

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2010 ~2012

課題番号：22591087

研究課題名 (和文)

血管炎の新規な病態関連因子—ペプチドミクスによる網羅的探索と臨床的意義の基盤解析

研究課題名 (英文)

Novel pathologic factors in vasculitis - comprehensive analysis by peptidomics and their clinical significance

研究代表者

尾崎 承一 (Ozaki Shoichi)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：00231233

研究成果の概要 (和文)：

ペプチドミクス手法により検出した、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の活動期患者血清で有意に変化する 7 つのペプチドから、アポリポタンパク A-I (ApoA-I) の C 端 13 アミノ酸よりなるペプチドを同定し AC13 と命名した。AC13 は疾患活動期に増加し治療とともに低下し、血管内皮細胞株を刺激して IL-6 および IL-8 の産生を有意に増強させたことから、MPA の病態に関与する新たなバイオマーカーと考えられた。

研究成果の概要 (英文)：

Peptidomic analysis revealed 7 peptides that significantly increased or decreased in sera of patients with microscopic polyangiitis (MPA) before treatment. Among them, a peptide of 1523 kDa was identified as a C-terminal 13-mer peptide of apolipoprotein A-I, hence named AC13. AC13 was found to increase only in sera of patients with active MPA and decrease after treatment. AC13 stimulated endothelial cell lines to secrete significant levels of IL-6 and IL-8. Thus, AC13 seemed to play a pathological role in MPA and serve as a novel biomarker.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・膠原病・アレルギー内科

キーワード：ANCA 関連血管炎、前向き臨床試験、病態関連ペプチド、プロテオミクス、アポリポタンパク A-1

1. 研究開始当初の背景

血管炎の多くは難治性の経過をたどる。その背景には、血管炎が多くの主要臓器を侵すこと、病因が未解明である上に疾患特異的なマーカーに乏しく、治療法の開発が困難であることがあ

げられる。血管炎の疫学においては地域差や人種差が存在し、我が国では ANCA 関連血管炎の患者が最も多い。

ANCA 関連血管炎は発症に ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; 抗好中

球細胞質抗体)が密接に関連した血管炎の一つであるが、特に我が国ではミエロペロキシダーゼ(MPO)を認識する MPO-ANCA に関連した血管炎が欧米に比して非常に多いのが特徴である。その治療法について質の高いエビデンスを確立するために、厚生労働省特定疾患難治性血管炎調査研究班(2002~2007 年度、主任研究者:尾崎承一)により「MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート調査研究(JMAAV 試験)」が施行された。この多施設共同前向き臨床試験は新たに発症した全身型 MPO-ANCA 関連血管炎患者を対象とし、重症度別に規定された標準治療を行ない、1年6ヶ月間観察するものである。52 例の症例が組み込まれ試験が終了し、ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班(2008~2010 年度、主任研究者:尾崎承一)にて解析が継続された。

MAAV 試験の三次評価項目として、患者の病態や予後を規定する因子の同定を目的として、患者血清を用いてプロテオミクス解析、特に分子量の小さいペプチドに焦点を当てたペプチドミクスによる解析を行った。その結果、MPO-ANCA 関連血管炎の治療前後で有意な変動を示したペプチドが7個検出された。4個(質量 1523、1738、2503、7771)は治療後1週目、6週目と減少し、他の3個(質量 1624、2116、7160)は治療後に増加した。治療後に減少したペプチドのうち、分子量 1,523 のペプチド(p1523)は質量分析の結果、アミノ酸 13 個よりなるペプチドで、その配列は、N 端より「SALEEYTKKLNTQ」であった。データバンクのホモロジー検索の結果、このペプチドはアポリポタンパク A-I(ApoA-I)の C 末端の 13 アミノ酸残基(ApoA-I-255-267)であることが判明し、ApoA-Iの Leu254-Ser255 間の切断により生成されることが推定された。

ApoA-I-255-267 を始めとする7個のペプチドの全貌を解明することにより、それまで未知であった MPO-ANCA 関連血管炎の疾患特異性マーカーや治療反応性を予測するマーカーの同定が可能となり、疾患の病因・病態の解明や診断・治療などの臨床面への応用が期待された。

2. 研究の目的

JMAAV 試験の三次評価項目で明らかになった、MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療の前後で有意な変動を示す7個の血清ペプチドにつき、それらの臨床的意義を明らかにすることを目的として、おのおののペプチド分子のアミノ酸配列を同定し、病態や病勢との関連性を解析して、血管炎の病態診断や病勢評価方法への応用を図る。特に、アポリポタンパク A-I の C 末端 13 アミノ酸(254-255)であることが判明した分子量 1523 のペプチド(p1523)については、その病勢に関連した変動の疾患特異性の解析、p1523 の

生理活性物質としての作用の分子機序の基盤解析を行うとともに、臨床応用を目指して p1523 の多検体での測定系を開発する。本研究は血清中の特定のペプチド分子の血管炎における臨床的意義を基盤的に解析するものであり、血管炎における新規の診断・評価法の開発を目指す画期的な研究である。

3. 研究の方法

(1) p1523 の基礎的・臨床的意義の解析

基礎的解析では p1523 の生理活性および切断酵素の解析を行う。生理活性として化学合成した p1523 を血管内皮細胞の培養系に添加し、炎症性サイトカインの産生に与える影響を、培養上清を用いた ELISA array にて検討する。また、p1523 を添加した培養血管内皮細胞および無添加の培養血管内皮細胞よりタンパク質を調整し、2次元電気泳動にて個々のタンパク質の発現量を解析するとともに、当該タンパク質を同定する。

ApoA-I の Leu254-Ser255 切断酵素の探索のために、血清に存在するプロテアーゼを個別に調整して、ApoA-I との共存化で p1523 を生成する酵素を調べる。また、p1523 の受容体の検索のために、合成 p1523 の N 端にリンカーを介して蛍光色素を標識し、それを用いて血管内皮細胞の FACS 解析を行い、高輝度で反応する血管内皮細胞株を選択する。その内皮細胞株への一定量の標識 p1523 の結合を、非標識の合成 p1523 により阻害する実験から、受容体の有無や親和性の解析を行う。

臨床的意義の解析のために、多数の臨床検体を迅速に測定できる p1523 測定システムを開発する。具体的には p1523 に対するモノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を作成し、競合 ELISA の系を確立する。それを用いて多数の患者の血中 p1523 を測定し、その変動の程度、および、病型や活動性との関連性を解析するとともに、対照疾患(他の種々の血管炎、膠原病)の患者血清ならびに健常者血清の結果と比較する。

(2) 他の6つの候補ペプチドの同定

患者血清より対象とする6つの候補ペプチドを分画し、MS/MS 法によりアミノ酸配列を同定する。同定された配列を用いてタンパク質データベースを探索し、このペプチドが由来する親タンパク質を同定する。同定された6つのペプチドにつき、生理活性の有無を解析する。具体的には、これらのペプチドを血管内皮細胞に添加して、サイトカインアレイ等にて種々のサイトカインの産生に及ぼす影響を調べる。

4. 研究成果

(1) p1523 の基礎的・臨床的意義の解析

まず、初年度は MPO-ANCA 関連血管炎/顕微鏡的多発血管炎(MPA)の病態や病勢と関

連性の高いマーカーを広範に検索するため、治療前の MPA (n=33)、他の血管炎対照群 (oSV; n=20)、全身性エリテマトーデス (SLE; n=25) の血清ペプチドを網羅的に解析し、MPA と oSV、または、MPA と SLE の間において有意差 (p<0.05) を認める 13 個のペプチドを検出した。この中で 5 個のペプチドにおいて、MPA の治療前値が治療開始後 1 週間値または 6 週間値のどちらかより有意に (p<0.05) 高値を示した。このうち 3 個 (p1523, p1738, p2503) が MPA の病態や病勢との関連性が高いと考えられ、中でも p1523 がバイオマーカーとしての有用性が最も高いと考えられた。この p1523 を 2D-HPLC により分画した後、MS/MS 法にてアミノ酸配列を解析したところ、N 端より「SALEEYTKKLNTQ」という配列であることが判明した。これはアポリポ蛋白質 (Apo) A-I の C 末端 13 アミノ酸の配列と同一であったため、AC13 と命名し、以後、重点的に解析した。

AC13 は MPA の治療前に高値で、治療開始 1 週間後、治療開始 6 週間後には有意に低下して、健常者や他疾患患者の血清レベルになった。一方、親タンパクであるアポリポ蛋白質 (Apo) A-I の全分子、および、ApoA-I を構成タンパク質に持つ High density lipoprotein コレステロール (HDL-C) を同時期に測定すると、MPA の治療前には正常レベルより低値で、治療開始 1 週間後、治療開始 6 週間後には有意に増加して、健常者の血清レベルになった (図 1; 文献 22)。

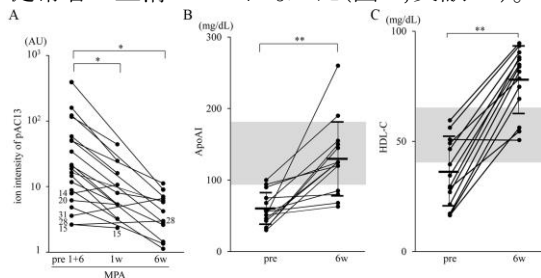


図 1 MPA 治療前後の (A)AC13、(B)ApoA-I、(C)HDL-C の推移。B、C の帯は正常域を示す。

このことから、MPA の疾患活動期には、何らかの機序で ApoA-I の C 末端から AC13 が切断され血中レベルが増加するとともに、血中の ApoA-I および HDL-C のレベルが低下し、治療による疾患活動性の改善とともにそれらのレベルが正常に回復することが示唆され、AC13 の MPA 特異的バイオマーカーとしての意義が推定された。

AC13 の生理活性の解析のため、皮膚由来および肺由来のヒト微小血管内皮細胞株に AC13 または対照ペプチドを加えた培養系において、炎症反応に関与する 12 種類のサイトカインの濃度を測定した。その結果、AC13 添加培養液中の IL-6 および IL-8 の蛋白質レベルは対照群 (CP; コントロールペプチド) よりも有意に高濃度であった (図 2A)。IL-8 の産生は添加した AC13 の濃度依存性に増加した (図 2B)。この培養細胞抽出物を用いて real time PCR で mRNA の発

現を調べたところ、IL-6 および IL-8 とも対照群 (CP) に比較し AC13 添加において有意な転写の上昇が認められた (図 2C)。従って、AC13 添加による IL-6 および IL-8 の分泌亢進は、各サイトカインの分解抑制によるものではなく、転写増強によることが判明した。さらに、AC13 添加による IL-8 の産生増強は、親タンパクである ApoA-I の添加では認められず (図 2D)、AC13 ペプチドに特有の生理活性であることが明らかになった。

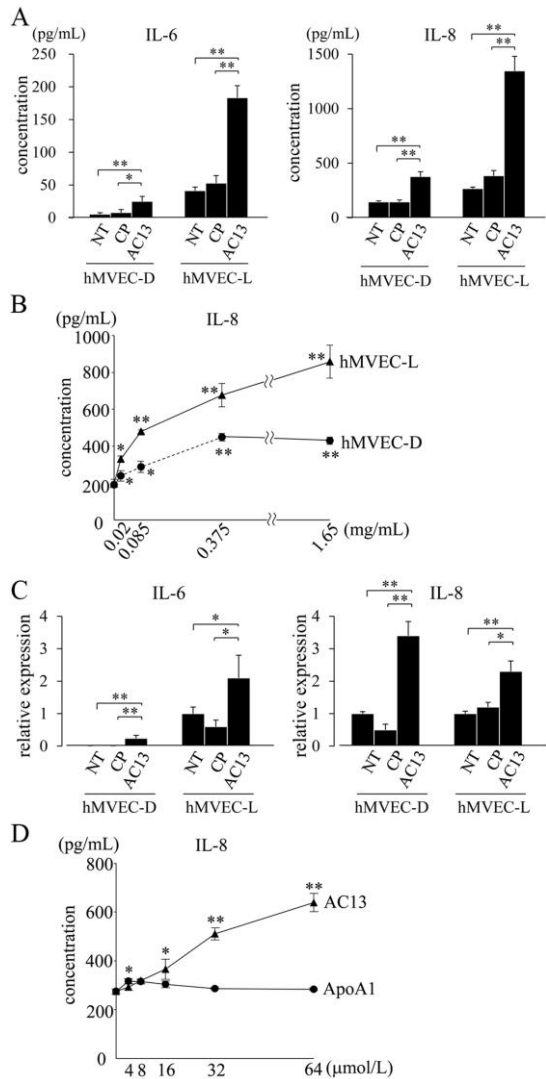


図 2 AC13 によるヒト微小血管内皮細胞株の刺激。詳細は本文に記載した。(文献 22 より引用)

AC13 の生理活性をより網羅的に解析する目的で、合成 AC13 でヒト微小血管内皮細胞株を刺激して、細胞のタンパク質プロファイルの変化を、蛍光標識を用いた 2 次元ディフュージョン電気泳動で非刺激時と比較した。その結果、potassium channel tetramerisation domain containing 12 (KCTD12) と heat shock 27kDa protein 1 (HSP27) が増加するなど、複数のタンパク質プロファイルが AC13 による刺激で変化することが判明した。KCTD12 の機能は不明であるが、HSP27 はシャペロンタンパク質の機能のほか、リン酸化 HSP27 は炎症に関与することが

報告されており、MPAの血管の炎症への関与が示唆される。これらの結果から、AC13 自体がIL-6、IL-8 の産生の亢進を含め、ヒト微小血管内皮細胞に対する生理活性を持つことが示唆された。

以上の解析を通して、MPAの疾患活動性の高い時期には、アポリポ蛋白質 A-I のC末端からAC13 が遊離して血清中の濃度が上昇し、血管内皮細胞に作用してIL-6 および IL-8 などの転写を増強して分泌を亢進させ、MPAの病態に関与することが示唆された。AC13 の血清濃度はMPAの治療後には正常レベルに復し、また他の血管炎やSLEの疾患活動期には上昇しないことから、AC13 は MPA の新たなバイオマーカーとなることが示唆された(文献22)。

(2)AC13 の多検体解析システムの開発

多検体における AC13 の濃度を、ペプチドミクス手法によらない簡便な方法で測定するシステムの開発を目指した。まず、AC13のC端にKLHを結合した免疫抗原をウサギに免疫して抗N端AC13 抗血清を作成し、IgG 分画からさらにAffinity 精製した(ウサギ抗 N-AC13 抗体)。AC13 の測定系は、市販の抗ウサギ IgG 抗体を固層化した96 穴プレートを用い、これにBiotin 標識AC13、未知濃度のAC13を含む検体(または既知濃度のAC13 標準品)、および、ウサギ抗N-AC13 抗体を加え、一晚反応させ洗浄した後に、酵素標識Avidinを加えて反応・洗浄後に発色させ、標準曲線から検体中のAC13 濃度を測定するcompetitive ELISA システムである。本システムは検体中のApoA-I も検出してしまうため、検体をあらかじめSep-Pak C18 に反応させ溶出分画を測定する方法によりApoA-I の影響を除外した。この測定系を用いて、ペプチドミクス手法で血清中のイオン強度が既知の血清サンプル中のAC13 を測定して、高濃度のAC13 を含有するサンプルではELISA測定値がイオン強度と関連することを確認した。

(3)AC13 の生体での産生機序の解析

AC13 はApoA-I のLeu254 とSer255 の間の酵素切断により遊離されると考えられるため、その生成機序を明らかにする目的でcathepsin G の関与を検索した。しかし、市販のApoA-I とcathepsin G を混合した反応系ではAC13 の生成は認められなかった。他の酵素が関与するか、ApoA-I の分子形態の変化による切断部位の露出が必要である可能性が示唆された。

(4)その他の解析

当初の計画で予定されていた、p1523/AC13 の受容体の同定、p1523 以外の6 個のペプチドの同定ならびに生理的・臨床的意義の解析は研究期間内に達成できず、今後の研究課題として残された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計30件)

1. Ishizu A, Kurokawa MS, (他11名、11番目) Ozaki S. (他11名、14番目): Prediction of response to treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis. 査読有 PLoS One; in press
2. Yumura W, Ozaki S. (他6名、8番目): Assessment of the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: subanalysis from a study by the Japanese study group for MPO-ANCA-associated vasculitis (JMAAV). 査読有 Mod Rheumatol; in press
3. Mitomi H, Ozaki S. (他7名、9番目): Hypoxia-induced endogenous prostaglandin E2 negatively regulates hypoxia-enhanced aberrant overgrowth of rheumatoid synovial tissue. 査読有 Mod Rheumatol; in press
4. Fujieda M., Ozaki S. (他7名、8番目): A novel anti-peroxiredoxin autoantibody in patients with Kawasaki disease. 査読有 Microbiol Immunol 56(1): 56-61, 2012.
5. Ooka S., Kurokawa M. (他8名、8番目), Ozaki S. (他8名、9番目), Kato T. (他8名、10番目): The effects of hinokitiol on human cells revealed by a proteomic approach. 査読有 Inflammation and Regeneration 32(3): 137-143, 2012.
6. Ozaki S. (他15名、1番目), Kurokawa MS, (他15名、8番目): Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. 査読有 Mod Rheumatol 22(3): 394-404, 2012.
7. Matsubara T., Ozaki S. (他10名、7番目): Tolerability and efficacy of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a phase I study. 査読有 Mod Rheumatol DOI 10.1007/s10165-012-0722-x, 2012.
8. Nakano H., Takakuwa Y. (他10名、6番目), Ozaki S. (他10名、12番目): Cutaneous polyarteritis nodosa associated with HLA-B39-positive undifferentiated spondyloarthritis in a Japanese patient. 査読有 Mod Rheumatol 22(5): 783-786, 2012.
9. Suka M., Ozaki S. (他4名、6番目): Improvement in health-related quality of life in MPO-ANCA-associated vasculitis patients treated with cyclophosphamide plus prednisolone: an analysis of 18

- months of follow-up date from the JMAAV study. 査読有 Mod Rheumatol 22(6): 877-884, 2012.
10. Takaishi H., Ozaki S. (他 11 名、12 番目): Anti-high mobility group box 1 and box 2 non-histone chromosomal proteins (HMGB1/ HMGB2) antibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA): accuracy in differentially diagnosing UC and CD and correlation with inflammatory bowel disease phenotype. 査読有 J Gastroenterol 47: 969-977, 2012.
 11. Kamada T., Kurokawa MS. (他 10 名、2 番目), Kato T. (他 10 名、3 番目): Proteomic analysis of bone marrow-adherent cells in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. 査読有 Int J Rheum Dis; 15: 169-78, 2012.
 12. Nagai K., Kurokawa MS. (他 7 名、6 番目), Kato T. (他 7 名、10 番目): Altered posttranslational modification on U1 small nuclear ribonucleoprotein 68k in systemic autoimmune diseases detected by two-dimensional western blot. Electrophoresis. 査読有 33: 2028-2035, 2012.
 13. Ozaki S. (他 42 名、1 番目): Guideline for Management of Vasculitis Syndrome (JCS 2008) —Digest Version— JCS Joint Working Group. 査読有 Circulation Journal 75(2): 474-503, 2011.
 14. Inoue M., Ozaki S. (他 4 名、6 番目): Regulation of antigen-specific CTL and Th1 cell activation through 5-Hydroxytryptamine 2A receptor. 査読有 Int Immunopharmacol 11: 67-73, 2011.
 15. Ito H., Ozaki S. (他 4 名、6 番目): Dual role of interleukin-17 in pannus growth and osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. 査読有 Arthritis Res Ther 13(1): R14, 2011.
 16. Karasawa R., Ozaki S. (他 1 名、3 番目), Kato T. (他 1 名、4 番目): Anti-endothelial cell antibodies (AECA) in patients with systemic vasculitis: our research using proteomics. 査読有 Expert Opin. Biol. Ther. 11(1): 77-87, 2011.
 17. Azuma K., Ozaki S. (他 5 名、7 番目): Incidence and predictive factors for malignancies in 136 Japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis. 査読有 Mod Rheumatol 21: 178-183, 2011.
 18. Yamasaki Y., Ozaki S. (他 6 名、8 番目): Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: Experience in a single institute in Japan. 査読有 J Rheumatol 38(8): 1815-1816, 2011.
 19. Shibata-Nozaki T., Ozaki S. (他 9 名、10 番目): Endogenous prostaglandin E2 inhibits aberrant overgrowth of rheumatoid synovial tissue and the development of osteoclast activity through EP4 receptor. 査読有 Arthritis & Rheum 63(9): 2595-2605, 2011.
 20. Kitazono T., Ozaki S. (他 7 名、9 番目): Advantage of higher-avidity CTL specific for Tax against human T-lymphotropic virus-1 infected cells and tumors. 査読有 Cell Immunol 272: 11-17, 2011.
 21. Karasawa R., Ozaki S. (他 5 名、6 番目): A patient with systemic lupus erythematosus presenting with exuberant callus formation after autologous bone grafting. 査読有 J St. Marianna Univ 2: 107-112, 2011.
 22. Takakuwa Y. (他 8 名、1 番目), Kurokawa S. (他 8 名、2 番目), Ozaki S. (他 8 名、11 番目), Kato T. (他 8 名、12 番目): AC13, a C-terminal fragment of apolipoprotein A-1, Is a candidate biomarker for microscopic polyangiitis. 査読有 Arthritis Rheum. 63(11): 3613-3624, 2011.
 23. Ando T., Kurokawa MS. (他 5 名、5 番目), Kato T. (他 5 名、7 番目): Proteomic analyses of aortic wall in patients with abdominal aortic aneurysm. 査読有 J Cardiovasc Surg 52: 545-55, 2011.
 24. Matsuo K., Kurokawa MS. (他 10 名、5 番目), Kato T. (他 10 名、13 番目): Arthritogenicity of annexin VII revealed by phosphor proteomics of rheumatoid synoviocytes. 査読有 Ann Rheum Dis 70: 1489-95, 2011.
 25. Suzuki Y., Ozaki S. (他 9 名、9 番目): Clinicoepidemiological manifestations of RPGN and ANCA-associated vasculitides: an 11-year retrospective hospital-based study in Japan. 査読有 Mod Rheumatol 20: 54-62, 2010.
 26. Ooka S., Kurokawa MS. (他 6 名、6 番目), Ozaki S. (他 6 名、9 番目), Kato T. (他 6 名、10 番目): Proteomic surveillance of autoantigens in patients with Behçet's disease by a proteomic approach. 査読有 Microbiol Immunol 54: 354-361, 2010.
 27. Karasawa R., Kurokawa S. M. (他 2 名、2 番目), Ozaki S. (他 2 名、5 番目), Kato T. (他 2 名、6 番目): Peroxiredoxin 2 is a novel autoantigen for anti-endothelial cell antibodies in systemic vasculitis. 査読有 Clin Exp Immunol. 161: 459-470, 2010.
 28. Kawakami T., Ozaki S. (他 3 名、5 番目): Microscopic polyangiitis associated with antiphospholipid antibodies and immune

complex mediated cutaneous vasculitis. 査読有 Acta Derm Venereol. 90(6):639-41, 2010.

29. Suzuki Y., Ozaki S. (他 9 名、9 番目): Clinicoepidemiological manifestations of RPGN and ANCA-associated vasculitides: an 11-year retrospective hospital-based study in Japan. 査読有 Mod Rheumatol 20: 54-62, 2010.
30. Hatsugai M, Kurokawa MS.(他 7 名 2 番目), Kato T.(他 7 名、10 番目): Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells are useful for differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease. 査読有 J Gastroenterol 45: 488-500, 2010.

[学会発表] (計 8 件)

1. 尾崎承一: ANCA 関連血管炎—その病態・診断・治療。第 62 回日本アレルギー学会秋季大会。2012 年 11 月 29 日。大阪国際会議場。
2. Ozaki S., Kurokawa M. et al : Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: The JMAAV Study. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012. March 28-31, 2012, Shinagawa Tokyo.
3. Takakuwa Y., Kurokawa M., Ozaki S., Kato T. et al: AC13, a C-terminal fragment of apolipoprotein A-1, is a candidate biomarker for microscopic polyangiitis. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012. March 28-31, 2012, Shinagawa Tokyo.
4. 尾崎承一: 血管炎の診断と治療—ANCA 関連血管炎を中心に。第 62 回日本電気泳動学会。2011 年 11 月 12 日。横浜。
5. Ozaki S., Kurokawa M. et al: First prospective trial, JMAAV, in Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis. 14th International Congress of Immunology. 2010. 8. 24, Kobe Japan.
6. Ozaki S., Kurokawa M.S. et al: First prospective trial in Japanese patients with MPO-ANCA -associated vasculitis. 15th International Vasculitis & ANCA Workshop. 2011.5.17, North Carolina, U. S. A.
7. 尾崎承一: ANCA 関連血管炎—診断と治療の最新の知見—。第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2010 年 4 月 23 日。神戸。
8. 高桑由希子、黒川真奈絵、尾崎承一、加藤智啓他: 顕微鏡的多発血管炎患者血清ペプチドの網羅的探索。第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2010 年 4 月 22-25 日。神戸。

[図書] (計 5 件)

1. 尾崎承一: 血管炎症候群。(住田孝之編集)「EXPERT 膠原病・リウマチ 改訂第 3 版」診断と治療社(東京) p. 260-277, 2013.
2. 永渕裕子、尾崎承一: 全身性血管炎の概念・分類。「アレルギー・リウマチ膠原病診療 最新ガイドライン」(足立満、笠間毅編集)総合医学社(東京) p. 184-186, 2012.
3. 尾崎承一: 血管炎症候群の診療ガイドライン。(山口徹、高本眞一、小室一成、佐地勉 編集) Annual Review 循環器。中外医学社(東京) p. 302-311, 2011.
4. 岡崎貴裕、尾崎承一: 血管炎症候群。「GUIDELINE 膠原病・リウマチ—治療ガイドラインをどう読むか—改訂第 2 版」(小池隆夫、住田孝之編集) 診断と治療社(東京) p. 76-89, 2010.
5. 尾崎承一: 血管炎—総論。「リウマチ病学テキスト」(日本リウマチ学会生涯教育委員会、日本リウマチ財団教育研修委員会編集) 診断と治療社(東京) p. 242-249, 2010.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾崎承一 (Ozaki Shoichi)
聖マリアンナ医科大学・医学部・教授
研究者番号: 00231233

(2) 研究分担者

加藤智啓 (Kato Tomohiro)
聖マリアンナ医科大学・医学部・教授
研究者番号: 80233807

(3) 研究分担者

黒川真奈絵 (Kurokawa Manae)
聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 90301598

(4) 研究協力者

高桑由希子 (Takakuwa Yukiko)
聖マリアンナ医科大学・医学部・助教
研究者番号: 50621348