T 細胞の浸潤を引き起こしたが、抗 CX3CL1 抗体投与はそれらを有意に抑制した。このことから、CX3CL1-CX3CR1 の経路は、BLM 注射により誘導される細胞浸潤や、それに引き続いて生じる線維化に重要な作用を有していることが示唆された。

また、本研究では、Takehara ら (5) が確立した GF 誘導性強皮症モデルにおいても、抗 CX3CL1 抗体治療の有用性を検討した。まず、このモデルの経過中に CX3CL1 や CX3CR1 の局所皮膚での mRNA の発現が有意に上昇していることが確認された。また、これと一致して、マクロファージのマーカーである F4/80 や CD11b の mRNA の発現も経過中に有意に上昇していた。このため、このモデルにおいても CX3CL1-CX3CR1 を介したマクロファージの浸潤が、皮膚硬化の形成に関与している可能性が示唆された。だが、この実験系は、7 日間という短期間の観察期間のせい、GF 投与と

同時に抗 CX3CL1 抗体を投与した場合には有意な効果がみられなかった。しかしながら、GF 投与の 1 週間前より抗体を投与したところ、有意な皮膚硬化の抑制がみられた。

単球は、CX3CR1<sup>low</sup>CCR2<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>の未熟サブセットと、CX3CR1<sup>hi</sup>CCR2<sup>-</sup>CD62L<sup>-</sup>の成熟サブセットに分けることができる。未熟サブセットは急性炎症時に炎症組織に浸潤して直接炎症を引き起こす。一方で、成熟単球は恒常的に末梢組織に存在し、炎症初期には他のエフェクター細胞の動員に作用し、炎症後期には創傷治癒や組織再生に重要な役割を果たす。このため、強皮症にみられるような炎症後の線維化に成熟マクロファージの浸潤が関与している可能性が高く、CX3CL1 の阻害はそれを抑制する機序が想定される。

このように、我々が独自に作成したハムスター抗 CX3CL1 マウス抗体が、2 つの強皮症モデルにおいて、皮膚硬化の形成を抑制することが示唆された。今後は、その作用機序に関して、CX3CR1-GFP マウスを用いた検討、フローサイトメトリーを用いた解析、in vitro でのマクロファージと線維芽細胞の共培養などにより、明らかにしていきたい。

## E. 結論

強皮症マウスモデルを用いた検討から、全身性強皮症の皮膚硬化に対して、抗 CX3CL1 抗体治療が有用な可能性が示唆された。今後、

その作用機序などに関して詳細な検討を行い、実際の強皮症患者さんに対する臨床試験に発展させたい。

## F. 文献

1. Umehara H, Bloom ET, Okazaki T, Nagano Y, Yoshie O, Imai T. Fractalkine in vascular biology: from basic research to clinical disease. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2004 Jan;24(1):34-40. PubMed PMID: 12969992.
2. Hasegawa M, Sato S, Echigo T, Hamaguchi Y, Yasui M, Takehara K. Up regulated expression of fractalkine/CX3CL1 and CX3CR1 in patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2005 Jan;64(1):21-8. PubMed PMID: 15608300.
3. Arai M, Ikawa Y, Chujo S, Hamaguchi Y, Ishida W, S hirasaki F, et al. Chemokine receptors CCR2 and CX3CR1 regulate skin fibrosis in the mouse model of cytokine-induced systemic sclerosis. J Dermatol Sci. 2013 Mar;69(3):250-8. PubMed PMID: 23142052.
4. Yamamoto T, Takagawa S, Katayama I, Yamazaki K, Hamazaki Y, Shinkai H, et al. Animal model of sclerotic skin. I: Local injections of bleomycin induce sclerotic skin mimicking scleroderma. J Invest Dermatol. 1999 Apr;112(4):456-62. PubMed PMID: 10201529.

5. Shinozaki M, Kawara S, Hayashi N, Kakinuma T, Igarashi A, Takehara K. Induction of subcutaneous tissue fibrosis in newborn mice by transforming growth factor-beta - simultaneous application with basic fibroblast growth factor causes persistent fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;237:292-7.

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

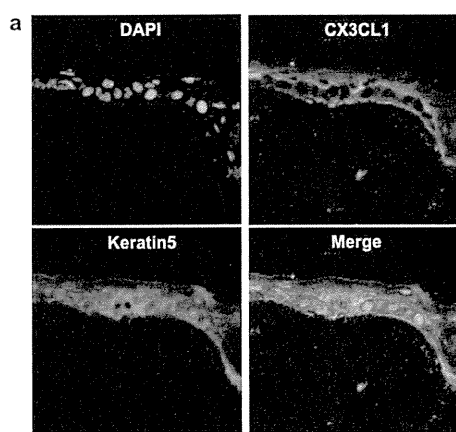


図1 長谷川 稔

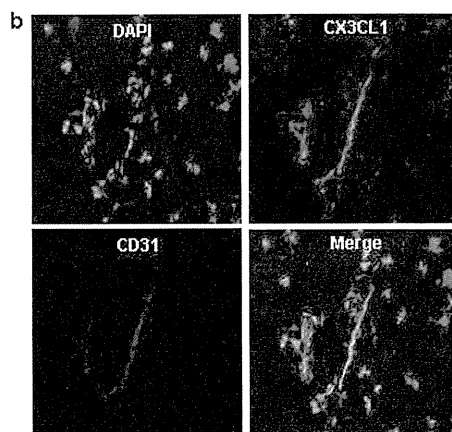


図1 長谷川 稔

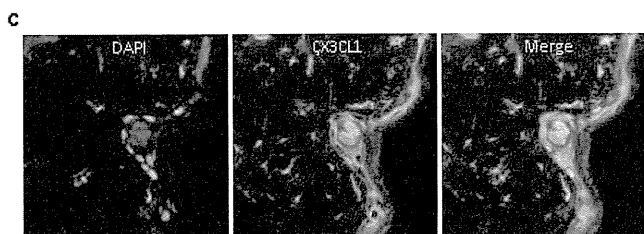


図1 長谷川 稔

**図 1. BLM 皮内投与中皮膚における CX3CL1 の発現**

ブレオマイシン (BLM) を 14 連日皮内注射した後の局所皮膚における、DAPI、CX3CL1、keratin 5、CD31 の発現とその多重染色像 (x600)。a) 表皮角化細胞、b) 血管内皮細胞における CX3CL1 の発現を示す。c) 真皮の線維芽細胞と考えられる紡錘形の細胞における CX3CL1 の発現。

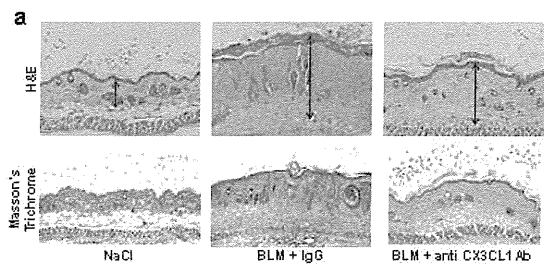


図2 長谷川 稔

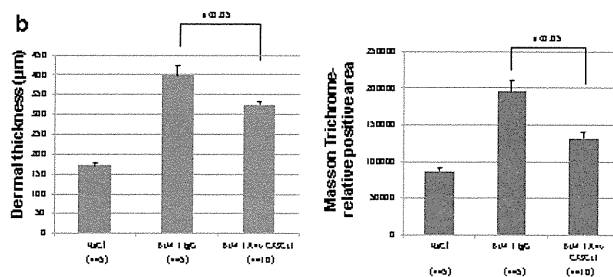


図2 長谷川 稔

## 図 2. BLM 誘導性強皮症マウスモデルにおける CX3CL1 抗体治療の効果

a) BLM 連日投与 28 日目の局所皮膚における HE 染色と Masson's trichrome 染色の代表的な組織像を示す (x100)。HE 染色における矢印の範囲は、真皮の厚さを示す。b) 各グループにおける真皮の厚さと Masson's trichrome 染色陽性の面積。

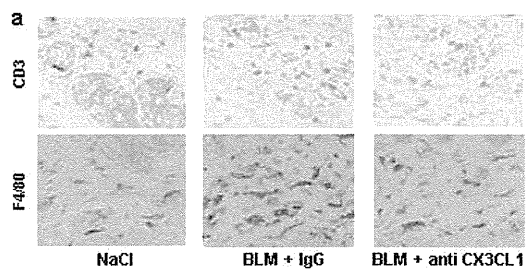


図3 長谷川 稔

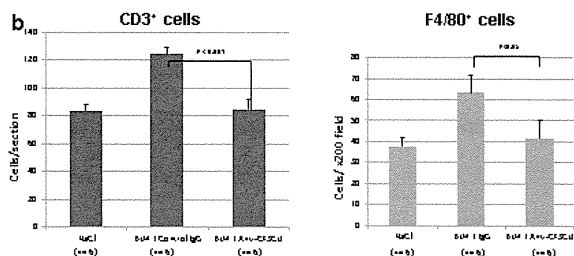
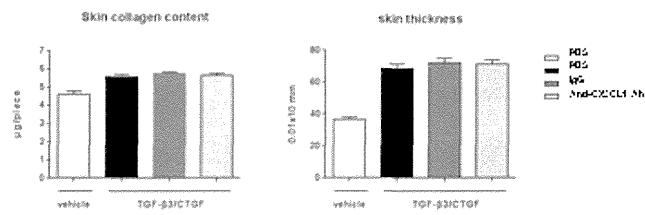


図3 長谷川 稔

## 図 3. BLM 誘導性強皮症マウスモデルにおける CX3CL1 抗体治療の細胞浸潤への影響

a) BLM 注射皮膚での CD3 または F4/80 の代表的な免疫組織所見 (x400)、b) 各グループにおける CD3 陽性細胞数と F4/80 陽性細胞数。

**a) Simultaneous treatment**



**b) Pre-treatment**

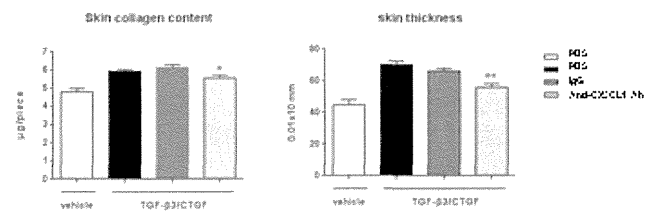


図4 長谷川 稔

図 4. Growth factor (GF) 誘導性強皮症モデルにおける抗 CX3CL1 抗体治療の効果

TGF-beta を 3 日間、その後 CTGF を 4 日間連日投与する GF 誘導性の強皮症モデルにおいて、a) GF 投与開始と同時に抗体治療を開始した場合と、b) GF 投与開始の 1 週間前から抗 CX3CL1 抗体治療を開始した場合で、day7 の皮膚におけるコラーゲン含有量と皮膚の厚さへの影響を検討した。\* $p < 0.01$ 、\*\* $p < 0.001$ 。n=4~7。

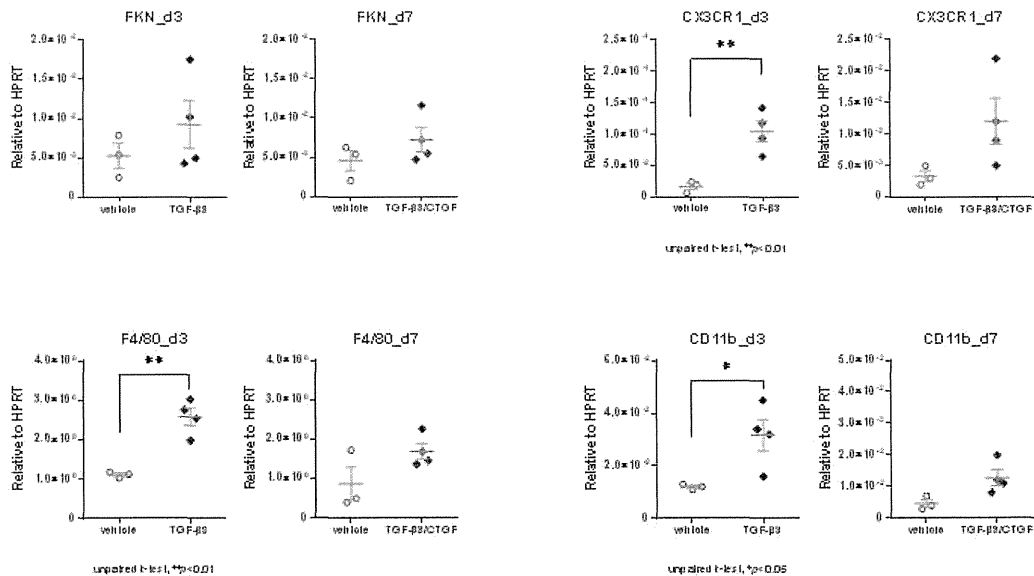


図 5. GF 誘導性強皮症モデルの皮膚における mRNA の発現

GF 誘導性強皮症モデルの day3 と day7 の皮膚における CX3CL1、CX3CR1、F4/80、CD11b の発現を real time PCR で測定した。\* $p < 0.05$ 、\*\* $p < 0.01$ 。n=4~7。



# 抗線維化活性をもつ人工化合物の創製研究

担当責任者 大塚雅巳 熊本大学大学院生命科学研究部生体機能分子合成学 教授

業務主任者 尹 浩信 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

## 研究要旨

クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患は、大腸や小腸の粘膜に慢性の炎症や潰瘍が起こる疾患群である。NF- $\kappa$ B を介する炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$ シグナルが腸管炎症の主たる機序とされ、一方、炎症性腸疾患では TGF- $\beta$ -Smad シグナルを介したコラーゲン遺伝子の発現亢進による線維化による腸狭窄が大きな問題となっている。ピリジンの2位、4位、6位に各種の置換基を導入した種々の化合物を合成し、抗線維化活性を示す化合物 **X** を見出した。

## A. 研究目的

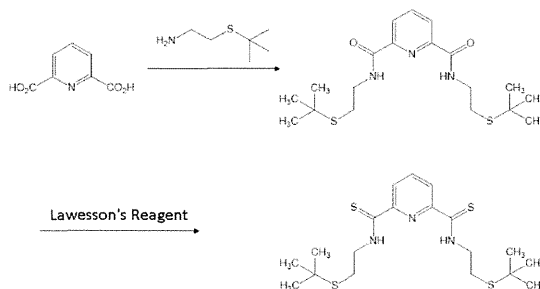
クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患は、大腸や小腸の粘膜に慢性の炎症や潰瘍が起こる疾患群である。炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$ の過剰産生が腸管炎症の主たる機序とされ、腸管粘膜上皮下の間質に存在する線維芽細胞が形質変化を起こして筋線維芽細胞となり、転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化を介した COX-2 の発現誘導により PGE2 を産生する。抗 TNF- $\alpha$ 抗体による治療が好成績をあげている。一方、炎症性腸疾患では TGF- $\beta$ -Smad シグナルを介したコラーゲン遺伝子の発現亢進による線維化による腸狭窄が大きな問題となっており、これには現在のところ薬物療法がなく、外科切除か内視鏡的バルーン拡張術が主たる治療法である。発明代表者らは炎症性大腸炎における TGF- $\beta$ -Smadシグナルを介した腸狭窄を抑える可能性のある化合物を見出した。

## B. 研究方法

### 化合物 **X** の合成

2,6-ピリジンジカルボン酸と *S-tert*-ブチ

ルシステアミンを反応させて得られるアミド化合物のカルボニル基部分を Lawesson 試薬でチオアミドに変換して化合物 **X** を合成した。(本実験は倫理面への配慮には該当しない。)



### 線維化関連蛋白質の免疫ブロット

InMyoFib ヒト結腸筋線維芽細胞株 を用いて、化合物 HPH-15 の作用を免疫ブロットにより検討した。

培養条件：培地 SmBM with 5% fetal bovine serum (FBS), antibiotics and growth factors (insulin, hFGF-B, hEGF, FBS and gentamicin/ amphotericin-B).

10~17 代継代数の細胞を使用した

TGF  $\beta$  1 (5ng/ml) 及び HPH15 で細胞を 24 時間刺激して(血清 FBS 濃度 1%)、線維化に関わ

るコラーゲン、 $\alpha$ SMA の発現量や TGF 受容体下流のリン酸化シグナルについて免疫プロットで観察した（本実験は倫理面への配慮には該当しない。）

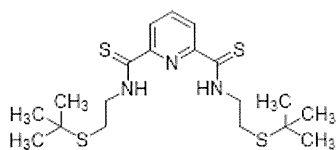
#### 線維化関連蛋白質の遺伝子発現

InMyoFib 細胞 (1% FBS) を TGF- $\beta$  1 (5 ng/ml) または TGF- $\beta$  1 (5 ng/ml)+HPH-15 (5 $\mu$ M) で 24 時間刺激して、control（無刺激）の細胞と同時に回収する (N=2)。

RNA 抽出キット (QIAGEN) で RNA を抽出して、TaqMan プローブ法で定量。BioMark HD 次世代の遺伝子解析システムを用いた。（本実験は倫理面への配慮には該当しない。）

### C. 研究結果

ピリジンの 2 位、4 位、6 位に各種の置換基を導入した種々の化合物を合成し、抗線維化活性をもつ化合物 **X** を見出した。



化合物**X**

化合物 **X** はヒト結腸筋線維芽細胞株 InMyoFib に対して抗線維化活性を示した。InMyoFib 細胞を TGF- $\beta$  で処理して誘導される Smad のリン酸化およびコラーゲンの産生を化合物 **X** は用量依存的に阻害した。化合物 **X** は TGF- $\beta$  経路を抑制することから、炎症性腸疾患における腸狭窄への効果が期待される。

### D. 考案

線維化疾患としては強皮症、特発性肺線維症、炎症性腸疾患における腸狭窄などが知られてい

る。特発性肺線維症の治療薬としてはピリフェニドンが開発されている。本研究は、根治させる治療薬がない強皮症や炎症性腸疾患における腸狭窄を抑える治療薬としての展開が可能と考えられる。

### E. 結論

化合物 **X** は TGF- $\beta$  シグナルによる線維芽細胞のコラーゲン産生を抑制することが明らかになった。本化合物は強皮症治療薬への展開が可能と期待される。

### F. 文献

Akiyuki Hamasaki, Hayato Naka, Fuyuhiko Tamanoi, Kazuo Umezawa, Masami Otsuka, A Novel Metal-Chelating Inhibitor of Protein Farnesyltransferase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13 (9), 1523-1526, 2003.

Tetsuji Hosono, Kazumi Yokomizo, Akiyuki Hamasaki, Yoshinari Okamoto, Tadashi Okawara, Masami Otsuka, Ryozauro Mukai and Keitarou Suzuki, Antiviral activities against herpes simplex virus type 1 by HPH derivatives and their structure-activity relationships, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18 (1), 371-374, 2008.

Tomohiko Ejima, Mayuko Hirota, Tamio Mizukami, Masami Otsuka, Mikako Fujita, An anti-HIV-1 compound that increase steady-state expression of apolipoprotein B mRNA-editing Enzyme-catalytic polypeptide-like 3G, *Int. J. Mol. Med.*, 28 (4), 613-616, 2011.

Takashi Masuda, Kensaku Anraku, Mitsuhiro Kimura, Kaori Sato, Yoshinari Okamoto, Masami Otsuka, A Versatile Intermediate for the Systematic Synthesis of All Regioisomers of *myo*-Inositol Phosphates, *Synthesis*, 44 (6), 909-919, 2012.

Yosuke Kanemaru, Yumi Momiki, Saori Matsuura, Tatsufumi Horikawa, Jin Gohda, Jun-ichiro Inoue, Yoshinari Okamoto, Mikako Fujita, Masami Otsuka, An Artificial Copper Complex Incorporating a Cell-penetrating Peptide Inhibits NF- $\kappa$ B Activation, *Chem. Pharm. Bull.*, 59 (12), 1555-1558, (2011).

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Rakesh Kumar Sharma, Masami Otsuka, Garima Gaba, Shilpa Mehta, Inhibitors of Transcription factor Nuclear Factor-kappa Beta (NF- $\kappa$ B)-DNA binding, *RSC Advances*, 3, 1282-1296, 2013.

Tadashi Ashizawa, Haruo Miyata, Akira Iizuka, Masaru Komiyama, Chie Oshita, Akiko Kume, Masahiro Nogami, Mika Yagoto, Ichiro Ito, Takuma Oishi, Reiko Watanabe, Koichi Mitsuya, Kenji Matsuno, Toshio Furuya, Tadashi Okawara, Masami Otsuka, Naohisa Ogo, Akira Asai, Yoko Nakasu, Ken Yamaguchi, Yasuto Akiyama, Effect of the STAT3 inhibitor STX-0119 on the proliferation of cancer stem-like cells derived from recurrent glioblastoma, *Int J Oncol*, 43, 219-227, 2013.

Kensaku Anraku, Mikako Fujita, Takashi Morii, Yasuo Mori, Yoshinari Okamoto, Masami Otsuka, Design and Synthesis of Biotinylated Inositol Phosphates: Application to the Inositol Phosphate-Protein Binding Analysis, "Inositol: Synthesis, Functions and Clinical Implications", ed. by Henrique Rocha, Marina Cardoso, Nova Science Publishers, Inc, New York, 193-213, 2013.

Ariko Miyake, Mikako Fujita, Haruna Fujino, Ryoko Koga, Sogo Kawamura, Masami Otsuka, Hiroataka Ode, Yasumasa Iwatani, Yosuke Sakai, Naoya Doi, Masako Nomaguchi, Akio Adachi, Yasuyuki Miyazaki, Poly-proline motif in HIV-2 Vpx is critical for its efficient translation, *Journal of General Virology*, 95, 179-189, 2014.

Hiroshi Tateishi, Kensaku Anraku, Ryoko Koga, Yoshinari Okamoto, Mikako Fujita, Masami Otsuka, Design and synthesis of lipid-coupled inositol 1,2,3,4,5,6-hexakisphosphate derivatives exhibiting high-affinity binding for HIV-1 MA domain, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 12 (27), 5006-5022, 2014.

### 2. 学会発表

安楽健作、立石大、古賀涼子、岡本良成、藤田美歌子、大塚雅巳、HIV-1 MA 蛋白質とホスファチジルイノシトール 4,5-2 リン酸との結合部位を標的とした抗 HIV 薬の設計と合成、第 32 回メディシナルケミストリーシンポジウム (2014.11.26.)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

大塚雅巳、森井孝、井本敬二、森泰生

ビオチン化イノシトールリン酸

特許出願平 11-57403

出願日 1999年3月4日

特許公開 2000-256382

公開日 2000年9月19日

大塚雅巳、梅澤一夫、濱崎昭行

ジチオール化合物

特願 2002-369190

出願日 2002年12月20日

特許公開 2004-196732

公開日 2004年7月15日

藤田美歌子、大塚雅巳、江島智彦、APOBEC3

発現向上剤及び抗 HIV 剤

出願番号：2010-103182

出願：2010年4月28日

特許公開 2011-231053

公開日 2011年11月17日

TGF- $\beta$ シグナルによる線維芽細胞のコラーゲン

産生を抑制する化合物、出願準備中

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。

### Ⅲ. 学会等発表実績

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「強皮症の病態解明および革新的医薬品開発の研究」

機関名 国立大学法人 熊本大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
<b>口頭発表</b>				
結腸癌の穿孔により発症した壊死性筋膜炎の1例	青井 淳、伊方敏勝、井上雄二、増口信一、尹浩信	長崎大学医学部皮膚科教室開講100周年記念日本皮膚科学会長崎地方会第322回例会	2014.4.12	国内（長崎）
PET検査にてリンパ節転移が疑陽性を呈した巨大SCCの2例	伊方敏勝、原田美穂、増口信一、尹浩信	第57回日本形成外科学会総会	2014.4.9-4.11	国内（長崎）
全身性強皮症の皮膚症状の治療	尹浩信	日本リウマチ学会総会シンポジウム	2014.4.24-4.26	国内（東京）
全身性強皮症の早期診断と治療	尹浩信	日本リウマチ学会総会教育講演	2014.4.24-4.26	国内（東京）
TENにおいてmiR-18b-5pが表皮壊死に関与する	福島 聡、市原麻子、本多教稔、立花春奈、神人正寿、尹浩信	第26回日本アレルギー学会春季臨床大会	2014.5.9-5.11	国内（京都）
手術体位による圧迫にて発生した褥瘡の経過	赤塚直美、増田未散、宮下 梓、市原麻子、梶原一亨、尹浩信	第11回日本褥瘡学会九州地方会学術集会	2014.5.24	国内（鹿児島）
交流式水道水イオン交換樹脂器具の研究	池田 勇、尹浩信	第113回日本皮膚科学会総会	2014.5.30-6.1	国内（京都）
潰瘍性大腸炎に合併した線状IgA水疱症に対するインフリキシマブの使用経験	山田早織、牧野貴充、神人正寿、井上雄二、石井文人、橋本 隆、尹浩信	第113回日本皮膚科学会総会（京都）	2014.5.30-6.1	国内（京都）
紅皮症で発症し長年の経過を経て未分化大細胞型リンパ腫（ALK陰性）と診断し得た1例	久保陽介、青井 淳、牧野貴充、井上雄二、尹浩信、井崎幹子、菊川佳敬、満屋裕明	第113回日本皮膚科学会総会	2014.5.30-6.1	国内（京都）
背部と口唇に発症した多発性悪性黒色種	鶴田美菜、伊方敏勝、青井 淳、増口信一、福島聡、井上雄二、尹浩信	第113回日本皮膚科学会総会	2014.5.30-6.1	国内（京都）
皮膚筋炎類似症状を呈した地中海熱の1例	上村美穂子、青井 淳、宮下 梓、井上雄二、尹浩信、井田弘明、右田清志	第113回日本皮膚科学会総会	2014.5.30-6.1	国内（京都）
隆起性皮膚線維肉腫の発症におけるmicroRNAの役割	梶原一亨、神人正寿、福島 聡、尹浩信	第113回日本皮膚科学会総会	2014.5.30-6.1	国内（京都）
Clinical significance of CD169-positive lymph node macrophages in human malignant tumors.	Ohnishi K, Saito Y, Komohara Y, Miyamoto Y, Fukushima S, Yamaguchi M, Baba H, Ihn H, Katahuchi H, Takeva M.	第50回米国癌治療学会議（ASCO2014）	2014.5.30-6.3	国外（シカゴ）
Sentinel node biopsy for non-melanoma skin cancers: A review of 88 cases at one institution.	Fukushima S, Ihn H.	第11回日独皮膚科学会	2014.6.11-6.14	国外（ハイデルベルグ）
Clinical significance of cobble stone appearance on the skin of patients with systemic sclerosis.	Sawamura S, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H.	第11回日独皮膚科学会	2014.6.11-6.14	国外（ハイデルベルグ）

Successful treatment of skin fistulas in systemic sclerosis patients with the combination of topical negative pressure therapy and split-thickness skin grafting.	Watanabe C, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H.	第11回日独皮膚科学会	2014.6.11-6.14	国外 (ハイデルベルグ)
診断に苦慮した手掌の悪性黒色腫の1例	橋口佳奈、青井 淳、福島 聡、神人正寿、尹浩信、永田貴久	日本皮膚科学会第12回南九州地区合同皮膚科地方会	2014.6.28-6.29	国内 (熊本)
ナローバンドUVBが奏効した汎発性環状肉芽腫	上村美穂子、梶原一亨、井上雄二、尹 浩信	日本皮膚科学会第12回南九州地区合同皮膚科地方会	2014.6.28-6.29	国内 (熊本)
抗BP180型粘膜類天疱瘡と診断された1例	城野剛充、泉加奈子、井上雄二、石井文人、橋本隆、尹 浩信	日本皮膚科学会第12回南九州地区合同皮膚科地方会	2014.6.28-6.29	国内 (熊本)
Non-dermatophyte filamentous fungi (NDF) 感染について	池田 勇、大野 忠、大野秀明、宮崎義継、西本勝太郎、福島 聡、牧野貴充、尹 浩信	第78回九州真菌懇話会	2014.6.29	国内 (熊本)
メラノーマに対する遺伝子改変ヒトiPS細胞由来ミエロイドラインによる免疫細胞療法	福島 聡、宮下 梓、千住 覚、尹 浩信	第35回日本炎症再生医学会	2014.7.1-4	国内 (沖縄)
悪性黒色腫との鑑別を要した乳房外Paget病の1例	青井 淳、立花春菜、橋口佳奈、福島 聡、井上雄二、尹 浩信	第30回日本皮膚悪性腫瘍学会	2014.7.4-7.5	国内 (東京)
CA療法が著効した頭部trichilemmal carcinomano1例	宮下 梓、福島 聡、原田美穂、藤澤明彦、尹浩信	第30回日本皮膚悪性腫瘍学会	2014.7.4-5	国内 (東京)
熊本大学におけるV-beamレーザー治療の2年間のまとめ	市原麻子、牧野貴充、尹浩信	第32回日本美容皮膚科学会	2014.7.11-12	国内 (千葉)
I型インターフェロン遺伝子を導入したiPS細胞由来ミエロイドラインを用いたメラノーマの免疫療法	宮下 梓、福島 聡、千住 覚、西村泰治、神人正寿、尹 浩信	第18回日本がん免疫学会	2014. 7. 30-8.1	国内 (愛知)
当院における医療機器関連圧迫創の発生状況と今後の課題	増田未散、市原麻子、宮下 梓、梶原一亨、尹浩信	第16回日本褥瘡学会学術集会	2014.8.29-30	国内 (名古屋)
Immunotherapy with human iPS-cell derived myeloid cell lines producing type I interferons against metastatic melanoma.	Miyashita A, Fukushima S, Nakahara S, Yamashita J, Senju S, Nishimura Y, Jinnin M, Ihn H.	44 th ESDR	2014. 9. 10-13	国外 (Copenhagen)
Serum levels of leptin receptor as a new tumor marker of malignant melanoma.	Fukushima S, Mizutani H, Miyashita A, Yamashita J, Nakahara S, Jinnin M, Ihn H.	44 th ESDR	2014. 9. 10-13	国外 (Copenhagen)
Tsukushi controls the hair cycle by regulating TGF- $\beta$ 1 signaling.	Niimori D, Fukushima S, Miyashita A, Ihn H.	44 th ESDR	2014. 9. 10-13	国外 (Copenhagen)
尋常性乾癬に対してウステキヌマブ投与中に生じたIgG4関連疾患の1例	梶原一亨、牧野雄成、市原麻子、福島 聡、神人正寿、尹 浩信、廣岡さゆり、小嶋圭介、興梠博次	第29回日本乾癬学会	2014.9.19-20	国内 (高知)
全身性強皮症の皮膚線維化におけるEBI3の関与の検討	工藤英郎、神人正寿、牧野貴充、福島 聡、尹浩信	第42回日本臨床免疫学会 (東京)	2014. 9. 25-27	国内 (東京)
限局性強皮症の血清マーカーとしてのSPARC	福島 聡、牧野貴充、工藤英郎、神人正寿、尹浩信	第42回日本臨床免疫学会 (東京)	2014. 9. 25-27	国内 (東京)
限局性強皮症における血清および皮膚組織中miR-196aの発現低下と線維化機序の関連	牧野貴充、神人正寿、江藤光彦、山根恵太郎、梶原一亨、牧野雄成、福島 聡、尹 浩信	第42回日本臨床免疫学会 (東京)	2014. 9. 25-27	国内 (東京)
Decreased IL-20 expression in scleroderma skin contributes to cutaneous fibrosis.	Kudo H, Jinnin M, Ihn H.	2014 Montaguna Symposium on the biology of skin	2014. 10. 9-13	国外 (Oregon)

Potential use of polysaccharide as a skin care material for atopic dermatitis.	Tanaka T, Tanida Y, Hayashi T, Motoyama K, Higashi T, Kaneko S, Ishitsuka Y, Irie T, Kaneko T, Okajima M, Ihn H, Arima H.	International Federation of Societies of Cosmetic Chemists in Paris	2014.10.27-30	国外 (Paris)
多発性筋炎を合併したgeneralized morphea-like systemic sclerosisの1例	城野剛充、神人正寿、菅村公一、尹 浩信	第66回日本皮膚科学会西部支部学術大会	2014.11.8-9	国内 (香川)
膝窩センチネルリンパ節の同定に蛍光色素法の併用が有用だった1例	西村祐紀、青井 淳、梶原一亨、増口信一、福島聡、尹 浩信	第66回日本皮膚科学会西部支部学術大会	2014.11.8-9	国内 (香川)
強膜炎を合併した壊疽性膿皮症の1例	澤村創一郎、鶴田美菜、市原麻子、神人正寿、尹 浩信	第66回日本皮膚科学会西部支部学術大会	2014.11.8-9	国内 (香川)
Down-regulation of microRNA-196a in the sera and involved skin of localized scleroderma patients.	Makino T, Jinnin M, Etoh M, Yamane K, Kajihara I, Makino K, Ichihara A, Igata T, Sakai K, Fukushima S, Ihn H.	ACR	2014.11.14-19	国外 (Boston)
2灯撮影を用いた臨床写真における最適な撮影条件の検討	伊方敏勝、森 弘樹、原田美穂、増口信一、尹 浩信、岡崎 睦	九州・沖縄形成外科学会学術大会	2014.11.22	国内 (熊本)
毛髪中のmicroRNA発現の臨床的意義	神人正寿、王 中志、福島 聡、尹 浩信	第37回日本分子生物学会	2014.11.25-27	国内 (横浜)
Identification of disease-specific molecules in the skin of dermatomyositis and lupus erythematosus by proteomics analysis using LC-MS/MS.	Nakamura K, Jinnin M, Fukushima S, Ihn H.	39 th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology	2014.12.12-14	国内 (大阪)
Serum leptin receptor as a tumor marker of melanoma.	Fukushima S, Mizutani H, Miyashita A, Yamashita J, Nakahara S, Jinnin M, Ihn H.	39 th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology	2014.12.12-14	国内 (大阪)
Decreased IL-20 expression in scleroderma skin contributes to cutaneous fibrosis.	Kudo H, Jinnin M, Ihn H.	39 th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology	2014.12.12-14	国内 (大阪)
Search for the skin constancy maintenance factor using the proteomics method.	Niimori D, Niimori K, Ihn H.	39 th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology	2014.12.12-14	国内 (大阪)
ノバリスとDTICが著効した口腔粘膜悪性黒色腫の1例	緒方聡子、福島 聡、立花春奈、原田美穂、伊方敏勝、城野剛充、尹 浩信、古後佳生	第214回日本皮膚科学会熊本地方会	2014.12.14	国内 (熊本)
鼻側壁の腫瘍切除後欠損に対するVY皮弁を用いた再建	川野勇歩、青井 淳、伊方敏勝、増口信一、尹 浩信	第214回日本皮膚科学会熊本地方会	2014.12.14	国内 (熊本)
インフリキシマブ一剤無効となった尋常性乾癬の一例	野田智香、梶原一亨、青井 淳、神人正寿、尹 浩信	第214回日本皮膚科学会熊本地方会	2014.12.14	国内 (熊本)
難治性皮膚潰瘍に対して多血小板血漿療法が奏効した強皮症の2例	梶原一亨、金丸 央、牧野貴充、神人正寿、尹 浩信	第38回皮膚脈管・膠原病研究会	2015.1.23-24	国内 (東京)
強皮症様皮膚硬化を呈した慢性GVHDの小児例	野田智香、城野剛充、牧野貴充、尹 浩信	第38回皮膚脈管・膠原病研究会	2015.1.23-24	国内 (東京)
農業用小型運搬車による両足背の圧挫熱傷の1例	澤村創一郎、緒方亜紀、伊方敏勝、境 恵祐、尹 浩信	第215回日本皮膚科学会熊本地方会	2015.2.15	国内 (熊本)
長期放置により眼窩内内容除去術を要した下眼瞼BCCの一例	西村祐紀、伊方敏勝、増口信一、尹 浩信	第215回日本皮膚科学会熊本地方会	2015.2.15	国内 (熊本)
瘢痕性眉毛欠損に対して毛包単位移植 (FTU) を施行した一例	橋口佳奈、西村祐紀、伊方敏勝、増口信一、尹 浩信	第215回日本皮膚科学会熊本地方会	2015.2.15	国内 (熊本)
皮膚悪性腫瘍と先進医療	尹 浩信	Dermatology Forum	2014.4.4	国内 (金沢)



全身性強皮症の皮膚症状の治療	尹 浩信	日本リウマチ学会総会 シンポジウム	2014.4.24-26	国内（東京）
全身性強皮症の早期診断と治療	尹 浩信	日本リウマチ学会総会 教育講演	2014.4.24-26	国内（東京）
膠原病、特に強皮症、の症状と治療	尹 浩信	国立病院機構熊本医療セン ター特別講演	2014.6.4	国内（熊本）
皮膚疾患と先進医療	尹 浩信	第9回川崎乾癬治療研究会招待 講演	2014.6.6	国内（川崎）
皮膚疾患と先進医療	尹 浩信	平成26年納涼わらじ会放談会	2014.6.20	国内（東京）
生物学的製剤が変えた乾癬治療	尹 浩信	第170回福山皮膚科医会講演会	2014.7.31	国内（福山）
乾癬治療と生物学的製剤	尹 浩信	乾癬クリニカルカンファレン スセミナー	2014.8.1	国内（富山）
皮膚から診た膠原病	尹 浩信	国保水俣市立総合医療セン ター特別講演会	2014.9.4	国内（水俣）
全身性強皮症と血管病変	尹 浩信	第40回中国地区MMC研究会	2014.9.20	国内（広島）
全身性強皮症の症状と治療：肺動脈性 肺高血圧症を中心に	尹 浩信	第294回沖縄皮膚科研究会	2014.10.16	国内（那覇）
生物学的製剤が変えた乾癬治療	尹 浩信	福井県皮膚免疫セミナー	2014.10.28	国内（福井）
皮膚疾患と先進医療	尹 浩信	第13回茨城皮膚セミナー	2014.10.30	国内（筑波）
皮膚疾患と先進医療	尹 浩信	人吉・球磨皮膚科領域研究会	2014.11.25	国内（熊本）
生物学的製剤による乾癬治療	尹 浩信	八代乾癬連携フォーラム	2014.11.27	国内（熊本）
皮膚疾患と先進医療	尹 浩信	荒尾市民病院皮膚科特別講演	2014.12.4	国内（熊本）
皮膚疾患と先進医療	尹 浩信	第446回日本皮膚科学会大阪地 方会	2014.12.6	国内（大阪）
全身性強皮症・診断と治療	尹 浩信	第2回春景会学術講演会	2015.1.10	国内（横浜）
全身性強皮症の診断と治療について	尹 浩信	第9回福岡膠原病研究会	2015.1.24	国内（博多）
Generalized morphea様皮疹を伴った 全身性強皮症の1例	玉城善史郎、是枝成美、 三枝良輔、青笹尚彦、住 田隼一、宮寄美幾、藤田 英樹、浅野善英、佐藤伸 一	第322回 例会 開講100周年記 念地方会	2014.4	国内
マクロファージ活性化症候群を伴った 抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎の1例	玉城善史郎、濱中妙子、 是枝成美、吉田朋之、嵩 夕輝、宮寄美幾、藤田英 樹、浅野善英、佐藤伸 一、肥田あゆみ、清水潤	第398回日本皮膚科学会北海道 地方会	2014.6	国内
Myeloid Fli1 deficiency induces tissue fibrosis, vasculopathy, and immune abnormalities recapitulating systemic sclerosis.	Takashi Taniguchi, Yoshihide Asano, Kaname Akamata, Shinji Noda, Takehiro Takahashi, Yohei Ichimura, Tetsuo Toyama, Ryosuke Saigusa, Ayumi Yoshizaki, Maria Trojanowska, Shinichi Sato	日本研究皮膚科学会 第39回 年次学術大会・総会	2014.12	国内
The impact of IRF5 deficiency on fibrosis, vasculopathy, and immune abnormality in a bleomycin-treated murine model of systemic sclerosis.	Ryosuke Saigusa <sup>1</sup> , Yoshihide Asano <sup>1</sup> , Takashi Taniguchi <sup>1</sup> , Yohei Ichimura <sup>1</sup> , Takehiro Takahashi <sup>1</sup> , Tetsuo Toyama <sup>1</sup> , Ayumi Yoshizaki <sup>1</sup> , Kouji Sugawara <sup>2</sup> , Daisuke Tsuruta <sup>2</sup> , Tadatsugu	第39回日本研究皮膚科学会	2014.12	国内
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の1例	玉城善史郎、岡知徳、宮 垣朝光、浅野善英	第858回日本皮膚科学会東京地 方会	2014.12	国内

“Epithelial Fli1 deletion induces fibrosis and autoimmunity with downregulation of AIRE – possible roles in systemic sclerosis pathogenesis”	Takehiro Takahashi, Yoshihide Asano, Kouki Nakamura, Takashi Yamashita, Ryosuke Saigusa, Yohei Ichimura, Tetsuo Toyama, Takashi Taniguchi, Ayumi Yoshizaki, and Shinichi Sato	第39回日本研究皮膚科学会年次学術大会	2014.12	国内
脳出血を伴った剣創状強皮症の2例	高橋岳浩、浅野善英、宮寄美幾、岡知徳、中村洗樹、須永真司、住田隼一、宮垣朝光、玉城善史郎、藤田英樹、佐藤伸一	第38回皮膚脈管膠原病学会	2015.1	国内
指先部皮膚潰瘍を生じた全身性強皮症のまとめ —指先部潰瘍とアテローム性動脈硬化との関連について—	茂木精一郎、土岐清香、石川 治	第65回日本皮膚科学会西部支部学術大会	2014.11.8-9	高松市
当科におけるモルフェアを伴う全身性強皮症の臨床的検討	土岐清香、茂木精一郎、山中正義、石川治	第65回日本皮膚科学会中部支部学術大会	2014.10.25 - 26	大阪市
甲状腺機能異常症を合併した全身性強皮症のまとめ	土岐清香、茂木精一郎、石川治	第113回日本皮膚科学会総会学術大会	2014.5.30 - 6.1	京都市
乾癬の遺伝学～MHCの中と外～	岡晃	第29回日本乾癬学会	2014.9.19	国内
Validation of Vesmeter as a diagnostic tool of scleroderma.	Hishitani Y, Shima Y, Tanaka T, Kumanogoh A	2014 American College of Rheumatology annual meeting	2014. 11	国外
強皮症と血管病変	桑名正隆	第58回日本リウマチ学会総会	2014.4	国内
膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症の治療	桑名正隆	第58回日本リウマチ学会総会	2014.4	国内
強皮症における血管病変の病態メカニズム	桑名正隆	第2回日本肺高血圧症学会	2014,10	国内
膠原病に伴う静脈病変	桑名正隆	第2回日本肺高血圧症学会	2014,10	国内
間質性肺炎合併強皮症患者における $\gamma$ $\delta$ NKT細胞の機能解析	瀬川誠司、後藤大輔、堀越正信、飯塚晃、松本功、住田孝之	第58回日本リウマチ学会総会・学術集会	2015.4	国内
The role of TCR Vdelta1+ gammadeltaT cells in systemic sclerosis patients with interstitial pneumonitis	Segawa S, Goto D, Iizuka A, Matsumoto I, Sumida T.	The 43rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology	2015.12	国内
Generalized morphea様皮疹を伴った全身性強皮症の1例	玉城善史郎、是枝成美、三枝良輔、青笹尚彦、住田隼一、宮寄美幾、藤田英樹、浅野善英、佐藤伸一	第322回 例会 開講100周年記念地方会	2014.4	国内
マクロファージ活性化症候群を伴った抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎の1例	玉城善史郎、濱中妙子、是枝成美、吉田朋之、嵩夕輝、宮寄美幾、藤田英樹、浅野善英、佐藤伸一、肥田あゆみ、清水潤	第398回日本皮膚科学会北海道地方会	2014.6	国内
Myeloid Fli1 deficiency induces tissue fibrosis, vasculopathy, and immune abnormalities recapitulating systemic sclerosis.	Takashi Taniguchi, Yoshihide Asano, Kaname Akamata, Shinji Noda, Takehiro Takahashi, Yohei Ichimura, Tetsuo Toyama, Ryosuke Saigusa, Ayumi Yoshizaki, Maria Trojanowska, Shinichi Sato	日本研究皮膚科学会 第39回年次学術大会・総会	2014.12	国内

The impact of IRF5 deficiency on fibrosis, vasculopathy, and immune abnormality in a bleomycin-treated murine model of systemic sclerosis.	Ryosuke Saigusa <sup>1</sup> , Yoshihide Asano <sup>1</sup> , Takashi Taniguchi <sup>1</sup> , Yohei Ichimura <sup>1</sup> , Takehiro Takahashi <sup>1</sup> , Tetsuo Toyama <sup>1</sup> , Ayumi Yoshizaki <sup>1</sup> , Kouji Sugawara <sup>2</sup> , Daisuke	第39回日本研究皮膚科学会	2014.12	国内
“Epithelial Fli1 deletion induces fibrosis and autoimmunity with downregulation of AIRE – possible roles in systemic sclerosis pathogenesis”	Takehiro Takahashi, Yoshihide Asano, Kouki Nakamura, Takashi Yamashita, Ryosuke Saigusa, Yohei Ichimura, Tetsuo Toyama, Takashi Taniguchi, Ayumi Yoshizaki, and Shinichi Sato	第39回日本研究皮膚科学会 年次学術大会	2014.12	国内
脳出血を伴った剣創状強皮症の2例	高橋岳浩、浅野善英、宮寄美幾、岡知徳、中村洗樹、須永真司、住田隼一、宮垣朝光、玉城善史郎、藤田英樹、佐藤伸一	第38回皮膚脈管膠原病学会	2015.1	国内
Donor-derived regulatory B cells are important for suppression of murine sclerodermatous chronic graft-versus-host disease	Le Huu Doanh, Matsushita T, Jin G, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K, Tedder TF, Fujimoto M	21st Regional Conference of Dermatology	2014.4	国外
抗RuvBL1/2抗体陽性全身性強皮症の1例	野嶋孝則、前田進太郎、平野貴士、松下貴史、濱口儒人、竹原和彦	第442回日本皮膚科学会北陸地方会	2014.6	国内
全身性強皮症を合併した尋常性乾癬の3例	前田進太郎、濱口儒人、竹原和彦	第29回日本乾癬学会	2014.9	国内
抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性全身性強皮症患者において強皮症腎クリーゼと関連する因子の検討	濱口儒人、藤本 学、松下貴史、竹原和彦、白田俊和、小寺雅也、稲葉由季、桑名正隆	第42回日本臨床免疫学会	2014.9	国内
抗セントリオール抗体陽性全身性強皮症5例の臨床的特徴についての検討	濱口儒人、松下貴史、竹原和彦	第65回日本皮膚科学会中部支部学会	2014.10	国内
シクロスポリン内服が有効であった小児剣創状強皮症の3例	竹原和彦、齋藤佑希	第438回京滋地方会（宮地良樹教授退職記念地方会）	2014.12	国内
抗Topoisomerase I 抗体陽性全身性強皮症に抗Jo-1抗体陽性多発筋炎を合併したオーバーラップ症候群の1例	氏野由理、澤田知佐、木村浩、松下貴史、濱口儒人、竹原和彦、高戸葉月、川尻剛照	第38回皮膚脈管・膠原病研究会	2015.1	国内
抗トポイソメラーゼI抗体陽性の小児限局性強皮症の1例	清水燕子、濱口儒人、松下貴史、竹原和彦	第38回皮膚脈管・膠原病研究会	2015.1	国内
強皮症—基礎から臨床まで—バイオマーカーの有有用性	長谷川稔	第58回日本リウマチ学会総会・学術集会	2014.4	国内
皮膚から見た膠原病	長谷川稔	第26回日本アレルギー学会春季臨床大会	2014.5	国内
膠原病：皮膚症状と自己抗体から早期診断を	長谷川稔	日本皮膚科学会北陸地方会第442回例会	2014.6	国内
膠原病にみられる皮膚症状と自己抗体	長谷川稔	金沢大学医学部十全同窓会福井市支部総会	2014.6	国内

皮膚症状と自己抗体からみていく膠原病診療	長谷川稔	福井県内科医会学術講演会	2014.8	国内
末梢血管病変：レイノー現象と手指潰瘍	長谷川稔	第2回日本肺高血圧学会 第3回日本肺循環学会 合同学術集会	2014.10	国内
膠原病の皮膚病変の治療	長谷川稔	第9回北陸膠原病支援ネットワーク総会	2014.11	国内
Breg細胞による自己免疫疾患の制御	藤本学	日本リウマチ学会	2014.4	国内
膠原病・皮膚免疫疾患のトピックス	藤本学	日本皮膚科学会東部支部学術大会	2014.1	国内
全身性強皮症に対する合併症の評価と治療	加藤裕史、森田明理	第6回東海・北陸膠原病 循環障害研究会	2015.1	国内
膠原病に伴う難治性消化器病変の治療	高橋裕樹	第58回日本リウマチ学会	2014.4	国内
Vasodilator can Effectively Reverse Reactive Pulmonary Hypertension with Left Cardiac Disease	牧 尚孝、波多野 将、皆月 隼、村岡 洋典、藤野 剛雄、今村 輝彦、稲葉 俊郎、八尾 厚史、絹川 弘一郎、小室 一成	第78回日本循環器学会学術総会	2015.3	国内
Riociguat for the Treatment of Pulmonary Hypertension	波多野 将	第79回日本循環器学会学術総会	2015.3	国内
肺高血圧症患者における6分間歩行距離と最大酸素摂取量の関連の検討	藤野 剛雄、波多野 将、八尾 厚史、新田 大介、村岡 洋典、皆月 隼、今村 輝彦、稲葉 俊郎、牧 尚孝、後藤 由紀子、吉田 奈津代、絹川 弘一郎、小室 一成	第62回日本心臓病学会学術総会	2015.9	国内
血行動態の改善に伴い、シャント率及び死腔を含めた換気効率の改善を認めた肺高血圧の6例	皆月 隼、牧 尚孝、波多野 将、村岡 洋典、藤野 剛雄、今村 輝彦、稲葉 敏郎、八尾 厚史、絹川 弘一郎、小室 一成	第18回日本心不全学会学術集会	2015.10	国内
びまん皮膚硬化型の強皮症患者の調理動作	大畠幸恵、麦井直樹、濱口 儒人、竹原和彦	第3回膠原病のリハビリテーション勉強会	2014.9	国内
全身性強皮症のリハビリテーション 当院15年間の取り組み	麦井直樹	第11回茨城リウマチケア研究会	2014.7	国内
<b>ポスター発表</b>				
悪性腫瘍を合併した抗RNAポリメラーゼⅢ抗体陽性全身性強皮症の3例	三枝良輔、浅野善英、三浦俊介、市村洋平、高橋岳浩、遠山哲夫、谷口隆志、野田真史、青笹尚彦、赤股要、住田隼一、玉城善史郎、築場広一、桑野嘉弘、佐藤伸一	第113回日本皮膚科学会総会	2014.5	国内
右下肢の皮下脂肪萎縮と脚長差を生じた小児線状強皮症	浅野善英、住田隼一、中尾桃子、蒲澤美代子、高橋岳浩、大場温子、田中学、佐藤伸一	第113回日本皮膚科学会総会	2014.5	国内
「全身性強皮症の病態におけるケメリンの役割についての検討」	高橋岳浩、浅野善英、赤股要、野田真史、青笹尚彦、遠山哲夫、市村洋平、住田隼一、佐藤伸一	第42回日本臨床免疫学会総会	2014.9	国内