

令和 6 年 9 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08469

研究課題名（和文）共通病態を基盤とした高安動脈炎と潰瘍性大腸炎を包括する新規症候群の検討

研究課題名（英文）Novel syndrome based on the common pathophysiology among Takayasu arteritis and ulcerative colitis

研究代表者

白井 剛志（Shirai, Tsuyoshi）

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：20646997

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：高安動脈炎は日本で初めて報告され、アジア諸国に多く認められる若年発症の炎症性疾患である。本研究の目的は、病因となりうる腸内細菌叢、自己抗体、細胞内代謝の両疾患への関与を解析することで、包括的に血管炎症候群と炎症性腸疾患の、病態、治療標的、臨床評価法を解明するとともに、新規疾患概念の確立を検討する事である。抗EPCR抗体は、共通の臨床的背景を有する高安動脈炎と潰瘍性大腸炎において検出され、相同の病態生理を反映している相当の根拠を有する。高安動脈炎においても腸内細菌叢異常が同定され、抗EPCR抗体の産生機序や病的能を解明することで両疾患の制御につながる知見が得られ、更なる検討の継続が求められる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題の対象である、自己抗体、細胞内代謝、腸内細菌叢の検討は、血管炎症候群での検討がほとんど行われておらず、それ自体の新規性が高いが、本研究の中心となる自己抗体は申請者が世界に先駆けて報告しており、独自性が非常に高い。更に、血管炎症候群と潰瘍性大腸炎の合併についてはこれまで認識はされていないものの、両疾患が共通の病態背景を有する疾患であるとの実証や仮説としての報告はない。これらの研究から推測される病態解明は、血管炎症候群と炎症性腸疾患研究において、極めて斬新な内容でかつ新規疾患概念の提唱も目標となるため極めて創造性が高いと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Takayasu arteritis (TAK) is a large-vessel vasculitis that affects young females. We identified two autoantibodies in TAK using SARF. The autoantigens were endothelial protein C receptor (EPCR) and scavenger receptor class B type 1 (SR-BI). Autoantibodies against EPCR and SR-BI were detected in 34.6% and 36.5% of cases, respectively, with minimal overlap. These autoantigens function as negative regulators of endothelial activation and T cell differentiation, and autoantibodies block the functions of their targets, thereby contributing to the maintenance of vascular inflammation. Anti-EPCR autoantibodies were also detected in 80% of ulcerative colitis (UC), which is genetically and clinically associated with TAK. Same autoantibodies in inflammatory diseases with different target organs imply a common underlying pathophysiology such as intestinal dysbiosis, of these diseases, which would be linked to the aberrant activation of B cells.

研究分野：リウマチ膠原病内科

キーワード：高安動脈炎 潰瘍性大腸炎 プロテインC受容体 自己抗体 病態形成

1. 研究開始当初の背景

高安動脈炎は大動脈とその主要分枝に起こる慢性肉芽腫性血管炎であり、結果として大動脈の狭窄・閉塞・動脈瘤病変が形成され、生命予後に大きな影響を与える。罹患は若年女性に多く、HLA-B52 が高率に陽性となる。40%程度の症例で血管外自己免疫合併症が出現し、最も高頻度に認められるものが潰瘍性大腸炎である。潰瘍性大腸炎は、主として粘膜と粘膜下層を侵す、大腸特に直腸の特発性、非特異性炎症性疾患であると定義される。30 歳以下の若年者に多く、本邦では HLA-B52 の陽性率が高い。両疾患ともに脊椎関節炎や壊疽性膿皮症などが共通した合併症として存在し、背景の臨床的特徴が比較的近い。高安動脈炎の病因としては、自然免疫細胞による急性炎症と、それに続く獲得免疫の活性化が挙げられる。抗血管内皮細胞抗体が検出され、病変形成能を有していることが報告されてきたが、対応抗原が膜蛋白であることから、従来の電気泳動を用いた同定系では同定困難であった。申請者は、細胞膜表面に存在する自己抗原を、効率的に同定する系(SARF)を構築し、結果としてプロテイン C 受容体 (EPCR)、スカベンジャー受容体 (SR-BI) の 2 種を高安動脈炎の主要な自己抗原として世界で初めて同定した。膠原病においては、これら 2 種の自己抗体は高安動脈炎に特異的であり、高安動脈炎ではそれぞれが排他的に検出され、これら 2 種の自己抗体の存在により大きく 3 群に分けられた(右図)。高安動脈炎における各群での臨床特徴を比較したところ、抗 EPCR 抗体陽性群は若年発症で腕頭動脈の罹患が多く、脳血管障害の発症が有意に多い病型を呈し、さらに潰瘍性大腸炎の合併を有意に多く認めた(抗 EPCR 抗体陽性では 33%、陰性では 3.4%)。

そのため、原発性潰瘍性大腸炎 (UC) における抗 EPCR 抗体を測定したところ、潰瘍性大腸炎の 69.4%と高率に検出されることを明らかにした(右図)。合併が知られ、共通の HLA-B52 がリスクとなる若年発症の両疾患において、共通の自己抗原が同定されたことは非常に重要な意義を有する。更に、申請者は基礎的検討により、EPCR、SR-BI が恒常状態では、血管内皮細胞の活性化やケモカイン産生を抑制し、血管炎症を終息させる機能を有しているが、これらに対する自己抗体は阻害作用を示し、血管炎症を持続させる病的作用を示すことを明らかにした (*Nature Communications* 2020)。一方で、自己抗体は病態の開始となるものではなく、微小血管での炎症に伴い二次的に誘導されるのではないかと考察し、血管炎症の契機となる病態を特定したいと考えた。腸内細菌叢異常は潰瘍性大腸炎の病因であり、腸粘膜での炎症反応が誘導される。腸内細菌叢は炎症性腸疾患の病因となるにとどまらず、特定の MHC クラス I 分子を保有する集団の発症に寄与することが明らかになっている。高安動脈炎も MHC クラス I 分子が関与するため、発症には腸内細菌叢が関与し微小血管炎症を誘導する可能性が強く考慮される。また申請者は、ピルビン酸キナーゼ M2(PKM2)の解析により、CD8T 細胞の分化を PKM2 が制御しており、高安動脈炎の病的細胞となる TEMRA の誘導に関わることを見出した。これらから、腸内細菌叢異常に伴う微小血管炎症により産生される自己抗体が細胞内代謝と関連し、血管炎症を促進、結果として大血管炎や炎症性腸疾患の相同な病因となる可能性を想定している。

2. 研究の目的

本研究では、高安動脈炎における腸内細菌叢異常と血管炎症や自己抗体産生への寄与、各疾患における自己抗体のエピトープの差異、自己抗体の病的な向炎症作用と細胞内代謝の検討、臨床情報との解析により新規疾患概念を確立すること、を目的とした。

3. 研究の方法

a. 高安動脈炎における腸内細菌叢異常の解析

健康人、高安動脈炎の糞便を検体とし、DNAを抽出、次世代シーケンサーを用いて、16S rDNA V3・4領域のシーケンスを行う。その後帰属分類群の推定を行う。クラスター解析や主成分分析を用いて比較を行う。

b. 高安動脈炎と潰瘍性大腸炎における自己抗体エピトープの特定

より詳細なエピトープ決定を行うために、各細胞外ドメインを欠損する蛋白を作成し、自己抗体陽性の臨床サンプルを用いてエピトープの決定を行う。高安動脈炎と潰瘍性大腸炎におけるエピトープの異同を検討し、臨床パラメータを用いた解析を行う。

c. 自己抗体の向炎症能解析

自己抗体を血管内皮細胞や免疫細胞と共培養することにより、血管内皮細胞機能への影響、直接的な細胞傷害性、アポトーシス誘導、免疫担当細胞への機能修飾を検討する。

内皮細胞機能への影響：血管内皮細胞に抗 EPCR/SR-BI 抗体を添加し、培養上清中の前炎症性サイトカインを定量する。トランスウェルを用いて、血管内皮細胞と単球の共存培養による白血球遊走能に与える影響を検討する。細胞傷害活性：抗 EPCR/SR-BI 抗体の血管内皮細胞に対する補体依存性細胞傷害性、抗体依存性細胞介在性傷害を乳酸脱水素酵素活性等を用いて測定する。内皮細胞のアポトーシス誘導能：アポトーシスを Annexin V、7-AAD にて定量する。自己抗体による T 細胞やマクロファージへの影響を各分化条件下で検討する。

d. 細胞内代謝と自己抗体、腸内細菌叢の関連の解析

PKM2 を中心とした細胞内代謝の解析を、高安動脈炎・潰瘍性大腸炎患者由来の末梢血単核球で検討する。特に PKM2 が CD8 陽性 TEMRA の誘導に関与していることから、細胞内代謝と T 細胞分化の機構を分子生物学的手法を用いて解析する。細胞内代謝や、PKM2 オリゴマーを、自己抗体陽性あるいは陰性患者にて検討することで、細胞内代謝と自己抗体の関連性を検討する。高安動脈炎で同定された腸内細菌叢による *in vivo* での影響を、マウスを用いて機能解析を行う。具体的には腸内細菌の移入による炎症の誘導やメタボローム解析を行う

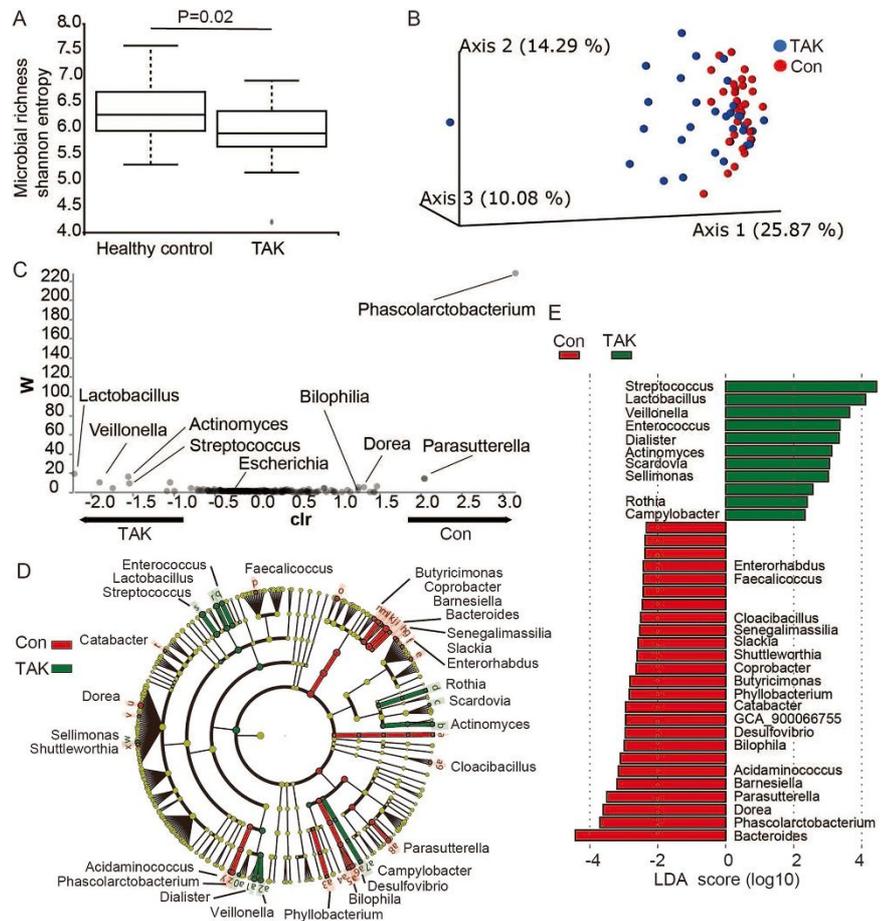
e. 臨床パラメータとの相関検討による新規症候群の検討

高安動脈炎と潰瘍性大腸炎患者の検査検体数を増やすとともに、他血管炎患者(巨細胞性動脈炎、結節性多発動脈炎、ANCA 関連血管炎など)、他炎症性腸疾患などの消化器疾患(Crohn 病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、自己免疫性膵炎など)における血清中の抗 EPCR/SR-BI 抗体価を測定する。各疾患における自己抗体と、疾患活動性や臨床パラメータとの相関の有無について解析する。

4. 研究成果

高安動脈炎における腸内細菌叢異常

高安動脈炎患者 31 名 (平均年齢 41 歳、女性 87%、17%が活動性あり) と背景をマッチさせた健康人コントロール 31 名の便検体を用いて 16S リボゾーム RNA 解析をおこなった。高安動脈炎患者は健康人に比較して腸内細菌叢の多様性に際を認め多様性が減弱していた (右図 A)。菌叢内での多様性の比較にても健康人集団の腸内細菌叢と異なる多様性を示すことが明らかになった (右図 B)。Volcano plot (右図 C) により高安動脈炎と健康人に差異がある菌叢が同定され、LEfSe 解析により腸内細菌クラドグラムを作成した (右図 D)。細菌属レベルの変化として、Streptococcus、Lactobacillus、Veillonella、Enterococcus の増加と、Bacteroides, Phascolarctobacterium、Dorea、Parasutterella の減少が同定された。



Shirai T et al. *Arthritis Rheumatol.* 2023

自己抗体の測定系の開発とエピトープ探索

抗 EPCR 抗体、抗 SR-BI 抗体ともに、各々の蛋白を強制発現させた細胞株に対する結合能をフローサイトメトリーにより検出する cell-based assay を用いており、より汎用的に再現性のある定量を行うためにプレートを用いた測定系の開発を試みた。最初リコンビナント蛋白を用いた ELISA の作成を行い、患者検体での結合能を確認したが、cell-based assay にて陽性を示す症例においても明確な ELISA での陽性所見を得ることができなかった。次に細胞株に強制発現させた蛋白を細胞融解により回収し、検出系の抗原として ELISA 作成を行ったが、こちらも明確な陽性所見を得られなかった。EPCR、SR-BI ともに膜蛋白であり、高次構造、糖鎖や脂質を含む翻訳後修飾を受けるため、膜表面に発現する蛋白を抗原として用いる必要があると考えられ、ルシフェラーゼアッセイを用いての検出を進行している。

自己抗体の向炎症性解析

抗 EPCR 抗体を有する高安動脈炎患者は潰瘍性大腸炎の合併が高率であり、113 例の原発性潰瘍性大腸炎における抗 EPCR 抗体陽性率を検討すると、75.5%に検出された。そのため、抗 EPCR 抗体の生成や病原性を検討するためには、腸管炎症における EPCR の機能解析を行うことが重要であると考えられた。自己抗体が標的とする細胞として、血管内皮細胞の他に臓器構成細胞や免疫細胞が考慮され、それらにおける EPCR の機能解析を第一の目的とした。

特に抗 EPCR 抗体は内視鏡的な腸管炎症との正の相関を認め、大腸での炎症を示す症例で陽性となった。腸管における EPCR の発現をヒト正常部位の免疫組織染色で確認すると、腸上皮下間質と粘膜下の血管内皮に強い発現を認めた。一方で、腸管炎症部位では EPCR の発現が低下しており炎症部位では EPCR の機能低下も存在すると考えられた。

EPCR の腸管における機能を解析すべく、大腸微小血管内皮細胞、腸管上皮細胞において、EPCR のリガンドである活性化プロテイン C (APC) 添加による炎症修飾の検討を行った。前述細胞を前炎症性サイトカインである TNF で刺激する際に APC を添加することにより、炎症性サイトカインや接着分子の発現比較を行ったが、炎症に対する有意な変化は得られなかった。APC はヒト検体からの精製物に加えリコンビナント蛋白も存在するため、APC 間の比較を行ったところ、 β 型 APC の抗炎症性作用が強いことが判明した。ベータ型 APC を多く含有するヒト血漿由来製剤 APC を使用することで、APC-EPCR 間の抗炎症作用が得られ、腸管炎症と血管炎症における APC-EPCR のシグナリング解析と自己抗体の干渉作用を検討している。

細胞内代謝と自己抗体、腸内細菌叢の関連の解析

細胞内代謝を検討するにあたり、EPCR を発現する標的細胞を同定すべく末梢血由来細胞、腸管検体から単離した細胞における EPCR の発現を検討した。フローサイトメトリーを用いた発現解析により、免疫細胞としては骨髓系細胞に EPCR が発現していることが確認され、特に骨髓系樹状細胞において高発現を認めた。この結果は、上記の組織局在樹状細胞における EPCR の発現と合致し、炎症における EPCR の標的として、免疫細胞では骨髓系樹状細胞が重要な細胞であると考えられた。高安動脈炎においても、骨髓系樹状細胞の機能異常が病態の上流に位置しており、腸管 血管連関における炎症の共通項である可能性が考慮された。これら細胞における細胞内代謝を特に解糖系に着目し解析を行い、腸内細菌叢異常に由来する代謝産物の測定と向炎症性の解明を進めている。

更に腸管炎症に加え、血管炎症局所における解析を行うため、nCounter system にて既存検体の炎症・線維化プロファイルを同定すべく、nCounter panel を購入し、活動期の高安動脈炎手術検体を用いたマルチプレックス発現解析を実施している。

臨床パラメータとの相関検討による新規症候群の検討

本研究により、腸内細菌叢異常が高安動脈炎には存在することが示され、抗 EPCR 抗体が出現する潰瘍性大腸炎との病態背景がより近接することが明らかになった。Cell-based assay を用いた腸管炎症性疾患における抗 EPCR 抗体の測定を継続し、他血管炎患者と他炎症性腸疾患などの消化器疾患を評価した結果、血管炎症候群においては高安動脈炎に特異的、炎症性腸疾患においては潰瘍性大腸炎、大腸限局型の Crohn 病において検出されるものの、腸管ベーチェット病を含む他疾患では検出されないことが確認された。更に腸管炎症における内視鏡的活動性と抗体価の相関も再現性をもって確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Shirai Tsuyoshi	4. 巻 6
2. 論文標題 Common Autoantibody among Takayasu Arteritis and Ulcerative Colitis: A Possible Pathophysiology That Includes Gut-Vessel Connection in Vascular Inflammation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JMA Journal	6. 最初と最後の頁 265-273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31662/jmaj.2023-0038	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 Shirota Sae, Shirai Tsuyoshi, Mori Kentaro, Inoue Jun, Sato Hiroko, Ishii Tomonori, Fujii Hiroshi	4. 巻 63
2. 論文標題 Comment on: A case of vanishing bile duct syndrome during treatment of microscopic polyangiitis with avacopan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 e149 ~ e150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/kead561	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 Yamato Maya, Shirai Tsuyoshi, Sato Hiroko, Ishii Tomonori, Fujii Hiroshi	4. 巻 63
2. 論文標題 First reported case of pulmonary arteritis in patients with relapsing polychondritis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 e9 ~ e11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/kead300	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 Sugihara Takahiko, Yoshifuji Hajime, Uchida Haruhito A, Maejima Yasuhiro, Watanabe Yoshiko, Tanemoto Kazuo, Umezawa Natsuka, Manabe Yusuke, Ishizaki Jun, Shirai Tsuyoshi, Nagafuchi Hiroko, Hasegawa Hitoshi, Niino Hiroaki, Ishii Tomonori, Nakaoka Yoshikazu, Harigai Masayoshi	4. 巻 34
2. 論文標題 Establishing clinical remission criteria for giant cell arteritis: Results of a Delphi exercise carried out by an expert panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 568 ~ 575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/road046	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 Ichimura Hirona, Ichikawa Satoshi, Ono Koya, Inokura Kyoko, Hoshi Yosuke, Shirai Tsuyoshi, Fukuhara Noriko, Yokoyama Hisayuki, Fujii Hiroshi, Harigae Hideo	4. 巻 260
2. 論文標題 Severe Bone Marrow Aplasia Following Macrophage Activation Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 301 ~ 304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.2023.J037	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 Maeda Ayaka, Tsuchida Naomi, Shirai Tsuyoshi, Ishii Tomonori et al.	4. 巻 Aug 22
2. 論文標題 Efficient detection of somatic <i>UBA1</i> variants and clinical scoring system predicting patients with variants in VEXAS syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 kead425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/kead425	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 Katakura Tokio, Shirai Tsuyoshi, Sato Hiroko, Ishii Tomonori, Fujii Hiroshi	4. 巻 Sep 8
2. 論文標題 Successful management of interstitial lung disease in dermatomyositis complicated by malignancy: a case-based review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Rheumatology International	6. 最初と最後の頁 ...
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00296-023-05442-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 Yasaka Ken, Yamazaki Tomohide, Sato Hiroko, Shirai Tsuyoshi, Cho Minkwon, Ishida Koji, Ito Koyu, Tanaka Tetsuhiro, Ogasawara Kouetsu, Harigae Hideo, Ishii Tomonori, Fujii Hiroshi	4. 巻 Oct 16
2. 論文標題 Phospholipase D4 as a signature of toll-like receptor 7 or 9 signaling is expressed on blastic T-bet ^{hi} B cells in systemic lupus erythematosus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 ...
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-023-03186-5	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 Yamato Maya, Shirai Tsuyoshi, Ishii Yusho, Sato Hiroko, Ishii Tomonori, Fujii Hiroshi	4. 巻 43
2. 論文標題 Impact of subcutaneous belimumab on disease activity, patient satisfaction, and metabolic profile in long-lasting systemic lupus erythematosus	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1023 ~ 1035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-024-06904-9	査読の有無 無
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 Shirai Tsuyoshi, Watanabe Satoshi, Shinozaki Natsuko O., Baba Kairi, Yamasaki Hiroyuki, Ishii Tomonori, Fujii Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Common dysbiosis features between patients of different social environments in Takayasu arteritis: Comments on the article by Fan et al.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.42438	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 Shirai T, Sato H, Ishii T, Fujii H	4. 巻 52
2. 論文標題 Dysbiosis in Takayasu arteritis complicated with infectious endocarditis following tocilizumab administration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 224 ~ 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03009742.2022.2124620	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 Mutoh Tomoyuki, Shirai Tsuyoshi, Fujii Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Comment on: Association of anti-HSC70 autoantibodies with cutaneous ulceration and severe disease in juvenile dermatomyositis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keac589	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 Shirai Tsuyoshi、Machiyama Tomoaki、Sato Hiroko、Ishii Tomonori、Fujii Hiroshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Intensive induction therapy combining tofacitinib, rituximab and plasma exchange in severe anti-melanoma differentiation-associatedprotein-5 antibody-positive dermatomyositis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Rheumatology	6. 最初と最後の頁 291-300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.55563/clinexprheumatol/8kulbf	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 Kamogawa Yukiko、Akita Kanae、Sato Hiroko、Shirai Tsuyoshi、Ishii Tomonori、Harigae Hideo、Fujii Hiroshi	4. 巻 258
2. 論文標題 Sjogren 's Syndrome Presenting with Temporary Hemiplegia Mimicking Transient Ischemic Attack	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 207 ~ 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.2022.J079	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 Ishikawa Tomohiko、Suzuki Jun、Shirai Tsuyoshi、Koizumi Shotaro、Tsuchiya Yoshinori、Hishinuma Kasumi、Nakamura Yasuhiro、Katori Yukio	4. 巻 258
2. 論文標題 Presence of Phlebitis in Aseptic Nasal Septal Abscess Complicated with Ulcerative Colitis; Possible Association with Granulomatosis with Polyangiitis: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 29 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.2022.J053	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 Shirai Tsuyoshi、Kakuta Yoichi、Fujii Hiroshi	4. 巻 161
2. 論文標題 Distinct Autoantibodies Against Endothelial Protein C Receptor in Ulcerative Colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1724 ~ 1725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2021.03.037	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 Kakuta Yoichi, Shirai Tsuyoshi, McGovern Dermot P.B., Braun Jonathan, Fujii Hiroshi, Masamune Atsushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Novel Diagnostic Autoantibodies Against Endothelial Protein C Receptor in Patients With Ulcerative Colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cgh.2021.12.035	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 該当する

1. 著者名 Akiyama Chikaho, Shirai Tsuyoshi, Sato Hiroko, Fujii Hiroshi, Ishii Tomonori, Harigae Hideo	4. 巻 -
2. 論文標題 Association of various myositis-specific autoantibodies with dermatomyositis and polymyositis triggered by pregnancy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00296-021-04851-1	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 Hiroko, Shirai Tsuyoshi, Fujii Hiroshi, Ishii Tomonori, Harigae Hideo	4. 巻 27
2. 論文標題 Cyclophosphamide-associated enteritis presenting with severe protein-losing enteropathy in granulomatosis with polyangiitis: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 2657 ~ 2663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v27.i20.2657	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 Mutoh Tomoyuki, Shirai Tsuyoshi, Sato Hiroko, Fujii Hiroshi, Ishii Tomonori, Harigae Hideo	4. 巻 -
2. 論文標題 Multi-targeted therapy for refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis characterized by intracerebral hemorrhage and cardiomyopathy: a case-based review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00296-021-04950-z	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 Sugihara Takahiko, Nakaoka Yoshikazu, Uchida Haruhito A, Yoshifuji Hajime, Maejima Yasuhiro, Watanabe Yoshiko, Amiya Eisuke, Tanemoto Kazuo, Miyata Tetsuro, Umezawa Natsuka, Manabe Yusuke, Ishizaki Jun, Shirai Tsuyoshi, Nagafuchi Hiroko,	4. 巻 -
2. 論文標題 Establishing clinical remission criteria and the framework of a treat-to-target?algorithm for Takayasu arteritis: Results of a Delphi exercise carried out by an expert panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for intractable vasculitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roab081	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 Mutoh Tomoyuki, Nagai Taichi, Shirai Tsuyoshi, Okazaki Soshi, Sato Hiroko, Fujii Hiroshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Predictive factors for retention of golimumab over a median 4 year duration in Japanese patients with rheumatoid arthritis in a real world setting: A retrospective study and literature review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 335 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1756-185X.14281	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 Ito Nono, Shirai Tsuyoshi, Toyohara Takafumi, Hashimoto Hideaki, Sato Hiroko, Fujii Hiroshi, Ishii Tomonori, Harigae Hideo	4. 巻 -
2. 論文標題 "Coexistence of IgA nephropathy and renal artery stenosis in Takayasu arteritis: case report and literature review"	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00296-021-05066-0	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 Ishii Kae, Shirai Tsuyoshi, Kakuta Yoichi, Machiyama Tomoaki, Sato Hiroko, Ishii Tomonori, Harigae Hideo, Fujii Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of severe colitis in Takayasu arteritis treated with tocilizumab	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-022-06108-z	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 Kiyohara Machi、Shirai Tsuyoshi、Nishiyama Shuhei、Sato Hiroko、Fujii Hiroshi、Ishii Tomonori、Harigae Hideo	4. 巻 256
2. 論文標題 Hypertrophic Pachymeningitis Development in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis at Relapse of Disease: A Case-Based Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 241 ~ 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.256.241	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 Shirai Tsuyoshi、Suzuki Jun、Kuniyoshi Shimpei、Tanno Yuito、Fujii Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Granulomatosis with polyangiitis following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mrcr/rxac016	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 -

[学会発表] 計6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Shirai T et al.
2. 発表標題 IMBALANCE IN THE TAXONOMIC COMPOSITION OF GUT MICROBIOTA IN TAKAYASU ARTERITIS
3. 学会等名 EULAR2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 白井剛志
2. 発表標題 Novel Autoantibodies in Takayasu Arteritis Suggests Gut-vessel Connection in Vascular Inflammation
3. 学会等名 日本循環器病学会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名	Yoichi Kakuta, Tsuyoshi Shirai, Soshi Okazaki, Yusuke Shimoyama, Rintaro Moroi, Masatake Kuroha, Hisashi Shiga, Yoshitaka Kinouchi, Dalin Li, Jonathan G. Braun, Dermot P.B. Mcgovern, Hiroshi Fujii, Atsushi Masamune
2. 発表標題	ASSOCIATION OF NOVEL DIAGNOSTIC AUTOANTIBODIES AGAINST ENDOTHELIAL PROTEIN C RECEPTOR IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE
3. 学会等名	アメリカ消化器病学会2022 (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Shirai T, Sato H, Fujii H, Ishii T
2. 発表標題	HIGH-INTENSITY INDUCTION THERAPY COMBINING TOFACITINIB, RITUXIMAB, AND PLASMAPHERESIS IN RAPIDLY PROGRESSIVE INTERSTITIAL LUNG DISEASE ASSOCIATED WITH ANTI-MDA5 ANTIBODY POSITIVE DERMATOMYOSITIS
3. 学会等名	ヨーロッパリウマチ学会2022 (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	白井剛志、町山智章、佐藤紘子、藤井博司、石井智徳
2. 発表標題	高安動脈炎における生物学的製剤の長期的有効性と継続率の検討
3. 学会等名	第66回日本リウマチ学会総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	白井剛志、丹野唯人、星陽介、秋田佳奈恵、町山智章、佐藤紘子、藤井博司、石井智徳
2. 発表標題	抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎に対するトファシチニブ、血漿交換、リツキシマブを使用した高強度寛解導入療法の治療成績
3. 学会等名	第66回日本リウマチ学会総会
4. 発表年	2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 白井剛志	4. 発行年 2022年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 706
3. 書名 1ページでわかる内科疾患の診療ノート “あたりまえ” のなかにある大事な視点 (Vol.129 No.4)2022年4月増大号	

1. 著者名 白井剛志	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 1315
3. 書名 血管炎の診療update	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------