

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02958

研究課題名（和文）MPO-ANCA関連血管炎発症機序の全貌解明と新規治療法の開発を目指して

研究課題名（英文）Reveal of the pathogenesis of MPO-ANCA-associated vasculitis and development of novel therapeutic strategies

研究代表者

石津 明洋（Ishizu, Akihiro）

北海道大学・保健科学研究所・教授

研究者番号：60321957

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：MPO-ANCAはFab部分でMPOに、Fc部分でFc受容体に結合する。Fc受容体からの刺激が優位に入るANCAを有する患者では、抗原からの刺激が優位に入るANCAを有する患者に比べて、腎障害が強く、腎死に至る頻度が有意に高かった。MPO-ANCA 関連血管炎（MPO-AAV）の病態において、分解抵抗性のある好中球細胞外トラップ（NETs）が重要な役割を果たしている。NETsの分解障害に寄与するタンパクとして5つの候補を抽出し、その内の1つについて同活性を阻害するモノクローナル抗体を作製した。さらに、同抗体の分解抵抗性NETs形成に対する抑制作用をin vitro及びin vivoで確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MPO-ANCAを抗原刺激優位型とFc受容体刺激優位型に分類することにより、MPO-ANCA関連血管炎（MPO-AAV）患者のうち、腎予後不良群を抽出することが可能となる。このことは患者の層別化につながり、個々の患者により適した医療を提供する根拠となる。

MPO-AAVに対する標準治療は確立されつつあるが、治療選択肢は必ずしも多いとは言えない。本研究で見出した好中球細胞外トラップに分解抵抗性をもたらすタンパクの活性を阻害するモノクローナル抗体は、MPO-AAVの新規治療薬シーズとなる。

研究成果の概要（英文）：MPO-ANCA binds to MPO at the Fab portion and to the Fc receptor at the Fc portion. Patients with ANCA, in which stimulation from the Fc receptor predominated, had significantly greater renal damage and significantly more frequent renal death than patients with ANCA, in which stimulation from antigens predominated.

Degradation-resistant neutrophil extracellular traps (NETs) play an important role in the pathogenesis of MPO-ANCA-associated vasculitis (MPO-AAV). Five candidate proteins were extracted to contribute to impaired degradation of NETs, and a monoclonal antibody inhibiting the activity was prepared for one of them. Furthermore, the inhibitory effect of the antibody on the formation of degradation-resistant NETs was confirmed in vitro and in vivo.

研究分野：病理学

キーワード：MPO-ANCA MPO-ANCA関連血管炎 好中球 好中球細胞外トラップ Fc受容体 分解抵抗性 モノクローナル抗体

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

MPO-ANCA 関連血管炎(MPO-AAV)は、ミエロペルオキシダーゼ(MPO)を抗原とする抗好中球細胞質抗体(ANCA)の出現とともに、小型血管炎を発症する自己免疫疾患である。高齢者に好発し、急速進行性腎障害を呈することが多く、重篤な場合には肺出血や脳出血をきたして死亡する。近年の研究により、発症機序の概要が明らかとなってきたが、未だ不明の点もある。また、ガイドラインに則った標準治療が一定の成果をあげているものの、抵抗例や再燃例もあり、新規治療の開発が望まれている。

2. 研究の目的

本研究では、MPO-AAV の発症機序における以下の不明点、(1)MPO-ANCA はどのように好中球を活性化するのか、(2)MPO-ANCA により誘導される好中球細胞外トラップ(NETs)に血管炎惹起性はあるか、(3)MPO-AAV における NETs 除去障害の原因は何かに対する解答を求め、MPO-AAV の発症機序の全貌を明らかにし、それに基づいた新規治療開発につなげることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) MPO-ANCA はどのように好中球を活性化するのか

健常者末梢血から好中球を分離し、TNF- α でプライミングした後に MPO-ANCA を結合させることで活性酸素種(ROS)の放出を検出する系を構築した。その際、MPO-ANCA と Fc 受容体の結合を Fc ブロッカーで阻害することで、MPO-ANCA が好中球に入れる刺激が抗原を介して優位に入るか、Fc 受容体を介して優位に入るかの判別を可能とした。

(2) MPO-ANCA により誘導される好中球細胞外トラップ(NETs)に血管炎惹起性はあるか

本邦における AAV 患者コホートである RemIT-JAV-RPGN より、患者血清 113 検体を入手した。これらを(1)で構築した系に適用し、ROS 放出を誘導する活性型と、誘導しない非活性型に分類した。活性型については、さらに抗原刺激優位型と Fc 受容体刺激優位型に分類し、抗原刺激優位型、Fc 受容体刺激優位型、非活性型の三者間で各種臨床指標との相関を解析した。

(3) MPO-AAV における NETs 除去障害の原因は何か

分解感受性 NETs と分解抵抗性 NETs のプロテオーム解析を行い、NETs の分解抵抗性に寄与する 5 つの候補タンパクを抽出した。そのうちの 1 つについて同活性を阻害する単クローン抗体を作製した。さらに、同抗体の分解抵抗性 NETs 形成に対する抑制作用を *in vitro* 及び *in vivo* で確認した。

4. 研究成果

(2) (1)で構築した手法を用いて解析した AAV 患者血清 113 検体は、分類不能であった 1 検体を除き、抗原刺激優位型 74 検体、Fc 受容体刺激優位型 22 検体、非刺激型 16 検体に分類された。Fc 受容体刺激優位型 ANCA を有する症例では、非活性型 ANCA を有する症例に比べて血中尿素窒素(BUN)とクレアチニン(Cr)が有意に高値であり、腎障害が強い特徴があった(表1)。Fc 受容体刺激優位型 ANCA を有する症例の治療開始 6 ヶ月後の腎生存率は 77.3%と、抗原刺激優位型や非活性型 ANCA を有する症例(それぞれ 93.2%と 93.8%)に比べて有意に低く、腎予後も不良であった(表2)。

表 1. ANCA サブセットと臨床指標

	ANCA 刺激		非活性
	Fc 受容体刺激優位	抗原刺激優位	
n	22	74	16
年齢	69.4 ± 14.4	67.4 ± 15.4	63.9 ± 13.9
性別:			
男性/女性	10/12	33/41	7/9
診断名:			
MPA/GPA/EGPA	13/1/1 (分類不能 7 例)	39/12/12 (分類不能 11 例)	6/2/5 (分類不能 3 例)
ANCA 対応抗原:			
MPO/PR3	20/3 (両陽性 1)	63/4 (両陽性 1, 陰性 8)	10/4 (両陽性 2, 陰性 4)
BVAS total	15.0 ± 6.6	16.2 ± 6.7	17.9 ± 6.2
全身症状	1.3 ± 1.3	1.5 ± 1.3	2.3 ± 1.0 [§]
腎症状	8.9 ± 5.1	7.5 ± 5.2	7.1 ± 5.3
BUN (mg/dl)	39.9 ± 27.8*	30.3 ± 21.6	20.4 ± 10.1
Cr (mg/dl)	3.0 ± 2.4*	2.0 ± 1.9	1.1 ± 0.8
CRP (mg/dl)	6.4 ± 7.4	6.9 ± 6.3	8.2 ± 7.7

MPA: microscopic polyangiitis, GPA: granulomatosis with polyangiitis, EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, MPO: myeloperoxidase, PR3: proteinase 3, BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score

* $p < 0.05$ 対非活性型, one-way ANOVA

[§] $p < 0.05$ 対 Fc 受容体刺激優位型, Kruskal-Wallis

表 2. 治療開始 6 ヶ月後の腎生存率

	ANCA 刺激	腎生存率		n	p (対抗原優位および 対非活性)
		Alive (%)	End-stage (%)		
活性	Fc 受容体刺激優位	17 (77.3)	5 (22.7)	22	<0.05
	抗原刺激優位	69 (93.2)	5 (6.8)	74	
非活性		15 (93.8)	1 (6.3)	16	
	合計	101 (90.2)	11 (9.8)	112	

(3) 分解感受性 NETs と分解抵抗性 NETs のプロテオーム解析を行い、NETs の分解抵抗性に寄与する 5 つの候補タンパクを抽出した。そのうちの 1 つについて同活性を阻害する単クローン抗体を作製した。さらに、同抗体の分解抵抗性 NETs 形成に対する抑制作用を in vitro 及び in vivo で確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Kawakami Tamihiko, Yokoyama Kae, Ikeda Takaharu, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Similar deposition of neutrophil extracellular traps in the dermis among COVID 19 associated IgA vasculitis, post COVID 19 vaccination IgA vasculitis, and COVID 19 unrelated IgA vasculitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e151-e152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16673	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Inoue Dan, Uchida Takahiro, Komatsu Shuuhei, Sugisaki Kentaro, Yamada Muneharu, Ogawa Hodaka, Ishizu Akihiro, Oda Takashi	4. 巻 5
2. 論文標題 Anti-PLA2R Antibody Development During NELL1-Associated Membranous Glomerulonephritis Treatment: A Case Report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney Medicine	6. 最初と最後の頁 100625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xkme.2023.100625	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shiratori-Aso Satoka, Nakazawa Daigo, Kudo Takashi, Kanda Masatoshi, Ueda Yusho, Watanabe-Kusunoki Kanako, Nishio Saori, Iwasaki Sari, Tsuji Takahiro, Masuda Sakiko, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro, Atsumi Tatsuya	4. 巻 8
2. 論文標題 CD47 blockade ameliorates autoimmune vasculitis via efferocytosis of neutrophil extracellular traps	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e167486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.167486	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakazawa Daigo, Takeda Yohei, Kanda Masatoshi, Tomaru Utano, Ogawa Haruko, Kudo Takashi, Shiratori-Aso Satoka, Watanabe-Kusunoki Kanako, Ueda Yusho, Miyoshi Atsuko, Hattanda Fumihiko, Nishio Saori, Uozumi Ryo, Ishizu Akihiro, Atsumi Tatsuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Inhibition of Toll-like receptor 4 and Interleukin-1 receptor prevent SARS-CoV-2 mediated kidney injury	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Death Discovery	6. 最初と最後の頁 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41420-023-01584-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Masayuki, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Nagamori Tsunehisa, Ishibazawa Emi, Yoshida Yoichiro, Takahashi Hironori, Ishizu Akihiro, Takahashi Satoru	4. 巻 120
2. 論文標題 Demonstration of equivocal anti-glomerular basement membrane antibody positivity as a non-specific reaction through multiple immunologic assays in a case of pediatric asymptomatic hematuria	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 110650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinbiochem.2023.110650	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakade Issei, Tamura Yuto, Hashimoto Fuyu, Ariza Yuko, Hotta Shingo, Fujigaya Hirofumi, Arai Suishin, Taniguchi Mai, Ogawa Hodaka, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Nakazawa Daigo, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Bruton 's tyrosine kinase is a possible therapeutic target in microscopic polyangiitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arthritis Research and Therapy	6. 最初と最後の頁 215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-023-03201-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mikami-Saitoh Yuri, Kyoyama Hiroyuki, Hirata Yusuke, Kikuchi Satoshi, Sakai Kosuke, Mikami Shintaro, Moriyama Gaku, Koyama Nobuyuki, Higashi Morihiro, Ishizu Akihiro, Uematsu Kazutsugu	4. 巻 46
2. 論文標題 Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-negative granulomatosis with polyangiitis manifesting through pulmonary nodules and a genital lesion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine Case Reports	6. 最初と最後の頁 101951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmcr.2023.101951	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda Takaharu, Kawakami Tamihiro, Yokoyama Kae, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 6
2. 論文標題 The presence of neutrophil extracellular traps in different forms of pyoderma gangrenosum	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	6. 最初と最後の頁 241 ~ 244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12331	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Hodaka, Yokota Shunichi, Hosoi Yumeka, Shindo Ayano, Ogawa Naho, Yamamura Ryodai, Shimizu Tomohiro, Nakade Issei, Arai Suishin, Taniguchi Mai, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Nakazawa Daigo, Tomaru Utano, Iwasaki Norimasa, Ishizu Akihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Methylprednisolone pulse-enhanced neutrophil extracellular trap formation in mice with imiquimod-induced lupus-like disease, resulting in ischaemia of the femoral head cartilage	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lupus Science and Medicine	6. 最初と最後の頁 e001042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/lupus-2023-001042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishibata Yuka, Nonokawa Mayu, Tamura Yuto, Higashi Rio, Suzuki Ku, Hayashi Hideyuki, Masuda Sakiko, Nakazawa Daigo, Tanaka Satoshi, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 40
2. 論文標題 Possible implication of intermolecular epitope spreading in the production of anti-glomerular basement membrane antibody in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Rheumatology	6. 最初と最後の頁 691 ~ 704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.55563/clinexprheumatol/6oq9du	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawakami Tamihiro, Yokoyama Kae, Ikeda Takaharu, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behcet's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 741 ~ 745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16391	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Senda Arisa, Sasai Ryutaro, Kato Kurumi, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Ishizu Akihiro, Takahara Noriko	4. 巻 11
2. 論文標題 Involvement of neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of glomerulonephritis in a case of systemic lupus erythematosus and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis overlap syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	6. 最初と最後の頁 339 ~ 346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-021-00682-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshinari Miku, Hattanda Fumihiko, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Nakazawa Daigo, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 49
2. 論文標題 A Novel Antineutrophil Extracellular Trap Antibody Targeting Myosin Light Chain 6 in Microscopic Polyangiitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1286 ~ 1288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3899/jrheum.211266	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawakami Tamihiro, Nakade Issei, Tamura Yuto, Ito Fuyu, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Typical cutaneous small vessel vasculitis induced by combined injection of antiphosphatidylserine/prothrombin complex antibody and anti LAMP-2 antibody in normal rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1233 ~ 1237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16523	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshinari Miku, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Nakazawa Daigo, Tomaru Utano, Arimura Yoshihiro, Amano Koichi, Yuzawa Yukio, Sada Ken-Ei, Atsumi Tatsuya, Dobashi Hiroaki, Hasegawa Hitoshi, Harigai Masayoshi, Matsuo Seiichi, Makino Hirofumi, Ishizu Akihiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Low disease activity of microscopic polyangiitis in patients with anti-myosin light chain 6 antibody that disrupts actin rearrangement necessary for neutrophil extracellular trap formation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis Research and Therapy	6. 最初と最後の頁 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-022-02974-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kudo Takashi, Nakazawa Daigo, Watanabe Kusunoki Kanako, Kanda Masatoshi, Shiratori Aso Satoka, Abe Nobuya, Nishio Saori, Koga Jun ichiro, Iwasaki Sari, Tsuji Takahiro, Fukasawa Yuichiro, Yamasaki Miwako, Watanabe Masahiko, Masuda Sakiko, Tomaru Utano, Murakami Masaaki, Aratani Yasuaki, Ishizu Akihiro, Atsumi Tatsuya	4. 巻 75
2. 論文標題 Regulation of NETosis and Inflammation by Cyclophilin D in Myeloperoxidase Positive Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis and Rheumatology	6. 最初と最後の頁 71 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.42314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakazawa Daigo, Takeda Yohei, Kanda Masatoshi, Tomaru Utano, Ogawa Haruko, Kudo Takashi, Shiratori Aso Satoka, Watanabe Kusunoki Kanako, Ueda Yusho, Miyoshi Atsuko, Hattanda Fumihiko, Nishio Saori, Uozumi Ryo, Ishizu Akihiro, Atsumi Tatsuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Transcriptional dynamics of granulocytes in direct response to incubation with SARS CoV 2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 60 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13500	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishizu Akihiro, Kawakami Tamihiro, Kanno Hiroyuki, Takahashi Kei, Miyazaki Tatsuhiko, Ikeda Eiji, Oharaseki Toshiaki, Ogawa Yayoi, Onimaru Mitsuho, Kurata Mie, Nakazawa Daigo, Muso Eri, Harigai Masayoshi	4. 巻 33
2. 論文標題 Expert perspectives on pathological findings in vasculitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ota Hiroki, Sato Chisa, Igarashi Akira, Inoue Sumito, Masuda Sakiko, Ishizu Akihiro, Watanabe Masafumi	4. 巻 59
2. 論文標題 Spontaneously regressed granulomatosis with polyangiitis: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 372 ~ 376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2020.12.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawakami Tamihiro, Tamura Yuto, Dong Yupeng, Yoshinari Miku, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 48
2. 論文標題 Anti phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous vasculitis: Possible involvement in the pathogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 703 ~ 706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15810	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishibata Yuka, Matsuzawa Shun, Satomura Yosuke, Ohtsuka Takeshi, Kuhara Motoki, Masuda Sakiko, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 228
2. 論文標題 Neutrophil fixation protocols suitable for substrates to detect anti-neutrophil cytoplasmic antibodies by indirect immunofluorescence	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 153661 ~ 153661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2021.153661	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwasaki Sari, Watanabe Toshiyuki, Tsuji Takahiro, Otsuka Takuya, Makita Keishi, Fukasawa Yuichiro, Ishizu Akihiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Infliximab-Induced Granulomatous Vasculitis With Amyloid Deposition in the Tongue of a Patient With Behcet Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCR: Journal of Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 S710 ~ S712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RHU.0000000000001567	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Sora, Kawakami Tamihito, Okano Tatsuro, Shida Haruki, Nakazawa Daigo, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro, Kadono Takafumi	4. 巻 89
2. 論文標題 Elevated Myeloperoxidase-DNA Complex Levels in Sera of Patients with IgA Vasculitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 23 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000519869	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masuda Sakiko, Kato Kurumi, Ishibashi Misato, Nishibata Yuka, Sugimoto Ayako, Nakazawa Daigo, Tanaka Satoshi, Tomaru Utano, Tsujino Ichizo, Ishizu Akihiro	4. 巻 125
2. 論文標題 Phorbol 12-myristate 13-acetate stimulation under hypoxia induces nuclear swelling with DNA outflow but not extracellular trap formation of neutrophils	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental and Molecular Pathology	6. 最初と最後の頁 104754 ~ 104754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexmp.2022.104754	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 石津明洋
2. 発表標題 ANCA関連血管炎の病態と治療のUp-to-Date
3. 学会等名 第43回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石津明洋
2. 発表標題 ANCA関連血管炎の病態に即した新規治療戦略の提言
3. 学会等名 第38回日本臨床リウマチ学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋
2. 発表標題 ANCA関連血管炎におけるintermolecular epitope spreadingによる抗GBM抗体の産生
3. 学会等名 第112回日本病理学会ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 益田紗季子, 小林優里花, 西端友香, 外丸詩野, 石津明洋
2. 発表標題 好中球細胞外トラップにDNase I抵抗性を付与するタンパクの同定
3. 学会等名 第112回日本病理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柏 航, 菅野祐幸, 高橋 啓, 宮崎龍彦, 池田栄二, 大原関利章, 小川弥生, 鬼丸満穂, 倉田美恵, 石津明洋
2. 発表標題 結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の皮膚生検画像の人工知能による鑑別
3. 学会等名 第112回日本病理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 益田紗季子, 西端友香, 川邊智宏, 宮前多佳子, 外丸詩野, 石津明洋
2. 発表標題 ペーチェット病における口内炎の発生原因の解明
3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 谷口 舞, 益田紗季子, 中村哲朗, 荒井粹心, 西端友香, 外丸詩野, 石津明洋
2. 発表標題 好中球細胞外トラップにDNase I抵抗性を付与するタンパクの同定
3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 荒井粹心, 西端友香, 谷口 舞, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋
2. 発表標題 C5a受容体拮抗薬と好中球エラスターゼ阻害剤の好中球活性化抑制比較
3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西端友香, 荒井粹心, 谷口 舞, 益田紗季子, 外丸詩野, 清水喬史, 長倉 廷, 寺田 央, 石津明洋
2. 発表標題 Cathepsin C阻害による好中球細胞外トラップ形成抑制
3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小川帆貴, 横田隼一, 清水智弘, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 岩崎倫政, 石津明洋
2. 発表標題 SLEモデルマウスへのステロイドパルスは好中球細胞外トラップを誘導する
3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ishizu A, Taniguchi M, Arai S, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Shimizu T, Sinko W, Nagakura T, Terada Y
2. 発表標題 Preclinical studies of a novel cathepsin C inhibitor in MPO-ANCA-associated vasculitis model.
3. 学会等名 EULAR2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishizu A
2. 発表標題 Recent basic studies in ANCA-associated vasculitis.
3. 学会等名 KCR2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Ishizu A
2. 発表標題 Production mechanism of anti-glomerular basement membrane antibody in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.
3. 学会等名 International Vasculitis and ANCA Workshop 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kawakami T, Tamura Y, Dong Y, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A
2. 発表標題 The presence of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies in cutaneous vasculitis: possible involvement in the pathogenesis.
3. 学会等名 International Vasculitis and ANCA Workshop 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A
2. 発表標題 The presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behcet's disease.
3. 学会等名 The 19th International Conference on Behcet Disease 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishizu A, Nakazawa D, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Kawakami T
2. 発表標題 SARS-CoV-2-associated vasculopathy and vasculitis; an enigmatic disease.
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石津明洋
2. 発表標題 病理学的視点の血管炎診断の進歩
3. 学会等名 第52回日本皮膚免疫アレルギー学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石津明洋
2. 発表標題 ANCA関連血管炎の病態における補体の役割
3. 学会等名 第32回日本リウマチ学会関東支部学術集会教育講演（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西端友香，益田紗季子，外丸詩野，石津明洋
2. 発表標題 MPO-ANCA関連血管炎モデルにおける新規好中球機能制御化合物薬の抑制効果
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中出一生，西端友香，益田紗季子，外丸詩野，石津明洋
2. 発表標題 ブルトン型チロシキナーゼ阻害剤チラブルチニブによるMPO-ANCA関連血管炎誘導モデルの発症抑制
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小川帆貴, 横田隼一, 清水智弘, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 岩崎倫政, 石津明洋
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスへのステロイドパルスが好中球細胞外トラップ形成に及ぼす影響
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 益田紗季子, 北野翔大, 西端友香, 外丸詩野, 石津明洋
2. 発表標題 好中球細胞外トラップにDNase I抵抗性を付与するタンパクの探索
3. 学会等名 第111回日本病理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋
2. 発表標題 myosin light chain 6を認識する抗好中球細胞外トラップ(NETs)抗体はNETs分解阻害活性を持つ
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田理紗, 高田秀人, 花岡成典, 勝又康弘, 石津明洋, 大原閑利章, 針谷正祥
2. 発表標題 肉芽腫性血管炎が病因として示唆された肥厚性硬膜炎の1例
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 益田紗季子, 西端友香, 田中 敏, 外丸詩野, 辻野一三, 石津明洋
2. 発表標題 低酸素環境が好中球細胞外トラップ形成へ与える影響
3. 学会等名 第110回日本病理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川上民裕, 田村宥人, 董 宇鵬, 吉成未来, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋
2. 発表標題 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体による皮膚血管炎動物モデルの完成
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川上民裕, 横山華英, 池田高治, 高橋一夫, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋
2. 発表標題 東北医科薬科大学におけるベーチェット病診療の実態と皮膚生検標本を使用したNETs免疫染色の検証
3. 学会等名 第4回日本ベーチェット病学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学学術成果コレクション (HUSCAP) https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/handle/2115/90705 北海道大学学術成果コレクション (HUSCAP) https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/handle/2115/91026 北海道大学大学院保健科学研究院研究発表 https://www.hs.hokudai.ac.jp/archives/34667 北海道大学学術成果コレクション (HUSCAP) https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/handle/2115/86248 北海道大学学術成果コレクション (HUSCAP) https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/handle/2115/87589 北海道大学学術成果コレクション (HUSCAP) https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/handle/2115/85168 北海道大学学術成果コレクション (HUSCAP) https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/handle/2115/83308 北海道大学学術成果コレクション (HUSCAP) https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/handle/2115/83384 北海道大学学術成果コレクション (HUSCAP) https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/handle/2115/84658
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	益田 紗季子 (Masuda Sakiiko) (10763617)	北海道大学・保健科学研究所・講師 (10101)	
研究分担者	外丸 詩野 (Tomaru Utano) (20360901)	北海道大学・大学病院・准教授 (10101)	
研究分担者	中沢 大悟 (Nakazawa Daigo) (60724135)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関