

研究代表者 鈴木 登 聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学

研究要旨:再発性多発軟骨炎(relapsing polychondritis、以下 RP)は、全身の軟骨に炎症を来たしう原因不明の難治性疾患である。我々の実施した疫学調査からは本邦における患者数は500人程度と推察される。疫学や病態研究はその端緒についたばかりであり、診断、重症度判定、治療指針はいずれも未確立である。

本研究班はRPの活動性や重症度の分類基準の妥当性を検討して、それらに対応する治療の予備的プロトコルの提言を行うことを最大の目的としている。

これまでに平成 21~23 年厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業[課題名:疾患の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究;再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立]における疫学調査による、RP における免疫抑制剤の有効性という新知見をうけ、臨床データと研究データの追跡を含めた予備的プロトコルの確立に主眼を置いた。

臨床データの収集に関しては本研究においても厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究(JPA 研究班)」の分担研究を担当し、同班研究が患者主体の研究運営を行えるように支援した。

さらに JPA 研究班は、「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との合同で、「患者主体」レジストリ、すなわち患者自身によるきめの細かな症状等の追跡調査体制を整え、その運用を支援した。

RPの心血管病変の検討を行い、欧米からの報告と同様に、心血管系合併症をきたした症例ではその予後は極めて悪いことが示された。この結果は日本リウマチ学会学術集会以て発表して、重症度分類(案)に反映させた。

加えて、RPの皮膚病変、腎病変合併症例についてもその臨床的特徴を解析した。

これらの成績に基づき、本邦の RP 症例における、呼吸器、心血管、中枢神経病変の実態に照らし合わせて、重症度分類(案)を作成・評価して日本リウマチ学会学術集会以て公表した。

研究分担者:

遊道和雄 聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター

山野嘉久 聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター

清水 潤 聖マリアンナ医科大学
免疫学・病害動物学

再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis、以下 RP)は、比較的稀な、原因不明の難治性炎症性疾患である。本邦のみならず世界的にも疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための有用性と信頼性の高い臨床的な指針が存在しない。その為、一般臨床医には認知度が低いために、RP と診断されずにいる症例も少なくないと考えられる。

気道軟骨病変、中枢神経病変、心血管病変、腎臓病変などの臓器病変を伴う RP 患者の予後は極めて不良であり、これらの病型を

A. 研究目的

i)研究の背景

再発性多発軟骨炎の疫学調査

含めて RP の診断と治療法の確立は急務である。

我々は平成 21～23 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業[課題名：再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立]において、RP に対する患者実態・疫学調査(RP 239 症例)を行ない、本邦の患者実態を明らかにした。

気道病変を持つ RP 患者は全 RP 患者の 50%を占めており重症化しやすく死亡例も少なくないこと、その治療においては、気道病変はステロイド単独治療ではその病勢を抑えられない為、早期からの免疫抑制剤の使用が気道病変の進展を抑制できる可能性が示された。さらに本研究では重症病態である RP 患者における心血管病変の詳細について明らかにすべく、疫学調査を追加した。

ここでの成績は RP の重症度分類の妥当性を評価する上でも重要な参考所見と考えている。

ii) 本研究の目的

本研究の目的は、大きく三つに分けられる。

我々は既に RP の重症度を評価する指標として重症度分類試案を日本リウマチ学会で報告しているが、この重症度分類試案の妥当性を評価するために、さらなる症例の臨床情報を集積して RP の重症病態を詳細に解析する必要がある。

そこで、発症頻度は 1 割程度で症例数は少ないものの、発症すると致命的になる場合の多い心血管病変、腎病変、さらに皮膚合併症をもつ症例について検討を行った。

iii) 期待される研究成果

本邦 RP 症例の心血管症状の詳細と予後を明らかにすることにより、重症度分類試案

の妥当性を評価する事が可能になる。

予備的な成績からは心血管症状を伴う本邦 RP 症例では、その多くが外科的処置を受けていないことが示されており、循環器内科・心臓外科の集学的治療の必要性が示されることが期待できる。

本邦 RP 死亡例には腎障害のある患者が認められており、その詳細を明らかにすることで重症度分類(案)の妥当性を評価することが可能になる。

同様に RP ではいくつかの特徴的な皮膚症状を合併する場合があります、このような症例の特徴を明らかにすることが望まれている。そのような症例の特徴を明らかにできる。

B. 研究の概要

昨年度実施した疫学調査の詳細解析

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業で行った疫学調査では、心臓外科などの外科系病院や外科系診療科は含まれていなかった。そこで、平成 26 年 6 月全国の日本胸部外科学会心臓血管外科専門医認定修練施設、神奈川県下の主要病院循環器内科に対して 1 次アンケートを実施。その結果および平成 21～23 年度実施の全国疫学調査より、対象 18 症例に関して 2 次アンケート調査を平成 26 年 10 月より実施した。

【結果】

今回集積された 17 症例の平均年齢は 72 才であり、RP 患者全体の平均年齢より 10 歳程度高いことが判明した。

男女比は 3.25:1 で、男性に重症心血管病変が多いことが明らかになった。ロジスティック解析では、心血管病変と年齢と強い相関をみるが、糖尿病、高血圧、高脂血症の罹患とは相関を認めなかった。中枢神経病

変、外耳病変、腎疾患の合併が、心血管病変を持つ RP 患者では、有意に、それ以外の患者より高い頻度で観察された。

心血管病変は、心筋梗塞 3 例、狭心症 2 例、心不全 1 例、大動脈瘤/大動脈炎 3 例、大動脈弁/僧帽弁閉鎖不全症 5 例、不整脈 1 例、不明 2 例 であった。

心血管病変を持つ 17 症例に合併するその他の症状としては、全例が耳介軟骨炎を認めた。鼻軟骨炎および蝸牛前庭障害合併はそれぞれ 5 症例。気道軟骨炎は 9 症例で認めた。

ぶどう膜炎、強膜炎を 11 症例、脳炎、髄膜炎等の中樞神経症状も 5 症例において認めるなど、局所の強い炎症反応を認める症例が多かった。興味深いことに腎障害も 6 症例において認めた。

心血管病変を持つ 17 例のうち死亡症例は 6 例(35%)であり、予後が悪いということが明らかとなった。1 例は心筋梗塞発症時に死亡。狭心症を伴う RP 患者 2 例は保存的な加療を受け、1 例は安定して経過したが、その後死亡の転帰(詳細不明、腎不全あり)となった。心不全死を 1 例に認め(腎不全あり)、脳出血による死亡が 1 例。肺炎による高齢患者の死亡が 1 例と、原因不明の急死例を 2 例に認めた。

腎機能障害合併症例の解析

本邦 RP 患者 239 名のうち、腎障害を持つと症例は 20 名(8.4%)であった。その中の死亡例は 4 例(20%)であり、全体の死亡率(8%)の 2 倍以上の高値であった。

末期腎不全に至った症例は 1 例のみ(腹部大動脈瘤合併、生存)であり、残りの 3 症例では死亡の直接原因ははっきりしなかった。

腎障害を持つ RP 症例では、糖尿病合併(6 例)、SLE 合併(2 例)、MDS 合併(2 例)、狭心

症合併(1 例)などと多彩な症状を持つ患者が多い傾向にあった。

RP の皮膚病変と皮膚外病変の関連検討

これまでに RP では血液疾患、特に骨髄異形成症候群(Myelodysplastic syndrome; MDS)を合併しやすいことが指摘されていた。近年、RP 患者に合併する MDS には特徴的な皮膚所見が出現しやすいことも報告されている。今回は先の疫学調査を RP の皮膚症状・皮膚外症状の合併という観点より再解析した。

全 239 例の本邦 RP 患者のうち、33 人が皮膚症状を合併した。診断としては結節性・環状紅斑が 15 名と最も多く、四肢丘疹および皮膚潰瘍が 2 名と続き、口腔内または外陰部潰瘍を 5 名に認めた。

皮膚外病変との合併における解析では、MDS 罹患 5 名、ベーチェット病 5 名、深部静脈血栓症 2 名の患者全員が皮膚病変を合併するという特徴があった。2 名の MDS 患者はスイト病も合併していた。MDS 合併 RP 患者 5 名は、約 3 年の追跡にて 4 名が生存していることから、むしろ低リスク群に含まれる可能性が示唆された。

以上の結果から、我々が作成・公表した重症度分類(案)に現時点で変更部分を加える必要性はないと判断している。

C. 倫理面への配慮

本研究及び臨床検体の収集に際しては、本学の生命倫理委員会で承認された(承認番号:第 1625 号)。臨床検体の収集に際しては、同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。

患者情報と患者検体は、提供者を特定できないように個人情報管理者が連結不可能匿名化により番号化し、患者の人権擁護に努めた。

D. 結論

心血管病変を合併する RP 患者は男性が優位であり、本邦においても欧米と同様に重症病態であることが示された。同様に腎機能障害合併症例も重症病態であると考えられた。

E. 健康危険情報

特記事項なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Jun Shimizu, Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Kazuo Yudoh, Noboru Suzuki. Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan. Rheumatology 2015 Sep 10. doi:10.1093/ rheumatology/ kev320
2. 鈴木 登. 新たな難病対策に向けて-診断基準、重症度分類、再発性多発軟骨炎. リウマチ科(0915-227X) 2015; 54(1): 60-66.
3. 鈴木 登. 再発性多発軟骨炎の最新の知見. 皮膚病診療 2015; 37(9): 828-834.
4. Jun Shimizu, Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Kazuo Yudoh, Noboru Suzuki. Cutaneous Manifestations of Patients

with Relapsing Polychondritis: an association with extracutaneous complications. Clinical Rheumatology 2016;35:781-783. DOI

10.1007/s10067-015-3160-2.

5. 鈴木 登. 関節症から全身性疾患を診る再発性多発軟骨炎. リウマチ科2016.2; 55(2): 203-208.

2. 図書

1. 鈴木 登. 再発性多発軟骨炎. 2015年別冊 新領域別症候群シリーズ 免疫症候群(第2版)I - その他の免疫疾患を含めて - 再発性多発軟骨炎. 2015.11; 631-636.

3. 学会発表

1. 鈴木登, 清水潤, 岡寛, 山野嘉久, 遊道 和雄. 再発性多発軟骨炎(RP)の血管病変(多施設アンケート調査). 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋市(名古屋国際会議場) 2015.6.24.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 出願番号PCT/JP2006/318188
自己組織化軟骨様バイオマテリアル
(2013年2月現在 特許査定手続き中)
2. 特願2010-126487 平成22年6月2日
再発性多発軟骨炎の検査方法およびそれに用いられる検査キット

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立

- 再発性多発軟骨炎における心血管病変の検討および重症度分類(案)作成の試み -

研究代表者 鈴木 登 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター, 免疫学・病害動物学
研究分担者 清水 潤 聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学
研究分担者 遊道 和雄 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
研究分担者 山野 嘉久 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

研究要旨: 再発性多発軟骨炎(relapsing polychondritis、以下 RP)は、全身の軟骨に炎症を来たしう原因不明の難治性疾患である。本研究班では平成 21～23 年度に全国疫学調査を実施して、本邦における RP の実態を明らかにした。欧米でのこれまでの報告によると、呼吸器、心血管、中枢神経病変は重症・遷延化を来たしやすく、重要な予後規定因子とされている。

すでに我々は、RP の呼吸器・神経病変が予後を著しく悪化させることを報告した。ここでは心血管病変の合併について詳細に解析し、もって本邦 RP の重症度分類(案)の作成を実施した。

まず、全国の日本胸部外科学会心臓血管外科専門医認定修練施設、神奈川県下の主要病院循環器内科に対して 1 次アンケートを実施した。その結果および平成 21～23 年度実施の全国疫学調査より、対象 17 症例に関して 2 次アンケート調査を実施した。

今回の解析結果から、欧米での調査と同様に、心血管系合併症をきたした症例ではその予後は極めて悪いことが示された。

これらの成績に基づき、本邦の RP 症例における、呼吸器、心血管、中枢神経病変の実態に照らし合わせて、重症度分類(案)を作成・評価して日本リウマチ学会学術集会において公表した。

A. 研究目的

i) 研究の背景

再発性多発軟骨炎(relapsing polychondritis、以下 RP)は、原因不明で比較的稀な難治性疾患として知られている。本邦においても、諸外国においても疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための汎用性がある指針が作成されていない。RP そのものの認知度も低いために診断が見過ごされているケースも少なくない。気道病変などの臓器病変を伴う患者の予後は極めて不良であり、診断、治療法の確立が強く望まれている。

我々は平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業[課題名:再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立]において、RP に対する患者実態・疫学調査(RP 239

症例)を行ない、本邦全体の患者数がおおよそ 500 人程度であり、発症年齢が 3 歳より 97 歳と幅のひろい年齢層にわたること等の患者実態を報告した。

欧米の RP では呼吸器病変、心血管病変、神経病変を合併するとその予後が悪化することが知られている。これまでに我々は、頻度も高く、患者予後において最重要とされる呼吸器病変の合併につき解析をした。その結果、初発時には呼吸器症状は無くても、RP の全経過中では呼吸器病変を持つ患者の割合が 50%程度まで上昇することが明らかになった。さらに重要な知見として、RO の治療においては気道病変はステロイド単独治療ではその病勢を抑えられないため、早期から免疫抑制剤(メソトレキセートなど)の投与が望ましいことを報告した(文

献 1)。

引き続き本邦 RP 患者における中枢神経症状の合併についても解析した。中枢神経症状の合併率は 12%程度と必ずしも高くはないが、その死亡率は 18%であり、RP 患者全体の死亡率 9.0%に比べて高地であることを報告した。同時に、これら中枢神経症状を合併する症例では高率に頭頸部での軟骨炎を認めた。(文献 2)

ii) 本研究の目的

ここでは、本邦 RP 患者における心血管病変の実態解明を実施し、これらの研究をまとめて重症度分類(案)を作成するための基礎資料を作成する事を目標とする。

B. 研究方法

i) 本邦 RP における心血管病変の疫学調査

全国の日本胸部外科学会心臓血管外科専門医認定修練施設、神奈川県下の主要病院循環器内科に対して平成 26 年 6 月 1 次アンケートを実施。その結果および平成 21 ~ 23 年度実施の全国疫学調査より、対象 17 症例に関して 2 次アンケート調査を平成 26 年 10 月より実施して得られた臨床情報を解析した。

ii) 重症度分類(案)の作成

研究代表者はすでにフランス希少自己免疫疾患研究センターの ARNAUD 博士との国際多施設共同研究を実施して、RP の疾患活動性指標 RPDAI を公表した(文献 3)。これは国際的にリウマチ疾患診療の主な 26 施設を抽出し、それぞれで治療シミュレーションを実施することで評価が可能なデータを作り出すという手法をとっている。そこでは、それぞれの症状が疾患活動性に与えるインパクトを数値化してあり、その総合計が疾患活動

性指標である。

我々はこの RPDAI が本邦 RP の実態に即しているかを判断するために、疫学調査で得られた臨床情報と RPDAI を比較検討し、本邦 RP 患者の疾患活動性の評価に使用することが適切であるのか検討した。

C. 研究の結果

i) 本邦 RP における心血管病変の疫学調査

今回集積された 17 症例の平均年齢は 72 才であり、RP 患者全体の平均年齢より 10 歳程度高いことが判明した。

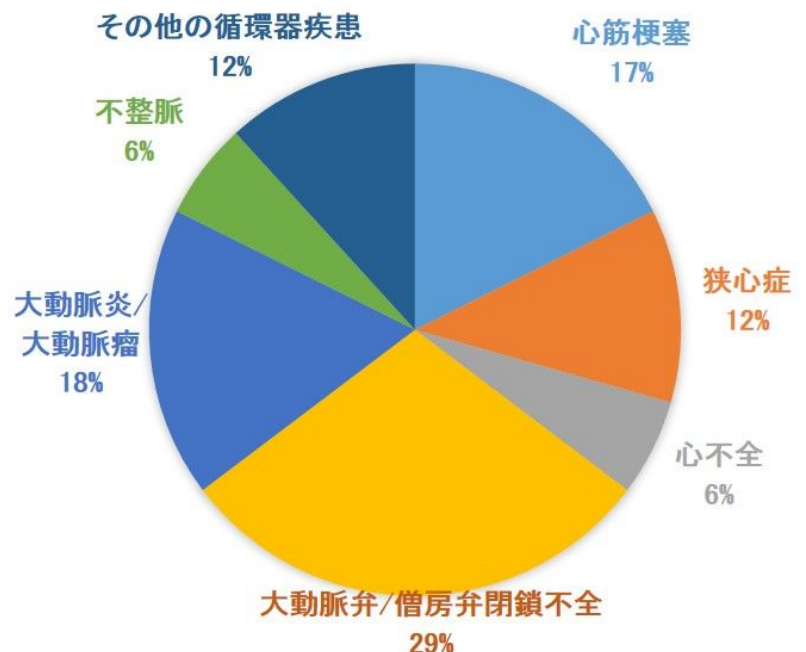


図 本邦 RP における心血管病変

男女比は 3.25:1 で、男性に重症心血管病変が多いことが明らかになった。ロジスティック解析では、心血管病変と年齢と強い相関をみるが、糖尿病、高血圧、高脂血症の罹患とは相関を認めなかった。中枢神経病変、外耳病変、腎疾患の合併が、心血管病変を持つ RP 患者では、有意に、それ以外の患者より高い頻度で観察された。

心血管病変は、心筋梗塞 3 例、狭心症 2 例、

心不全 1 例、大動脈瘤/大動脈炎 3 例、大動脈弁/僧帽弁閉鎖不全症 5 例、不整脈 1 例、不明 2 例 であった(図)。

心血管病変を持つ 17 症例に合併するその他の症状としては、全例が耳介軟骨炎を認めた。鼻軟骨炎および蝸牛前庭障害合併はそれぞれ 5 症例。気道軟骨炎は 9 症例で認めた。

ぶどう膜炎、強膜炎を 11 症例、脳炎、髄膜炎等の中樞神経症状も 5 症例において認めると、局所の強い炎症反応を認める症例が多かった。興味深いことに腎障害も 6 症例において認めた。

心血管病変を持つ 17 例のうち死亡症例は 6 例(35%)であり、本邦でも予後が悪いということが明らかとなった。1 例は心筋梗塞発症時に死亡。狭心症を伴う RP 患者 2 例は保存的な加療を受け、1 例は安定して経過したが、その後死亡の転帰(詳細不明、腎不全あり)となった。心不全死を 1 例に認め(腎不全あり)、脳出血による死亡が 1 例。肺炎による高齢患者の死亡が 1 例と、原因不明の急死例を 2 例に認めた(文献 4)。

ii) 重症度分類(案)の作成

以上の研究結果と呼吸器症状、中枢神経症状の解析結果を合わせて、重症度分類(案)を作成して日本リウマチ学会学術総会にて公表した。

重症度の決定に影響の大きい、呼吸器、心血管、中枢神経症状ともに欧米の解析に近似するとの結果を受け、基本的には文献 3 の解析による疾患活動性指標を参考にしている。今後も同学会を中心に公表を継続する予定である。

C. 結語

RP 心血管病変は本邦においても予後不良であった。本邦における RP 重症型の現状を反映

した重症度分類(案)を作成した。

E. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu J, Takai K, Takada E, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N. Possible association of proinflammatory cytokines including IL1 and TNF with enhanced Th17 cell differentiation in patients with Behcet ' s disease. Clin Rheumatol. 2016; 35:1857-1863.

2. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan. Rheumatology. 2016; 55: 583-584.

3. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cutaneous Manifestations of Patients with Relapsing Polychondritis: an association with extracutaneous complications. Clin Rheumatol. 2016; 35: 781-783.

4. Shimizu J, Kubota T, Takada E, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N. Bifidobacteria Abundance-Featured Gut Microbiota Compositional Change in Patients with Behcet's Disease. PLoS One.2016; 11: e0153746.

5. Suzuki N, Shimizu J, Fujiwara N and Arimitsu N. Cellular Transplantation as the Treatment of Alzheimer's Disease in Mouse Models. J Alzheimers Dis Parkinsonism. 2016; 6: 219.

6. Shimizu J, Suzuki N. Enhanced Th17 responses with intestinal dysbiosis in human allergic, inflammatory, and autoimmune diseases. Biomed Res Clin Prac. 2016; 1:

58-61.

7. Arimitsu N, Shimizu J, Iinuma M, Umehara T, Fujiwara N, Takai K, Wakisaka S, Hirotsu C, Suzuki T, Beppu M, Niki H, Suzuki N. Human iPS cell derived neural cell sheets exhibit mature neural and extendable scaffold functions and promote recovery in injured mouse spinal cords. *J Stem Cell Res Med.* 2016; 1:41-47. doi: 10.15761/JSCRM.1000106

8. 鈴木 登. 関節症から全身性疾患を診る. 再発性多発軟骨炎. *リウマチ科.* 2016; 55: 203-208.

9. 清水 潤, 久保田 孝雄, 鈴木 登. ヒトアレルギー・免疫疾患における Th17 細胞異常と腸内細菌叢 Dysbiosis. *アレルギーの臨床.* 2016; 36: 148-153.

10. 鈴木知美, 鈴木 登. 再発性多発軟骨炎の病態・診断・治療. *リウマチ科*, 2016;56(4): 422-430.

11. 岡 寛, 鈴木 登. 新たな指定難病としての膠原病関連疾患] 再発性多発軟骨炎 239 例の大規模疫学調査と 35 例の患者会アンケートの結果. *臨床免疫・アレルギー科.* 2016; 65 :10-14.

12. Suzuki N, Shimizu J, Hirotsu C, Takada E, Arimitsu N, Ueda Y, Fujiwara N, Suzuki T and Takai K. Generation of Retinal Progenitor Cell Sheets which Differentiate into Rhodopsin Positive Photoreceptors from Mouse iPS Cell Derived Retinal Progenitor Cell Clones. *Int J Ophthalmol Clin Res.* 2015; 2: 1.

13. Iinuma M, Umehara T, Arimitsu N, Shimizu J, Misawa H, Takai K, Fujiwara N, Fujii A, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Hirotsu C, Beppu M, Suzuki N. Induction of neural cells with spinal motoneuron phenotype from human iPS cells and the transplantation to totally transected spinal cords in mice. *Inflamm Regen.* 2015; 35:

154-163.

14. Fujiwara N, Shimizu J, Takai K, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N. Cellular and molecular mechanisms of the restoration of human APP transgenic mouse cognitive dysfunction after transplant of human iPS cell-derived neural cells. *Exp Neurol.* 2015; 271: 423-431.

15. Shiratsuch T, Misawa H, Saito A, Shimizu J, Iinuma M, Fujiwara N, Takai K, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Beppu M, Suzuki N. Sonic Hedgehog Supplementation Rapidly induces Myogenesis in Human Induced Pluripotent Stem Cells. *St. Marianna Med. J.* 2015; 6: 225-233.

16. 鈴木 登. 新たな難病対策に向けて-診断基準、重症度分類、再発性多発軟骨炎. *リウマチ科.* 2015; 54: 60-66.

17. 鈴木 登. 再発性多発軟骨炎の最新の知見. *皮膚病診療.* 2015; 37: 828-834.

2. 学会発表

1. 清水潤, 鈴木登, 岡寛, 山野嘉久, 遊道 和雄. 再発性多発軟骨炎 (RP) の皮膚病変と皮膚外合併症との関連検討 (多施設アンケート調査). 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜市 (パシフィコ横浜) 2016.4

2. Naruyoshi Fujiwara, Kenji Takai, Erika Takada, Chieko Hirotsu, Nagisa Arimitsu, Jun Shimizu and Noboru Suzuki. Human iPS derived neural stem/precursor improved spatial memory learning of dementia model mice .International Society for Stem Cell Research 2015 Annual Meeting Stockholm, Sweden 2015.6.24-27. (24)

3. 藤原成芳, 鈴木千佳, 高井憲治, 廣津千恵子, 有光なぎさ, 高田えりか, 清水潤, 鈴木 登. ヒト iPS 由来神経細胞移植による認知機

能改善と改善メカニズムについての検討. 第15回日本再生医療学会総会 大阪市 (大阪国際会議場) 2016.3.17-19.

4. Fujiwara Naruyoshi, Kenji Takai, Chieko Hirotsu, Erika Takada, Nagisa Arimitsu, Jun Shimizu and Noboru Suzuki. RESTORATION OF HUMAN APP TRANSGENIC MOUSE COGNITIVE DYSFUNCTION AFTER TRANSPLANT OF HUMAN IPS CELL-DERIVED NEURAL STEM/PRECURSOR CELLS. International society for stem cell research 12th annual meeting 22-25 JUNE CALIFORNIA USA

5. 有光なぎさ, 廣津千恵子, 高井憲治, 藤原成芳, 清水潤, 鈴木登. 脳損傷マウスに対する幹細胞由来神経細胞移植による神経再生. 第39回日本分子生物学会 横浜市(パシフィコ横浜) 2016.12.2.

6. 藤原成芳, 岡田容子, 高井憲治, 廣津千恵子, 有光なぎさ, 高田えりか, 清水潤, 鈴木登. ヒト iPS 由来神経細胞移植による認知機能改善と改善メカニズムについての検討 第16回日本再生医療学会総会 仙台市(仙台国際センター) 2017.3.7-9

7. 有光なぎさ, 廣津千恵子, 高井憲治, 藤原成芳, 岡田容子, 清水潤, 鈴木登. 幹細胞由来神経細胞移植による脳損傷マウスにおける神経再生. 第16回日本再生医療学会総会 仙台市(仙台国際センター) 2017.3.7-9

8. 藤原成芳, 高井憲治, 鈴木千佳, 廣津千恵子, 高田えりか, 有光なぎさ, 白土崇輝, 清水潤, 鈴木登. ヒト iPS 細胞から誘導した神経細胞移植による認知機能の改善とそのメカニズムについての検討. 第111回日本精神神経

学会学術総会 大阪市(大阪国際会議場) 2015.6.4-6.

9. 鈴木登, 清水潤, 岡寛, 山野嘉久, 遊道和雄. 再発性多発軟骨炎(RP)の血管病変(多施設アンケート調査). 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋市(名古屋国際会議場) 2015.6.24.

10. Naruyoshi Fujiwara, Kenji Takai, Erika Takada, Chieko Hirotsu, Nagisa Arimitsu, Jun Shimizu and Noboru Suzuki. Human iPS derived neural stem/precursor improved spatial memory learning of dementia model mice .International Society for Stem Cell Research 2015 Annual Meeting Stockholm, Sweden 2015.6.24-27. (24)

11. 藤原成芳, 鈴木千佳, 高井憲治, 廣津千恵子, 有光なぎさ, 高田えりか, 清水潤, 鈴木登. ヒト iPS 由来神経細胞移植による認知機能改善と改善メカニズムについての検討. 第15回日本再生医療学会総会 大阪市(大阪国際会議場) 2016.3.17-19.

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立
- 再発性多発軟骨炎主要 10 合併症の関連検討 -

研究代表者 鈴木 登 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター, 免疫学・病害動物学
研究分担者 清水 潤 聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学

研究要旨: 再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis, 以下 RP) は、全身の各種軟骨に炎症を来す自己免疫の関与が疑われている難治性疾患である。本研究班では平成 21～23 年度に全国疫学調査を実施して、本邦における RP の実態を明らかにした。欧米からのこれまでの報告によると、呼吸器、心血管、中枢神経病変は重症・遷延化を来しやすく、重要な予後規定因子とされる。本邦においても RP 患者では呼吸器・心血管、中枢神経病変が予後を著しく悪化させることを見出し、そのデータを基本に本邦 RP の重症度分類 (案) の作成を実施した。

我々の準備的な検討では、本邦 RP 死亡例には腎障害のある患者が認められており、ここでは RP 腎病変の検討を行った。その成績をもとに、いままでの解析結果と統合して主要合併症の間に相関が認められるか否かを、それぞれの症状の有無にて線形解析を実施した。

本邦 RP 患者 239 名のうち、何らかの腎障害を持つと推定される症例は、20 名 (8.4%) であった。腎障害を合併する RP 患者ではその死亡例は 4 例 (20%) であり、全体の死亡率 (8%) より高値であった。

末期腎不全に至った症例は 1 例のみで、死亡の直接原因ははっきりしない症例が多かった。

主要 10 症状の間の相関検討では (症状の有無による線形相関)、耳軟骨炎と気道軟骨炎の存在の間に強い負の傾向が認められた。すなわち本邦 RP は経過を通した解析より、耳軟骨炎タイプと気道軟骨炎タイプに大別しうることが示唆された。

A. 研究目的

i) 研究の背景

再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis, 以下 RP) は、全身の各種軟骨に炎症を来す自己免疫の関与が疑われている難治性疾患である。本邦における疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための指針が作成されていない。その為、一般の臨床医においては RP の認知度が低い。RP の診断が見過ごされている症例も少なくはなく、気道軟骨病変などの臓器病変を伴う患者の予後は極めて不良となっている。このような現状から RP の診断、治療法の確立が急務とされている。

これまでに、平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 [課題名:

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立]

において、RP に対する患者実態・疫学調査 (RP 239 症例) を行なった。本邦全体の RP 患者数がおおよそ 500 人程度であり、発症年齢が 3 歳より 97 歳と幅広い年齢層にわたること等の患者実態を明らかにした。

欧米では呼吸器、心血管、神経病変を合併すると、RP 患者の予後が悪化することが示されている。そこで我々は、本邦 RP 患者におけるこれら 3 病変の実態を把握し、それをもって重症度分類 (案) を作成することを試みた (文献 1-3)。

我々の解析結果から本邦 RP 患者においても欧米からのこれまでの報告に一致して呼吸器、心血管、神経病変合併症例では、生命予後が

不良であることが判明した。

研究代表者はすでにフランス希少自己免疫疾患研究センターの ARNAUD 博士との国際多施設共同研究を実施して RP の疾患活動性指標を公表している(文献 4)。この活動性指標と、文献 1-3 の結果を比較する形で重症度分類(案)を作成し、既に日本リウマチ学会学術総会で公表した。

我々は、これと同様な解析に基づき本邦 RP 症例においても欧米の報告と同様に骨髓異形成症候群(MDS)を多く認めるものの、軽症例が多いことを報告している(文献 5)。

ii) 本研究の目的

RP は希少疾患でありその腎障害についての詳細は不明である。Mayo clinic の文献によると(文献 6)、患者全体のおおよそ 1/5 程度に腎障害が見られ、高齢者に多く合併して、関節炎や腎外血管炎症状などの多彩な症状を認め、最終的には予後不良であることが報告されている。

腎生検が実施されている症例は多くはないものの、その組織所見では軽度のメサングウム増殖や、硬化所見が主であり特異的なものに乏しい。RP は自己免疫の関与が示唆されている、複雑な免疫機構の破綻を伴っており、そこから腎障害が惹起されるとものと推察している。そこで本研究では、本邦 RP 患者における腎障害の検討を試みる。

RP のそれぞれの臓器障害・症状を中心に解析を行ってきたが、RP の全体像を把握する目的で、RP の主要 10 症状間の相互の関連を検討を実施する。

B. 研究方法

i) 本邦 RP における腎障害の疫学調査

平成 21 ~ 23 年度実施の全国疫学調査を、腎障害の合併という観点にて再解析を実施し

た。

ii) RP 主要 10 症状間の探索的関連検討

本邦 RP239 例における主要 10 症状の有無を Excel の表にて 1 および 0 にて入力。その表より相関行列を作成。さらに Microsoft corp. VBA を利用して(<http://bdastyle.net/>)、視覚化した。

C. 研究の結果

i) 本邦 RP における腎障害の疫学調査

本邦 RP 患者 239 名のうち、腎障害を持つと症例は 20 名(8.4%)であった。その中の死亡例は 4 例(20%)であり、全体の死亡率(8%)の 2 倍以上の高値であった。

末期腎不全に至った症例は 1 例のみ(腹部大動脈瘤合併、生存)であり、残りの 3 症例では死亡の直接原因ははっきりしなかった。

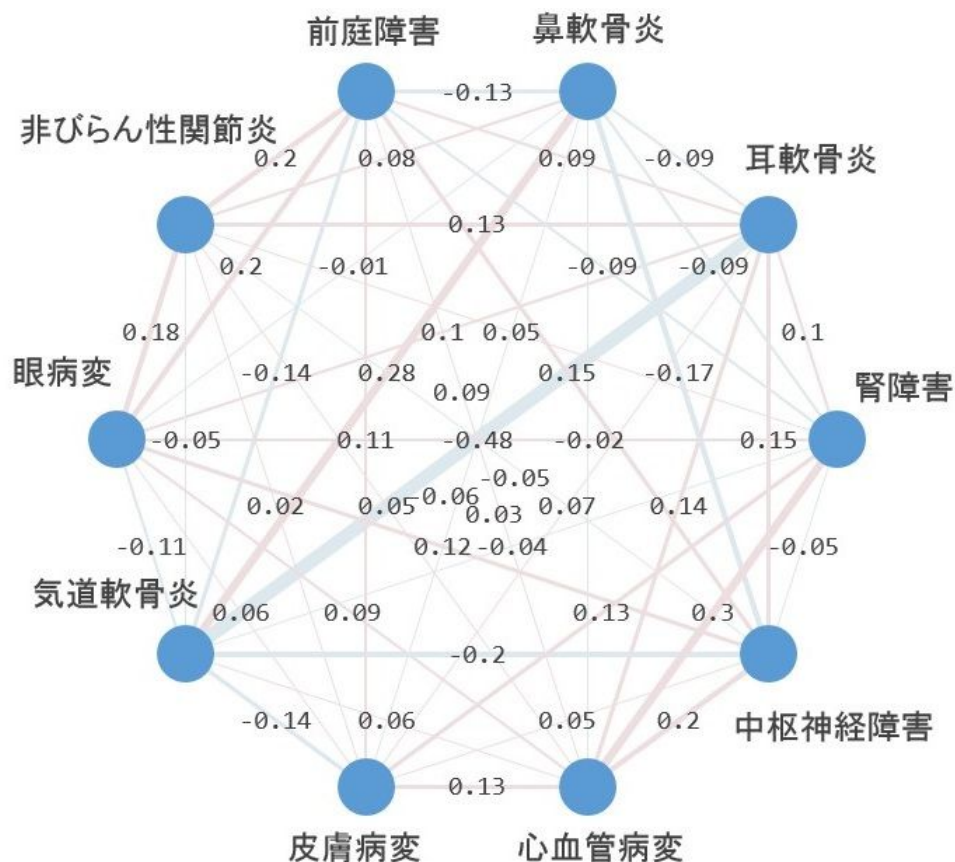
腎障害を持つ RP 症例では、糖尿病合併(6 例)、SLE 合併(2 例)、MDS 合併(2 例)、狭心症合併(1 例)などと多彩な症状を持つ患者が多い傾向にあった。

また、残念ながら腎生検が行われていた症例は 1 例のみであった(IgA 腎症、SLE 合併)。これは RP の腎障害に対する臨床医の認識が高くないこと、おそらく腎障害自体が軽症のためと思われる。今後は腎症状に着目した症例の追跡が望まれる。

ii) RP 主要 10 症状間の探索的関連検討

RP 主要 10 症状(耳軟骨炎、鼻軟骨炎、前庭障害、関節炎、眼病変、気道軟骨炎、皮膚病変、心血管病変、中枢神経障害、腎障害)の間の症状の有無による線形解析の結果を無向図に記す。

耳軟骨炎と気道軟骨炎の間に負相関(青い線にて揭示、太さは相関係数の大きさを表す。おおよそ 0.14 以上で有意差あり)の傾向がみられた。すなわち、臨床統計からは本邦 RP 症例は耳軟骨炎タイプと気道軟骨炎タイプに大別さ



- Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudoh K, Suzuki N. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and Regeneration* 2014; 34(3): 149-156.
- Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Neurological Involvement of Relapsing polychondritis in

れる。

さらに、鼻軟骨炎は気道軟骨炎タイプに分類されるが、その他の症状は弱く耳軟骨炎と合併する傾向があった。また、亜群として前庭障害-眼病変-関節炎グループ(耳軟骨を含めて頭頸部亜群?)および腎障害-心血管病変-中枢神経障害(血管病変亜群?)の存在も注目された。これらの所見はRP病態に關与する可能性を持つものと考察している。

C. 結語

RPに伴う腎障害の発生頻度は本邦ではそれほど高くなくいと推定されるものの、その中には重症例が含まれており、今後症例を蓄積して更なる検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Japan: An Epidemiological Study. *Inflammation and Regeneration* 2014; 34(4): 206-208.
- Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Cardiac Involvement of Relapsing Polychondritis in Japan; an Epidemiological Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 55(3): 583-4.
- Arnaud L, Devilliers H, Peng SL et al. The relapsing polychondritis disease activity index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 204-9.
- Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cutaneous manifestations of patients with relapsing polychondritis: an association with extracutaneous complications. *Clin Rheumatol*. 2016 Jan 16. [Epub ahead of print]
- Chang-Miller A, Okamura M, Torres VE, Michet CJ, Wagoner RD, Donadio JV Jr, Offord

KP, Holley KE. Renal involvement in relapsing polychondritis. *Medicine (Baltimore)*. 1987 May;66(3):202-17.

7. Sato T, Yamano Y, Tomaru U, Shimizu Y, Ando H, Okazaki T, Nagafuchi H, Shimizu J, Ozaki S, Miyazawa T, Yudoh K, Oka H, Suzuki N. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. *Modern Rheumatology* 2014; 24(1): 129-136.

2. 学会発表

1. 鈴木 登ら. 再発性多発軟骨炎(RP)の心血管病変(多施設アンケート調査). 第59回日

本リウマチ学会総会・学術集会(名古屋・国際会議場)

H. 知的財産権の出願、登録状況

4. 特許取得

なし

5. 実用新案登録

なし

6. その他

特記事項

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立

- 再発性多発軟骨炎に合併する皮膚病変と皮膚外病変の関連の検討 -

研究代表者 鈴木 登 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター, 免疫学・病害動物学
研究分担者 清水 潤 聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学

研究要旨: 再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis, 以下 RP) は、全身の軟骨に炎症を来たしう原因不明の難治性疾患である。本研究班では平成 21～23 年度に全国疫学調査を実施して、本邦における RP の実態を明らかにした。欧米でのこれまでの報告によると、呼吸器、心血管、中枢神経病変は重症・遷延化を来たしやすく、重要な予後規定因子とされている。本邦でも RP の呼吸器・心血管、中枢神経病変は予後を著しく悪化させることを報告し、そのデータに基づき本邦 RP の重症度分類(案)を作成した。

これまで RP は、血液疾患、特に骨髓異形成症候群 (MDS) を合併しやすいことが国内外から指摘されている。さらに RP に伴う MDS には非常に特異な皮膚所見が出現しやすいことも報告されている。そこで我々は、先の疫学調査を RP の皮膚症状・皮膚外症状の合併という観点より、詳細に再解析を行った。

頻度としては 239 例の本邦 RP 患者のうち、33 人が皮膚症状を合併していた。その内訳は、結節性・環状紅斑が 15 名と最も多く、四肢丘疹および皮膚潰瘍が 2 名、口腔内または外陰部潰瘍を 5 名であった。

どのような皮膚外病変を合併しているか解析すると、MDS 罹患 5 名、ベーチェット病 5 名、深部静脈血栓症 2 名の患者全員が皮膚病変を合併するという特徴があった。2 名の MDS 患者はスィート病も合併していた。MDS 合併 RP 患者 5 名は、約 3 年の追跡にて 4 名が生存しており、予後に関してはむしろ低リスク群と考えられた。

以上の結果より、ここまでの解析結果により、我々の作成した重症度分類(案)に変更部分を加える必要性はないと判断している。

A. 研究目的

i) 研究の背景

再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis, 以下 RP) は、原因不明で比較的稀な難治性疾患として知られている。本邦においても、諸外国においても疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための汎用性がある指針が作成されていない。RP そのものの認知度も低いために診断が見過ごされているケースも少なくない。気道病変などの臓器病変を伴う患者の予後は極めて不良であり、診断、治療法の確立が強く望まれている。

我々は平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業[課題名:再発

性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立]において、RP に対する患者実態・疫学調査 (RP 239 症例) を行ない、本邦全体の患者数がおおよそ 500 人程度であり、発症年齢が 3 歳より 97 歳と多年齢層にわたること等の患者実態を報告した。

これまでに欧米を中心に呼吸器、心血管、神経病変を合併する症例では予後が悪化することが知られている。

そこで我々は、本邦 RP 患者における呼吸器、心血管、神経病変の実態を把握し、それをもって重症度分類(案)を作成することを試みた(文献 1-3)。

結果は、本邦 RP 患者においても欧米の報告と一致して呼吸器、心血管、神経病変合併

において、生命予後が悪化することが判明した。研究代表者はフランス希少自己免疫疾患研究センターの ARNAUD 博士との国際多施設共同研究を実施して、RP の疾患活動性指標を既に公表している(文献4)。この活動性指標と、文献 1-3 の結果を比較する形で重症度分類(案)を作成し、日本リウマチ学会にて公表・討論を行った。

ii) 本年度研究の目的

ここでは、本邦 RP 患者における皮膚病変と皮膚外病変の相互の関連を検討する。以前より RP 患者では血液疾患、なかでも骨髓異形成症候群(MDS)を合併しやすいことが指摘されていた。

近年になり、MDS 合併 RP では、特徴的な皮膚病変を来しやすいことが指摘されるようになった(2015 年、第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会会議録より)。

一般的には、本邦 MDS の低リスク群および高リスク群の 3 年生存率はそれぞれ 63%および 4%と、生命予後は極めて悪い(厚生労働省班会議研究報告書より)。

仮に高リスク群が RP 患者でも多い場合には重症度分類(案)を変更する必要性が考察されるため、詳細な検討するべく、本研究を実施した。

B. 研究方法

i) 本邦 RP における皮膚病変・皮膚外症状の疫学調査

平成 21 ~ 23 年度実施の全国疫学調査を、皮膚症状と皮膚外症状の相互の関連という観点にて詳細に解析を実施した。

ここでは皮膚症状に関しては、皮膚科での診断名による分類を採用した。一方、皮膚外症状においては、それぞれの症状における皮膚合併症存在例の割合と、その臨床的特徴を集積して解析した。

ii) 重症度分類(案)の修正

前述のとおり、本解析の結果によっては、血液合併症を重症群に含まれるとする、重症度分類(案)の変更が必要になる。すなわち、重症度分類の基礎資料として、基盤となる資料とする。

C. 研究の結果

i) 本邦 RP における皮膚病変・皮膚外症状の疫学調査

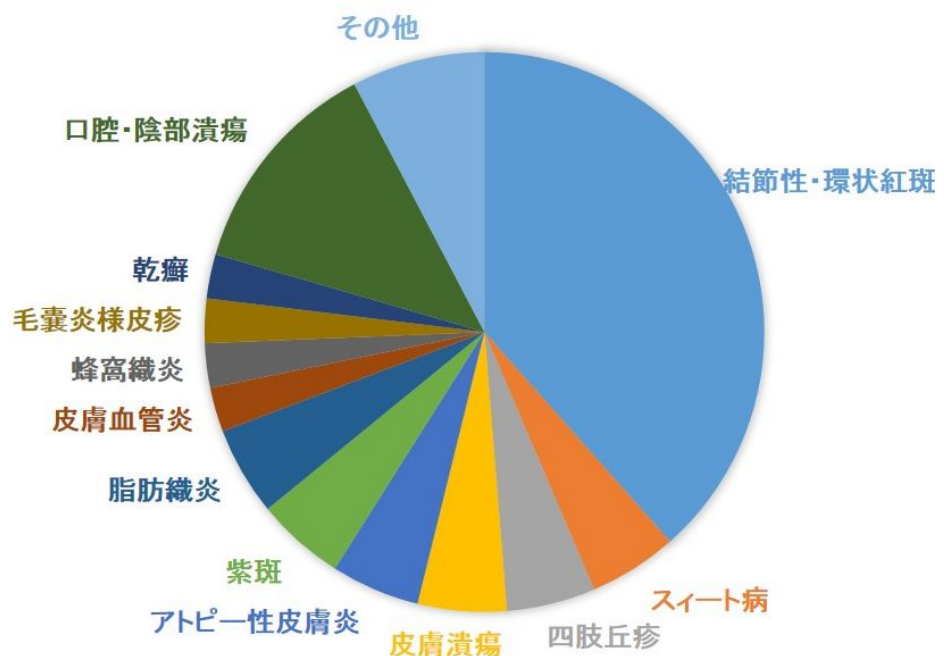


図1 本邦RPにおける皮膚病変(複数合併例あり)

今回解析した 239 例の本邦 RP 患者のうち 33 人が皮膚症状を合併した。

診断は、四肢結節性紅斑が 15 名と最も多く、四肢丘疹、皮膚潰瘍、アトピー性皮膚炎、紫斑、脂肪織炎が 2 名であった。さらに皮膚血管炎、蜂窩織炎、毛囊炎様紫斑、乾癬を 1 名づつに認めた。粘膜病変としては、口腔内または外陰部潰瘍を 5 名に認めた(図 1)。

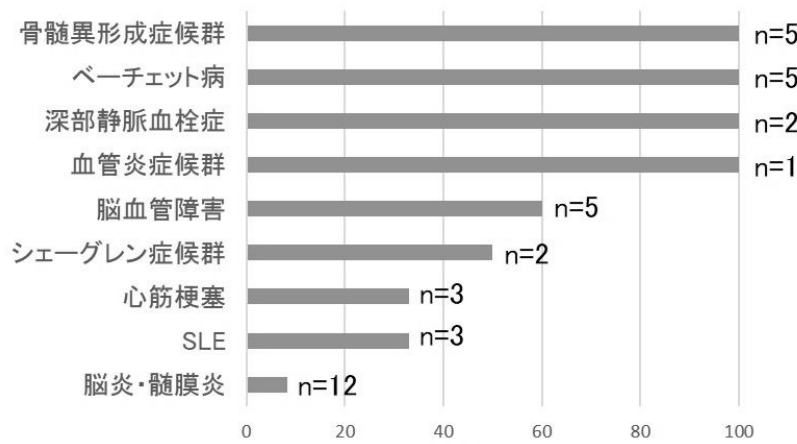


図2 皮膚外症状合併例における皮膚病変合併症例の割合 (%)

皮膚外病変との合併における解析をおこなったところ MDS の合併を 5 名、ベーチェット病の合併 5 名、深部静脈血栓症の合併 2 名、血管炎症候群の合併 1 名の患者全員が皮膚病変を合併していた(図 2)。2 名の MDS 患者はスィート病も合併している。RP とスィート病の合併症例は高率に MDS に罹患することから、頻度は低いとしても、新たな症候群としての疾患概念の変更が必要と考えられた。

今回の解析では、MDS 合併 RP 患者 5 名の平均追跡期間は 2.8 年であった。その追跡期間でも 4 名が生存しており、前述の厚生労働省班会議研究の報告に照らすと、むしろ低リスク群の症例が多く含まれることが示唆された。

ii) 重症度分類(案)の修正

以上の結果を総合的に解析した結果、重症度分類(案)は現時点では適切と判断した。

C. 結語

RP 合併 MDS は、本邦では軽症である傾向がみられた。さらなる症例の積み上げが望まれる。

G. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Shimizu J, Takai K, Takada E, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N. Possible association of proinflammatory cytokines including IL1 and TNF with enhanced Th17 cell differentiation in patients with Behcet's disease. Clin Rheumatol. 2016; 35:1857-1863.
- Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan. Rheumatology. 2016; 55: 583-584.
- Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cutaneous Manifestations of Patients with Relapsing Polychondritis: an association with extracutaneous complications. Clin Rheumatol. 2016; 35: 781-783.
- Shimizu J, Kubota T, Takada E, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N. Bifidobacteria Abundance-Featured Gut Microbiota Compositional Change in Patients with Behcet's Disease. PLoS One.2016; 11: e0153746.
- Suzuki N, Shimizu J, Fujiwara N and Arimitsu N. Cellular Transplantation as the Treatment of Alzheimer's Disease in Mouse Models. J Alzheimers Dis Parkinsonism. 2016; 6: 219.
- Shimizu J, Suzuki N. Enhanced Th17 responses with intestinal dysbiosis in human

allergic, inflammatory, and autoimmune diseases. *Biomed Res Clin Prac.* 2016; 1: 58-61.

7. Arimitsu N, Shimizu J, Iinuma M, Umehara T, Fujiwara N, Takai K, Wakisaka S, Hirotsu C, Suzuki T, Beppu M, Niki H, Suzuki N. Human iPS cell derived neural cell sheets exhibit mature neural and extendable scaffold functions and promote recovery in injured mouse spinal cords. *J Stem Cell Res Med.* 2016; 1:41-47. doi: 10.15761/JSCRM.1000106

8. 鈴木 登. 関節症から全身性疾患を診る. 再発性多発軟骨炎. *リウマチ科.* 2016; 55: 203-208.

9. 清水 潤, 久保田 孝雄, 鈴木 登. ヒトアレルギー・免疫疾患における Th17 細胞異常と腸内細菌叢 Dysbiosis. *アレルギーの臨床.* 2016; 36: 148-153.

10. 鈴木知美, 鈴木 登. 再発性多発軟骨炎の病態・診断・治療. *リウマチ科*, 2016;56(4):422-430.

11. 岡 寛, 鈴木 登. 新たな指定難病としての膠原病関連疾患] 再発性多発軟骨炎 239 例の大規模疫学調査と 35 例の患者会アンケートの結果. *臨床免疫・アレルギー科.* 2016; 65 :10-14.

12. Suzuki N, Shimizu J, Hirotsu C, Takada E, Arimitsu N, Ueda Y, Fujiwara N, Suzuki T and Takai K. Generation of Retinal Progenitor Cell Sheets which Differentiate into Rhodopsin Positive Photoreceptors from Mouse iPS Cell Derived Retinal Progenitor Cell Clones. *Int J Ophthalmol Clin Res.* 2015; 2: 1.

13. Iinuma M, Umehara T, Arimitsu N, Shimizu J, Misawa H, Takai K, Fujiwara N, Fujii A, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Hirotsu C, Beppu M, Suzuki N. Induction of neural cells with spinal motoneuron phenotype from human iPS cells and the transplantation to totally transected spinal cords in mice. *Inflamm Regen.* 2015; 35: 154-163.

14. Fujiwara N, Shimizu J, Takai K, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N.

Cellular and molecular mechanisms of the restoration of human APP transgenic mouse cognitive dysfunction after transplant of human iPS cell-derived neural cells. *Exp Neurol.* 2015; 271: 423-431.

15. Shiratsuch T, Misawa H, Saito A, Shimizu J, Iinuma M, Fujiwara N, Takai K, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Beppu M, Suzuki N. Sonic Hedgehog Supplementation Rapidly induces Myogenesis in Human Induced Pluripotent Stem Cells. *St. Marianna Med. J.* 2015; 6: 225-233.

16. 鈴木 登. 新たな難病対策に向けて-診断基準、重症度分類、再発性多発軟骨炎. *リウマチ科.* 2015; 54: 60-66.

17. 鈴木 登. 再発性多発軟骨炎の最新の知見. *皮膚病診療.* 2015; 37: 828-834.

2. 学会発表

1. 清水潤, 鈴木登, 岡寛, 山野嘉久, 遊道 和雄. 再発性多発軟骨炎(RP)の皮膚病変と皮膚外合併症との関連検討(多施設アンケート調査). 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜市 (パシフィコ横浜) 2016.4

2. Naruyoshi Fujiwara, Kenji Takai, Erika Takada, Chieko Hirotsu, Nagisa Arimitsu, Jun Shimizu and Noboru Suzuki. Human iPS derived neural stem/precursor improved spatial memory learning of dementia model mice .International Society for Stem Cell Research 2015 Annual Meeting Stockholm, Sweden 2015.6.24-27. (24)

3. 藤原成芳, 鈴木千佳, 高井憲治, 廣津千恵子, 有光なぎさ, 高田えりか, 清水潤, 鈴木登. ヒト iPS 由来神経細胞移植による認知機能改善と改善メカニズムについての検討. 第 15 回日本再生医療学会総会 大阪市 (大阪国際会議場) 2016.3.17-19 .

4. Fujiwara Naruyoshi, Kenji Takai, Chieko Hirotsu, Erika Takada, Nagisa Arimitsu, Jun Shimizu and Noboru Suzuki. RESTORATION OF HUMAN APP TRANSGENIC MOUSE COGNITIVE DYSFUNCTION AFTER TRANSPLANT OF HUMAN IPS

CELL-DERIVED NEURAL
STEM/PRECURSOR CELLS. International
society for stem cell research 12th annual
meeting 22-25 JUNE CALIFORNIA USA

5. 有光なぎさ, 廣津千恵子, 高井憲治, 藤原成芳, 清水潤, 鈴木登. 脳損傷マウスに対する幹細胞由来神経細胞移植による神経再生. 第 39 回日本分子生物学会 横浜市 (パシフィコ横浜) 2016.12.2.

6. 藤原成芳, 岡田容子, 高井憲治, 廣津千恵子, 有光なぎさ, 高田えりか, 清水潤, 鈴木登. ヒト iPS 由来神経細胞移植による認知機能改善と改善メカニズムについての検討 第16回日本再生医療学会総会 仙台市 (仙台国際センター) 2017.3.7-9

7. 有光なぎさ, 廣津千恵子, 高井憲治, 藤原成芳, 岡田容子, 清水潤, 鈴木登. 幹細胞由来神経細胞移植による脳損傷マウスにおける神経再生. 第16回日本再生医療学会総会 仙台市 (仙台国際センター) 2017.3.7-9

8. 藤原成芳, 高井憲治, 鈴木千佳, 廣津千恵子, 高田えりか, 有光なぎさ, 白土崇輝, 清水潤, 鈴木登. ヒト iPS 細胞から誘導した神経細胞移植による認知機能の改善とそのメカニズムについての検討. 第 111 回日本精神神経学会学術総会 大阪市 (大阪国際会議場) 2015.6.4-6.

9. 鈴木登, 清水潤, 岡寛, 山野嘉久, 遊道 和雄. 再発性多発軟骨炎 (RP) の血管病変 (多施設アンケート調査). 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋市 (名古屋国際会議場) 2015.6.24.

10. Naruyoshi Fujiwara, Kenji Takai, Erika Takada, Chieko Hirotsu, Nagisa Arimitsu, Jun Shimizu and Noboru Suzuki. Human iPS derived neural stem/precursor improved spatial memory learning of dementia model mice .International Society for Stem Cell Research 2015 Annual Meeting Stockholm, Sweden 2015.6.24-27. (24)

11. 藤原成芳, 鈴木千佳, 高井憲治, 廣津千恵子, 有光なぎさ, 高田えりか, 清水潤, 鈴木登. ヒト iPS 由来神経細胞移植による認知機能改善と改善メカニズムについての検討. 第 15 回日本再生医療学会総会 大阪市 (大阪国際会議場) 2016.3.17-19.

H. 知的財産権の出願、登録状況

7. 特許取得

なし

8. 実用新案登録

なし

9. その他

特記事項なし