

## リウマチ・膠原病内科

教授：黒坂大太郎 リウマチ・膠原病内科学

講師：吉田 健 リウマチ・膠原病内科学

### 教育・研究概要

リウマチ・膠原病内科は内科学講座として体制を整えるべく診療，教育，研究活動の充実に努めた。研究面においては以下のことを中心に展開している。

#### I. 関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA)

##### における Bombina variegata peptide 8 (Bv8)

RA は、関節滑膜を病巣の首座とした全身性の慢性炎症性疾患である。RA では、発症早期から滑膜組織に血管新生や炎症細胞浸潤が認められ、慢性期にはパンヌスと呼ばれる炎症性滑膜肉芽組織が形成される。RA の骨関節破壊にはパンヌスが重要な役割を果たしており、その形成には新生血管からの栄養が必須である。そのため関節滑膜の血管新生のメカニズムを解明することは、RA の新しい治療戦略となりうる。

我々は、コラーゲン誘導性関節炎 (collagen-induced arthritis: CIA) マウスにおいて、血管新生関連物質である Bv8/prokineticin 2 が関節炎部において高発現していることを報告した。Bv8 は心臓、精巣、骨髄に高発現しており、血管新生作用の他、ケモカイン、サーカディアンリズム、痛みの閾値低下などとも関連している。Bv8 のレセプターは PKR1, PKR2 の 2 種類が存在し、特に PKR2 の発現が CIA マウスの関節炎において亢進していた。そこで、Bv8 のレセプターアンタゴニストである PKRA7 を CIA マウスに投与し関節炎にどのように関与しているか検討した。その結果、PKRA7 は CIA マウスにおける関節炎を有意に抑制した。現在、さらに解析を進めるために組織特異的 PKR2 ノックアウトマウスの作製を試みており、現時点で PKR2 flox マウスの樹立に成功した。

#### II. RA における蛋白のシトルリン化とその機能に関する研究

アミノ酸の翻訳後修飾であるシトルリン化は、Peptidylarginine Deiminase (PAD) によって蛋白質中のプラス電荷を持つアルギニン残基が中性電荷のシトルリン残基に変換される反応であり、カルシウムによって触媒される。抗シトルリン化蛋白抗体

(anti-citrullinated protein antibody: ACPA) は PAD によってシトルリン化された蛋白に対する自己抗体であり、RA に極めて特異性が高い。ACPA は、RA 発症 10 年以上前から検出されることが報告されている。また、ACPA 陽性者は 5 年以内に RA を発症することが多く、ACPA の陽転化は RA 発症に関与する重要な現象の一つである。しかしその一方で、ACPA 陰性の RA 患者においても *PADI4* 遺伝子の RA 感受性ハプロタイプが独立した骨関節破壊の危険因子であることが報告されており、PAD の ACPA 誘導以外の役割も RA の病態形成に関与していると考えられている。シトルリン化は蛋白質の折りたたみ構造の展開、蛋白質分解や分子内相互作用の喪失などに関与することが知られており、この反応により蛋白質の機能が変化することは容易に予想できる。近年、RA の病態に関与するいくつかのケモカインが *in vitro* で PAD によってシトルリン化されること、また、その反応によりケモカイン本来の機能が減弱する可能性が報告された。しかし、生体内におけるシトルリン化したケモカインの存在や機能については知られていなかった。

本研究では、シトルリン化された RA の代表的ケモカイン Epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78 (ENA-78/CXCL5), macrophage inflammatory protein-1  $\alpha$  (MIP-1  $\alpha$ /CCL3), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2) を新規に開発した ELISA によって検出することを可能とした。そして、それらの濃度は、RA 関節液において他のリウマチ性疾患に比し有意に高く、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 については CRP や赤沈とも正の相関を示した。ENA-78/CXCL5 は本来好中球の遊走因子であるが、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 は、*in vitro/in vivo* において単球を遊走させた。さらに、シトルリン化 ENA-78/CXCL5 は、ENA-78/CXCL5 のレセプターである CXCR2 のみでなく ENA-78/CXCL5 のレセプターでない CXCR1 にも結合し、単球を遊走させた。

また、*in vitro* で PAD は自己シトルリン化することが報告されており、シトルリン化によって本来酵素である PAD の機能がどのように変化するか検討した。その結果、PAD のシトルリン化後、酵素としての作用は減弱したが、単球を遊走させるケモカイン様の作用を有することが分かった。今後、RA 患者においてシトルリン化 PAD を検出するための測定系を作製予定である。

### Ⅲ. リウマチ性疾患における疼痛の研究

RAは滑膜を炎症の首座とする慢性炎症性疾患であり、滑膜の炎症に伴い関節痛が生じる。滑膜炎による痛みは炎症による疼痛、つまりは侵害受容性疼痛が主な病態であると考えられており、実際、臨床では炎症をコントロールすることで疼痛がコントロールされる場合が多い。しかし、炎症がコントロールされていても疼痛が持続し、治療が難渋する症例も経験する。近年このような疼痛の原因は、神経障害性疼痛や中枢性感作が関連しているといわれている。最近、われわれはRA患者における神経障害様疼痛の臨床的特徴を調査し、RAにおいてみられる神経障害様疼痛は、圧痛関節痛の増加と健康関連のQOLを低下に関連していること示した。中枢性感作とは中枢神経系での疼痛閾値の低下により同じ刺激に対する痛みの反応性が増強することであり、慢性疼痛の病態の一因と言われている。近年、中枢性感作のスクリーニングツールとして自記式質問票 Central Sensitization Inventory (CSI) が開発され、臨床的有用性が報告されている。RA患者における疼痛も中枢性感作が関連している可能性があるが、実際のところはわかっていない。われわれはこのような観点から現在、CSIを用いてRA患者の中枢性感作をスクリーニングし、中枢性感作による痛みの性状とそれに関連する因子を検討している。また、関節炎マウスモデルにおける中枢神経系の変化についても解析を行っている。

### Ⅳ. 炎症性筋疾患の筋膜炎に関する研究

我々は、皮膚筋炎(DM)の病変として筋膜炎が存在することをMRIとen bloc biopsyにより明らかにした。そして、この筋膜炎はほとんどすべてのDMに認められ頻度の高い病変であることを示し、筋症状出現早期より認められることを報告した(Arthritis Rheum 2010; 62(12): 3751-9)。さらには、筋膜付近小血管は筋内小血管と同様に炎症細胞浸潤の好発部位となることを組織学的に証明し、炎症の進展様式として筋膜から筋内へ進展することを同一患者における経時的なMRI所見によって示した。筋炎がないにもかかわらず筋症状がある症例は、筋膜炎が筋症状の原因になっている可能性があり、筋膜炎の検出はDMの診断に重要であると考えられる。

超音波パワードップラー法(PDUS)は、様々なリウマチ性疾患の評価に応用されており、特にRAにおける滑膜炎の検出には確立された検査法である。PDUSは、造影MRIと比較して侵襲がなく、

同時に多数の部位を評価できる。我々はこのPDUSを炎症性筋疾患に応用し、PDUSによってDMの筋膜炎が検出可能であることを報告した(Arthritis Rheumatol 2016; 68(12): 2986-91)。さらに、DMの筋膜において、血管新生関連因子や炎症性サイトカインの発現と血管新生が多発性筋炎の筋膜と比較して有意に亢進していることも報告した(Arthritis Res Ther 2017; 19(1): 272)。今後、DMの筋膜と筋組織においてどのような遺伝子群が発現し、どのような経路が活性化しているかトランスクリプトーム解析を用いて検討する予定である。

#### 「点検・評価」

当内科は、臨床のみならず研究・教育分野へも力を注いでおり、バランスのとれた体制作りを目指している。RA患者に対するBv8に関する研究、筋膜炎の研究に関しては、多くの患者さんの協力を得て展開中である。基礎研究においても関節炎モデルでの関節炎発症の機序や新たな治療法の開発に関する研究を行い、得られた成果の一部は学会や論文などで発表している。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Yoshida K, Ito H, Ukichi T, Matsushita T, Furuya K, Noda K, Kurosaka D. Fasciitis as a disease manifestation in immune-mediated necrotizing myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: a case report of two cases. *Rheumatol Adv Pract* 2018; 2(1): rky015.
- 2) Sato S, Masui K, Nishina N, Kawaguchi Y, Kawakami A, Tamura M, Ikeda K, Nunokawa T, Tanino Y, Asakawa K, Kaneko Y, Gono T, Ukichi T, Kaieda S, Naniwa T, Kuwana M; JAMI investigators. Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease: a multicentre cohort of 497 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(7): 1212-21.
- 3) Ukichi T, Yoshida K, Matsushima S, Kawakami G, Noda K, Furuya K, Kurosaka D. MRI of skeletal muscles in patients with idiopathic inflammatory myopathies: characteristic findings and diagnostic performance in dermatomyositis. *RMD Open* 2019; 5(1): e000850.

#### II. 総説

- 1) 吉田 健. 【ミオパシー—最近の話題—】特発性炎症性筋疾患に対する治療戦略. *神経内科* 2018;

89(5) : 494-505.

- 2) 吉田 健. 【自己免疫疾患の個別化医療】特発性炎症性筋疾患の個別化医療. *Precis Med* 2018 ; 2(1) : 26-9.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 吉田 健, 室 慶直, 伊藤晴康, 松下高之, 平野雅史, 古谷和裕, 浮地太郎, 野田健太郎, 黒坂大太郎. (口頭) 抗SRP抗体陽性患者3例における筋膜炎 免疫介在性壊死性筋症における筋膜炎. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月. [日リウマチ会抄集 2018 : 62回 : 552]
- 2) 吉田 健. (教育講演) 皮膚筋炎・多発性筋炎におけるパワードプラー超音波の有用性. *JCOM2018* (第10回筋炎ワークショップ). 東京, 10月.
- 3) 吉田 健. (口頭) 特発性炎症性疾患の分類と治療. 港区リウマチセミナー. 東京, 10月.
- 4) 野田健太郎, 伊藤晴康, 齊藤 萌, 古谷和裕, 浮地太郎, 吉田 健, 黒坂大太郎. (口頭) 筋痛, 発熱で発症した抗PL-12抗体陽性筋膜炎の一例. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月. [日リウマチ会抄集 2018 ; 62回 : 752]
- 5) 野田健太郎. (口頭) 筋症状を呈した全身性エリテマトーデスの臨床的検討. *Lupus Erythematosus Expert Meeting in Minato*. 東京, 5月.
- 6) 齊藤 萌. (口頭) 多発静脈炎を生じた潰瘍性大腸炎の一例. 第59回関東リウマチ研究会. 東京, 6月.
- 7) 松野博優, 寺澤由佳, 荒井あゆみ, 伊藤晴康, 古谷和裕, 西野一三. (口頭) 両側手根管症候群で発症し, 超音波で多発腱鞘炎を認めたステロイド反応性筋膜炎の一例. 第48回日本臨床神経生理学会学術大会. 東京, 10月.
- 8) 松下高之, 吉賀真之, 古谷和裕, 吉田 健, 黒坂大太郎. (口頭) 血球貪食症候群を続発した抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎. 第29回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 東京, 12月.
- 9) 金谷瑠奈, 築場広一, 千葉美紀, 中川秀己, 古谷和裕, 野田健太郎, 黒坂大太郎. (口頭) 皮膚筋炎との鑑別を要した成人スティル病の1例. 第81回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2017年11月.

### V. その他

- 1) 金谷瑠奈, 築場広一, 千葉美紀, 中川秀己, 古谷和裕, 野田健太郎, 黒坂大太郎. 皮膚筋炎との鑑別を要した成人発症 Still 病の1例. *皮膚臨床* 2018 ; 60(9) : 1438-9.

## 循環器内科

講座担当教授	吉村 道博	循環器学
教授	関 晋吾	循環器学
教授	山根 禎一	循環器学
教授	本郷 賢一	循環器学
准教授	芝田 貴裕	循環器学
准教授	川井 真	循環器学
准教授	小武海公明	循環器学
准教授	小川 崇之	循環器学
講師	森 力	循環器学
講師	南井 孝介	循環器学
講師	名越 智古	循環器学
講師	松尾征一郎	循環器学
講師	小川 和男	循環器学
講師	香山 洋介	循環器学
講師	森本 智	循環器学

### 教育・研究概要

#### I. 研究概要

循環器内科では, 日々の臨床で遭遇した様々な未知の現象や疑問に対して, 皆でその病態生理を議論して理解を深めながら, 新しい仮説を組み立てて解決策を模索していくというスタイルで研究が続いている。症例のデータベースを用いた臨床研究と実験室での基礎研究を平行して行っている。つまり, Bedside to Bench & Bench to Bedside の精神で研究を進めている。特に最近は数理統計学を積極的に導入しており, 以前よりも解析の効率や表現方法が向上している。各研究班としては, 虚血性心疾患, 不整脈, 心不全, 画像, 分子生物学, 心筋生理学に便宜上分けているが, 常に相互の協力のもと研究は遂行されており, プロジェクトとして臨機応変に研究グループは組み替えられる。また, 学位取得者は自らの研究を継続するとともに, その研究を継承する後輩の面倒をみる体制を敷いており, 将来への発展の礎も築けるように心掛けている。また, 学内外との共同研究も積極的に行っている。

#### 1. 虚血性心疾患研究班

検査・治療を通じて, あらゆる患者データをデータベース化し, 虚血性心疾患の病態, 危険因子との関連, 治療内容, 長期予後など, あらゆる解析が可能な状況を構築し発表・論文作成につなげている。また2015年からは経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI)も開始しており, こちらに関してもデータの蓄積のうえ, 当院独自の検討を模索している