

厚生労働省「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・  
診療ガイドライン作成事業」研究班2015年度班会議・  
厚生労働省「強皮症の病態解明および革新的医薬品開発の研究」  
研究班2015年度班会議・  
第19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28年1月16日(土) 午前9時30分～午後6時25分

場 所：大正製薬㈱ 本社2号館1F

東京都豊島区高田3-25-1

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

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科学

Tel：076-265-2343

Fax：076-234-4270

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

参加費：3,000円

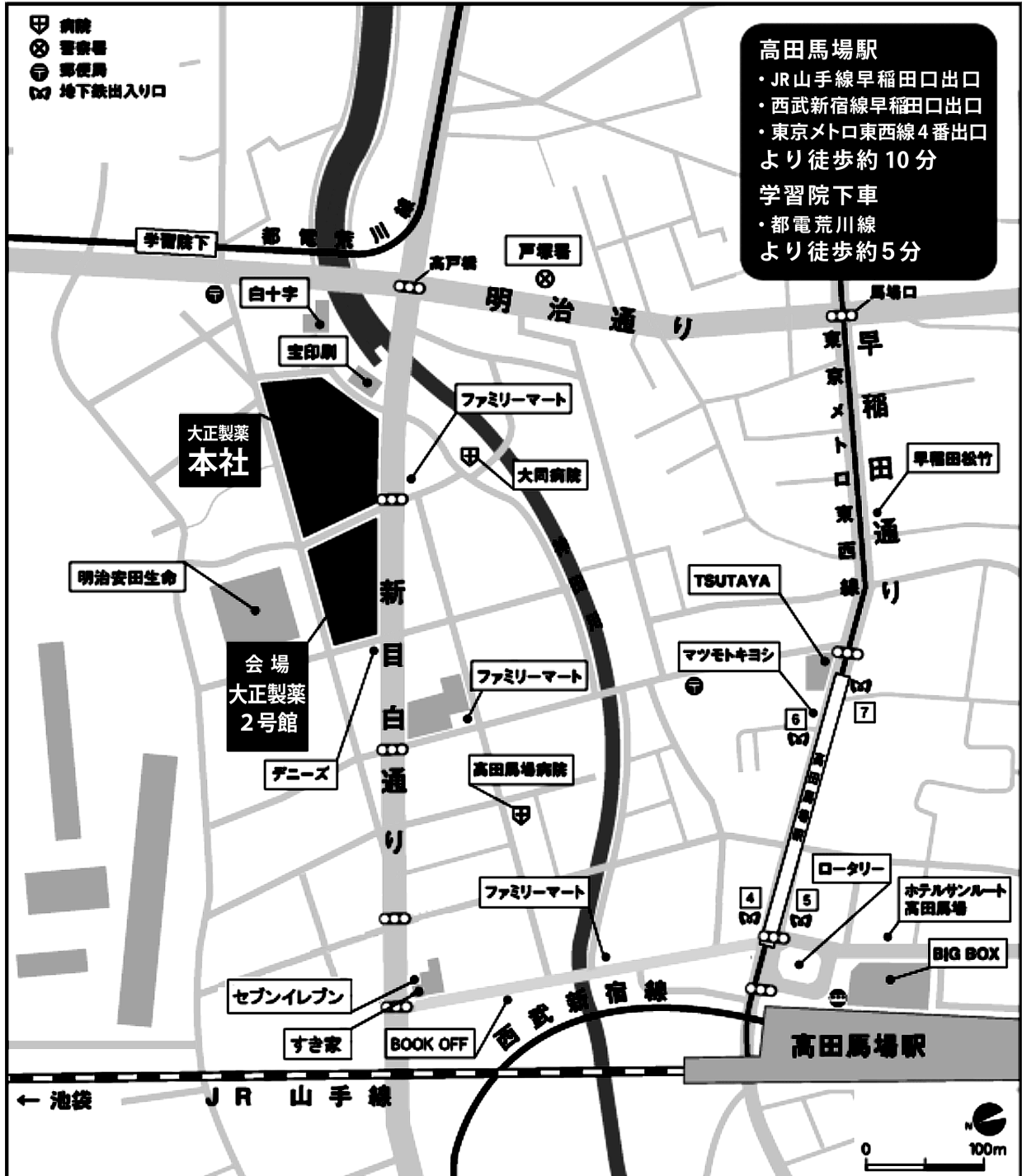
昼食の弁当代：1,000円

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。

# ACCESS MAP



大正製薬(株)本社 2号館  
東京都豊島区高田3-25-1

厚生労働省「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・  
 診療ガイドライン作成事業」研究班2015年度班会議・  
 厚生労働省「強皮症の病態解明および革新的医薬品開発の研究」研究班2015年度班会議・  
 第19回強皮症研究会議 (SSc, Scleroderma Study Conference) 合同会議

上原記念ホール (1F)	101号室 (1F)
	9:00~9:30 厚生労働科研打合せ会 (研究代表者・分担研究者)
9:30~9:35 オープニング・リマーク 尹 浩信	
9:35~9:40 厚生労働省健康局疾病対策課・課長御挨拶	
9:40~9:50 ACRレポート 川口鎮司 【尹 浩信】	
9:50~10:40 ワークショップⅠ (1~5) 【山本俊幸】 【長谷川稔】	
10:40~11:20 ワークショップⅡ (6~9) 【桑名正隆】 【森田明理】	
11:20~12:20 特別講演 Yannick, Allanore MD (Descartes大学Cochin病院) 【竹原和彦】	
12:20~13:20 昼 食	12:20~13:20 強皮症研究会議幹事会 (世話人)
13:20~14:00 ワークショップⅢ (10~13) 【三森経世】 【神人正寿】	
14:00~14:50 一般演題Ⅰ (1~5) 【遠藤平仁】 【川口鎮司】	
14:50~15:30 一般演題Ⅱ (6~9) 【土屋尚之】 【田中住明】	
15:30~16:30 一般演題Ⅲ (10~15) 【後藤大輔】 【高橋裕樹】	
16:30~17:20 一般演題Ⅳ (16~20) 【大田明英】 【浅野善英】	
17:20~18:20 一般演題Ⅴ (21~26) 【小寺雅也】 【茂木精一郎】	
18:20~18:25 クロージング・リマーク 【近藤啓文】	
18:40~ 懇親会	

## **I. オープニング・リマーク (9:30~9:35)**

研究代表者 尹 浩信 (熊本大皮膚病態治療再建学)

## **II. 厚生労働省健康局疾病対策課・課長からの御挨拶 (9:35~9:40)**

## **III. ACR レポート (9:40~9:50)**

座長 尹 浩信 (熊本大皮膚病態治療再建学)

川口鎮司 (東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター)

## **IV. ワークショップ 強皮症の新規治療について (I) (9:50~10:40)**

座長：山本俊幸 (福島県立医大皮膚科)

長谷川稔 (福井大皮膚科)

### ○1. 強皮症に対する tocilizumab の使用経験

白井悠一郎<sup>1</sup>、竹内 勤<sup>2</sup>、桑名正隆<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>日本医科大アレルギー膠原病内科、<sup>2</sup>慶應義塾大リウマチ内科)

早期びまん皮膚硬化型強皮症 12 例と治療抵抗性間質性肺疾患を有する限局皮膚硬化型強皮症 2 例に tocilizumab を投与し、前向きに有効性・安全性を評価した。6 ヶ月後に MRSS は有意に改善し、肺機能も安定していた。平均 17 ± 13 ヶ月観察し、1 年継続率は 100%であった。Tocilizumab は強皮症患者で忍容性があり、線維化病変に有効な可能性がある。

### ○2. 強皮症に対する tocilizumab の使用経験

鈴木知佐子、清水悠以、山本元久、高橋裕樹 (札幌医科大消化器・免疫・リウマチ内科)

昨年の本会で、生物学的製剤を投与した関節リウマチ (RA) 合併強皮症 (SSc) 2 例について報告した。その後症例を追加し、4 例について検討を行った。全例女性で、抗 CCP 抗体陽性・間質性肺炎 (IP) 合併例であり、2 例はレイノー現象と疾患標識抗体より早期 SSc、もう 2 例は強指症と疾患標識抗体より lcSSc と診断

した。関節炎に対し4例中3例は tocilizumab を使用しており、残り1例は関節症状の改善が得られず tocilizumab から adalimumab への変更を要した。

### ○3. 血清中 IL-10 は全身性強皮症治療のバイオマーカーになるか

嶋 良仁<sup>1</sup>、桑名正隆<sup>2</sup>、川口鎮司<sup>3</sup>、熊ノ郷淳<sup>1</sup>（<sup>1</sup>大阪大呼吸器・免疫アレルギー内科、<sup>2</sup>日本医科大アレルギー膠原病内科、<sup>3</sup>東京女子医科大リウマチ科膠原病リウマチ痛風センター）

全身性強皮症（SSc）に対する tocilizumab（TCZ）の効果探索の目的で3施設においてSSc患者にTCZ投与を行ったが、TCZ投与経過中の血清中サイトカイン、ケモカインを網羅的に解析した。スキンスコア変動の大きかった症例では一時的に interleukin（IL）-6が増加し、スキンスコアに従ってIL-10の低下が観察された。スキンスコアの変動量とIL-10の低下量との間の関連が疑われた。

### 4. 全身性強皮症関連間質性肺疾患（SSc-ILD）に対するシクロホスファミド間歇大量静注療法の画像所見を中心とした効果検討

吉田佳弘<sup>1</sup>、秋山雄次<sup>1,2</sup>、佐藤浩二郎<sup>1</sup>、船久保ゆう<sup>1</sup>、酒井文和<sup>3</sup>、三村俊英<sup>1</sup>

（<sup>1</sup>埼玉医大リウマチ膠原病科、<sup>2</sup>小川赤十字病院リウマチ科、<sup>3</sup>埼玉医大国際医療センター画像診断科）

2006年から当科でIVCYを施行した進行性のSSc-ILD症例で、1年後のCT所見を確認しえた14症例について検討した。IVCYは1回500mgを基本とし、1ヶ月ごとに6回投与した。CT所見はf-NSIP：10例、UIP+f-NSIP：4例であった。施行から1年間の画像変化で進行は3例のみで、改善もしくは維持が11例であった。進行性SSc-ILDに対してIVCYの一定の効果が確認された。

### ○5. 全身性強皮症に合併した進行性間質性肺炎に対するシクロホスファミド大量静注療法の有効性の検討

鶴見由季、小寺雅也、河村実穂、田中義人、稲坂 優、伊藤有美（地域医療機能推進機構中京病院皮膚科）

全身性強皮症患者に合併した活動性の間質性肺炎に対してシクロホスファミド大量静注療法（IVCY）療法500mg/m<sup>2</sup>を8例に施行し、呼吸機能、KL-6の経過を追った。全例抗Topo-1抗体陽性であり、8例中6例を有効と判定、IVCY施行後12か月では、KL-6が有意に改善した。IVCY施行後24か月の時点では有効例中にもKL-6、%VC悪化例がみられるため、追加治療の検討が必要と考えられた。

## V. ワークショップ 強皮症の新規治療について (II) (10:40~11:20)

座長：桑名正隆（日本医大アレルギー膠原病内科）

森田明理（名古屋市立大皮膚科）

○6. 当科における皮膚潰瘍・壊疽に対して血管内治療を施行した全身性強皮症患者のまとめ

梶原一亨、牧野貴充、神人正寿、尹 浩信（熊本大皮膚病態治療再建学）

血管内治療は一般的に閉塞性動脈硬化症に対する普及しつつある一方で、全身性強皮症患者の血管病変に対する評価は、未だ未確立である。今回、我々は保存的治療に抵抗する皮膚潰瘍・壊疽に対して血管内治療を施行した全身性強皮症患者に関して、背景・治療成績・予後に関して文献的考察を含めて報告する。

○7. 全身性強皮症に伴うレイノー現象に対する A 型ボツリヌス毒素局所注射療法の効果・安全性について

茂木精一郎<sup>1</sup>、山田和哉<sup>1</sup>、土岐清香<sup>1</sup>、中村哲也<sup>2</sup>、石川 治<sup>1</sup>（<sup>1</sup>群馬大皮膚科、<sup>2</sup>群馬大臨床試験部）

10 人のレイノー現象をもつ強皮症患者に対して A 型ボツリヌス毒素局所注射療法の効果と安全性について検討した。レイノー症状の重症度と痛みは、投与 4 週間後で有意に低下した。冷水負荷後の皮膚温度の回復度は、投与 4 週間後で有意に上昇した。指尖部潰瘍（5 例）は 12 週間後までに全て上皮化した。筋力低下などの副作用はみられなかった。本邦においてもレイノー現象に対するボツリヌス毒素の高い有効性・安全性が示唆された。

○8. A novel small compound that antagonizes TGF- $\beta$ /Smad signaling ameliorates bleomycin-induced skin fibrosis

Vu Huy Luong<sup>1</sup>、知野剛直<sup>1</sup>、徳力 篤<sup>1</sup>、尾山徳孝<sup>1</sup>、長谷川稔<sup>1</sup>、藤田美歌子<sup>2</sup>、岡本良成<sup>3</sup>、大塚雅巳<sup>3</sup>、尹 浩信<sup>4</sup>（<sup>1</sup>福井大皮膚科、<sup>2</sup>熊本大創薬研究センター、<sup>3</sup>熊本大大学院生命科学部、<sup>4</sup>熊本大皮膚病態治療再建学）

The aim of the present study was to investigate the effect of HPH-15, a novel small compound that antagonizes TGF- $\beta$ /Smad signaling, in mouse model of systemic sclerosis. The oral administration of HPH-15 remarkably attenuated skin fibrosis and body weight loss in bleomycin-induced skin

fibrosis model. Since the results of this early preclinical study demonstrated several advantages of HPH-15, including oral bioavailability and a good safety profile, this drug could be a promising candidate for clinical trials in systemic sclerosis.

○9. Anti-CX3CL1 monoclonal antibody therapy for systemic sclerosis mouse models

Vu Huy Luong<sup>1</sup>、知野剛直<sup>1</sup>、徳力 篤<sup>1</sup>、尾山徳孝<sup>1</sup>、長谷川稔<sup>1</sup>、久保井良和<sup>2</sup>、小原 隆<sup>2</sup>、待永明仁<sup>3</sup>、小笠原秀晃<sup>3</sup>、池田わたる<sup>3</sup>、今井俊夫<sup>3</sup> (<sup>1</sup>福井大皮膚科、<sup>2</sup>エーザイ株式会社、<sup>3</sup>株式会社カン研究所)

We examined the therapeutic effects of anti-mouse CX3CL1 (fractalkine) monoclonal antibody (mAb) for two distinct skin fibrosis models in mice. For the first model, newborn mice received subcutaneous injections of transforming growth factor- $\beta$  followed by connective tissue growth factor injections. In the second model, C57BL/6J mice received daily intradermal injections of bleomycin. Studies on 2 mouse models have shown that the blockade of the CX3CL1/CX3CR1 pathway efficiently attenuates skin inflammation and subsequent fibrosis. Anti-CX3CL1 mAb therapy could be a novel approach in patients with systemic sclerosis.

**VI. 特別講演 “Current and upcoming targeted immunotherapies in SSc.”**  
(11 : 20 ~ 12 : 20)

座長 : 竹原和彦 (金沢大皮膚科)

演者 : Yannick Allanore, MD, PhD.

Professor of Rheumatology, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Rheumatology A department, Cochin Hospital, France.

**昼食 (12 : 20 ~ 13 : 20)**

## VII. ワークショップ 強皮症の新規治療について (III) (13:20~14:00)

座長：三森経世（京都大免疫膠原病内科）

神人正寿（熊本大皮膚病態治療再建学）

○10. ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスおよび血管内皮細胞特異的 *Fli1* 欠失マウスの病態に対して Glycyrrhizin が及ぼす影響

山下尚志<sup>1</sup>、浅野善英<sup>1</sup>、中村洗樹<sup>1</sup>、三浦俊介<sup>1</sup>、三枝良輔<sup>1</sup>、遠山哲夫<sup>1</sup>、市村洋平<sup>1</sup>、高橋岳浩<sup>1</sup>、谷口隆志<sup>1</sup>、Maria Trojanowska<sup>2</sup>、佐藤伸一<sup>1</sup>（<sup>1</sup>東京大皮膚科、<sup>2</sup>Arthritis Center、Boston University School of Medicine）

Glycyrrhizin は肝硬変等の慢性肝疾患の治療薬として、また甘草の主成分として古来用いられてきた。今回我々はブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスと強皮症における血管障害を模した血管内皮細胞特異的 *Fli1* 欠失マウスに Glycyrrhizin を投与することにより、皮膚における線維化の抑制や血管障害の改善を示唆する知見を得たので機序の解析も含めてここに報告する。

○11. 強皮症の硬化部位に対する UVA1 (340-400nm) 療法における波長特性の検討  
益田秀之、森田明理（名古屋市立大皮膚科）

紫外線療法のひとつである UVA1 療法は、強皮症の皮膚硬化に対する有用性が海外からを含め報告されている（UpToDate にも記載された）。UVA1 とは波長 340~400nm の紫外線であるが、皮膚硬化に対する効果の波長特異性は明らかにされていない。細胞培養系を用い、各種波長の照射が可能なモノクロメーターと UVA1-LED を用い、波長特性を検討し、将来の機器開発につなげるための基本技術開発を行った。

○12. 環状ホスファチジン酸誘導体 (2ccPA) の強皮症皮膚線維芽細胞に対する線維化抑制効果

樋口智昭<sup>1</sup>、川口鎮司<sup>1</sup>、益田郁子<sup>1</sup>、高木香恵<sup>1</sup>、栃本明子<sup>1</sup>、大田ゆう子<sup>1</sup>、市村裕輝<sup>1</sup>、岡田孝道<sup>2</sup>（<sup>1</sup>東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター、<sup>2</sup>SANSHO 株式会社）

環状ホスファチジン酸 (cPA) はヒト血液中に含まれる生理活性脂質の一種で、癌の浸潤、転移抑制、疼痛緩和、ヒアルロン酸産生促進など、生体に対する様々な作用を有する。cPA には、線維化を誘導するリゾファチジン酸 (LPA) に対する拮抗作用が期待されるため、我々は cPA が線維化抑制作用を有するのではないの



かと考え、cPA の誘導体である 2ccPA を用いて、強皮症皮膚線維芽細胞に対する効果を解析した。

○13. 培養ヒト皮膚線維芽細胞における低分子化合物 (KL267) による抗線維化作用の検討

牧野貴充<sup>1</sup>、神人正寿<sup>1</sup>、本多教稔<sup>1</sup>、牧野雄成<sup>1</sup>、梶原一亨<sup>1</sup>、大塚雅巳<sup>2</sup>、尹 浩信<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>熊本大皮膚病態治療再建学、<sup>2</sup>熊本大生命機能分子合成学)

全身性強皮症において皮膚の線維化は主要な病態の 1 つである。強皮症患者由来の培養皮膚線維芽細胞では、細胞外マトリックス蛋白が高発現しており、皮膚線維化に中心的な役割を担っている。今回、培養皮膚線維芽細胞に対し低分子化合物である KL267 を用いて、細胞外マトリックス蛋白の発現抑制効果を検討した。KL267 の添加によって、I 型コラーゲン、III 型コラーゲン、フィブロネクチンの mRNA 合成は抑制された。

#### VIII. 一般演題 (I) (14:00~14:50)

座長：遠藤平仁 (寿泉堂総合病院リウマチ膠原病内科)

川口鎮司 (東京女子医大属膠原病リウマチ痛風センター)

○1. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた、全身性強皮症皮膚線維芽細胞におけるコラーゲン過剰産生の機序の検討

王 中志<sup>1</sup>、神人正寿<sup>1</sup>、後藤瑞生<sup>2</sup>、江良沢実<sup>2</sup>、福島 聡<sup>1</sup>、尹 浩信<sup>1</sup> (<sup>1</sup>熊本大皮膚病態治療再建学、<sup>2</sup>熊本大発生医学研究所幹細胞部門幹細胞誘導分野)

全身性強皮症は皮膚および内臓諸臓器の線維化を特徴とする疾患である。最近、我々は強皮症患者の皮膚組織より培養した線維芽細胞から iPS 細胞を樹立することに成功した。強皮症由来 iPS 細胞では正常 iPS 細胞に比べて S100A8、Smad6 および TGFβ2 の発現が減少していた。また、強皮症患者由来 iPS 細胞を線維芽細胞に再分化させたところ、コラーゲンの過剰産生が正常化された。

○2. Periostin による向線維化作用の解析

山口由衣<sup>1</sup>、幸光範子<sup>1</sup>、太田昭一郎<sup>2</sup>、出原賢治<sup>2</sup>、相原道子<sup>1</sup> (<sup>1</sup>横浜市立大皮膚科、<sup>2</sup>佐賀大分子生命科学講座)

血清 Periostin が強皮症患者で上昇し、皮膚線維化の重症度と相関することを報告したが、Periostin の線維化促進作用については不明な点が多い。そこで、線維芽細胞における Periostin の向線維化作用を検討した。Periostin は、皮膚線維芽細胞において TGF $\beta$  による ECM 産生を増強する傾向にあり、それは Periostin を強発現させた細胞でより顕著となった。Periostin 強発現細胞では、TGF  $\beta$  存在下での Smad7 発現が抑制され、一方核内 R-Smad の活性を増強した。Periostin は TGF $\beta$  シグナルに影響する可能性が示唆された。

### ○3. 骨髄系細胞における Fli1 の恒常的発現低下が脈管形成に及ぼす影響についての検討

谷口隆志<sup>1</sup>、浅野善英<sup>1</sup>、赤股 要<sup>1</sup>、野田真史<sup>1</sup>、高橋岳浩<sup>1</sup>、市村洋平<sup>1</sup>、遠山哲夫<sup>1</sup>、三枝良輔<sup>1</sup>、山下尚志<sup>1</sup>、吉崎 歩<sup>1</sup>、Maria Trojanowska<sup>2</sup>、佐藤伸一<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>東京大皮膚科、<sup>2</sup>Arthritis Center、Boston University School of Medicine)

強皮症では病変部皮膚における様々な細胞で転写因子 Fli1 の発現が恒常的に低下しており、疾病素因として本症の病態に関与している。血管内皮細胞における Fli1 の恒常的発現低下は血管新生の異常活性化を引き起こし、強皮症に類似した血管障害を再現するが、脈管形成に対する Fli1 の関与は未だ明らかではない。そこで今回我々は、骨髄系細胞における Fli1 の恒常的発現低下が脈管形成に及ぼす影響を検討し、興味深い知見を得たので報告する。

### ○4. 上皮細胞特異的 Fli1 欠失マウスにおける線維化・血管障害・免疫異常の検討

高橋岳浩<sup>1</sup>、浅野善英<sup>1</sup>、菅原弘二<sup>2</sup>、中村洸樹<sup>1</sup>、山下尚志<sup>1</sup>、三枝良輔<sup>1</sup>、市村洋平<sup>1</sup>、遠山哲夫<sup>1</sup>、谷口隆志<sup>1</sup>、野田真史<sup>1</sup>、赤股 要<sup>1</sup>、吉崎 歩<sup>1</sup>、鶴田大輔<sup>2</sup>、Maria Trojanowska<sup>3</sup>、佐藤伸一<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>東京大皮膚科、<sup>2</sup>大阪市立大皮膚科、<sup>3</sup>Arthritis Center、Boston University School of Medicine)

近年、全身性強皮症の皮膚線維化の病態において表皮角化細胞が重要な役割を果たす可能性が示唆されている。一方、我々は本症の病態における転写因子 Fli1 の役割を検討する過程で、その発現が表皮角化細胞で顕著に低下していることを見出した。同異常の病的意義を検討するため Keratin 14 発現細胞特異的 Fli1 欠失マウスを作成したところ、予想に反し本症の免疫異常の病態を考える上で興味深い知見を得たので報告する。

○5. 全身性強皮症における制御性B細胞の発現異常とその意義についての検討  
松下貴史<sup>1</sup>、濱口儒人<sup>1</sup>、長谷川稔<sup>2</sup>、藤本 学<sup>3</sup>、竹原和彦<sup>1</sup> (<sup>1</sup>金沢大皮膚科、<sup>2</sup>福井大皮膚科、<sup>3</sup>筑波大皮膚科)

制御性B細胞はIL-10産生を介して過剰な免疫反応や炎症を抑制する。強皮症患者末梢血中の制御性B細胞を測定したところ、健常人と比較して有意に減少していた。また強皮症患者の制御性B細胞数は自己抗体価と負の相関関係を認めた。さらに免疫抑制剤治療前後で制御性B細胞数を比較したところ治療後に有意に上昇がみられた。以上より制御性B細胞の異常が強皮症の病態、特に自己免疫に関与している可能性が示唆された。

## IX. 一般演題 (II) (14:50~15:30)

座長：土屋尚之（筑波大分子遺伝疫学）

田中住明（北里大膠原病・感染内科）

○6. 強皮症様皮膚硬化を来す移植片対宿主病 (GVHD) 様 interface dermatitis  
マウスモデルにおける Perforin の役割

沖山奈緒子、齊藤明允、久保田典子、藤本 学（筑波大皮膚科）

ケラチン14プロモーター下にて角化細胞上に卵白アルブミンを発現するマウス (K14-mOVA Tg マウス) は、OT-I 細胞養子移入にて、interface dermatitis を呈する。長期観察にて、強皮症様皮膚硬化へ発展することを見出した。Perforin-KO OT-I 細胞を K14-mOVA Tg マウスへ移入すると、野生型 OT-I 細胞と同様に増殖・活性化するものの、皮膚症状は発症しなかった。

○7.  $\gamma\delta$ T 細胞による間質性肺炎病態抑制機序の解析

瀬川誠司<sup>1</sup>、後藤大輔<sup>1,2</sup>、飯塚 晃<sup>1</sup>、松本 功<sup>1</sup>、住田孝之<sup>1</sup> (<sup>1</sup>筑波大医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー)、<sup>2</sup>筑波大茨城県地域臨床教育センター)

我々は現在までに、ブレオマイシン誘発間質性肺炎において $\gamma\delta$ T細胞が病態抑制的に働くことを示してきた。今回、 $\gamma\delta$ T細胞による病態抑制機構の解析を行った。その結果、 $\gamma\delta$ T細胞欠損マウスで認められた肺組織IL-17A<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞の著名な増加が、 $\gamma\delta$ T細胞移入により減少し、さらに肺線維化形成の抑制を認めた。 $\gamma\delta$ T細胞はTh17細胞の抑制を介して、間質性肺炎病態を抑制していることが示唆された。

○8. ブレオマイシン誘導性皮膚硬化におけるオートファジーの関与

森 龍彦、岡田智子、山本俊幸（福島県立医大皮膚科）

オートファジーは細胞内で引き起こされる自食作用であり、飢餓状態やストレス下で誘導され、細胞内成分を自己消化し栄養源を確保する仕組みと考えられている。今回、ブレオマイシン誘導強皮症モデルマウスの皮膚組織を用いて強皮症におけるオートファジーの関与を検討した。プレリミナリーなデータではあるが、これまでの結果を報告する。

○9. ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスの皮膚線維化・血管障害におけるアペリンの役割

横山洋子、茂木精一郎、石川 治（群馬大皮膚科）

アペリンは、主に血管新生や脂肪細胞機能を制御することが知られている。我々は、ヒト線維芽細胞においてアペリンの発現が TGF $\beta$ シグナルによって抑制されることと、TGF $\beta$ 刺激による $\alpha$ SMA、1型コラーゲンの発現亢進がアペリンによって抑制されることを明らかにし、アペリンが線維化に対して抑制的に働くことを明らかにしてきた。今回は、ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスにおけるアペリンの効果を検討した。

**X. 一般演題 (III) (15:30~16:30)**

座長：後藤大輔（筑波大茨城県地域臨床教育センター）

高橋裕樹（札幌医大消化器・免疫・リウマチ内科）

○10. HLA 領域における全身性強皮症を対象とした遺伝学的解析

岡 晃<sup>1</sup>、石川 治<sup>2</sup>、竹原和彦<sup>3</sup>、藤本 学<sup>4</sup>、長谷川稔<sup>5</sup>、桑名正隆<sup>6</sup>、川口鎮司<sup>7</sup>、山本俊幸<sup>8</sup>、高橋裕樹<sup>9</sup>、後藤大輔<sup>10</sup>、佐藤伸一<sup>11</sup>、浅野善英<sup>11</sup>、遠藤平仁<sup>12</sup>、神人正寿<sup>13</sup>、尹 浩信<sup>13</sup>（<sup>1</sup>東海大総合医学研究所、<sup>2</sup>群馬大皮膚科、<sup>3</sup>金沢大皮膚科、<sup>4</sup>筑波大皮膚科、<sup>5</sup>福井大皮膚科、<sup>6</sup>日本医科大アレルギー膠原病内科、<sup>7</sup>東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター、<sup>8</sup>福島県立医大皮膚科、<sup>9</sup>札幌医大消化器・免疫・リウマチ内科、<sup>10</sup>筑波大茨城県地域臨床教育センター、<sup>11</sup>東京大皮膚科、<sup>12</sup>寿泉堂総合病院リウマチ膠原病内科、<sup>13</sup>熊本大皮膚病態治療再建学）

多くの自己免疫疾患は HLA 遺伝子領域内の遺伝子座と強く遺伝学的関連を示す。全身性強皮症においても、特にトポイソメラーゼ I 抗体陽性患者で非常に強い関連を示している。しかしこの領域内で遺伝要因を特定できた疾患は、強皮症をはじめ他の他疾患でもほぼ認められない。そこで、古典的な遺伝マーカーであるマイクロサテライトと次世代シーケンサーを用い、その要因の有無を検証した結果、新たな知見を獲得することに成功した。

#### ○11. *FLII* 遺伝子マイクロサテライト多型と全身性強皮症との関連

山下計太<sup>1, 2</sup>、川崎 綾<sup>1</sup>、松下貴史<sup>3</sup>、古川 宏<sup>1, 4</sup>、長岡章平<sup>5</sup>、島田浩太<sup>6</sup>、杉井章二<sup>6</sup>、片山雅夫<sup>7</sup>、廣畑俊成<sup>8</sup>、岡本 享<sup>9</sup>、千葉実行<sup>10</sup>、末松栄一<sup>11</sup>、瀬戸口京吾<sup>12</sup>、河野 肇<sup>13</sup>、右田清志<sup>14</sup>、住田孝之<sup>15</sup>、當間重人<sup>4</sup>、長谷川稔<sup>16</sup>、藤本 学<sup>17</sup>、佐藤伸一<sup>18</sup>、川口鎮司<sup>19</sup>、竹原和彦<sup>3</sup>、土屋尚之<sup>1</sup> (1 筑波大分子遺伝疫学、2 筑波メディカルセンター病院臨床検査科、3 金沢大皮膚科、4 国立病院機構相模原病院臨床研究センター、5 横浜南共済病院膠原病リウマチ内科、6 東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科、7 国立病院機構名古屋医療センター膠原病内科、8 北里大膠原病・感染内科、9 国立病院機構姫路医療センターリウマチ科、10 国立病院機構盛岡病院リウマチ科、11 国立病院機構九州医療センター膠原病内科、12 都立駒込病院膠原病科、13 帝京大内科、14 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター、15 筑波大医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー)、16 福井大皮膚科、17 筑波大皮膚科、18 東京大皮膚科、19 東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター)

全身性強皮症 (SSc) における転写因子 *FLII* の重要性が注目されている。*FLII* 遺伝子の CpG 領域に存在するマイクロサテライト多型 (GA リピート) は発現への影響が報告されているが、SSc との関連を検討した報告はない。今回われわれは SSc 群における GA リピートの延長を見出した。この関連は、間質性肺病変、推定肺動脈圧 $\geq 35$ mmHg 群で顕著であった。今後、サンプルサイズを増やして確認する。

#### ○12. *HLA-G* 3' 非翻訳領域の機能的多型と全身性強皮症との関連解析

八谷有紀<sup>1</sup>、川崎 綾<sup>1</sup>、松下貴史<sup>2</sup>、古川 宏<sup>1, 3</sup>、長岡章平<sup>4</sup>、島田浩太<sup>5</sup>、杉井章二<sup>5</sup>、片山雅夫<sup>6</sup>、廣畑俊成<sup>7</sup>、岡本 享<sup>8</sup>、千葉実行<sup>9</sup>、末松栄一<sup>10</sup>、瀬戸口京吾<sup>11</sup>、河野 肇<sup>12</sup>、右田清志<sup>13</sup>、住田孝之<sup>14</sup>、當間重人<sup>3</sup>、長谷川稔<sup>15</sup>、藤本 学<sup>16</sup>、佐藤伸一<sup>17</sup>、川口鎮司<sup>18</sup>、竹原和彦<sup>2</sup>、土屋尚之<sup>1</sup> (1 筑波大分子遺伝疫学、2 金沢大皮膚科、3 国立病院機構相模原病院臨床研究センター、4 横浜南共済病院膠原病リウマチ内科、5 東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科、6 国立病院機

構名古屋医療センター膠原病内科、<sup>7</sup>北里大膠原病・感染内科、<sup>8</sup>国立病院機構姫路医療センターリウマチ科、<sup>9</sup>国立病院機構盛岡病院リウマチ科、<sup>10</sup>国立病院機構九州医療センター膠原病内科、<sup>11</sup>都立駒込病院膠原病科、<sup>12</sup>帝京大内科、<sup>13</sup>国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター、<sup>14</sup>筑波大医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）、<sup>15</sup>福井大皮膚科、<sup>16</sup>筑波大皮膚科、<sup>17</sup>東京大皮膚科、<sup>18</sup>東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター）

HLA-Gは免疫抑制能を有し、3' 非翻訳領域に位置する多型は複数の免疫関連疾患との関連が知られているが、全身性強皮症との関連の報告はない。今回われわれは、肺高血圧合併群あるいは心エコー上合併が疑われる群において、rs1063320 G/G 遺伝子型が有意に増加していることを見出した。本遺伝子型は HLA-G 発現低下との関連が報告されていることから、HLA-G 発現低下が肺高血圧症のリスクになる可能性が示唆された

○13. 強皮症の血管障害の活動性を評価する指標としての PIC の有用性に関する検討  
三枝良輔、浅野善英、平林 恵、伊藤亜理沙、中村洸樹、山下尚志、三浦俊介、杉田美樹、市村洋平、高橋岳浩、遠山哲夫、谷口隆志、宮寄美幾、吉崎 歩、佐藤伸一（東京大皮膚科）

ボセンタンやシクロホスファミドパルス療法は血管病変に作用することにより強皮症に対して疾患修飾作用を発揮する可能性が示唆されているが、強皮症の血管障害の活動性を反映するバイオマーカーは確立されていない。今回我々は強皮症の凝固系の異常に着目し、plasmin- 2 plasmin inhibitor complex (PIC) が本症の血管障害の活動性を反映する指標となり得る可能性を見出したので、若干の考察を加えて報告する。

#### 14. 全身性強皮症 (SSc) における血小板の活性化状態

安岡秀剛<sup>1</sup>、竹内 勤<sup>1</sup>、桑名正隆<sup>2</sup> (<sup>1</sup>慶應義塾大リウマチ内科、<sup>2</sup>日本医科大アレルギー膠原病内科)

血小板の生理的な役割は本来止血であるが、様々な液性因子を内包し、活性化によりこれらおよび小胞を放出することで細胞環境に影響を与える可能性がある。血小板の活性化の SSc の病態への関与について調べた。対象は SSc 21 例、シェーグレン症候群 7 例、全身性エリテマトーデス 4 例、健常人 16 例を対照とした。血小板中の活性化型血小板および小胞 (microparticle) の比率は SSc で有意に高く、これらの比率は互いに相関していた。

○15. 強皮症における ADAMTS13、von Willebrand factor (VWF)、VWFpp の検討  
波部幸司<sup>1</sup>、和田英夫<sup>2</sup>、津田憲志郎<sup>1</sup>、山中恵一<sup>1</sup>、水谷 仁<sup>1</sup> (<sup>1</sup>三重大皮膚科、<sup>2</sup>三重大検査医学)

[目的] 強皮症における凝固線溶系の解析のため ADAMTS13/VWF 系の検索を行った。[対象] 強皮症、SLE 等膠原病や原発性抗リン脂質抗体症候群 (APS) など約 100 例。[結果・考案] 膠原病群全体では ADAMTS13 が低下し、VWF や VWFpp が高値で、強皮症群は原発性 APS に比べて VWF が低値で、RA 群と比べて VWFpp が低値であった。全身性と限局性強皮症間に差は認められなかった。

## ***XI. 一般演題 (IV) (16:30~17:20)***

座長：大田明英 (佐賀大看護学科)

浅野善英 (東京大皮膚科)

○16. 全身性強皮症患者における血清IV型コラーゲン値の検討  
関口明子、茂木精一郎、土岐清香、石川 治 (群馬大皮膚科)

IV型コラーゲンは基底膜構成成分で、肝線維化との関連が知られているが強皮症における詳細な検討は行われていない。我々は SSc 患者 123 人と健常人 30 人の血清IV型コラーゲン値を測定し、病態との関連について検討を行った。SSc 患者は健常人より血清IV型コラーゲン値が有意に高く、皮膚硬化度と正の相関がみられた。指尖部皮膚潰瘍を有する患者では有意に上昇していた。自己抗体や合併症との関連性についても検討した。

○17. びまん皮膚硬化型全身性強皮症 (dcSSc) における皮膚硬化の進行を予測する因子の同定

桑名正隆<sup>1</sup>、長谷川稔<sup>2</sup>、白井悠一郎<sup>1</sup>、石川 治<sup>3</sup>、遠藤平仁<sup>4</sup>、小川文秀<sup>5</sup>、後藤大輔<sup>6</sup>、佐藤伸一<sup>7</sup>、尹 浩信<sup>8</sup>、川口鎮司<sup>9</sup>、竹原和彦<sup>10</sup> (<sup>1</sup>日本医科大アレルギー膠原病内科、<sup>2</sup>福井大皮膚科、<sup>3</sup>群馬大皮膚科、<sup>4</sup>寿泉堂総合病院リウマチ膠原病内科、<sup>5</sup>長崎大皮膚科、<sup>6</sup>筑波大茨城県地域臨床教育センター、<sup>7</sup>東京大皮膚科、<sup>8</sup>熊本大皮膚病態治療再建学、<sup>9</sup>東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター、<sup>10</sup>金沢大皮膚科)

強皮症研究会議で実施した多施設前向きコホートに登録された早期 dcSSc171

例を対象として皮膚硬化の悪化を予測する因子の同定を試みた。1年後に MRSS が 3 以上かつ 25%以上上昇した悪化例は 23 例 (13.5%) であった。皮膚硬化の進行を予測する独立因子として短い罹病期間、MRSS 低値、腱摩擦音あり、爪上皮出血点なし、ESR 高値が抽出されたが、治療内容との関連はなかった。

#### ○18. 膠原病合併肺高血圧症の治療に対する心・肺病変の影響に関する検討

田中住明、松枝 佑、小川英佑、廣畑俊成 (北里大膠原病・感染内科)

当院で加療している右心カテで PAH の診断基準を満たした CTD-PH 患者 118 人 (SSc 患者 56 人) を対象に、併存する心・肺病変、特異的 PAH 治療薬を用いた治療の、生命予後に対する効果を後ろ向きに検討した。特異的 PAH 治療薬は死亡ハザードを 0.34 と減少させた。肺病変の併存で死亡ハザードは 1.88、シミュレーションでは心・肺病変の同時併存の死亡ハザードは 5.11 と推測された。また、心・肺病変の同時併存例でも特異的 PAH 治療薬が有効なことが推測された。

#### 19. 強皮症患者の心筋脂肪酸代謝障害の検出

松尾信郎<sup>1</sup>、中嶋憲一<sup>1</sup>、絹谷清剛<sup>1</sup>、松下貴史<sup>2</sup>、濱口儒人<sup>2</sup>、竹原和彦<sup>2</sup> (<sup>1</sup>金沢大核医学診療科、<sup>2</sup>金沢大皮膚科)

全身性強皮症 (SSc) 患者の心筋障害、脂肪酸-血流ミスマッチについて報告してきたが、I-123 BMIPP 検査単独での診断的有用性を BMIPP-T1 併用の診断率と比較検討した。日本人正常データベースと比較することにより、SSc82 名中脂肪酸欠損スコア $\geq 3$  の異常を 32 症例 (39%) に認め、潜在的な代謝障害が示唆される。

#### ○20. 日本での Nailfold videocapillaroscopy の全身性強皮症診断における有用性の検討

市村裕輝、樋口智昭、高木香恵、栃本明子、川口鎮司 (東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター)

Nailfold videocapillaroscopy (NVC) は、全身性強皮症 (SSc) の診断に有用であるが、日本人での検討は乏しい。そこで我々は日本人における SSc 診断の有用性を検討した。対象は日本人膠原病患者 49 名 (内、SSc 28 名)。異常血管は両群ともに高頻度に認めたが、SSc 例で血管減少が有意に多かった。また、SSc 例で異常 NVC パターンを認める指本数が多い傾向を認めた。



### XII. 一般演題 (V) (17:20~18:20)

座長：小寺雅也 (地域医療機能推進機構中京病院皮膚科)

茂木精一郎 (群馬大皮膚科)

○21. 全身性強皮症新分類基準 (2013 ACR/EULAR) の有用性に関する検討

伊川友香<sup>1</sup>、麦井直樹<sup>2</sup>、松下貴史<sup>1</sup>、濱口儒人<sup>1</sup>、竹原和彦<sup>1</sup> (<sup>1</sup>金沢大皮膚科、<sup>2</sup>金沢大附属病院リハビリ)

2005~2015年に当科を受診した従来の全身性強皮症 (SSc) 分類予備基準 (1980年 ACR 作成) を満たさなかった 120 例 (原発性レイノー病 16 例、早期の SSc 104 例) を対象とした。原発性レイノー病と診断した 16 例はいずれも新分類基準 (2013 年 ACR/EULAR 作成) を満たさなかったが、SSc と診断した 104 例中 91 例 (90.3%) は新分類基準を満たした。以上より、新分類基準は全身性強皮症の早期診断に有用であると考えられた。

○22. ELISA 法による抗トポイソメラーゼ I 抗体測定試薬の性能評価

濱口儒人、松下貴史、竹原和彦 (金沢大皮膚科)

ELISA 法による抗トポイソメラーゼ I 抗体測定試薬であるファディア社のエリア Sc1-70<sup>TM</sup>、その改良型であるエリア Sc1-70s<sup>TM</sup>、SRL 社の抗 Sc1-70 抗体 (E) [S]<sup>®</sup> について性能評価を行い、免疫沈降法と比較検討した。いずれの測定試薬も感度、特異度は 90%以上だったが、抗原の固相法を直接固相法から間接固相法に変更したエリア Sc1-70s<sup>TM</sup>ではエリア Sc1-70<sup>TM</sup>に比べ感度が向上しており、臨床的により有用な検査試薬と考えられた。

23. 強皮症患者のQOL向上を目指した社会支援について

夏目貴子<sup>1</sup>、大田明英<sup>2</sup>、服部めぐみ<sup>3</sup>、小荒田秀一<sup>4</sup>、小野伸之<sup>4</sup>、末松梨絵<sup>4</sup>、田代知子<sup>4</sup>、貞永裕梨<sup>4</sup>、小野行秀<sup>4</sup>、徳田悠希子<sup>4</sup>、丸山暁人<sup>4</sup>、中尾嘉修<sup>4</sup>、多田芳史<sup>4</sup> (<sup>1</sup>佐賀県デイサービスゆう、<sup>2</sup>佐賀大成人・老年看護学、<sup>3</sup>佐賀大大学院医学系研究科、<sup>4</sup>佐賀大膠原病・リウマチ内科)

強皮症患者の QOL と広義の社会支援との関連について分析し、また他の膠原病と比較することにより、強皮症患者の QOL 向上に向けた効果的な社会支援の在り方を検討した。SSc 患者 41 名、RA 患者 115 名、SLE 患者 81 名に QOL および社会支援に関する質問紙調査を行った。QOL は社会支援のスコアと有意な相関を示し

たが、疾患等によっても異なり、疾患特性や個人特性を考慮した社会支援を提供する必要性が示唆された。

#### ○24. 全身性強皮症のリハビリにおける生活指導

麦井直樹<sup>1</sup>、大畠幸恵<sup>1</sup>、染矢富士子<sup>2</sup>、松下貴史<sup>3</sup>、濱口儒人<sup>3</sup>、竹原和彦<sup>3</sup>（<sup>1</sup>金沢大附属病院リハビリ、<sup>2</sup>金沢大リハビリ科、<sup>3</sup>金沢大皮膚科）

SSc患者は、皮膚硬化、皮膚潰瘍により家事動作などが制限されるが詳細に調べたものはない。SSc患者の家事動作等の生活指導法を確立することを目的に女性患者36例に調理動作の活動制限について調査したところ、缶詰の蓋や瓶の内蓋、パッケージなど開封が困難であった。またHAQと関連があり、QOLを反映していた。調査をもとに、パンフレットを作成し指導したところ、概ね良好な回答が得られた。

#### ○25. 再増悪を繰り返す強皮症関連肺動脈性肺高血圧症に対して免疫抑制剤が著効した8症例

牧尚孝<sup>1</sup>、皆月隼<sup>1</sup>、波多野将<sup>1</sup>、吉崎歩<sup>2</sup>、浅野善英<sup>2</sup>、佐藤伸一<sup>2</sup>（<sup>1</sup>東京大循環器内科、<sup>2</sup>東京大皮膚科）

経過20年の強皮症罹患歴のある70歳女性。56歳時に肺高血圧症を発症し、肺高血圧症治療薬の追加で一時的な改善が得られるも、再増悪を繰り返していた。経過中にシェーグレン症候群の合併を指摘され、プレドニン増量とエンドキサン導入にて肺高血圧症の改善が得られた。強皮症経過中にシェーグレン症候群を合併し、免疫抑制剤により肺高血圧症が著明に改善した症例は希少であると考えられたため、今回報告する

#### ○26. 抗トポイソメラーゼI抗体陽性全身性強皮症に抗Jo-1抗体陽性多発性筋炎を合併した重複症候群の1例

氏野由理、濱口儒人、松下貴史、竹原和彦（金沢大皮膚科）

50歳男。13年前に間質性肺炎を伴う抗トポイソメラーゼI抗体陽性びまん性皮膚硬化型全身性強皮症を発症。6年前より抗Jo-1抗体陽性多発性筋炎を合併。間質性肺炎に対し在宅酸素療法を導入。1ヶ月前より多発性筋炎の再燃あり。ステロイド増量と大量IVIgによる治療強化で改善。全身性強皮症と多発性筋炎を合併する重複症候群で抗トポイソメラーゼI抗体と抗Jo-1抗体が共存する症例は稀であり、本例はいずれの症状も重症で治療に難渋した。

**XIII. クロージング・リマーク (18:20~18:25)**

近藤啓文 (北里研究所メディカルセンター)

**懇親会 18:40~**

## 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。
- ・ ACRレポート、ワークショップ(I)の演題の発表者の方は大変お手数ですが、1/13(火)までにEメール(scleroderma@med.kanazawa-u.ac.jp)あるいはCD-R(金沢大学皮膚科強皮症研究会議事務局宛)で発表データをお送り下さい。念のため、当日もファイルを持参いただくようお願いいたします。
- ・ 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。