

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2014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2014年度班会議・
第18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27年1月17日(土) 午前9時30分～午後5時00分
場 所：第一三共株式会社東京支店 (第一三共日本橋ビル 3F)
東京都中央区日本橋3-14-10
当日連絡先：080-2963-8602 事務局長 濱口 儒人

※昨年お伝えした会場が変更になっております。ご注意ください。

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

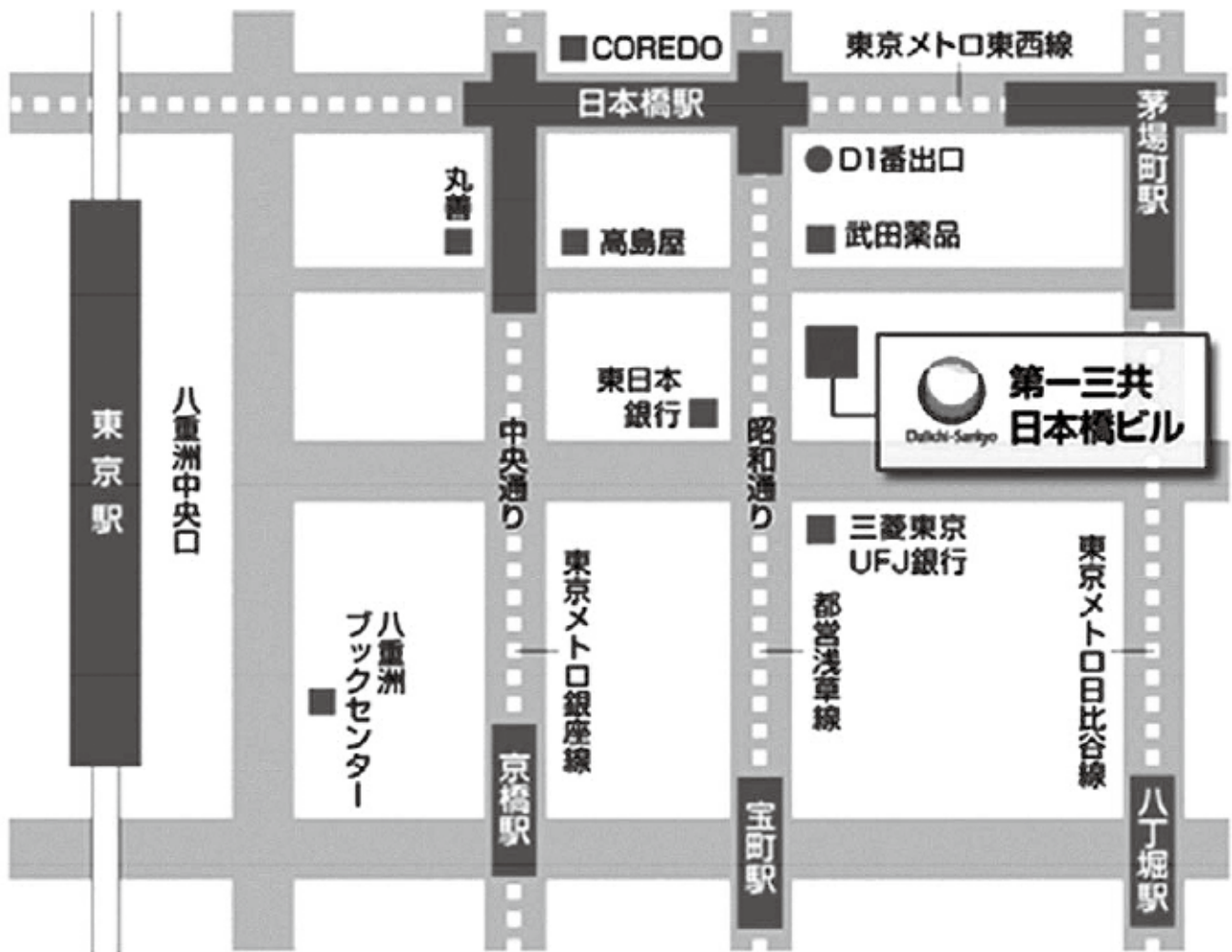
参 加 費：3,000円
昼食の弁当代：1,000円
懇 親 会 費：2,000円

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。

第一三共日本橋ビル(第一三共 東京支店)

〒103-8234 東京都中央区日本橋3-14-10



アクセス

東京メトロ	銀座線	東西線	日本橋駅	D1番出口	徒歩5分
都営浅草線			日本橋駅	D1番出口	徒歩5分
東京メトロ	東西線	日比谷線	茅場町駅	6番出口	徒歩10分
都営浅草線			宝町駅	A2番出口	徒歩10分
JR			東京駅	八重洲中央口	徒歩10分

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2014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2014年度班会議・
 第18回強皮症研究会議 (SSc, Scleroderma Study Conference) 合同会議

第一三共日本橋ビル 3F	3D室 (3F)
	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 国立保健医療科学院 研究事業推進官御挨拶	
9:40~9:50 ACRレポート 濱口儒人 【尹 浩信】	
9:50~10:40 ワークショップ I (1~5) 【山本俊幸】 【松下貴史】	
10:40~11:20 ワークショップ II (6~9) 【桑名正隆】 【長谷川稔】	
11:20~12:00 ワークショップ III (10~13) 【森田明理】 【神人正寿】	
12:00~13:00 昼 食	12:00~13:00 強皮症研究会議幹事会 (世話人)
13:00~13:40 一般演題 I (1~4) 【遠藤平仁】 【三森経世】	
13:40~14:20 一般演題 II (5~8) 【浅野善英】 【川口鎮司】	
14:20~15:10 一般演題 III (9~13) 【後藤大輔】 【高橋裕樹】	
15:10~16:00 一般演題 IV (14~18) 【田中住明】 【土屋尚之】	
16:00~16:50 一般演題 V (19~23) 【大田明英】 【茂木精一郎】	
16:50~16:55 クロージング・リマーク 近藤啓文	
17:00~ 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. 国立保健医療科学院 研究事業推進官御挨拶 (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)

濱口 儒人 (金沢大皮膚科)

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)

松下貴史 (金沢大皮膚科)

○1. 強皮症合併間質性肺炎に対するシクロホスファミド (CYC) パルス療法の効果予測因子に関する検討

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

強皮症において間質性肺炎は予後を規定する重要な合併症の一つである。強皮症合併間質性肺炎に対する治療として、CYC パルス療法の有効性が報告されているが、プラセボ投与群との比較試験では、無治療でも進行しない症例が見いだされている一方で、実薬でも十分な効果が得られない症例もあり、どのような症例に CYC パルスを行うべきかにおいて議論の余地を残している。今回我々は CYC パルス療法を行った 30 例の患者に関して検討を行い、治療反応性を予測する因子についてまとめたので報告する。

○2. ヒト型化抗 IL-6 受容体抗体 (tocilizumab) の全身性強皮症に対する影響を探索する無作為比較多施設試験

嶋 良仁¹、桑名正隆²、川口鎮司³、熊ノ郷淳¹ (¹大阪大呼吸器・免疫アレルギー内科、²日本医大アレルギー膠原病内科、³東京女子医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。エントリー13例を既存治療継続群とTCZ上乗せ群とに振り分け、TCZ群は8mg/kg/月で6回の投与を行った。スキンスコアはエントリー時に比べ既存治療群で平均3.5、TCZ群で7.4低下した。TCZ群側のばらつきが大きく、この症例数では有意差は確認できなかった。

○3. 早期強皮症に対する生物学的製剤の使用経験

鈴木知佐子、清水悠以、山本元久、苗代康可、高橋裕樹、篠村恭久（札幌医大消化器・免疫・リウマチ内科）

関節リウマチ（RA）に合併した早期強皮症（SSc）2例に生物学的製剤を使用する機会を得た。いずれも抗CCP抗体陽性・間質性肺炎（IP）合併の50歳台のRA女性例であり、皮膚硬化はないが、レイノーと疾患標識抗体より早期SScと診断した。関節炎を契機に症例1ではtocilizumab、症例2ではadalimumab→tocilizumabを使用しているが、2例とも皮膚硬化の出現、IPの進行は認められない。

○4. 難治性皮膚潰瘍に対して多血小板血漿療法が奏功した全身性強皮症の2例

梶原一亨、金丸 央、牧野貴充、神人正寿、尹 浩信（熊本大皮膚病態治療再建学）

多血小板血漿療法は難治性皮膚潰瘍の治療法のひとつとして知られている。今回、我々は①56歳男性の指尖潰瘍②75歳女性下腿切断術後の創部離解による皮膚潰瘍に対して多血小板療法を施行し良好な経過を得た。文献的考察を含めて報告する。

○5. 難治性皮膚潰瘍に対し、ボセンタンを使用した全身性強皮症の2例

村松伸之介、森田明理（名古屋市立大皮膚科）

症例1：39歳、女性。2002年発症。指尖および踵部に潰瘍あり。症例2：48歳、女性。2001年発症。2004年にSLEを発症。指尖および右足内側に潰瘍あり。いずれも局所療法、血管拡張薬、抗血小板薬により治療されていたが、難治であり、入退院を繰り返していた。既存の潰瘍治療に加え、ボセンタンを開始したところ、疼痛は減少し、四肢末端の色調は改善し、指尖潰瘍は縮小した。副作用は認めなかった。

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）

長谷川稔（福井大皮膚科）

○6. ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスの線維化と炎症・免疫異常、血管内皮特異的 Fli1 欠失マウスの血管障害に対して Rho キナーゼ阻害薬ファスジルが及ぼす影響についての検討

遠山哲夫¹、浅野善英¹、谷口隆志¹、高橋岳史¹、市村洋平¹、三枝良輔¹、山下尚志¹、中村洸樹¹、門野岳史¹、Maria Trojanowska²、佐藤伸一¹（¹東京大皮膚科、²Arthritis Center, Boston University School of Medicine）

ファスジルはくも膜下出血術後の脳虚血症状の改善薬として承認されている Rho キナーゼ阻害薬で、抗線維化作用、抗炎症作用も有することが動物実験モデルより示唆されている。今回我々はファスジルが強皮症の主要 3 病態（炎症・免疫異常、血管障害、線維化）に及ぼす影響について、ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウス、血管内皮細胞特異的 Fli1 欠失マウスを用いて検討し、興味深い知見を得たので報告する。

○7. ブレオマイシン誘導性皮膚硬化モデルマウスにおけるリゾホスファチジン酸阻害薬（LPA_{1,3}）の抗線維化効果の検討

山本俊幸、大橋威信（福島県立医大皮膚科）

リゾホスファチジン酸（LPA）は臓器線維化において重要な働きがあるとして注目されている。近年、LPA₁ 受容体欠損により線維化の誘導が抑制されることが報告された。我々は、これまでにブレオマイシン（BLM）誘導性皮膚硬化モデルに LPA_{1,3} 阻害薬（Ki16425）を投与し、皮膚や肺の線維化の抑制効果を報告した。これまでの検討の結果と抗線維化効果の機序の考察をまとめて報告する。

○8. マウス皮膚硬化型慢性 GVHD モデルにおける p38MAPK の役割についての検討
伊達 睦、松下貴史、濱口儒人、竹原和彦（金沢大皮膚科）

マウス皮膚硬化型慢性 GVHD モデルを用い p38MAPK の役割について検討した。p38MAPK 阻害剤を皮膚硬化型慢性 GVHD モデルに投与すると、線維化の改善がみられた。また、p38MAPK 阻害剤投与にて皮膚に浸潤する T 細胞やマクロファージの減少がみられ、IL-6、TNF- α 、TGF- β の mRNA 発現が抑制された。以上より、強皮症治療に p38MAPK 阻害剤が有用である可能性が示唆された。

○9. マウス皮膚硬化型慢性 GVHD モデルにおける Syk 阻害剤の有効性についての検討
松下貴史¹、Le Huu Doanh¹、伊達 睦¹、木村 浩¹、濱口儒人¹、長谷川稔²、藤本
学³、竹原和彦¹ (¹金沢大皮膚科、²福井大皮膚科、³筑波大皮膚科)

Syk ファミリーに属する Syk ならびに ZAP70 は、B 細胞受容体、T 細胞受容体、
Fc 受容体などのシグナル伝達に関与する分子で、細胞の活性化に必須の役割を担
っている。我々は、強皮症のモデルマウス（皮膚硬化型慢性 GVHD モデル）を用
いて、Syk 阻害剤の有効性について検討した。Syk 阻害剤の投与にて皮膚硬化型
慢性 GVHD の改善がみられ、T 細胞およびマクロファージからのサイトカイン産生
が抑制された。強皮症において Syk 阻害剤の有効性が示唆された。

VI. ワークショップ 強皮症の新規治療について (III) (11:20~12:00)

座長：森田明理（名古屋市立大皮膚科）

神人正寿（熊本大皮膚病態治療再建学）

○10. Anti-CX3CL1 antibody therapy attenuates the development of bleomycin
-induced skin fibrosis

Vu Huy Luong¹、知野剛直¹、徳力 篤¹、長谷川稔¹、村本賢三² (¹福井大皮膚科、
²カン研究所)

CX3CL1 (fractalkine) expressed on endothelial cells mediates activation
and adhesion of leucocytes expressing its receptor, CX3CR1. We previously
reported up-regulated expression of CX3CL1 and CX3CR1 in patients with
systemic sclerosis. In this study, we examined the effect of anti-CX3CL1
antibody therapy for bleomycin-induced skin fibrosis in mice. CX3CL1
blockade significantly attenuated skin fibrosis. This finding suggests that
inhibition of CX3CL1 represents a therapeutic target for antagonizing
fibrotic skin disorders such as systemic sclerosis.

11. エンドスタチン由来ペプチドによる抗線維化効果

山口由衣^{1, 2}、滝原崇久²、Roger A. Chambers²、Kristen L. Veraldi²、Adriana T.
Larregina²、Carol A Feghali-Bostwick² (¹横浜市立大皮膚科、²University of
Pittsburgh)

血管新生抑制因子で知られるエンドスタチンは、全身性強皮症の患者血清にお

いて上昇していることが報告されている。今回、エンドスタチン由来ペプチドの線維化における作用を検討した。エンドスタチン由来ペプチド E4 は、皮膚・肺の線維芽細胞培養実験、ブレオマイシン誘発皮膚・肺線維化モデルにおいて、コラーゲン産生および線維化を抑制した。E4 は、線維化誘導因子の Egr-1 やコラーゲン架橋に関わる LOX 発現を低下させ、線維化抑制の機能を持つと考えられる。

○12. 全身性強皮症の皮膚線維化に対する EBI3 の作用の検討

工藤英郎、神人正寿、尹 浩信（熊本大皮膚病態治療再建学）

我々は、IL-35 を構成するサブユニット EBI3 の皮膚線維芽細胞に対する作用について検討した。全身性強皮症患者の皮膚組織では EBI3 の発現が低下し、EBI3 は正常皮膚培養線維芽細胞に対しては、I 型コラーゲン蛋白発現を抑制した。ブレオマイシン誘発皮膚線維化マウスモデルに、EBI3 の皮下投与を行ったところ、皮膚硬化の改善が認められた。EBI3 は全身性強皮症の新規治療薬の候補となる可能性が示唆された。

○13. 抗線維化活性をもつ人工化合物の創製研究

藤田美歌子¹、岡本良成²、大塚雅巳²（¹熊本大創薬研究センター、²熊本大大学院生命科学部）

TGF- β シグナルを介する線維化の阻害を目的とし低分子化合物 HPH-15 を設計合成した。HPH-15 はヒト結腸筋線維芽細胞 InMyoFib の TGF- β による Smad2 のリン酸化とコラーゲンの生成を濃度依存的に抑制した。本化合物は構造改良により強皮症の新規治療に応用可能と考えられる。他のアプローチについても報告する。

昼食 (12:00~13:00)

VII. 一般演題 (I) (13:00~13:40)

座長：遠藤平仁（寿泉堂総合病院リウマチ膠原病内科）

三森経世（京都大免疫膠原病内科）

○1. 強皮症からの iPS 細胞の作製

江良択実（熊本大発生医学研究所幹細胞誘導分野）

iPS 細胞はさまざまな細胞を作り出すことができ、病気の発症機序や治療法の開発へ利用できる。皮膚生検サンプルや血液から容易に作製可能である。本研究班の協力のもと、皮膚生検サンプルを提供していただき、皮膚由来線維芽細胞を樹立した。次にセンダイウイルスベクターを用いて、強皮症 4 症例より iPS 細胞を樹立した。この方法は、ベクターが染色体に組み込まれないために、疾患研究により有用な iPS 細胞を作製できる。

○2. 強皮症皮膚硬化における TGF- β /ET-1 autocrine loop の作用機序に関する解析

樋口智昭、川口鎮司、高木香恵、栃本明子、大田ゆう子（東京女子医大属膠原病リウマチ痛風センター）

TGF- β /ET-1 autocrine loop は様々な線維化病変において主要な病態の一つと考えられており強皮症においてもいくつかの既報があるが、強皮症皮膚線維芽細胞における詳細なメカニズムは未だ明らかでない。そこで我々は、強皮症皮膚線維芽細胞を用いて、TGF- β /ET-1 autocrine loop の線維化誘導作用や関与するシグナル伝達系に関し、*in vitro* で解析を行った。TGF- β と ET-1 の相乗効果は線維化形成に重要な働きをしていることが明らかとなった。

○3. 全身性强皮症における TET の関与についての検討

服部麻衣、服部友保、横山洋子、茂木精一郎、天野博雄、畑田出穂、石川 治（群馬大皮膚科）

The ten eleven translocation (TET) は 5-mc の脱メチル化を触媒する酵素として知られており、遺伝子発現の制御に重要な役割を果たしていると考えられている。今回我々は、正常および強皮症患者由来の皮膚線維芽細胞を用いて、強皮症の病態における TET の役割について検討した。強皮症患者の線維芽細胞では TET が増加しており、DNA 全体のメチル化が減少していることが示唆された。

○4. 全身性强皮症、限局性强皮症における miR-196a の発現低下と皮膚線維化の機序への関与について

牧野貴充、神人正寿、本多教稔、牧野雄成、梶原一亨、尹 浩信（熊本大皮膚病態治療再建学）

全身性強皮症において miR-196a の発現は低下し、その結果 I 型コラーゲンの過剰発現を生じていることを報告した。今回、限局性強皮症患者の病変皮膚組織より micro RNA を抽出し、RT-PCR 法にて健常皮膚およびケロイド皮膚と比較し、miR-196a の発現低下を認めた。また in situ hybridization 法にて、限局性強皮症の皮膚組織での miR-196a の発現低下を認めた。さらに、健常人と比較し、限局性強皮症患者の血清 miR-196a の発現低下を認めた。以上より miR-196a は皮膚線維化に関与していると考えた。

VIII. 一般演題 (II) (13:40~14:20)

座長：浅野善英（東京大皮膚科）

川口鎮司（東京女子医大属膠原病リウマチ痛風センター）

○5. 全身性強皮症患者病変部皮膚における long non-coding RNA TSIX の機能の検討

王 中志、神人正寿、尹 浩信（熊本大皮膚病態治療再建学）

蛋白質をコードしない non-coding RNA は、小分子 RNA と比較的長い RNA に分類される。そのうち、200 塩基以上の長さを有する long non-coding RNA (lncRNA) は約 3 万種類以上存在すると考えられているものの、ヒト疾患との関係を示した研究はまだ少ない。我々は全身性強皮症患者の病変部皮膚において発現亢進している lncRNA である TSIX を同定し、その機能を解析した。

○6. 全身性強皮症における progranulin の発現異常とその意義

市村洋平、浅野善英、赤股 要、野田真史、谷口隆志、高橋岳浩、遠山哲夫、門野岳史、佐藤伸一（東京大皮膚科）

強皮症皮膚線維芽細胞は様々な形質変化を生じており、TNF- α などの抗線維化作用を持つ細胞成長因子やサイトカインに対する反応性が低下している。今回我々は、TNF受容体に対するアンタゴニスト作用が報告されている progranulin に注目し、強皮症皮膚線維芽細胞が恒常的に活性化された状態を維持する機序に同蛋白の発現異常が関与している可能性を見出した。強皮症の病態における progranulin の意義について、文献的考察を加えて報告する。

○7. ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスの線維化、血管障害および炎症・免疫異常の病態における転写因子 IRF5 の役割についての検討

三枝良輔¹、浅野善英¹、山下尚志¹、市村洋平¹、高橋岳浩¹、遠山哲夫¹、谷口隆志¹、鶴田大輔²、谷口維紹³、佐藤伸一¹（¹東京大皮膚科、²大阪市立大皮膚科、³東京大生産技術研究所 炎症・免疫制御学社会連携研究部門）

転写因子 IRF5 には複数の多型部位が存在し、ゲノムワイド関連解析によってその遺伝子多型と全身性強皮症の関連が見出されている。今回我々は *Irf5*^{-/-}マウスを用いてブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスを作成し、同マウスでは全身性強皮症の主要 3 病態（線維化、血管障害、炎症・免疫異常）の誘導が野生型マウスに比較して抑制されることを見出した。このことから IRF5 が強皮症の病態に強く関与している可能性が示唆された。

○8. ブレオマイシン誘発性間質性肺炎モデルマウスにおける $\gamma\delta$ T 細胞の機能解析
瀬川誠司¹、後藤大輔^{1,2}、飯塚 晃¹、松本 功¹、住田孝之¹（¹筑波大内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）、²筑波大茨城県地域臨床教育センター）

これまでの我々の研究から、 $\gamma\delta$ T 細胞が全身性強皮症に合併した間質性肺炎病態に関与する可能性が示唆されている。今回、 $\gamma\delta$ T 細胞欠損マウスを用いてブレオマイシン誘発性間質性肺炎を解析した。その結果、 $\gamma\delta$ T 細胞欠損マウスでは、肺線維化形成、コラーゲン産生量が野生型マウスに比べて有意に増加し、 $\gamma\delta$ T 細胞が間質性肺炎病態抑制的に働くことが示された。更に $\gamma\delta$ T 細胞からのサイトカイン産生を中心に解析中である。

IX. 一般演題 (III) (14:20~15:10)

座長：高橋裕樹（札幌医大消化器・免疫・リウマチ内科）

後藤大輔（筑波大茨城県地域臨床教育センター）

○9. 強皮症の血管病変形成における Pentraxin 3 (PTX3) の役割

桑名正隆、白井悠一郎、岡崎有佳（日本医大アレルギー膠原病内科）

血中 PTX3 濃度は強皮症 175 例で健常人 19 例に比べて増加し、手指潰瘍 (DU)、肺動脈性肺高血圧症を有する例で特に高値であった。また、PTX3 高値は将来の DU 発症の予測に有用であった。血中 PTX3 は血管内皮前駆細胞 (EPC) 数と逆相関し、PTX3 の添加は *in vitro* でのマウス骨髄細胞の EPC への分化を抑制した。し

たがって、PTX3 は脈管形成抑制を介して血管病変形成に寄与する可能性が考えられた。

○10. 免疫グロブリン様受容体 *LILRA3* 欠失多型と全身性強皮症との関連

八谷有紀¹、川崎 綾¹、松下貴史²、古川 宏³、長岡章平⁴、島田浩太⁵、杉井章二⁵、片山雅夫⁶、廣畑俊成⁷、岡本 享⁸、千葉実行⁹、末松栄一¹⁰、瀬戸口京吾¹¹、右田清志¹²、住田孝之¹³、當間重人³、長谷川稔¹⁴、藤本 学¹⁵、佐藤伸一¹⁶、竹原和彦²、土屋尚之¹ (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、⁷北里大膠原病・感染内科、⁸国立病院機構姫路医療センターリウマチ科、⁹国立病院機構盛岡病院リウマチ科、¹⁰国立病院機構九州医療センター膠原病内科、¹¹都立駒込病院膠原病科、¹²国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター、¹³筑波大内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー)、¹⁴福井大皮膚科、¹⁵筑波大皮膚科、¹⁶東京大皮膚科)

Leukocyte Ig-like receptor (LILR) は主に免疫細胞に発現する免疫グロブリン様受容体ファミリーである。*LILRA3*には欠失多型が存在し、ドイツ人集団において多発性硬化症、シェーグレン症候群と *LILRA3* 欠失アリルとの関連が報告されているが、最近、中国人集団において、非欠失アリルと関節リウマチや全身性エリテマトーデスとの関連が報告された。今回われわれは日本人集団における全身性強皮症と *LILRA3* 欠失多型との関連を検討し、抗 topoisomerase I 抗体陽性群における *LILRA3* 欠失アリルの有意な増加を見出した。

○11. 日本人・ヨーロッパ人における強皮症 GWAS 国際メタ解析

寺尾知可史^{1, 2}、大村浩一郎²、吉藤 元²、川口鎮司³、桑名正隆⁴、岡 晃⁵、川崎綾⁶、長谷川稔⁷、藤本 学⁸、古川 宏⁹、當間重人⁹、石川 治¹⁰、山本俊幸¹¹、高橋裕樹¹²、後藤大輔¹³、浅野善英¹⁴、遠藤平仁¹⁵、神人正寿¹⁶、尹 浩信¹⁶、土屋尚之⁶、佐藤伸一¹⁴、竹原和彦¹⁷、松田文彦¹、三森 経世²、Yannick Allanore¹⁸
(¹京都大ゲノム医学センター、²京都大臨床免疫学、³東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター、⁴慶應義塾大リウマチ内科、⁵東海大総合医学研究所、⁶筑波大分子遺伝疫学、⁷福井大皮膚科学、⁸筑波大皮膚科、⁹国立病院機構相模原病院臨床研究センター、¹⁰群馬大皮膚科学、¹¹福島県立医大皮膚科、¹²札幌医大消化器・免疫・リウマチ内科、¹³筑波大学医学医療系内科、¹⁴東京大皮膚科、¹⁵東邦大医療センター大森病

院膠原病科、¹⁶熊本大皮膚病態治療再建学、¹⁷金沢大皮膚科、¹⁸Cochin Hospital)

強皮症 (SSc) の全ゲノム関連解析 (GWAS) は主にヨーロッパ人で行われているが、他人種での報告はほとんどない。ヨーロッパ人で関連を示した領域の一部はアジア人でも関連を示すことが分かっている。我々は、新規強皮症疾患感受性遺伝子を同定することを目的に、日本人初の強皮症 GWAS を行うと共に、ヨーロッパ人の結果とのメタ解析を行った。合計 SSc1264 人 vs 健常人 3573 人の GWAS 結果を 1000 人ゲノムの遺伝子型を参照して impute を行い、新規関連領域候補の SNP について SSc2267 人 vs 健常人 7036 人を用いて追認解析を行った。解析中の結果を報告する。

12. 強皮症に合併した急性腎不全の検討

貞永裕梨¹、徳田悠希子¹、小野行秀¹、田代知子¹、末松梨絵¹、小野伸之¹、小荒田秀一¹、千布 裕³、大田明英²、多田芳史¹ (¹佐賀大膠原病・リウマチ内科、²同看護学科、³済生会唐津病院内科)

強皮症に合併した急性腎不全 6 症例について検討した。4 例は高血圧性腎クレーゼであった。2 例は正常血圧で、1 例は ANCA 陽性の半月体形成性糸球体腎炎、他の 1 例は血小板減少、溶血性貧血を認め TMA と診断した。治療は高血圧性では ACE 阻害剤、ARB などが投与され、ANCA 関連腎炎はステロイド、TMA 症例は血漿交換、トロンボモジュリンで治療された。透析導入は高血圧性の 2 例、死亡も高血圧性の 2 例であった。

○13. 境界域肺高血圧症における早期介入の意義に関する考察

牧 尚孝¹、波多野将¹、皆月 隼¹、稲葉俊郎¹、八尾厚史²、絹川弘一郎¹、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同保健・健康推進本部、³同皮膚科)

肺高血圧症 (PH) は強皮症 (SSc) における予後不良因子の 1 つであり、肺血管拡張薬治療が進歩した現在でもその予後は大きくは改善していない。SSc では PH の早期スクリーニングが重要であるが、一方で境界域 PH に対する治療介入の意義については確立していない。今回我々は右心カテーテル検査で追跡し得た 27 例中 7 例で PH の進行を認めた。その臨床的背景と肺血管拡張薬の早期導入の意義について報告する。

X. 一般演題 (IV) (15:10~16:00)

座長：田中住明（北里大医学部膠原病感染内科学）

土屋尚之（筑波大分子遺伝疫学）

○14. 当科におけるモルフェアを伴う全身性強皮症の臨床的検討

土岐清香、茂木精一郎、山中正義、石川 治（群馬大皮膚科）

2006～2014年における当科通院中のSSc患者220症例中、モルフェアを伴う9例(4.1%)につき検討を行った。モルフェアを伴うSSc症例は、発症年齢が若く(43.9±10.0 vs 64.9±11.0)、男性例が多い傾向があった(33.3% vs 12.3%)。また、抗核抗体陰性例、抗セントロメア抗体陰性例が多かった。モルフェアは斑状6例(3例はGM型)、滴状2例、線状1例で、発症部位は躯幹に多かった。全例がモルフェア出現の前後5年以内にSSc症状の出現、または診断に至っていた。自験例症例提示と文献的考察を加えて報告する。

○15. 当科における抗RNAポリメラーゼⅢ抗体陽性の全身性強皮症の検討

石渕隆広、土岐清香、茂木精一郎、山中正義、石川 治（群馬大皮膚科）

抗RNAポリメラーゼⅢ抗体(RNAP)陽性の全身性強皮症は強皮症腎や悪性腫瘍を高率に合併することが知られている。当科通院中のSSc246例中、14例(5.7%)がRNAP陽性だった。陽性例ではmRTSSが高い傾向にあり、mRTSSとRNAP抗体価には正の相関がみられた。また、強皮症腎、指尖潰瘍、間質性肺炎や関節リウマチ等の合併頻度が高かったが、悪性疾患の合併頻度に有意差はみられなかった。

○16. 抗RNAポリメラーゼ抗体陽性強皮症患者の悪性腫瘍および腎クリーゼの合併率の検討

田中義人¹、稲葉由希¹、小寺雅也¹、堀澤七恵¹、稲坂 優¹、菅原京子¹、伊藤有美¹、臼田俊和¹、濱口儒人²、竹原和彦²、藤本 学³（¹独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院皮膚科、²金沢大皮膚科、³筑波大皮膚科）

1992年から2014年までの22年間に中京病院を受診した強皮症患者205例を対象に、抗RNAポリメラーゼ(RNAP)抗体陽性強皮症患者の臨床症状について検討。mRSS平均値14.2点、中央値8点、腎クリーゼ6例(50%)、悪性腫瘍合併5例(42%)であり、悪性腫瘍は強皮症発症の半年前から発症8年後以内に発見された。抗RNAP抗体群で有意に高率であった合併症は悪性腫瘍と腎クリーゼであっ

た。抗 RNAP 抗体陽性強皮症は腎クリーゼの合併が高いことが知られているが、近年では悪性腫瘍の合併も高率であるとの報告があり、今回の患者群でも同様の傾向が見られた。

○17. 抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体陽性全身性強皮症患者における悪性腫瘍の検討
濱口儒人¹、松下貴史¹、竹原和彦¹、小寺雅也²、臼田俊和²、藤本 学³ (¹金沢大皮膚科、²独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院皮膚科、³筑波大皮膚科)

全身性強皮症 583 例を対象に、抗 RNA ポリメラーゼⅢ (RNAPⅢ) 抗体と悪性腫瘍の関連について検討した。抗 RNAPⅢ抗体陽性 37 例中 8 例 (22%) に悪性腫瘍の合併を認め、抗体陰性群 (546 例中 41 例, 8%) と比較し有意に高率だった ($p=0.003$)。全身性強皮症の発症から悪性腫瘍と診断されるまでの期間は、抗 RNAPⅢ抗体陽性群では陰性群に比べ有意に短かった (2.4 ± 2.4 年 vs 8.7 ± 1.1 年、 $p=0.02$)。悪性腫瘍の種類に一定の傾向はなかった。

○18. 膠原病患者で同定された新規抗 160kDa 抗体、抗 Scaffold attachment factor B 抗体についての検討

竹内明子、松下貴史、濱口儒人、竹原和彦 (金沢大皮膚科)

膠原病患者血清中に検出された新規抗 160kDa 抗体について、抗原解析と臨床的特徴を検討した。MS 解析で対応抗原は Scaffold attachment factor B (SAFB) と同定された。抗 SAFB 抗体陽性 10 例の基礎疾患は、全身性強皮症 2 例、皮膚筋炎 1 例、全身性強皮症と多発性筋炎の Overlap 症候群 1 例、原発性レイノー病 1 例、特発性間質性肺炎 5 例だった。10 例中 8 例で間質性肺炎を合併しており、抗 SAFB 抗体は間質性肺炎の標識抗体と考えられた。

XI. 一般演題 (V) (16:00~16:50)

座長：大田明英 (佐賀大看護学科)

茂木精一郎 (群馬大皮膚科)

○19. 全身性強皮症の手指関節可動域とストレッチのみの変化

麦井直樹¹、大畠幸恵¹、八幡徹太郎¹、長谷川稔²、藤本 学³、松下貴史⁴、濱口儒人⁴、竹原和彦⁴ (¹金沢大リハビリ、²福井大皮膚科、³筑波大皮膚科、⁴金沢大皮膚科)

以前より我々は、全身性強皮症に対する手指のリハビリテーションの効果を報告してきた。今回は1997年6月から2014年10月までにリハ処方された301例の初診時手指関節可動域（ROM）を調査した。左右差、手指による各関節角度の相違、抗核抗体別の特徴を示す。また薬物治療開始前に手指リハビリ開始し、再評価した42症例についての手指ROM変化を併せて報告する。

20. 全身性強皮症患者の心筋代謝血流ミスマッチを認めた3例

松尾信郎¹、中嶋憲一¹、絹谷清剛¹、松下貴史²、濱口儒人²、竹原和彦²（¹金沢大核医学、²同皮膚科）

全身性強皮症患者の心筋障害の評価のためにTl-201心筋血流検査とI-123 BMIPP脂肪酸代謝イメージングを施行した3症例を報告する。3症例とも心筋血流異常を認めず、脂肪酸代謝で異常が認められた。心外膜冠動脈に有意狭窄を認めず収縮能正常例であっても心筋代謝異常を認めており、強皮症での心筋障害を心筋BMIPPイメージングにより早期に検出できる可能性がある。

○21. nab-パクリタキセル（アブラキサン®）による乳癌術前療法後に強皮症様皮膚硬化を来した1例

沖山奈緒子、古田淳一、藤本 学（筑波大皮膚科）

症例、67歳女性。左乳癌の術前化学療法でnab-パクリタキセル（アブラキサン®）を計3回投与。開始1か月後より、低アルブミン血症を伴う四肢浮腫と心嚢水・胸水貯留とともに、ソーセージ様手指とびまん性色素沈着を発症、前腕皮膚生検で真皮の線維化あり。

22. バーサジェットⅡを用いて壊死組織の除去を行った強皮症に合併した指尖潰瘍の1例

小村一浩（市立敦賀皮膚科）

75歳女性、レイノー現象と右3指の壊疽にて受診した。抗セントロメア抗体陽性。プロスタグランジンE1製剤を静注していたが、45日後も改善傾向なく、バーサジェットⅡにてデブリードマンを施行した。処置時には疼痛を認めず麻酔が不要であったが、1週間後より激痛が出現し、壊疽が進行した。バーサジェットⅡは加圧した生食の水流を用いて、創傷の壊死組織を正確に切除できる機器であるが、強皮症への使用は注意が必要である。

○23. 抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性の小児限局性強皮症の 1 例

清水恭子、濱口儒人、松下貴史、竹原和彦（金沢大皮膚科）

8 歳女児。右下肢、右側腹部、右殿部に陥凹した硬化局面あり。レイノー症状、手指硬化、爪上皮出血点なし。キャピラリースコープは正常所見。抗核抗体は 160 倍陽性（均質型＋核小体型）。MBL 社と SRL 社の ELISA 法、免疫沈降法で抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性。ファディア社の ELISA 法と MBL 社の二重免疫拡散法では陰性。本例の抗トポイソメラーゼ I 抗体の抗原エピトープは通常抗トポイソメラーゼ I 抗体と異なっていると考えられた。

XII. クロージング・リマーク (16:50~16:55)

近藤啓文（北里研究所メディカルセンター）

懇親会 17:00~

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。