

平成30年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診断ガイドライン
に関する研究」 研究班・平成30年度日本医療研究開発機構 (AMED)
難治性疾患実用化研究事業「全身性強皮症に対する新規低分子化合物の
有効性に関する研究」 研究班・第22回強皮症研究会議
(SSc, Scleroderma Study Conference) 合同会議プログラム

日 時：平成31年1月26日(土) 午前9時30分～午後5時10分

場 所：アステラス製薬(株) 本社別館 8F

東京都中央区日本橋室町2-3-1

当日連絡先：080-2963-8602 事務局長 濱口 儒人

厚生労働省研究班AMED研究班事務局：〒860-8556 熊本市中央区本荘1-1-1

熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学

Tel：096-373-5233

Fax：096-373-5235

E-mail：kumamoto.kyohisho@gmail.com (厚生労働省研究班事務局)

sscbsr@gmail.com (AMED研究班事務局)

強皮症研究会議事務局：〒920-8641 金沢市宝町13-1

金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学

Tel：076-265-2343

Fax：076-234-4270

E-mail：scleroderma@med.kanazawa-u.ac.jp

参加費・会費：3,000円

昼食の弁当代：1,000円

懇 親 会 費：2,000円

連絡事項

- 1) 厚生労働省の強皮症班会議の演題には、演題番号の前に○印をつけてあります。これらの演題の論文発表の際には、「厚生労働省：Ministry of Health, Labour and Welfare」(または「厚生労働科学研究費補助金及び委託費：Health and Labour Sciences Research Grants」)から、「難治性疾患等政策研究事業及び難治性疾患実用化研究事業：Research on intractable diseases」のgrantを受けたことをご記載下さいますようお願い申し上げます。
- 2) 講演時間は7分以内、討論時間は3分です。多数の演題のため、発表時間厳守でお願いします。全てPCでの発表となります。詳細についてはプログラムの最後をご覧ください。
- 3) 昼食としてお弁当を1,000円にてご用意いたします。お手数ですが、別添致しましたFAX用紙にて1施設当たりのお弁当の注文数、注文される全員のご氏名をご連絡下さい。
- 4) 会終了後、懇親会を予定しております。お手数ですが、別添致しましたFAX用紙にて1施設当たりの研究会及び懇親会の出欠、出席される全員のご氏名をご連絡下さい。

平成30年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診断ガイドラインに関する研究」 研究班
平成30年度日本医療研究開発機構（AMED） 難治性疾患実用化研究事業「全身性強皮症に
対する新規低分子化合物の有効性に関する研究」 研究班・第22回強皮症研究会議
（SSc, Scleroderma Study Conference） 合同会議

アステラス製薬本社別館（8F）	
9：30～9：35 オープニング・リマーク 【竹原和彦】	
9：35～9：55 ACRレポート 【松下貴史】	
9：55～10：35 ワークショップⅠ （1～4） 【山本俊幸】 【桑名正隆】	
10：35～11：15 ワークショップⅡ （5～8） 【石川 治】 【遠藤平仁】	
11：15～11：55 ワークショップⅢ （9～12） 【藤本 学】 【嶋 良仁】	
11：55～12：00 研究班班長ご挨拶 【尹 浩信】	
12：00～12：15 班研究およびAMED研究の現状について 【尹 浩信】	
12：15～12：55 昼 食	12：15～12：45 808号室 強皮症研究会議幹事会 （世話人）
12：55～13：45 一般演題Ⅰ （1～5） 【三森経世】 【後藤大輔】	
13：45～14：35 一般演題Ⅱ （6～10） 【土屋尚之】 【高橋裕樹】	
14：35～15：25 一般演題Ⅲ （11～15） 【波多野将】 【長谷川稔】	
15：25～16：15 一般演題Ⅳ （16～20） 【川口鎮司】 【神人正寿】	
16：15～17：05 一般演題Ⅴ （21～25） 【田中住明】 【浅野善英】	
17：05～17：10 クロージング・リマーク 【近藤啓文】	
17：15～ 懇親会	

I. オープニング・リマーク (9:30~9:35)

強皮症研究会議代表者 竹原和彦 (金沢大皮膚分子病態学)

II. ACR レポート (9:35~9:55)

座長 竹原和彦 (金沢大皮膚分子病態学)

松下貴史 (金沢大皮膚分子病態学)

III. ワークショップ 強皮症の新規治療について (I) (9:55~10:35)

座長: 山本俊幸 (福島県立医大皮膚科)

桑名正隆 (日本医大アレルギー膠原病内科)

○1. 全身性強皮症に対するトシリズマブの有効性と安全性: ランダム化プラセボ対照第Ⅲ相臨床試験 (focuSSced) 結果のフィードバック

嶋 良仁¹、渥美達也²、高橋裕樹³、石井智徳⁴、浅野善英⁵、川口鎮司⁶、桑名正隆⁷、山崎宜興⁸、安岡秀剛^{9、10}、石川 治¹¹、小寺雅也¹²、竹原和彦¹³、田中良哉¹⁴、尹 浩信¹⁵、山下勝久¹⁶ (¹大阪大呼吸器・免疫アレルギー内科、²北海道大免疫・代謝内科学、³札幌医大免疫・リウマチ内科、⁴東北大血液免疫病学、⁵東京大皮膚科、⁶東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター、⁷日本医大アレルギー膠原病内科、⁸聖マリアンナ医大リウマチ・膠原病・アレルギー内科、⁹慶應義塾大リウマチ・膠原病内科、¹⁰藤田医科大リウマチ・膠原病内科、¹¹群馬大皮膚科、¹²地域医療機能推進機構中京病院皮膚科、¹³金沢大皮膚分子病態学、¹⁴産業医大医学部第一内科学講座、¹⁵熊本大皮膚病態治療再建学、¹⁶中外製薬株式会社)

全身性強皮症に対するトシリズマブの試験の結果を報告する。主要評価項目スキンスコア 48 週時の変化量はトシリズマブ (TCZ) 群でプラセボ群に対し改善傾向あるものの有意差に至らなかった ($p=0.098$)。副次的評価項目の努力肺活量 (ppFVC) 48 週時変化量の両群間差は 4.2% (95%CI: 2.0, 6.4) あり TCZ 群で ppFVC の低下抑制がみられた。新たな安全性の懸念はみられなかった。

○2. 全身性強皮症の皮膚硬化モデルマウスにおける抗 CTGF 抗体の効果の検討
牧野雄成¹、Maria Trojanowska²、尹 浩信¹ (¹熊本大皮膚病態治療再建学、²Arthritis Center, Boston University School of Medicine, Boston, USA)

Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2)は、その発現亢進が様々な臓器の線維化に関与する細胞外マトリックスとして知られている。すでに完全ヒト型抗 CTGF モノクローナル抗体 (FG-3019) は特発性肺線維症などに対して臨床試験が行われている。今回、抗 CTGF 抗体の全身性強皮症に対する抗線維化作用について検討を行うため、アンギオテンシン II 誘導皮膚硬化マウスモデルにおける抗 CTGF 抗体の有用性を検討した。

○3. ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスの線維化、炎症、血管病変に AdipoRon が及ぼす影響の検討

山下尚志¹、Katja Lakota^{2, 3}、谷口隆志¹、吉崎 歩¹、佐藤伸一¹、Wen Hong³、Xingchun Zhou³、Snezna Sodini-Semrl³、Feng Fang³、浅野善英¹、John Varga³

(¹東京大皮膚科、²Department of Rheumatology, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia、³Northwestern Scleroderma Program, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA)

AdipoRon はアディポネクチン受容体 (AdipoR1, AdipoR2) に agonist として作用する低分子化合物である。強皮症患者では血清中アディポネクチン濃度とスキンスコアが逆相関することから、アディポネクチンは強皮症の病態に対して抑制的に働いている可能性が示唆されている。本研究では、ブレオマイシン誘発強皮症モデルを用いて、AdipoRon が強皮症類似病態の線維化・炎症・血管病変に及ぼす影響について検討した。

○4. ブレオマイシン誘導皮膚硬化モデルマウスにおける CCR2 阻害剤の抗線維化効果の検討

石川真郷、山本俊幸 (福島県立医大皮膚科)

ブレオマイシン誘導皮膚硬化モデルマウスを用いて、CCR2 (C-C chemokine receptor type 2) 阻害薬の抗線維化効果を検討した。マウス背部に週 3 日 4 週間ブレオマイシン (125 μ g/ml) 100 μ l 皮内注を行い、6 時間後に CCR2 阻害薬 (RS-504393) を皮内注した。組織学的および定量的に検討した結果、皮膚・肺いずれにおいても有意な抗線維化効果を示した。

IV. ワークショップ 強皮症の新規治療について (II) (10:35~11:15)

座長：石川 治 (群馬大皮膚科)

遠藤平仁 (寿泉堂総合病院リウマチ膠原病内科)

○5. Anti-CX3CL1 monoclonal antibody therapy attenuates skin fibrosis via inhibiting the phosphorylation of Smad3 in skin fibroblasts

Vu Huy Luong¹, Takenao Chino¹, Noritaka Oyama¹, Takashi Matsushita², Takashi Obara³, Yoshikazu Kuboi⁴, Naoto Ishii⁴, Akihito Machinaga⁴, Hideaki Ogasawara⁴, Wataru Ikeda⁴, Toshio Imai⁴, Minoru Hasegawa¹ (¹Department of Dermatology, Fukui University, ²Department of Dermatology, Kanazawa University, ³Eisai Co., Ltd., ⁴KAN Research Institute, Inc.)

We investigated the anti-sclerotic effect of CX3CL1-CX3CR1 pathway blockade in consideration of novel drug discovery for systemic sclerosis. Anti-CX3CL1 monoclonal antibody (mAb) suppressed the TGF- β -induced overexpression of collagen and fibronectin, preceded by significant inhibition of Smad3 phosphorylation, in cultured human skin fibroblasts. In addition, administration of anti-CX3CL1 mAb markedly suppressed Smad3 phosphorylation of fibroblasts, resulted in modest skin fibrosis in bleomycin-induced scleroderma model. Combining with our previous observation demonstrating protective properties of CX3CL1 blockade in bleomycin-induced microvascular damage, anti-CX3CL1 mAb therapy can be a possible proposal concerning future clinical trial of human systemic sclerosis.

○6. B細胞とマクロファージの相互作用が強皮症の病態に及ぼす影響に関する検討

沼尻宏子、吉崎 歩、久住 藍、江畑 慧、深澤毅倫、浅野善英、佐藤伸一 (東京大皮膚科)

強皮症の病態においてB細胞は重要な役割を果たしている。近年、B細胞除去療法の強皮症に対する有用性が多数報告されており、強皮症におけるB細胞の重要性は臨床的にも裏付けられつつある。しかしながら、B細胞が強皮症の病態に及ぼす役割に関しては未だ不明な点が多い。今回我々はブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスに対してB細胞除去を行い、マクロファージとB細胞の相互作用が病態形成に重要であることを示唆する結果を得た。

○7. 制御性 T 細胞・Th17 細胞バランスの制御による強皮症の線維化治療

関口明子¹、茂木精一郎¹、藤原千紗子¹、下川周子²、久枝 一³、石川 治¹

(¹群馬大皮膚科、²群馬大国際寄生虫病学、³国立感染症研究所寄生動物部)

強皮症の病態において、制御性 T 細胞の機能異常と Th17 細胞の活性化が知られている。消化管寄生虫感染によって制御性 T 細胞が活性化することが知られており、皮膚硬化に対する影響について検討した。寄生虫感染によってブレオマイシン誘導皮膚線維化が抑制され、リンパ節での制御性 T 細胞の増加と Th17 細胞の減少がみられた。制御性 T 細胞の活性化による Th17 細胞の抑制が皮膚線維化の抑制に寄与する可能性が示唆された。

○8. 間質性肺炎モデルマウスにおける新規化合物 HPH-15 の作用機序の検討

近藤裕也¹、清水 優¹、瀬川誠司¹、後藤大輔^{1, 2}、松本 功¹、大塚雅巳³、住田孝之¹ (¹筑波大医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー)、²筑波大附属病院茨城県地域臨床教育センター、³熊本大大学院生命科学研究部)

現在までに我々は、TGF- β シグナル阻害作用を有する新規化合物 HPH-15 の経口投与によるブレオマイシン誘導間質性肺炎モデルに対する有効性を報告してきた。HPH-15 の投与による肺線維化の抑制およびコラーゲン発現量の低下が確認されたが、その詳細な作用機序は不明である。本研究では、ブレオマイシン誘導間質性肺炎モデルに対する HPH-15 の作用機序について免疫学的観点から検討した。

V. ワークショップ 強皮症の新規治療について (III) (11:15~11:55)

座長：藤本 学 (筑波大皮膚科)

嶋 良仁 (大阪大呼吸器・免疫アレルギー内科)

9. Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) リガンドの投与はブレオマイシン肺線維症モデルを改善させる

武井裕史^{1, 2}、安岡秀剛^{1, 3}、吉本桂子^{1, 4}、竹内 勤¹ (¹慶應義塾大リウマチ・膠原病内科、²川崎市立川崎病院リウマチ膠原病・痛風センター、³藤田医科大リウマチ・膠原病内科、⁴慶應義塾大臨床研究推進センター)

環境ホルモンの受容体で自己免疫への関与が示唆される Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) をリガンドで刺激し、ブレオマイシン (Bleo) 誘導肺線維症モデルにおける影響を検討した。FICZ 群では対照群に比し Bleo 投与 1 週後、肺内の Treg

が増加した。さらに FICZ 群では線維化スコアや肺組織内コラーゲン量が改善し生存率も高値であった。AhR シグナルの病態への関与が示唆された。

○10. 上皮間葉転換を抑制する化合物 X の新規抗線維化薬としての可能性について

宇都宮慧¹、知野剛直¹、Vu Huy Luong¹、尾山徳孝¹、長谷川稔¹、丹羽眞一郎²、大塚雅巳³、尹 浩信⁴ (¹ 福井大皮膚科、² リンク・ジェノミクス株式会社、³ 熊本大大学院生体機能分子合成学、⁴ 熊本大皮膚病態治療再建学)

我々は、独自のスクリーニング法により、1200 種以上の化合物の中から、上皮間葉転換を強く抑制する薬剤をいくつか見出した。その中で、高い安全性が確認できた化合物 X の抗線維化作用を検討した。ヒト皮膚線維芽細胞において、化合物 X は TGF- β 刺激によるコラーゲンの過剰発現を有意に抑制した。また、同剤は濃度依存的にブレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスの真皮の線維化を抑制した。その作用機序を検討中である。

○11. 強皮症モデルマウスにおける脂肪由来幹細胞による線維化抑制効果についての検討

岡村 愛¹、小室明人¹、松下貴史²、竹原和彦² (¹ 金沢大形成外科、² 金沢大皮膚分子病態学)

脂肪由来幹細胞 (adipose-derived stem cells: ASCs) は、自己免疫抑制能、線維化抑制能を併せ持つ細胞であることが近年明らかとなってきた。強皮症モデルマウスに ASCs を経静脈的に投与したところ、コントロール群と比較し皮膚における T 細胞浸潤、サイトカインの発現が減少するとともに、皮膚と肺の線維化が有意に抑制された。以上より、強皮症に対する ASCs の有効性が示唆された。

○12. 線維化病態におけるエンドスタチンの作用機序の検討

渡邊友也^{1, 2}、山口由衣¹、西本哲也²、滝原 崇久²、Logan Mlakar²、Yunyun Su²、Roger Chambers²、and Carol Feghali-Bostwick² (¹ 横浜市立大皮膚科、² Division of Rheumatology & Immunology, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, USA)

XVIII 型コラーゲン由来のエンドスタチン C 末端ペプチド (E4) は TGF- β により刺激された線維芽細胞の細胞外マトリックス反応を抑制し、ブレオマイシン誘導線維化モデルマウスにおいて肺・皮膚の線維化を抑制することが知られている。

しかし、その具体的な作用機序については不明であった。今回我々は E4 がプラスミノゲン受容体である Enolase-1 と結合し、urokinase pathway を活性化することで抗線維化作用を発揮することを見出した。

VI. 研究班班長ご挨拶 (11:55~12:00)

尹 浩信 (熊本大皮膚病態治療再建学)

VII. 班研究およびAMED 研究の現状について (12:00~12:15)

尹 浩信 (熊本大皮膚病態治療再建学)

昼食 (12:15~12:55)

VIII. 一般演題 (I) (12:55~13:45)

座長：三森経世 (京都大免疫膠原病内科)

後藤大輔 (筑波大茨城県地域臨床教育センター)

○1. 皮膚線維芽細胞における IL-23 による I 型コラーゲン発現制御の機序について

中山若菜¹、神人正寿²、尹 浩信¹ (¹熊本大皮膚病態治療再建学、和歌山県立医大皮膚科)

インターロイキン (IL)-23 は IL-12 ファミリーに属する。IL-17、IL-17F、IL-22、TNF- α を含む炎症性サイトカインを産生分泌する Th17 細胞の生存と増殖に関わり、自己免疫疾患の発症の中心的な役割を担っていると考えられている。我々は皮膚繊維芽細胞における IL-23 による I 型コラーゲン発現制御の機序を検討した。

○2. 全身性強皮症における皮膚 resident memory T 細胞

吉岡華子、渡辺 玲、藤澤康弘、石塚洋典、中村貴之、沖山奈緒子、藤本 学 (筑波大皮膚科)

強皮症皮膚、健常皮膚中 T 細胞の量的質的相違を flow cytometry にて検討した

ところ、強皮症皮膚にはT細胞が少なく、特にCD4 resident memory T細胞 (T_{RM})の分画が減少していた。一方、強皮症血中T細胞と健常皮膚由来線維芽細胞を共培養すると、健常血中T細胞と同様に T_{RM} マーカーを発現することから、強皮症血中T細胞の T_{RM} への分化能は保たれていることが推察された。強皮症の皮膚環境により皮膚T細胞の構築が抑制される可能性が考えられた。

○3. 強皮症は免疫異常により細分化され病態が異なる

久保智史、田中良哉（産業医大医学部第一内科学講座）

強皮症の免疫異常と血管障害との関連を明らかにするため強皮症150名における網羅的免疫フェノタイプ解析を行った。結果として免疫フェノタイプの多様性が見られた。そして免疫フェノタイプの相違により強皮症患者を亜群化することにより、血管障害の進行や臓器障害の併発に関連するサブグループが存在することが明らかになり、そのサブグループが濾胞性T細胞を中心とした免疫フェノタイプを有することが示された。

○4. 病的線維化が生じる微小環境において線維芽細胞が制御性T細胞に及ぼす影響の検討

三枝良輔¹、浅野善英¹、谷口隆志¹、平林 恵¹、中村洸樹¹、三浦俊介¹、山下尚志¹、高橋岳浩¹、市村洋平¹、遠山哲夫¹、吉崎 歩¹、Maria Trojanowska²、佐藤伸一¹（¹東京大皮膚科、²Arthritis Center, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA）

我々はこれまでに各種細胞特異的 *Fli1* 欠失マウスを作製し、強皮症の病態解析を進めてきた。一方、*Fli1*^{-/-}マウスを用いてブレオマイシン誘発強皮症モデルを作製すると、線維化に関わる様々な病態が増強される。今回は後者のモデルを活用し、線維化が誘導される微小環境において、線維芽細胞が制御性T細胞の形質変化（可塑性）に及ぼす影響について検討した。一連のデータについて、ヒトで報告されているデータと比較しながら紹介する。

○5. 全身性强皮症におけるRegulatory B細胞とEffector B細胞の解析

松下貴史¹、濱口儒人¹、長谷川稔²、藤本 学³、竹原和彦¹（¹金沢大皮膚分子病態学、²福井大皮膚科、³筑波大皮膚科）

強皮症モデルマウスではIL-10産生Regulatory B細胞(Breg)が線維化を抑制し、反対にIL-6産生Effector B細胞(Beff)が線維化を促進することを昨年報告した。

強皮症患者における IL-10 産生 Breg と IL-6 産生 Beff を解析したところ、強皮症では健常人と比較して Breg が有意に低下し (1.4 ± 0.7 vs 2.0 ± 0.8 ; $p < 0.01$)、Beff が上昇していた (55.3 ± 12.1 vs 41.9 ± 10.6 ; $p < 0.001$)。以上より Breg・Beff バランスの異常が強皮症の病態に関与している可能性が示唆された。

IX. 一般演題 (II) (13:45~14:35)

座長：土屋尚之（筑波大分子遺伝疫学）

高橋裕樹（札幌医大免疫・リウマチ内科）

○6. ブレオマイシン誘発線維化モデルにおける CD22 と CD72 の役割の検討

趙 春燕、濱口儒人、松下貴史、竹原和彦（金沢大皮膚分子病態学）

B 細胞抑制分子である CD22 と CD72 について強皮症モデルマウスを用いて線維化における役割を検討した。野生型マウスに比べ CD22 欠損マウス、CD72 欠損マウス、CD22 と CD72 の両者を欠損したマウスでは炎症細胞浸潤が減弱し、皮膚と肺における線維化が有意に軽減していた。CD22 と CD72 は炎症細胞を制御することで線維化に対し促進的に働いている可能性があり、全身性強皮症における新規治療のターゲットになり得ると考えられた。

○7. 全身性強皮症における皮膚組織中の CXCL9, CXCL10 の発現

押川由佳、牧野貴充、牧野雄成、尹 浩信（熊本大皮膚病態治療再建学）

全身性強皮症では、様々なサイトカインが活性化し、自己免疫反応や皮膚線維化に関与している。また、ケモカインはリンパ球やマクロファージなど遊走を誘導し、局所の炎症や病態形成に重要な役割を持っている。今回我々はケモカインである、CXCL9 と CXCL10 に注目し、皮膚組織中での発現および線維化への関与について検討した。

○8. ANCA 関連血管炎および全身性強皮症における間質性肺疾患合併と *MUC5B* プロモーター多型との関連解析

土屋尚之¹、難波菜摘^{1, 2}、川崎 綾¹、佐田憲映³、平野史生^{4, 5}、松下貴史⁶、長谷川稔⁷、小林茂人⁸、山田秀裕⁹、古川 宏^{1, 10}、島田浩太^{10, 11}、橋本 篤¹⁰、松井利浩¹⁰、長坂憲治¹²、杉原毅彦¹³、鈴木亜衣香¹⁴、山縣邦弘¹⁵、住田孝之¹⁵、當間重人^{10, 17}、本間 栄¹⁴、尾崎承一⁹、橋本博史¹⁸、槇野博史¹⁹、有村義宏²⁰、

佐藤伸一²¹、竹原和彦⁶、針谷正祥²²

(¹筑波大医学医療系分子遺伝疫学研究室、²筑波大医学群医療科学類、³岡山大学大学院腎・免疫・内分泌代謝内科学、⁴東京医科歯科大膠原病・リウマチ内科、⁵東京医科歯科大生涯免疫難病学、⁶金沢大皮膚分子病態学、⁷福井大皮膚科、⁸順天堂越谷病院内科、⁹聖マリアンナ医科大リウマチ・膠原病・アレルギー内科、¹⁰国立病院機構相模原病院臨床研究センター、¹¹東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科、¹²青梅市立総合病院リウマチ膠原病科、¹³東京都健康長寿医療センター膠原病・リウマチ科、¹⁴東邦大呼吸器内科、¹⁵筑波大腎臓内科、¹⁶筑波大膠原病内科、¹⁷国立病院機構東京病院、¹⁸順天堂大医学部、¹⁹岡山大学病院、²⁰杏林大医学部腎臓・リウマチ膠原病内科、²¹東京大皮膚科、²²東京女子医大膠原病リウマチ内科)

間質性肺疾患(ILD)は膠原病の主要な合併症であり、予後規定因子である。われわれは最近、国際共同研究により、特発性肺線維症(IPF)の感受性に関連する *MUC5B* プロモーター領域の単一塩基多型(SNP) rs35705950 が関節リウマチ(RA)におけるILD合併の有無に関連することを報告した(Juge et al., N Engl J Med 2018)。本研究では、RA同様ILDが高頻度に認められるANCA関連血管炎(AAV)および全身性強皮症(SSc)において、ILD合併の有無とrs35705950の関連を検討した。AAVにおいては、RA同様、ILD陽性群において健常対照群と比較してTアレル頻度の有意な増加が検出された($P=0.007$ 、オッズ比[OR]=4.00)。この関連はILD陰性AAV群を対照とした場合も認められ($P=0.022$ 、OR=11.7)、MPO-ANCA陽性群のみの解析でも認められた(ILD陽性MPO-AAV vs ILD陰性MPO-AAV $P=0.039$ 、OR=9.19)。一方、SScでは関連が認められなかった。以上により、膠原病合併ILD関連遺伝子は疾患により異質性があり、ILDの病型による違いの可能性が示唆された。

○9. 全身性強皮症(SSc)患者におけるCD300H遺伝子多型の検討

栃本明子、川本 学、高木香恵、樋口智昭、市村裕輝、川口鎮司(東京女子医大膠原病リウマチ内科)

SScは、血管内皮障害、組織線維化をきたす疾患である。CD300HはCD300 familyの一つで、CD16陽性単球と骨髄球系樹状細胞に発現し、サイトカインやケモカインの産生を誘導する。今回我々は日本人におけるSScとCD300H遺伝子との関連性について検討した。SSc 329例、SLE 373例、健常者 766例を対象に *CD300H* rs905709の遺伝子型を検討した。rs905709 Aアレル頻度はSSc群で52.1%、SLE群で45.2%、健常対照群で40.7%であり、SSc群では有意に高かった。($P=7.32e-7$, $P=0.01$)

○10. 強皮症における日本人特異的疾患感受性 HLA 領域の同定

寺尾知可史^{1、2、3、4}、小寺雅也⁵、斎藤和義^{6、7}、川口鎮司⁸、赤星光輝⁹、長谷川稔¹⁰、浅野善英¹¹、茂木精一郎¹²、松下貴史¹³、牧野貴充¹⁴、中野和久⁶、高木香恵⁸、平田 潤^{15、16、17}、関口明子¹²、岡 晃¹⁸、伊藤有美⁵、田中義人⁵、菅田実穂⁵、吉藤 元⁴、白井悠一郎¹⁹、西田絵美²⁰、森田明理²⁰、堀田哲也²¹、渥美達也²¹、吉崎 歩¹¹、小泉 遼¹⁰、宇都宮慧¹⁰、藤本 学²²、牧野雄成¹⁴、近藤裕也²³、住田孝之²³、嶋 良仁^{24、25}、熊ノ郷淳²⁴、山本俊幸²⁶、鈴木知佐子²⁷、山本元久²⁷、高橋裕樹²⁷、後藤大輔²³、遠藤平仁²⁸、神人正寿^{14、29}、石川 治¹²、鳥井 剛³⁰、鮎澤菜穂³¹、柳田英寿³¹、尹 浩信¹⁴、佐藤伸一¹¹、竹原和彦¹³、新納宏昭³²、田中良哉⁶、桑名正隆^{19、33}、松田文彦³⁴、Yannick Allanore³⁵、岡田随象^{1、15、36}、松尾恵太郎³⁷、大村浩一郎⁴、三森経世⁴（¹ 理化学研究所生命医科学研究センター統計解析研究チーム、² 静岡県立総合病院臨床研究部免疫研究部、³ 静岡県立大薬学部ゲノム病態解析講座、⁴ 京都大大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学分野、⁵ 地域医療機能推進機構中京病院皮膚科、⁶ 産業医大第一内科学講座、⁷ 戸畑総合病院膠原病リウマチセンター、⁸ 東京女子医大膠原病リウマチ内科、⁹ 九州大病態修復内科学、¹⁰ 福井大皮膚科、¹¹ 東京大皮膚科、¹² 群馬大皮膚科、¹³ 金沢大皮膚分子病態学、¹⁴ 熊本大皮膚病態治療再建学、¹⁵ 大阪大大学院医学系研究科遺伝統計学、¹⁶ 帝人ファーマ創薬研究所、¹⁷ 東京医科歯科大疾患バイオリソースセンター、¹⁸ 東海大総合医学研究所、¹⁹ 日本医大アレルギー膠原病内科、²⁰ 名古屋市立大感覚器・形成医学講座加齢・環境皮膚科学分野、²¹ 北海道大免疫・代謝内科学、²² 筑波大皮膚科、²³ 筑波大内科、²⁴ 大阪大呼吸器・免疫アレルギー内科、²⁵ 大阪大血管作動温熱治療学、²⁶ 福島県立医大皮膚科、²⁷ 札幌医大免疫・リウマチ内科、²⁸ 東邦大医療センター大森病院膠原病科、²⁹ 和歌山県立医大皮膚科、³⁰ 鳥井医院、³¹ 宇多野病院リウマチ・膠原病内科、³² 九州大医学教育学講座、³³ 慶應義塾大リウマチ内科、³⁴ 京都大医学研究科附属ゲノム医学センター、³⁵ Cochin Hospital、³⁶ 大阪大免疫学フロンティア研究センター免疫統計学、³⁷ 愛知県がんセンター研究所がん予防研究分野）

我々は 941 人の日本人強皮症患者と 2096 人の健常人を対象にゲノムスキャンを行い、HLA 領域の SNP, アレルおよびアミノ酸の推定を行った。その結果、HLA-DP 領域の関連、次いで HLA-DRB1 領域の関連が強く示された。病型及び抗体の有無による強皮症サブクラスとの関連解析の結果、強皮症と HLA-DPB1 の関連は SCL70 抗体陽性群の影響で説明可能であった。DPB1 および DRB1 の関連をもたらすアレルはアジア人特有のものであり、強皮症感受性 HLA 領域の人種差を説明可能であった。

X. 一般演題 (III) (14:35~15:25)

座長：長谷川稔（福井大皮膚科）

波多野将（東京大重症心不全治療開発講座）

○11. 全身性強皮症におけるインターフェロン制御因子（IRF）8 の関与

乙竹 泰、山口由衣、鈴木麻生、秋田亜紗美、渡邊友也、金岡美和、池田信昭、相原道子（横浜市立大皮膚科）

GWAS 解析に基づく全身性強皮症（SSc）の疾患関連遺伝子の一つとして IRF8 が報告されている。また、IRF8 は単球やマクロファージの分化・機能制御において重要な役割を果たす転写因子である。前回、我々はびまん性皮膚硬化型 SSc 患者の末梢血単球において IRF8 発現が有意に低下したことを報告した。今回、我々は IRF8 ノックダウン単球由来マクロファージにおいて M2 優位な分化が誘導され、細胞外基質や線維化促進因子の発現が上昇したことを報告する。

12. 強皮症 (SSc) 患者の末梢血免疫担当細胞における ATM 活性低下と臨床像との関連

坂田康明¹、安岡秀剛^{1, 2}、竹内 勤¹（¹慶應義塾大リウマチ・膠原病内科、²藤田医大リウマチ・膠原病内科）

DNA 損傷や酸化ストレス応答を介し病態への寄与が示唆される Ataxia-Telangiectasia Mutated (ATM) の活性化状態につき血球細胞でフローサイトメトリーを用い検討した。対象は SSc24 例、健常人 12 例。SSc では単球、好中球、T 細胞で ATM 活性が低下し、特に単球での活性低下は間質性肺炎 (ILD) と関連した。SSc では単球の ATM 活性低下が ILD の病態に関わるかもしれない。

○13. 全身性硬化症に合併する境界型肺高血圧の検討

田中住明、松枝 佑、山岡邦宏（北里大膠原病・感染内科）

当院の CTD 患者において心エコーで肺高血圧症が疑われた患者のうち、右心カテで境界型肺高血圧であった 12 人を後ろ向きにコホートをした。10 人は SSc (6:1cSSc, 4:dcSSc) で、9 人は BPS を内服していた。CTD 発症年齢の中央値は 42 歳 [IQR:27, 64]、境界型肺高血圧診断時は 65 歳 [48, 75]であった。観察期間は最長 14 年で特異的 PAH 治療薬は投与されなかった。全例生存しており心エコーの結果、再び右心カテを施行されたのは 1 人であったが肺高血圧症ではなかった。

○14. 全身性強皮症患者における心臓病変重症度分類の有用性の検討

Munkhtuul Purevsuren¹、波多野将²、牧 尚孝¹、吉崎 歩³、浅野善英³、佐藤伸一³、小室一成¹ (¹東京大循環器内科、²東京大重症心不全治療開発講座、³東京大皮膚科)

全身性強皮症(SSc)の最新ガイドラインにおいて、心臓病変重症度分類についてはNYHA分類を基本として心エコー及び心電図所見を加味したものとなっているが、これが予後予測に有用であるかは定かではない。そこで我々は、当院におけるSSc患者391名について後ろ向きに検討したところ、初回評価時の重症度が高い方がその後の心血管イベント発生率が有意に高かった。よって、心臓病変重症度分類は予後予測の指標として妥当であると考えられた。

15. 全身性強皮症症例(SSc)の症例レジストリ/試料レポジトリ構築と末梢血トランスクリプトーム解析で見えてきた運動誘発肺高血圧症(PAH)で動く遺伝子

小山芳伸¹、福家聡一郎²、妹尾明美³、佐藤慶治⁴、樋口俊恵¹ (¹岡山赤十字病院膠原病リウマチ内科、²岡山赤十字病院循環器内科、³岡山赤十字病院皮膚科、⁴DNAチップ研究所)

SScではPAH併発時すでに肺血管床の過半数が傷害されているが、PAH発症前のメカニズムは未だ不明である。そこでPAH未発症で、レイノー症状/皮膚硬化/SSc特異抗体陽性のいずれかを有する症例レジストリ/試料レポジトリを構築、運動負荷心エコーなどで経過を追っている。このうち88例について末梢血遺伝子解析を行ったところ、運動誘発PAH症例ではTMEM176A/B遺伝子が特に亢進していることが判明した。

XI. 一般演題 (IV) (15:25~16:15)

座長：川口鎮司（東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター）

神人正寿（和歌山県立医大皮膚科）

○16. 強皮症における症候性皮下石灰沈着の臨床特徴

白井悠一郎、桑名正隆（日本医大アレルギー膠原病内科）

単施設後ろ向きコホートを用いて強皮症(SSc)における症候性皮下石灰沈着の頻度、臨床特徴、リスク因子を検討した。157例のうち石灰沈着は15例(10%)であった。限局皮膚硬化型・びまん皮膚硬化型(dcSSc)両者にみられ、dcSScで

より広範囲かつサイズが大きかった。非石灰沈着対照群 30 例と比較したところ、石灰沈着は手指潰瘍や Ca 拮抗薬非使用と関連したことから、末梢循環障害との関連が示唆された。

○17. 全身性強皮症患者における傍脊椎石灰化病変の合併について

藤原千紗子¹、茂木精一郎¹、関口明子¹、米本由木夫²、三枝徳栄²、筑田博隆²、石川 治¹ (¹群馬大皮膚科、²群馬大整形外科)

強皮症患者 159 人における傍脊椎石灰化の有無について CT を用いて検索した。17% (27/159) で傍脊椎石灰化がみられた。頸椎部が最も多く (77.8%)、脊髄圧迫は 4.4% (7/159) にみられた。痺れや運動障害などの症状が出現した場合は考慮すべき合併症と考えられた。また、傍脊椎石灰化を合併した強皮症患者は男性が多く、手指潰瘍と手指末節骨短縮が有意に多いという特徴がみられ、石灰化の発症に血管障害が関連している可能性が示唆された。

○18. 当科における全身性強皮症患者の骨格筋量の検討

鈴木知佐子、山本元久、高橋裕樹 (札幌医大免疫・リウマチ内科)

近年、サルコペニアと QOL 低下や死亡リスクとの関連が問題視されているが、全身性強皮症 (SSc) における検討はまだ少ない。今回、DXA 法を用いて骨格筋量を測定した SSc 34 例を対象に病型、臓器障害などとの関連について後ろ向きに解析した。骨格筋量減少者は 17 例 (50%) で、diffuse 型が 3 例、消化管病変を 12 例に認めたが (GERD 9 例、偽性腸閉塞 2 例、蛋白漏出性胃腸症 1 例)、Body Mass Index (BMI) 18.5 未満の低体重者は 4 例のみであった。

○19. 全身性強皮症患者に伴う限局性強皮症様皮疹に関する検討

三枝良輔、浅野善英、山下尚志、高橋岳浩、中村洸樹、三浦俊介、市村洋平、遠山哲夫、谷口隆志、住田隼一、玉城善史郎、宮寄美幾、吉崎 歩、佐藤伸一 (東京大皮膚科)

SSc 患者の一部には左右対称性に分布する限局性強皮症 (LSc) 様皮疹がみられる。当科通院中の LSc 様皮疹を伴う SSc 患者について解析したところ、9 例全例が抗セントロメア抗体陽性であった。また、LSc 様皮疹を伴う SSc 患者では表皮細胞において IL-1 α の発現が亢進し、さらに LSc 様皮疹部では肥満細胞の浸潤が顕著であった。以上のヒト検体で得られた知見と過去に得られた動物実験の知見をもとに、LSc 様皮疹の発症機序について考察した。

○20. 全身性強皮症患者における過活動膀胱の合併について

井上裕太¹、茂木精一郎¹、関口明子¹、藤原千紗子¹、中山紘史²、関根芳岳²、鈴木和浩²、石川 治¹ (¹群馬大皮膚科、²群馬大泌尿器科)

全身性強皮症患者 104 人における過活動膀胱の有無について過活動膀胱症状スコアを用いて検索した。27.9% (29/104) で過活動膀胱の合併がみられた。本邦における 70 歳台の過活動膀胱の罹患率は約 10% との報告があり、強皮症患者では過活動膀胱を生じやすい可能性が示唆された。また、過活動膀胱を合併した強皮症患者は罹患歴が長く、抗セントロメア抗体陽性率が高く、間質性肺炎が少ないという特徴がみられた。

XII. 一般演題 (V) (16:15~17:05)

座長：田中住明 (北里大膠原病・感染内科)

浅野善英 (東京大皮膚科)

○21. 悪性腫瘍を合併した抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性全身性強皮症～悪性腫瘍組織検体における RNA ポリメラーゼの発現に関する検討～

田中義人、坂東章子、市来尚久、久田智子、菅田実穂、伊藤有美、小寺雅也 (地域医療機能推進機構中京病院皮膚科)

抗 RNAP III 抗体陽性 SSc は悪性腫瘍を高率に合併するため、SSc の病態と悪性腫瘍との関係が示唆されている。今回、悪性腫瘍を合併した抗 RNAP III 抗体陽性 SSc において、その悪性腫瘍組織検体を anti-POLR3A antibody (Atlas antibodies, Sweden) を用いて免疫染色し、悪性腫瘍が実際に RNAP を発現しているかどうか病理組織学的に検討した。

22. 簡易嚥下評価票を用いた全身性強皮症における嚥下障害に関する研究

長縄達明¹、吉田俊治¹、桑原亜矢子²、渡邊奈津子¹、鈴木雅司¹、梅田 愛¹、芦原このみ¹、胡桃沢芽久美¹、平野大介¹、稲本陽子³、橋本貴子¹、西野 譲¹、深谷修作¹、柴田斉子⁴、才藤栄一⁴、安岡秀剛¹ (¹藤田医科大医学部リウマチ・膠原病内科、²藤田医科大学病院リハビリテーション部、³藤田医科大保健衛生学部リハビリテーション学科、⁴藤田医科大医学部リハビリテーション医学 I 講座)

全身性強皮症 (SSc) の嚥下障害の実態を検討する。2016 年 11・12 月に受診した患者から無作為に抽出した SSc 10 例、多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) 14 例を対

象に簡易嚥下評価票を用いて嚥下機能低下の特徴を検討した。嚥下困難感の頻度に差はなかったが、口腔咽頭期の障害である錠剤の嚥下困難感はSScで多い傾向を認めた。SScでは食道機能障害だけでなく、口腔咽頭期の障害も存在する可能性が示唆された。

○23. 末梢循環障害を示す全身性強皮症への人工炭酸泉療法の使用経験

池田高治、神人正寿（和歌山県立医大皮膚科）

人工炭酸泉浴は、単純な温浴より健常人や末梢動脈疾患などで有意に浸漬皮膚血流量を増加させ、その長期間の適用は全層皮膚欠損を作成したラットの創傷治癒を促進し、下肢虚血させたマウスの血管新生を促進すると報告されている。しかし末梢循環障害を示す膠原病患者に長期間適用し有用性を示した報告は乏しい。当施設での末梢循環障害や皮膚潰瘍を示す全身性強皮症患者の補助的治療としての人工炭酸泉浴の使用経験を報告する。

○24. 全身性強皮症の健康関連 QOL EQ-5D-5L の 1 年経過

表井直樹¹、能登真一²、染矢富士子³、松下貴史⁴、濱口儒人⁴、竹原和彦⁴

（¹金沢大附属病院リハビリ、²新潟医療福祉大医療技術学部、³金沢大リハビリ科、⁴金沢大皮膚分子病態学）

昨年報告した健康関連 QOL 評価の EQ-5D-5L の 1 年経過を報告する。対象は、昨年調査した強皮症 109 例中、1 年後再評価可能であった 73 例と死亡 6 例の 79 例とした。EQ-5D-5L および HAQ と臨床所見の関連性、さらに QOL の変化と初年度の臨床所見との関連性について検討した。結果、EQ-5D-5L は%DLco、HAQ は%VC との関連性が示されたが、1 年後の HAQ や EQ-5D の改善につながる所見はみつからなかった。

○25. 当科で経験した好酸球性筋膜炎 11 例のまとめ

中尾将治、松下貴史、濱口儒人、竹原和彦（金沢大皮膚分子病態学）

2002 年から 2016 年に当科を受診した好酸球性筋膜炎患者 11 例の臨床的特徴を検討した。11 例中 4 例で末梢血好酸球増多、1 例で血沈亢進、2 例で高 γ グロブリン血症、1 例でアルドラーゼ上昇を認めた。体幹に及ぶ皮膚硬化は 5 例、Morphea 合併は 4 例。無治療で軽快した 1 例を除き中等量のステロイド内服で加療し、発症から診断に 12 年を要した 1 例のみ効果に乏しく CyA150mg/日内服を追加して改善した。

XIII. クロージング・リマーク (17:05~17:10)

近藤啓文（北里研究所メディカルセンター）

懇親会 17:15~

発表に関するご案内

発表はすべて PC を用いて行って頂きます。発表者は下記の注意事項をよく読んでスライドを作成して下さい。遵守して頂けない場合は動作保証出来ない場合がありますので、ご了承下さい。ご不明な点は金沢大学皮膚科強皮症研究会議事務局までお問い合わせ下さい。

- ・ 会場に用意する OS は Windows 8 と Mac OS 10.6 です。発表データの送付または持参時に使用される OS とそのバージョンをお知らせ下さい。
- ・ 文字フォントは OS に設定されている標準的なフォントをご使用下さい。
- ・ アプリケーションは Power Point のみです。会場には Win 版 2013, Mac 版 2011 を用意します。スライド作成に利用する Power Point のバージョンが異なる場合には、動作保証できません。あらかじめ、Win 版 2013 や Mac 版 2011 で開けるかどうかご確認下さい。
- ・ Power Point の「用紙設定」は「画面に合わせる」モードを選んで下さい。画面は横長のみとして下さい。
- ・ ファイルの大きさは 20 メガバイト以内でお願いします。重い画像を貼り付けた場合、次のスライドへの移行が遅くなるので、注意して下さい。
- ・ 文字化けを防ぐため、使用可能フォントを Power Point 備え付けのフォントのみに限定させて頂きます。
- ・ 発表の 60 分前までには受付で、受付用 PC (Win または Mac) にコピーして動作確認して下さい。
- ・ データは CD-R と USB メモリ両方でご持参下さい。(いずれか一方で読み込みに失敗した場合の予備です)。この際、Power Point のファイルに加えて、念のため、貼り付けた画像等も別ファイルで CD-R あるいは USB メモリに保存してご持参下さい。またあらかじめ、ウイルスチェックを実施して下さい。フロッピーディスクや MO など他のデバイスは受け付けていませんので、ご注意下さい。
- ・ 過度のアニメーションや動画の使用はお控え下さい。音声はご使用になれません。
- ・ 発表後のデータは、責任を持って消去します。
- ・ PC の調子により、発表順が入れ替わることがありますのでご承知おき下さい。