

- 20) Katano, H., Kaneko, K., Shimizu, S., et al.: Follicular dendritic cell sarcoma complicated by hyaline-vascular type Castleman's disease in a schizophrenic patient. *Pathol Int*, 47: 703-6, 1997
- 21) Lee, I. J., Kim, S. C., Kim, H. S., et al.: Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma arising from Castleman's tumor. *J Am Acad Dermatol*, 40: 294-7, 1999
- 22) Chan, A. C., Chan, K. W., Chan, J. K., et al.: Development of follicular dendritic cell sarcoma in hyaline-vascular Castleman's disease of the nasopharynx: tracing its evolution by sequential biopsies. *Histopathology*, 38: 510-8, 2001
- 23) Marzano, A. V., Vezzoli, P., Mariotti, F., et al.: Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma and Castleman disease. *Br J Dermatol*, 153: 214-5, 2005
- 24) Meijs, M., Mekkes, J., van Noesel, C., et al.: Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma without Castleman's disease; treatment with rituximab. *Int J Dermatol*, 47: 632-4, 2008
- 25) Westphal, F. L., Lima, L. C., Santana, L. C., et al.: Castleman's disease associated with follicular dendritic cell sarcoma and myasthenia gravis. *J Bras Pneumol*, 36: 819-23, 2010
- 26) Cakir, E., Aydin, N. E., Samdanci, E., et al.: Follicular dendritic cell sarcoma associated with hyaline-vascular Castleman's disease. *J Pak Med Assoc*, 63: 393-5, 2013
- 27) Hwang, S. O., Lee, T. H., Bae, S. H., et al.: Transformation of Castleman's disease into follicular dendritic cell sarcoma, presenting as an asymptomatic intra-abdominal mass. *Korean J Gastroenterol*, 62: 131-4, 2013
- 28) Lee, B. E., Korst, R. J. and Taskin, M.: Right pneumonectomy for resection of a posterior mediastinal follicular dendritic cell sarcoma arising from Castleman's disease. *Ann Thorac Surg*, 97: e101-3, 2014
- 29) Dupin, N., Diss, T. L., Kellam, P., et al.: HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood*, 95: 1406-12, 2000
- 30) Talat, N., Belgaumkar, A. P. and Schulte, K. M.: Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg*, 255: 677-84, 2012
- 31) Kojima, M., Nakamura, S., Morishita, Y., et al.: Reactive follicular hyperplasia in the lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients: a clinicopathological and immunohistological study of 21 cases. *Pathol Int*, 50: 304-12, 2000
- 32) Sato, Y., Notohara, K., Kojima, M., et al.: IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int*, 60: 247-58, 2010
- 33) Kanda, J., Kawabata, H., Yamaji, Y., et al.: Reversible cardiomyopathy associated with multicentric castleman disease: successful treatment with tocilizumab, an anti-interleukin 6 receptor antibody. *Int J Hematol*, 85: 207-11, 2007
- 34) Man, L. and Goudar, R. K.: Reversal of cardiomyopathy with tocilizumab in a case of HIV-negative Castleman's disease. *Eur J Haematol*, 91: 273-6, 2013
- 35) van Rhee, F., Wong, R. S., Munshi, N., et al.: Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, 15: 966-74, 2014
- 36) Seo, S., Yoo, C., Yoon, D. H., et al.: Clinical features and outcomes in patients with human immunodeficiency virus-negative, multicentric Castleman's disease: a single medical center experience. *Blood Res*, 49: 253-8, 2014
- 37) Frizzera, G., Peterson, B. A., Bayrd, E. D., et al.: A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol*, 3: 1202-16, 1985
- 38) Weisenburger, D. D., Nathwani, B. N., Winberg, C. D., et al.: Multicentric angiofollicular lymph node

- hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol*, 16: 162-72, 1985
- 39) Parravicini, C., Corbellino, M., Paulli, M., et al.: Expression of a virus-derived cytokine, KSHV vIL-6, in HIV-seronegative Castleman's disease. *Am J Pathol*, 151: 1517-22, 1997
- 40) Hassman, L. M., Ellison, T. J. and Kedes, D. H.: KSHV infects a subset of human tonsillar B cells, driving proliferation and plasmablast differentiation. *J Clin Invest*, 121: 752-68, 2011
- 41) Uldrick, T. S., Polizzotto, M. N. and Yarchoan, R.: Recent advances in Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Curr Opin Oncol*, 24: 495-505, 2012
- 42) Uldrick, T. S., Polizzotto, M. N., Aleman, K., et al.: Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*, 124: 3544-52, 2014
- 43) Bower, M., Powles, T., Williams, S., et al.: Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*, 147: 836-9, 2007
- 44) Crow, R. S.: Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br Med J*, 2: 802-4, 1956
- 45) 深瀬政市, 新保慎一郎, 福増広幸, et al.: 多発性神経炎および内分泌異常を惹起した孤立性骨髄腫. *日本臨床*, 26: 2440-2456, 1968
- 46) Takatsuki, K. and Sanada, I.: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpn J Clin Oncol*, 13: 543-55, 1983
- 47) Frizzera, G.: Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol*, 5: 346-64, 1988
- 48) Dispenzieri, A.: POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 89: 214-23, 2014
- 49) 高井和江, 新國公司, 渋谷宏行, et al.: 発熱、胸腹水、肝脾腫を伴い、骨髄に軽度の線維化を認める血小板減少症. *臨床血液*, 51: 320-325, 2010
- 50) Kawabata, H., Kotani, S., Matsumura, Y., et al.: Successful treatment of a patient with multicentric Castleman's disease who presented with thrombocytopenia, ascites, renal failure and myelofibrosis using tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody. *Intern Med*, 52: 1503-7, 2013
- 51) 岩城憲子, 佐藤康晴, 大野京太郎, et al.: TAFRO 症候群 25 例の臨床病理学的検討. *J Clin Exp Hematop*, 54: 93, 2014
- 52) Kojima, M., Nakamura, N., Tsukamoto, N., et al.: Multicentric Castleman's disease representing effusion at initial clinical presentation: clinicopathological study of seven cases. *Lupus*, 20: 44-50, 2011
- 53) Kawabata, H., Takai, K., Kojima, M., et al.: Castleman-Kojima Disease (TAFRO Syndrome) : A Novel Systemic Inflammatory Disease Characterized by a Constellation of Symptoms, Namely, Thrombocytopenia, Ascites (Anasarca), Microcytic Anemia, Myelofibrosis, Renal Dysfunction, and Organomegaly : A Status Report and Summary of Fukushima (6 June, 2012) and Nagoya Meetings (22 September, 2012). *J Clin Exp Hematop*, 53: 57-61, 2013
- 54) Awano, N., Inomata, M., Kondoh, K., et al.: Mixed-type Multicentric Castleman's Disease Developing during a 17-year Follow-up of Sarcoidosis. *Intern Med*, 51: 3061-6, 2012
- 55) 森茂郎, 毛利昇, 内田俊和, et al.: 著しい多クローン性高免疫グロブリン血症と全身リンパ節の形質細胞増生を呈する症候群. *日本網内系学会会誌*, 20: 85-94, 1980

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

キャッスルマン病の疫学診療実態調査と患者団体支援体制の構築に関する調査研究班
分担研究報告書

「新規疾患 ; TAFRO 症候群の確立のための研究」研究班からの報告

研究分担者 正木康史 金沢医科大学医学部血液免疫内科学

共同研究者 川端 浩*、井出 眞**、岩城憲子***

*京都大学医学研究科血液・腫瘍内科学、**日本赤十字社高松赤十字病院血液内科、

***金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学講座

研究要旨 TAFRO 症候群は、明らかな原因なしに急性あるいは亜急性に、発熱、全身性浮腫（胸水・腹水貯留）、血小板減少を来し、腎障害、貧血、臓器腫大（肝脾腫、リンパ節腫大）などを伴う全身炎症性疾患である。リンパ節生検の病理は Castleman 病様の像を呈し、臨床像も一部は多中心性 Castleman 病 (MCD) に類似するが本疾患特有の所見も多く、異同に関しては現時点で不明である。本研究班と同時に採択された「平成 27 年度 厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業 ; 新規疾患 ; TAFRO 症候群の確立のための研究 (H27-難治等(難)-一般-008)」研究班 (研究代表者 ; 正木康史) の議論により TAFRO 症候群診断基準の 2015 年度版を作成した。また以前より「新規疾患 ; TAFRO 症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究 (UMIN000011809)」を行っており、今までに登録された症例から、TAFRO 症候群と MCD 群にて臨床所見の比較検討を行った。TAFRO 症候群は現時点では MCD と一部が重なる疾患概念と認識され、今後の症例の蓄積および病因病態解析を進める事により、将来この両者の異同がより明確となっていくであろう。

A. 研究目的

TAFRO 症候群は、明らかな原因なしに急性あるいは亜急性に、発熱、全身性浮腫（胸水・腹水貯留）、血小板減少を来し、腎障害、貧血、臓器腫大（肝脾腫、リンパ節腫大）などを伴う全身炎症性疾患である。既知の単一疾患に該当せず、2010 年高井らにより Thrombocytopenia (血小板減少症), Anasarca (全身浮腫、胸腹水), Fever (発熱、全身炎症), Reticulin fibrosis (骨髄の細網線維化、骨髄巨核球増多), Organomegaly (臓器腫大 ; 肝脾腫、リンパ節腫大) より TAFRO 症候群 (仮称) として報告され、その後に類似例の報告が相次いでいる。リンパ節生検の病理は Castleman 病様の像を呈し、臨床像も一部は多中心性 Castleman 病 (MCD) に重なるが、本疾患特有の所見も多く、異同に関しては現時点で不明である。TAFRO 症候群と MCD の臨床的異同につき検討した。

B. 研究方法

本研究班と同時に採択された「平成 27 年度 厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業 ; 新規疾患 ; TAFRO 症候群の確立のための研究 (H27-難治等(難)-一般-008)」研究班 (研究代表者 ; 正木康史) において議論の上で TAFRO 症候群診断基準、重症度分類、治療指針の 2015 年度版を作成した。また、以前より「新規疾患 ; TAFRO 症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究 (UMIN000011809)」を行っており、今までに登録された症例から、TAFRO 症候群と MCD 群にて臨床所見の比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

UMIN000011809 研究は、介入を行わない後方視的な観察研究であり、「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省 平成 14 年 6 月 17 日施行、平成 16 年 12 月 28 日改正、平成 17 年 6 月 29 日改正、平成 19 年 8 月 16 日改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正) を遵守する。診療録情報

をもとにした後方視的な調査研究であり、カルテ ID も使用せず、施設毎の通し番号で情報を提出するため、個人情報の流出も起こらない。既に当院受診外の症例も多く、今から同意書を得る事も不可能である。今回の調査では、新規の症例を対象としない。試験情報は UMIN 登録し UMIN ホームページ上で公開される。個人情報は、施設毎の通し番号で情報を提出する（連結可能匿名化）。

C. 研究結果

TAFRO群とMCD群の比較において、PLT, IgG, Albin, CaはTAFRO群で優位に低値、Hb, CRP, Creatinine, LDH, ALP, Feritin, IgG, γ -GTP, T-bil, TG, KL-6, D dimer, FDPはTAFRO群で優位に高値であった。

D. 考察

MCD の多くが慢性の経過をとるのに対して、TAFRO 症候群は急性あるいは亜急性の転帰をとる。TAFRO 症候群では、ステロイドや cyclosporin A などの免疫抑制剤、tocilizumab, rituximab などの有効例が報告されるも、様々な治療に抵抗性の症例も存在し、全身症状の悪化が急速なため、迅速かつ的確な診断と治療が必要な疾患である。また TAFRO 症候群ではリンパ節腫大や肝脾腫が比較的軽度であり、多クローン性高ガンマグロブリン血症もほとんど認めない等の違いもある。そして今回の検討のごとく様々な臨床データで優位な差を認めた。しかしながら、一部に重なる臨床徴候もあり、病理組織学的には鑑別が困難であるなど、現時点では完全に両者を分けることはできない。今後は登録された症例について臨床・病理学的中央診断を行い、両者の異同について議論を深めていく必要がある。

E. 結論

TAFRO 症候群は現時点では MCD と一部が重なる疾患概念と認識され、今後の症例の蓄積および病因病態解析を進める事により、将来この両者の異同について明確となっていくであろう。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Satoh-Nakamura T, Masaki Y. (他 10 名、最終、査読有) CD14⁺ follicular dendritic cells in lymphoid follicles may play a role in the pathogenesis of IgG4-related disease. Biomedical Res (Tokyo) 36(2) 143-153, 2015
- 2) Khosroshahi A, Masaki Y. (他 40 名、20 番目、査読有) International consensus guidance statement on the treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheum 67(7):1688-99. 2015
- 3) Nakajima A, Masaki Y. (他 30 名、2 番目、査読有) Decreased expression of innate immunity-related genes in peripheral blood mononuclear cells from patients with IgG4-related disease. PLoS One. 14;10(5): e0126582. doi:10.1371/journal.pone.0126582. eCollection, 2015.
- 4) Sakai T, Masaki Y. (他 17 名、2 番目、査読有) Prospective clinical study of R-CMD therapy for indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma from the Hokuriku Hematology Oncology Study Group. Medical Oncol 32:232. DOI 10.1007/s12032-015-0677-9, 2015
- 5) Yoshida H, Masaki Y. (他 8 名、9 番目、査読有) A case of probable IgG4-related disease involving the unilateral trigeminal nerve of the cheek region. Oral Radiol 31:193- 198, 2015
- 6) 正木康史. (他 10 名、筆頭、査読有) IgG4 関連疾患の診断と治療～IgG4 関連皮膚病変も含めて～. 日本皮膚アレルギー接触性皮膚炎学会雑誌 Vol. 9 No. 4 (Serial No. 42): 212-217, 2015
- 7) 正木康史. (他 1 名、筆頭) III 治療の実際 1. 病型別治療方針 - 標準的治療, 研究的治療 L. 治療上特別な配慮を要する疾患

- 8) 中枢神経系のリンパ腫 pp201-203. 悪性リンパ腫治療マニュアル. 改訂第4版. 飛内賢正、木下朝博、塚崎邦彦編 (南江堂) 2015年9月30日発行
- 9) 正木康史. II. 臓器別病変の診断と治療 11. リンパ節病変 治療と予後 pp143-145. 臨床医必読最新 IgG4関連疾患. 岡崎和一、川 茂幸編集主幹 (診断と治療社) 2015年10月9日発行
- 10) 正木康史. 4章. 疾患の理解と治療/リンパ腫. 医原性免疫不全状態に伴うリンパ増殖性疾患. pp434-438. 最新ガイドライン準拠 血液疾患 診断・治療指針. 金倉 讓編集 (中山書店) 2015年10月30日発行
- 11) 正木康史. (他4名、筆頭) X. 節外リンパ腫の臓器別特徴と治療. 唾液腺リンパ腫. pp627-631. 日本臨床 73巻増刊号8 リンパ腫学 -最新の研究動向- (日本臨床社) 2015年10月20日発行
- 12) 正木康史. (他4名、筆頭) XI. 特論. TAFRO症候群. pp674-678. 日本臨床 73巻増刊号8 リンパ腫学 -最新の研究動向- (日本臨床社) 2015年10月20日発行
- 13) 正木康史. IgG4関連疾患の鑑別診断. Modern Physician 11 特集 全身疾患としてのIgG4関連疾患 2015 Vol. 35 No. 11 p1312-1317 (新興医学出版社)
- 14) 正木康史. Question; 不明熱と皮膚生検から考えられる疾患は何か (p30) Answer; 不明熱と皮膚生検から考えられる疾患は何か (p97-98) ; 血管内大細胞型B細胞リンパ腫 「一発診断! 一目瞭然! 目で診る症例から瞬時に診断!」一般社団法人 日本内科学会専門医部会編 2015年4月10日 一般社団法人日本内科学会発行 (ヤマノ印刷株式会社)
- 15) 北川 泉、正木康史. 「特集 関節が痛いんです! - コモンからレアものまでの診断と治療」関

- 節痛・関節炎へのアプローチ 病因で診る関節痛・関節炎. 総合診療 25(4). 330-332, 2015
- 16) 正木康史. 新たな指定難病としてのIgG4関連疾患. 臨床免疫・アレルギー科65(1):28-34, 2016
- 17) 正木康史. (特集; IgG4関連疾患の病因・病態を考える) IgG4関連リンパ節炎から 分子リウマチ治療 9(1):17-20, 2016

2. 学会発表

- 1) Masaki Y. Retrospective analysis of patients with a novel Japanese variant of multicentric Castleman disease associated with anasarca and thrombocytopenia; TAFRO syndrome. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋. 2015年4月25日
- 2) Masaki Y. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid treatment for patients with untreated IgG4-related disease. 13th International Sjögren's syndrome symposium. Bergen, Norway. 2015年5月21日
- 3) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療. 北陸皮膚免疫セミナー. 金沢. 2015年6月27日
- 4) 正木康史. IgG4 関連疾患に対する第II相多施設共同前方視的治療研究. 第55回日本リンパ網内系学会総会. 岡山. 2015年7月11日
- 5) 正木康史. 21世紀に本邦より発信された疾患概念; IgG4 関連疾患と TAFRO 症候群. Meet the Expert in Hematology. 横浜. 2015年7月18日
- 6) 正木康史. IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究. 日本シェーグレン症候群学会. 岡山. 2015年9月19日
- 7) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療. 日本内科学会信越支部 第53回信越支部生涯教育講演会. 新潟. 2015年10月11日
- 8) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療 ~シェーグレン症候群との違いを中心に~. 平成27年度 東海・北陸地区リウマチ教育研修会. 福井. 2015年11月11日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

1) 正木康史 (他 3 名、2 番目). IgG4 関連疾患診断用マーカー及びその利用 (特許第 5704684 号「出願番号 特願 2010-194326」)・平成 27 年 3 月 6 日
「出願年月日 平成 22 年 8 月 31 日」

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成27年度 厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業 キャスルマン病の疫学診療実態調査と患者団体支援体制の構築に関する研究(H27-難治等(難)一般-002) 研究班会議

「新規疾患;TAFRO症候群の確立のための研究」研究班からの報告

正木康史、川端 浩、井出 眞、岩城憲子

【TAFRO症候群の疾患概念】TAFRO症候群は、明らかな原因なしに急性あるいは亜急性に、発熱、全身性浮腫(胸水・腹水貯留)、血小板減少を来し、腎障害、貧血、臓器腫大(肝脾腫、リンパ節腫大)などを伴う全身炎症性疾患である。既知の単一疾患に該当せず、2010年高井らによりThrombocytopenia(血小板減少症)、Anasarca(全身浮腫、胸腹水)、Fever(発熱、全身炎症)、Reticulin fibrosis(骨髄の細網線維化、骨髄巨核球増多)、Organomegaly(臓器腫大;肝脾腫、リンパ節腫大)よりTAFRO症候群(仮称)として報告され、その後に類似例の報告が相次いでいる。リンパ節生検の病理はCastleman病様の像を呈し、臨床像も一部は多中心性Castleman病に重なるが、本疾患特有の所見も多く、異同に関しては現時点で不明である。ステロイドやcyclosporin Aなどの免疫抑制剤、tocilizumab, rituximabなどの有効例が報告されるも、様々な治療に抵抗性の症例も存在し、全身症状の悪化が急速なため、迅速かつ的確な診断と治療が必要な疾患である。

TAFRO群とMCD群の比較では、Hb, PLT, CRP, Cre, LDH, ALP, Ferritin, IgG, γ GTP, T-bil, K, Ca, TG, KL-6, D dimer, FDPなどの項目で有意差あり。
→ 臨床的にTAFROとMCDは異なった疾患スペクトラムの可能性があるが、現時点では完全に鑑別できず、TAFROはMCDに一部重なる病態と考えられる。

TAFRO症候群 診断基準2015

- ・必須項目3項目+小項目2項目以上を満たす場合TAFRO症候群と診断する。
- ・ただし、悪性リンパ腫などの悪性疾患を除外する必要がある、
生検可能なリンパ節がある場合は、生検するべきである。

1. 必須項目

- ①体液貯留(胸・腹水、全身性浮腫)
- ②血小板減少(10万/ μ l未満)…治療開始前の最低値
- ③原因不明の発熱(37.5°C以上)または炎症反応陽性(CRP 2 mg/dl以上)

2. 小項目

- ①リンパ節生検でCastleman病様(Castleman-like)の所見
- ②骨髄線維化(細網線維化)または骨髄巨核球増多
- ③軽度の臓器腫大(肝・脾腫、リンパ節腫大)
- ④進行性の腎障害

3. 除外すべき疾患

- ①悪性腫瘍:悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、中皮腫など
- ②自己免疫性疾患:全身性エリテマトーデス(SLE)、ANCA関連血管炎など
- ③感染症:抗酸菌感染、リケッチア感染、ライム病、重症熱性血小板減少症候群(SFTS)など
- ④POEMS症候群
- ⑤IgG4関連疾患
- ⑥肝硬変
- ⑦血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)/溶血性尿毒症症候群(HUS)

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

キャッスルマン病の疫学診療実態調査と患者団体支援体制の構築に関する調査研究班
 分担研究報告書

キャッスルマン病の病理診断基準の策定と病理中央診断システムの構築

研究協力者 中塚伸一 独立行政法人労働者健康福祉機構関西労災病院・病理診断科

研究要旨 キャッスルマン病(Castleman disease; CD)は個々の組織所見が非特異的であり、類似の組織像をとる疾患が多いことから、一般の病理医にとっては CD の診断は困難であることが多く、確立された CD の病理診断基準はない。我々は本邦における CD の病理診断基準を確立すべく、CD の病理分類と病理組織学的特徴を策定した。また、CD の病理中央診断システムの概要を計画し、今後の疫学的調査の基盤とすることとした。

A. 研究目的

キャッスルマン病(Castleman disease; CD)は血管増生や形質細胞浸潤を特徴としたリンパ節腫大を示すまれな疾患である。頻度が非常に低いこと、個々の組織所見が非特異的であり、類似の組織像をとる疾患が多いことから、血液・免疫を専門としない一般の病理医にとっては CD の診断は困難であることが多く、確立された CD の病理診断基準は存在しなかった。CD の厚生労働省指定難病認定を目指し、CD の疫学的調査を行う上で、病理診断基準を統一することは必要不可欠であり、その基準の策定を試みる。また、疫学的調査を行う上で、病理診断の見直しが必要な症例については、当研究班で病理中央診断を行っていくこととし、そのための具体的なシステム構築について検討する。

B. 研究方法

著者が作成した CD 病理診断基準案をもとにメーリングリストを活用して、研究分担者および研究協力者の間で意見交換を行い、案の修正を行った。病理中央診断システムの構築についても、著者の案をもとに修正を行った。

C. 研究結果

CD の病理分類として、①硝子血管型、②形質細胞型、③混合型の3型に分類した。各々の病理組織学的特徴を表1に記す。なお、human herpesvirus-8

(HHV-8)関連多中心性CDについては、形質細胞型ないしは混合細胞型の組織像をとり、HHV-8陽性の形質芽球が出現するものとして補足的に記載した。

CD の病理中央診断を行うためのフローを図1の通り、考案した。病理検体提供の許諾が得られた施設から染色済みの標本の貸し出し、もしくはブロック・未染色標本の提供を依頼する。必要に応じて追加で免疫染色を施行し、病理医が標本の適否の評価の上、上記診断基準に基づいた病理診断を行う。最終的に臨床情報とも合わせて協議し、最終診断として当該施設に報告する。

D. 考察

種々の疾患が CD と組織学的に鑑別が問題となる。特に、自己免疫疾患群、IgG4 関連疾患は病理組織像のみでは鑑別が非常に困難と考えられ、IL-6 上昇に伴う症状・検査所見の有無など臨床所見と合わせた総合的な判断が必要であることが確認された。TAFRO 症候群については、CD の硝子血管型あるいは混合型に類似した組織像をとることが推察されるが、疾患自体の異同、鑑別点について不明な点が多く、症例の集積と病理中央診断に基づいた診断基準の策定が求められる。

CD の病理診断には適切な検体による組織評価と臨床情報が必要である。生検で採取するリンパ節の部位や採取方法には注意を払う必要があり、この点についても診療ガイドライン等で啓発を

行っていく必要がある。節外病変しか組織が採取することができない場合などについての病理組織の評価方法は今後の検討課題である。

E. 結論

CD の病理診断基準を当研究班で策定した。構築した病理中央診断システムを活用して、疫学的調査の根幹となる CD の病理診断を的確に行っていくとともに病理診断基準の一般への普及活動も図っていくべきと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 キャッスルマン病の病理分類

<p>1) 硝子血管型 Hyaline vascular type</p> <ul style="list-style-type: none"> ・リンパ節の基本構造は保たれる。 ・リンパ濾胞は拡大するが、胚中心は萎縮的で、相対的にマントル層が肥厚する。 ・胚中心内のリンパ球は減少し、壁の硝子化を伴った小血管の増生と軽度の異型を示す濾胞樹状細胞の集団によって置き換えられる(angiosclerosis)。 ・硝子化した小血管が放射状に胚中心に侵入する像をしばしば認める。 ・マントル層のリンパ球が同心円状(onion-skinning)に配列するように見えることがあるが、診断に必須な所見ではない。
<p>2) 形質細胞型 Plasma cell type</p> <ul style="list-style-type: none"> ・リンパ節の基本構造は保たれる。 ・リンパ濾胞、胚中心は正～過形成を示す。 ・濾胞間領域に著明な形質細胞のびまん性の浸潤を認める。ときにRussell小体の出現を伴う。 ・胚中心に小血管の増生を認めることがあるが、angiosclerosisを認めることは通常ない。 ・濾胞間領域に小血管の増生、線維化を認めることがあるが、硝子化した血管を認めることは通常ない。 ・マントル層～濾胞間領域に核小体の明瞭な大型偏在核を示す形質芽球を認めることがある。
<p>3) 混合型 Mixed type</p> <ul style="list-style-type: none"> ・胚中心のangiosclerosisと形質細胞の著明な浸潤を伴うような硝子血管型と形質細胞型の特徴を兼ね備えた組織像を示す。
<p>補足: ヒト・ヘルペスウイルス8型(HHV-8)関連多中心性キャッスルマン病の組織像</p> <p>形質細胞型ないしは混合細胞型の組織像を示す。しばしば胚中心の萎縮とangiosclerosisが目立つ。マントル層～濾胞間領域にHHV-8陽性の形質芽球を多数認める。形質芽球はIgMλを発現し、軽鎖制限がみられるが、IgH再構成検査でみると多クローン性である。欧米では形質芽球亜型(plasmablastic variant)として扱われる。</p>

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)
キャッスルマン病の疫学診療実態調査と患者団体支援体制の構築に関する調査研究班
分担研究報告書

国際キャッスルマン病臨床ネットワーク(CDCN)との Collaboration について

研究分担者 井出 眞 日本赤十字社高松赤十字病院血液内科
共同研究者 吉崎和幸*、岩城憲子**

大阪大学産業科学研究所第3研究部門医薬品化学研究分野*、
金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学講座**

研究要旨 唯一の国際キャッスルマン病研究団体である CDCN(Castleman Disease Collaborative Network)と協同し、診断基準および調査方法を厚生省研究班の作業と擦り合わせ相互に矛盾なく統一されたものとする。International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting において CDCN の考える診断基準の議論に参加し、日本の Castleman Disease の現状について説明した。

A. 研究目的

唯一の国際キャッスルマン病研究団体である CDCN(Castleman Disease Collaborative Network)と協同し、診断基準および調査方法を厚生省研究班の作業と擦り合わせ相互に矛盾なく統一されたものとする。

B. 研究方法

2015 年病理および臨床の診断基準の策定を試みた International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting (2015 年 20-21 日) が、ペンシルバニア大学医学部で開催されたため、これに参加し日本の診断基準や分類法などについて説明し調整を試みた。

(倫理面への配慮)

現時点では疾患定義などの調整であり倫理面での問題はない。必要な場合には平成 26 年 12 月 12 日 文部科学省・厚生労働省発行の「人を対象

とする医学系研究に関する倫理指針」に従う。

C. 研究結果

International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting において CDCN の考える診断基準の議論に参加した。日本の Castleman Disease の現状について説明した。題名を Epidemiological research on the MCD therapy in Japan and establishment of patient organization とした。全体を 4 章に分類し 1.A plan for Essential Diagnostic Criteria for Castleman disease 2.A plan for Histopathology Classification for Castleman disease 3.A plan for Clinical Classification for Castleman disease 4.A plan for Classification of Disease Severity for Castleman disease としてそれぞれについて日本側分類の進行状況について説明した。

D. 考察

診断基準については日本側が病理所見と病変の分布のみでの疾患を定義したが、CDCN の診断基

準は大幅に検査所見、症状など加えたものとなった。また病理所見については CDCN より TAFRO 症候群に類似した兆候を含め Castleman 病の病理所見が提示された。現時点で TAFRO 症候群の疾患診断基準は確定されておらず断定はできないが、TAFRO 症候群を独立した疾患とする立場よりはやや乖離があると思われた。重症度分類については CDCN 側の基準としては当初、検査データのみで決定されていたが、この点臓器障害を主体とした日本側の基準とは大きく異なっていた。日本側の presentation の後、臓器障害を取り入れた新たな重症度分類が CDCN より示され現在検討中である。

3. その他 特になし

E. 結論

CDCN 側の Castleman 病の疾患の定義、および診断基準と日本側の考えるそれとは主に TAFRO 症候群のあつかいについて若干の乖離が見られる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Makoto Ide, Epidemiological research on the MCD therapy in Japan and establishment of patient organization.

International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting, Philadelphia, Pennsylvania America. 2015.11.20-21

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

国際キャッスルマン病臨床ネットワーク

Castleman Disease Collaborative Network (CDCN)



David Fajgenbaum

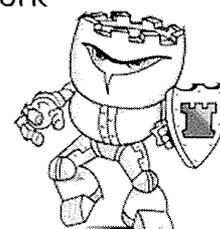
Founder : David Fajgenbaum



Adjunct Assistant Professor of Medicine,
Division of Hem/Onc, University of Pennsylvania
Co founder & Executive Director,
Castleman Disease Collaborative Network

Accelerating research and treatment
for multicentric Castleman disease (MCD)

- 2012年 第1回会合(アトランタ)
- 2013年 第2回会合 (ニューオーリンズ)
- 2014年 第3回会合 (サンフランシスコ)
- 2015年 第4回会合 (フィラデルフィア)



**CAMPAIGN TO KNOCK OUT
CASTLEMAN
DISEASE**

<http://www.castlemannetwork.org/wharton>
Wharton UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA STUDENT INITIATIVE

CDCN was supported by Janssen Pharmaceuticals

The Castleman Disease Collaborative Network (CDCN), the research arm of Castleman’s Awareness & Research Effort (CARE), is dedicated to accelerating research to uncover the molecular underpinnings of and treatments for Multicentric Castleman Disease (MCD) through global collaboration [United States, New Zealand, France, Japan, Czech Republic, Australia, China].

2015年12月現時点で中心メンバーのSAB (CDCN Scientific Advisory Board) は23名で、2名が日本人 (研究班の吉崎和幸と井出眞)

Global Reach

There are over 250 CD researchers and doctors in 39 countries who are part of our global network. We want to expand that number.



Castleman Disease Collaborative Network / Castleman’s Awareness & Research Effort
P.O. Box 3614
Paso Robles, CA 93447
Cdcn.org
610-304-0696
Facebook : facebook.com/cdcn2
Twitter : @CDCN_Cure

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

キャッスルマン病の疫学診療実態調査と患者団体支援体制の構築に関する調査研究班
 分担研究報告書

サイトカインの多項目同時測定によるキャッスルマン病の病態の解析

研究分担者 川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 (第一内科)

共同研究者 古賀智裕 長崎大学病院医療教育開発センター

川尻真也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科社会医療科学講座公衆衛生学

研究要旨 キャッスルマン病の病態には IL-6 をはじめとする多くの炎症性サイトカイン、ケモカイン、成長因子の関与が示唆されている。今回、その詳細を解析することを目的に、血清検体を用いるサイトカインの多項目同時測定を試みた。キャッスルマン病に関しては倫理審査中 (大阪大学) であり、キャッスルマン病において評価予定キットで、長崎大学の倫理委員会の承認を得た、他疾患の血清検体で評価した。多施設から得られた家族性地中海熱 (FMF) と関節リウマチ (RA) の血清検体において、このキットで得られた結果は、各疾患の臨床的疾患活動性を反映することが示された。今後はこのキットを用い、全国多施設共同研究で血清検体を集積し、キャッスルマン病の評価を行う予定である。

A. 研究目的

サイトカインの多項目同時測定を用いて、キャッスルマン病の病態を解析することを目的とする。

B. 研究方法

キャッスルマン病に関しては倫理審査中 (大阪大学) であり、キャッスルマン病において評価予定キットで、長崎大学の倫理委員会の承認を得た、他疾患の血清検体で評価した。今回は多施設から得られた家族性地中海熱 (FMF) と関節リウマチ (RA) の血清検体を用いた。キットは Bio-Rad 社の Human Cytokine/Chemokine Panel 1 (41 分子)、IL-18、sCD54、sCD106、SDF-1alpha の 45 分子で評価した。これを用いると約 50 マイクロで、上記 45 分子の定量測定が可能である。

(倫理面への配慮)

上記の研究は長崎大学病院および当該施設の臨床研究倫理委員会の承認および文書での研究への同意を得ている。

C. 研究結果

健常人と FMF 発作期、また、FMF 発作期と非発作期において鑑別に重要な因子が同定された。また、これらの液性因子を発作期と非発作期で継続的に測定し得た症例では、非発作期では有意な低下を認めた。活動性 RA でも多くの因子が健常人より有意に高値であり、治療 3 ヶ月後には有意な低下を示す因子が複数認められた。

D. 考察

まだ限定された解析ではあるが、サイトカインの多項目同時測定は、疾患特有の発現パターンを抽出し、病態解析に重要であると思われた。

E. 結論

今後は吉崎班で集積されるキャッスルマン病の血清 (もしくは血漿検体) を用い、健常人と対象疾患 (疾患コントロール) との比較で、サイトカインの発現パターンを解析する予定である。キャッスルマン病特有の発現パターンが抽出された場合は、その機序を、マイクロ RNA アレイなどを用いて、明らかにする予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ichinose K, Arima K, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Nakamura H, Sato S, Origuchi T, Kawakami A: Predictors of clinical outcomes in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Cytokine* 79: 31-37, 2015.

2) Suzuki T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nishino A, Nakashima Y, Horai Y, Kawashiri SY, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Miyamoto C, Osaki M, Ohyama K, Kuroda N, Kawakami A. Upregulation of Thrombospondin 1 Expression in Synovial Tissues and Plasma of Rheumatoid Arthritis: Role of Transforming Growth Factor- β 1 toward Fibroblast-like Synovial Cells. *J Rheumatol* 42 (6): 943-947, 2015.

3) Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, Kawakami A: Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by human T lymphotropic virus type I in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 67 (4): 1096-1106, 2015.

2. 学会発表

1) Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Agematsu K, Eguchi K, and Kawakami A: Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Specific Molecular Networks in Attacks of Familial Mediterranean fever. ACR 2015—米国リウマチ学会議, San Francisco USA, 11/6-11, 2015.

2) Ushigusa T, Ichinose K, Tshuji S, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Koga T, Kawashiri S-Y, Iwamoto N, Hirai Y, Tamai M,

Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A: Evaluation of soluble a-klotho in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology 2015, Rome, Italy, 6/10-13, 2015.

3) 岩本直樹, 福田紘介, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 寺田馨, 植木幸孝, 川上 純: 異なる生物学的製剤投与による血清サイトカイン、ケモカイン、血管新生因子プロファイルの比較検討. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会, 名古屋市, 4/23-25, 2015.

4) 川尻真也, 折口智樹, 西野文子, 福井翔一, 辻創介, 梅田雅孝, 寶來吉朗, 中島好一, 鈴木貴久, 古賀智裕, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 青柳 潔, 川上 純: I g G 4 関連疾患の病態は血清 G D F - 1 5 濃度と関連する. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会, 名古屋市, 4/23-25, 2015.

5) 中村英樹, 高橋良子, 福田智美, 寶來吉朗, 中島好一, 有馬和彦, 小路武彦, 川上 純: シェーグレン症候群唾液腺上皮細胞へのHTLV-I直接感染と関連分子の発現について. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会, 名古屋市, 4/23-25, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

キャッスルマン病の病態にはIL-6をはじめとする多くの炎症性サイトカイン、ケモカイン、成長因子の関与が示唆されている。今回、その詳細を解析することを目的に、血清検体を用いるサイトカインの多項目同時測定を試みた。キャッスルマン病に関しては倫理審査中(大阪大学)であり、キャッスルマン病において評価予定キットで、長崎大学の倫理委員会の承認を得た、他疾患の血清検体で評価した。多施設から得られた家族性地中海熱(FMF)と関節リウマチ(RA)の血清検体において、このキットで得られた結果は、各疾患の臨床的疾患活動性を反映することが示された。

キャッスルマン病の血清で評価予定のサイトカイン、ケモカイン、成長因子
メルク社 41 Plex プレミックス カタログ番号:HCYTMAG-60K-PX41

IL-1 α	IL-7	IL-17A	GM-CSF	MIP-1 α
IL-1 β	IL-8	sCD40L	GRO	MIP-1 β
IL-1ra	IL-9	EGF	IFN α 2	PDGF-AA
IL-2	IL-10	Eotaxin	IFN γ	PDGF-AB/BB
IL-3	IL-12 (p40)	FGF-2	IP-10	RANTES
IL-4	IL-12 (p70)	Flt3-ligand	MCP-1	TGF α
IL-5	IL-13	Fractalkine	MCP-3/CCL7	TNF α
IL-6	IL-15	G-CSF	MDC/CCL22	TNF β
				VEGF

メルク社 2 Plex(カスタム)-I:IL-18、SDF-1 α

メルク社 2 Plex(カスタム)-II:sCD54、sCD106

評価を検討中のサイトカイン、ケモカイン、成長因子(評価予定分と一部重複)

メルク社 MILLIPLEX MAP Human high Sensitivity T Cell Panel
21Plex プレミックスカタログ番号:HSTCMAG28SPMX21

ITAC	IL-13	IL-5	GM-CSF	IL-17A
IL-6	Fractalkine	IL-1 β	IL-7	IFN γ
IL-2	IL-8	IL-10	IL-21	MIP-1 α
MIP-3 α	IL-4	MIP-1 β	IL-12 (p70)	IL-23
TNF α				

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

キャッスルマン病の疫学診療実態調査と患者団体支援体制の構築に関する調査研究班
 分担研究報告書

リウマチと多中心型キャッスルマン病のトシリズマブ治療前後の サイトカイン・ケモカイン動態と疾患特性

研究分担者 宇野賀津子 (公財)レイ・パストゥール医学研究センター

共同研究者 八木克己*、谷川美紀**、吉崎和幸**

*(公財)レイ・パストゥール医学研究センター

**大阪大学産業科学研究所第3研究部門医薬品化学研究分野

研究要旨 リウマチ(RA)とキャッスルマン病(MCD)は病因、病態の異なる疾患であるが、共に血清中に高レベルの IL-6 が存在し、トシリズマブ治療が有効であるという点で共通点がある。そこで両疾患患者のトシリズマブ治療前後で 27 項目の血中サイトカイン・ケモカイン動態を治療の前後で測定し、予後予測に使えるバイオマーカーの選択および、病態と強く関連するサイトカイン・ケモカインの検討を行った。RA では多くの上昇していたサイトカイン・ケモカインは低下したが、MCD 患者では、サイトカイン値の改善は認められず、全治より上昇するものも多かった物の、臨床症状は改善していた。このことは、両者の病態は大きく違っていると考えられる。

A. 研究目的

リウマチ(RA)とキャッスルマン病(MCD)は病因、病態の異なる疾患であるが、共に血清中に高レベルの IL-6 が存在し、トシリズマブ治療が有効であるという点で共通点がある。そこで両疾患患者の血中サイトカイン・ケモカイン動態を治療の前後で測定し、予後予測に使えるバイオマーカーの選択および、病態と強く関連するサイトカイン・ケモカインの検討を行った。

B. 研究方法

両疾患の治療前後で 27 項目のサイトカイン・ケモカインおよび可溶性抗体を測定し、その治療前のそれぞれの疾患の特徴およびトシリズマブ治療後の変動について、比較検討した。

C. 研究結果

両疾患の治療前後で 27 項目のサイトカイン・ケモカインを測定したところ、RA 患者では IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, GM-CSF, IFN-g, MCP-1, RANTES, TNF-a. が、MCD 患者では IL-6, IL-8, IL-13, GM-CSF, MIP-1a,

RANTES, VEGF が 2/3 の患者で健常人の基準値より上昇していた。

RA 患者のトシリズマブ治療による 16 週後の DAS28-CRP を治療前に予測できるか重回帰分析を用いて検討したところ、sgp130, logIL-6, logIL-8, logEotaxin, logIP-10, logVEGF, logsTNFR-I, logsTNFR-II の治療前血清の測定値を用いて、16 週後の DAS28-CRP 値が予測できることが明らかとなった。特にその際、sgp130 の値が高値であることが、治療効果と強く関連していた。また RA 患者ではほぼ全員で治療前に比べて DAS28-CRP が低下し、多くの上昇していたサイトカイン・ケモカインは治療後に低下していた。

一方、MCD 患者ではトシリズマブ治療により患者の病状は改善したが、治療数ヶ月後の IL-6, IP-10, MIP-1a, MIP-1b, TGF-b 値は治療前よりも上昇していた。Sgp130 他の可溶性サイトカインとの関連については、今後の検討課題である。

これらの結果は、RA では IL-6 のブロックが間接的に関係のサイトカインの産生を低下させ、病状を改善させたと推察された。一方、MCD 患者では、サイトカイン値の改善は認められなくとも病

状が改善したのは、IL-6 が直接病態に関係している、そのブロックが病態改善に繋がることを示唆しており、両疾患の病因が全く異なることを示している。

D. 考察

RA 患者と MCD 患者では、治療前及びトシリズマブ治療後のサイトカイン・ケモカイン動態は大きく異なっている。両疾患のサイトカイン・ケモカイン動態の解析により、疾患特性および原因の解析に繋がる事が期待される。

E. 結論

MCD および RA 患者のトシリズマブ治療前後で 27plex のサイトカイン・ケモカインを測定することは、両者の病態の違いにせまれる可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikezoe K, Handa T, Tanizawa K, Kubo T, Oguma T, Hamada S, Watanabe K, Aihara K, Sokai A, Nakatsuka Y, Muro S, Nagai S, Uno K, Chin K, Fukui M, Hirai T, Mishima M. Bone mineral density in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2015 Sep;109(9):1181-7. doi: 10.1016/j.rmed.2015.06.014. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26174191
- 2) Sokai A, Handa T, Tanizawa K, Oga T, Uno K, Tsuruyama T, Kubo T, Ikezoe K, Nakatsuka Y, Tanimura K, Muro S, Hirai T, Nagai S, Chin K, Mishima M. Matrix metalloproteinase-10: a novel biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2015 Sep 29;16:120. doi: 10.1186/s12931-015-0280-9. PMID: 26415518
- 3) Sato K, Yamamoto H, Nomura T, Matsumoto I, Miyasaka T, Zong T, Kanno E, Uno K, Ishii K, Kawakami K. *Cryptococcus neoformans* Infection in Mice Lacking Type I Interferon Signaling

Leads to Increased Fungal Clearance and IL-4-Dependent Mucin Production in the Lungs. *PLoS One.* 2015 Sep 18;10(9):e0138291. doi: 10.1371/journal.pone.0138291. eCollection 2015. PMID: 26384031

- 4) Uno K, Yoshizaki K, Iwahashi M, Yamana J, Yamana S, Tanigawa M, Yagi K. Pretreatment Prediction of Individual Rheumatoid Arthritis Patients' Response to Anti-Cytokine Therapy Using Serum Cytokine/Chemokine/ Soluble Receptor Biomarkers. *PLoS One.* 2015 Jul 15;10(7):e0132055. doi:10.1371/journal.pone.0132055. eCollection 2015.

2. 学会発表

- 1) 宇野賀津子、角山雄一、鳥居寛之、谷都美子、成井香苗、坂東昌子 福島原発事故、放射能汚染不安を超えて：カギは食育にあり．第 15 回日本抗加齢医学会，福岡，5. 29-31, 2015.
- 2) 宇野賀津子，岩橋充啓，八木克巳，吉崎和幸 多項目サイトカイン・ケモカイン・可溶性受容体測定によるリウマチ抗体療法選択のバイオマーカーの探索 第 80 回日本インターフェロン・サイトカイン学会，東京，7. 17-18, 2015
- 3) Kazuko Uno, Kazuyuki Yoshizaki, Mitsuhiro Iwahashi, Miki Tanigawa, Katsumi Yagi Pretreatment Prediction of Individual Rheumatoid Arthritis Patients' Response to Anti-Cytokine Therapy Using Serum Cytokine/Chemokine/Soluble Receptor Biomarkers Third Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society. Bamberg, 10.11-14, 2015
- 4) Kazuko Uno, Kazuyuki Yoshizaki Is it possible to predict rheumatoid arthritis patients' response to anti-cytokine therapy using serum cytokine/chemokine/soluble receptor biomarkers before they are treated? 第 44 回日本免疫学会、札幌 11.18-20,2015
- 5) Kazuyuki Yoshizaki, Kazuko Uno Opposite role of soluble forms of IL-6 receptor system, sIL-6R and sgp130, on the regulation of inflammatory status in rheumatoid arthritis 第 44 回日本免疫学会、札幌 11.18-20,2015

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

1) 発明の名称

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Disease-specific cytokine /chemokine pattern in diseased patients

	Hu IL-1b	Hu IL-1ra	Hu IL-2	Hu IL-4	Hu IL-5	Hu IL-6	Hu IL-7	Hu IL-8	Hu IL-9	Hu IL-10	Hu IL-12	Hu IL-13	Hu IL-15	Hu IL-17	Hu Eotaxin	Hu FGF basic	Hu G-CSF	Hu GM-CSF	Hu IFN-g	Hu IP-10	Hu MCP-1	Hu MIP-1a	Hu MIP-1bb	Hu MIP-1b	Hu RANTES	Hu TNF-a	Hu VEGF
RA	○		○	○		○		○	○	○		○						○	○						○	○	
Castleman						○		○				○						○							○	○	
Infuenza						○															○	○		○	○		

