

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 登

平成 29 (2017) 年 5 月

目 次

I . 総括研究報告	
再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立	----- 1
鈴木 登	
II . 分担研究報告	
1 . 再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立	----- 6
鈴木 登・清水 潤	
(資料) - 再発性多発軟骨炎主要10合併症の関連検討 -	
2 . 再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立	----- 11
鈴木 登・清水 潤・遊道和雄・山野喜久	
(資料) - 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 -	
3 . 再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立	----- 15
鈴木 登・清水 潤	
(資料) - 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 -	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 19

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:再発性多発軟骨炎は、全身の軟骨に炎症を来たす、自己免疫の関与が疑われている難治性疾患である。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、再発性多発軟骨炎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。

再発性多発軟骨炎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で発表して、重症度分類(案)に反映させた。

加えて、再発性多発軟骨炎の皮膚病変、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、本邦の再発性多発軟骨炎症例における、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継続的に公表している。

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

再発性多発軟骨炎の疫学調査

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

A. 研究目的

i)研究の背景

後は極めて不良であり、これらの病型を含めて 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. 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, Hiritsu 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.* 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.

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. 2016.4
2. Fujiwara N, Takai K, Takada E, Hirotsu, Arimitsu N, Shimizu J and Suzuki N. 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 N, Takai K, Hirotsu C, Takada E, Arimitsu N, Shimizu J and Suzuki N. 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.

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

別添4 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。我々は、平成 21～23 年度実施の全国疫学調査より、本邦における RP の実態調査を実施した。欧米での報告によると、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る。我々は、RP の呼吸器・心血管、中枢神経病変が予後を著しく悪化させることを報告し、そのデータをもって本邦 RP の重症度分類(案)の作成を実施した。

本年度の研究では重症型の一端をなすと推測される RP 腎病変の検討を試みた。また、いままでの研究の結果、重症型が一部症例に集積する傾向が推察されたため、主要合併症の間の相関関係解析を実施した。

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。腎障害の頻度は欧米のデータでもはっきりせずばらつきが多いものの、おおよそ数-30%程度と考えられる。したがって本邦での腎障害合併例は多いとは言えないと判断した。

また主要 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された。そのうち耳軟骨炎単独症例は半数で、そのうち約 20%が重症化した。気道軟骨炎合併症例では 60%以上が重症化した。

以上の所見は、RP の病態と関連する可能性を持つものと推測する。

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、原因不明で稀な難治性疾患である。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、認知度が低く診断が見過ごされているケースも多く、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であり、診断、治療法の確立が急務である。

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明らかにした。

一般に、欧米では呼吸器、心血管、神経病変を合併すると、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

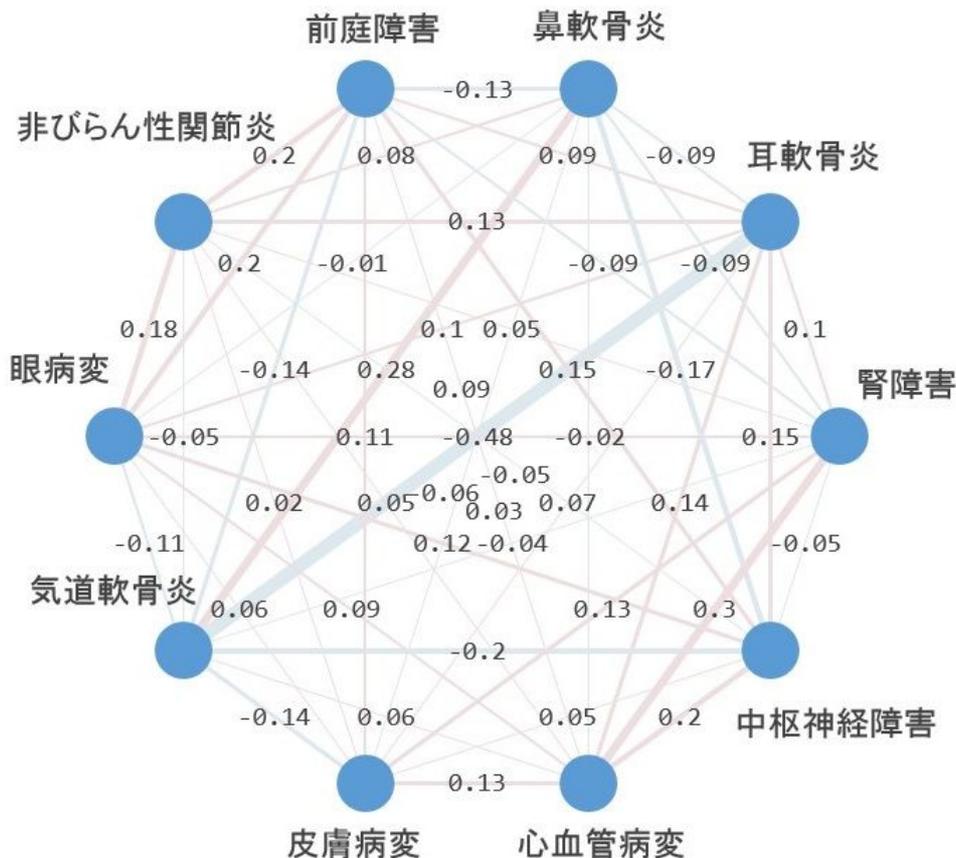
度分類(案)を作成することを試みた(文献 1-3)。

結果は、本邦 RP 患者においても従来の報告通り呼吸器、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。我々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、日本リウマチ学会にて公表した。

さらに RP にて特徴的な皮膚病変と血液疾患の関連についても研究した。本邦 RP においても欧米の報告同様に、骨髄異形成症候群(MDS)を多く認めるものの、軽症例が多いことも報告した(文献 5)。

ii) 本年度研究の目的

いままでの研究では主に重症例を主に解析



することで、本邦 RP の実態を欧米におけるそれと比較してきた。前年度は RP 主要 10 症状間の関連検討を探索的ながら実施し、本邦 RP に気道軟骨炎タイプと 耳軟骨炎タイプに大別されることを示した。

本年度は再度主要 10 症状の関連について線形回帰法を用いて解析を実施した。

同時に、重症症例を個別に追跡することで、サブタイプ別の重症度割合の詳細を検討することを試みた。

B. 研究方法

i) RP 主要 10 症状間の関連検討

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。線形回帰により相関行列を作成。前回同様に無向グラフにて表現した。

ii) 本邦 RP サブタイプ別の重症症例の追跡

その後いままでの論文作成時に作成したエクセルデータを参照する形で、最重症症例がどのサブタイプに分類されているかを追跡した。

C. 研究の結果

i) RP 主要 10 症状間の関連検討

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、無向図に記した。

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れる。

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。

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。以上をまとめると表 1 のようになる。

表 1 本邦 RP のサブタイプ

耳軟骨炎タイプ	
	心血管病変-腎病変-中枢神経障害
	眼病変-関節炎-
気道軟骨炎タイプ	
	鼻軟骨炎

ii) 本邦 RP サブタイプ別の重症症例の追跡

前頁の無向図を参照に RP サブタイプの最重症型の再解析を試みた。

最重症型の定義として今回は以下のようにする。1) 気道軟骨炎合併例(気道重症)では、ステント挿入、気切、CPAP 等の外科的処置実施例、2) 神経障害合併症例(神経重症)では、脳血管障害(脳梗塞、脳出血)かまたは脳炎、脳血管炎、髄膜炎症例、3) 循環器障害合併症例は全例(循環器重症=心筋梗塞、弁膜症、不整脈等重症症例が多い)。

上記表 1 を解析用に、耳軟骨炎単独タイプと気道軟骨炎合併タイプに分類すると最重症例は以下の表 2 のようになる。

表 2 本邦 RP のサブタイプ 2

耳軟骨炎単独タイプ		49.3%
	気道重症	0.0%
	神経重症	7.1%
	循環器重症	3.3%
気道軟骨炎合併タイプ		50.7%
	気道重症	31.8%
	神経重症	0.0%
	循環器重症	3.8%

このように気道軟骨炎合併タイプには神経重症症例が含まれなかった。同様に、気道重症症例の中には神経重症症例または循環器重症症例は認めなかった。

C. 結語

特徴的な RP のサブタイプの存在は、病態に關連する可能性がある。今回観察された重症症例の分布に関してはさらに研究をすすめる必要がある。

D. 健康危険情報

特記事項なし

E. 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.
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.* 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.
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. 2016.4
 2. Fujiwara N, Takai K, Takada E, Hirotsu, Arimitsu N, Shimizu J and Suzuki N. 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.
 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 N, Takai K, Hirotsu C, Takada E, Arimitsu N, Shimizu J and Suzuki N. 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.

F. 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

- 再発性多発軟骨炎における心血管病変の検討および重症度分類(案)作成 -

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: 再発性多発軟骨炎は、全身の軟骨に炎症を来す、自己免疫の関与が示唆されている難治性、再発性の疾患である。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。

すでに我々は再発性多発軟骨炎の呼吸器・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、もって本邦再発性多発軟骨炎の重症度分類(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。その後も症例数の蓄積に対応してこの重症度分類(案)の妥当性を再評価した。

これらの成績に基づき、本邦の再発性多発軟骨炎症例における、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、病態形成に自己免疫の関与が示唆されている、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

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。

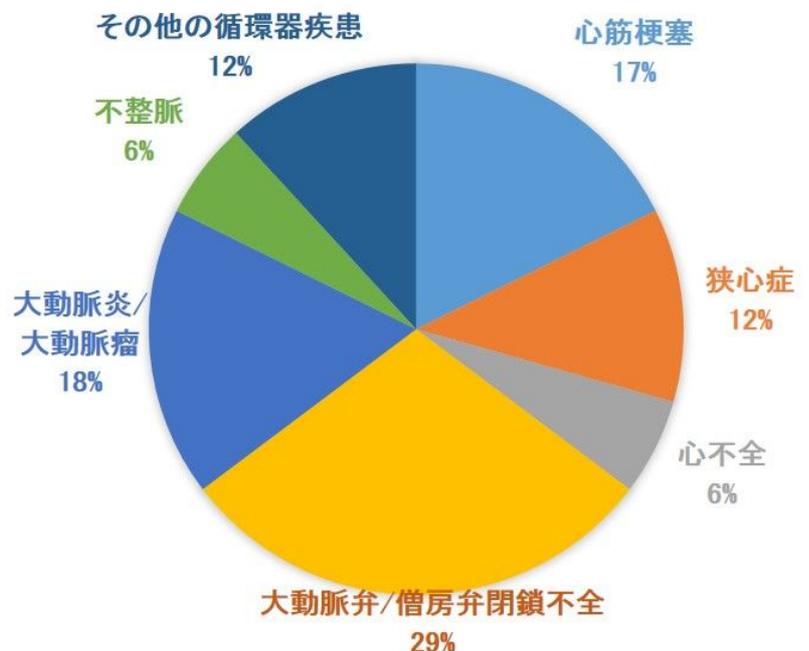


図 本邦 RP における心血管病変

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。

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、髄膜炎等の中枢神経症状も 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、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。その後も症例数の蓄積に対応してこの重症度分類(案)の妥当性を再評価した。

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。今後もこれら解析結果の公表を継続する予定である。

D. 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、再評価した。

E. 健康危険情報
特記事項なし。

F 研究発表

1. 論文発表

1. 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, Hiritsu 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. 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.
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. 2016.4
 2. Fujiwara N, Takai K, Takada E, Hirotsu, Arimitsu N, Shimizu J and Suzuki N. 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 N, Takai K, Hirotsu C, Takada E, Arimitsu N, Shimizu J and Suzuki N. 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.
- G. 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
- 再発性多発軟骨炎に合併する皮膚病変と皮膚外病変の関連 -

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、特に骨髄異形成症候群 (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

幅の広い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

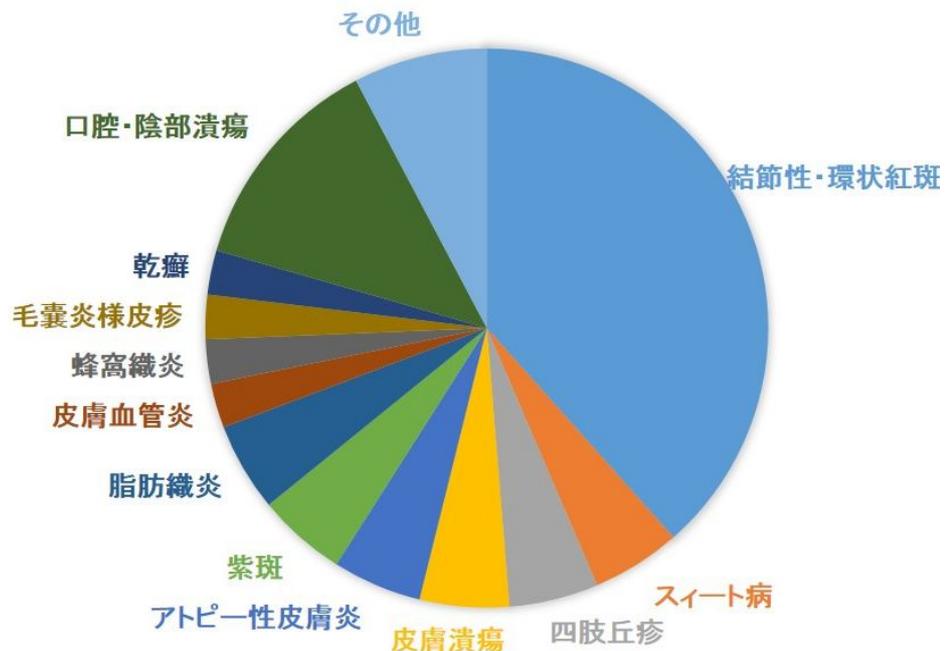


図1 本邦RPにおける皮膚病変(複数合併例あり)

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

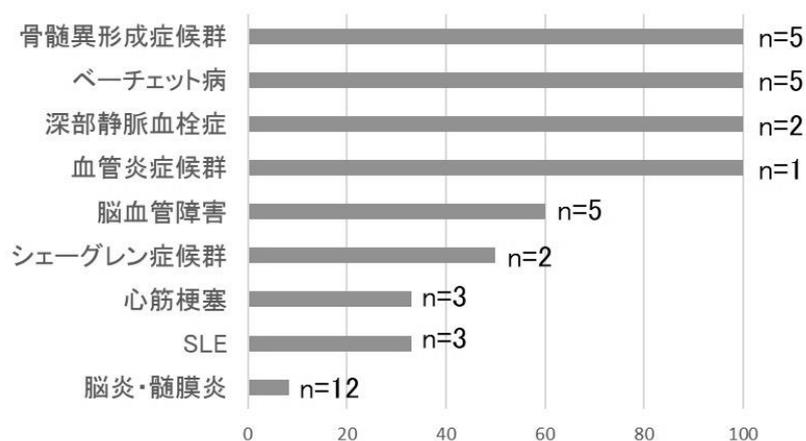


図2 皮膚外症状合併例における皮膚病変合併症例の割合(%)

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)。

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。

D. 健康危険情報

特記事項なし。

E. 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.
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, Hiritsu 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*. 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.
1. 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. 2016.4
 2. Fujiwara N, Takai K, Takada E, Hirotsu, Arimitsu N, Shimizu J and Suzuki N. 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 N, Takai K, Hirotsu C, Takada E, Arimitsu N, Shimizu J and Suzuki N. 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.
- F. 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

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudo K, Suzuki N.	Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan.	Rheumatology	55	583-584	2016
Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudo K, Suzuki N.	Cutaneous Manifestations of Patients with Relapsing Polychondritis: an association with extracutaneous complications.	Clin Rheumatol.	35	781-783	2016
Shimizu J, Suzuki N.	Enhanced Th17 responses with intestinal dysbiosis in human allergic, inflammatory, and autoimmune diseases.	Biomed Res Clin Prac	1	58-61	2016
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	55	203-208	2016
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	36	148-153	2016
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	56	422-430	2016
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	65	10-14	2016