

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659522

研究課題名(和文)全身性強皮症の新規動物モデルの作成

研究課題名(英文)A new animal model of systemic sclerosis

研究代表者

佐藤 伸一 (Sato, Shinichi)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：20215792

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：全身性強皮症(SSc)において自己抗体の産生は疾患の大きな特徴の一つであるが、その役割に関しては未だ不明である。今回、我々はSScにおいて最も頻繁に、また重症な症例に多く認められる抗トポイソメラーゼI抗体に注目し、トポイソメラーゼIを免疫することによって誘導する、トポイソメラーゼI誘導SScモデルを新規のSScマウスモデルとして確立した。トポイソメラーゼI誘導SScモデルの成立にはIL-6が重要であることが示唆され、今後新たな治療ターゲットとなる可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：To assess the contribution of anti-DNA topoisomerase I(anti-topo I)antibody, tissue fibrosis and cytokine production were examined in mice treated with topo I and either Freund's complete adjuvant (CFA) or Freund's incomplete adjuvant(IFA). Treatment with topo I and CFA, in contrast to treatment with topo I and IFA, induced skin and lung fibrosis with increased interleukin (IL)-6 and IL-17 production. Anti-topo I antibody levels were greater in mice treated with topo I and CFA than with topo I and IFA. Furthermore, treatment with topo I and CFA increased Th2 and Th17 cell frequencies in bronchoalveolar lavage fluid, whereas treatment with topo I and IFA increased Th1 and Treg cell frequencies. Moreover, loss of IL-6 expression ameliorated skin and lung fibrosis and decreased Th2 and Th17 cell frequencies. This study shows that treatment with topo I and CFA induces SSc-like tissue fibrosis and autoimmunity.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 皮膚科学

キーワード：全身性強皮症 トポイソメラーゼI 完全フロイドアジュバンド IL-6 皮膚硬化 肺線維化 自己免疫

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 全身性強皮症 (systemic sclerosis; SSc) の病態と現在の治療

SSc は皮膚および内臓諸臓器の線維化を主徴とする膠原病である。SSc は軽症型を含めると人口 5,000 人当たり 1.38 人が罹患しているとされ、決して稀な疾患ではない。重症型の SSc の 10 年生存率は 71% とされ、予後不良な疾患である。SSc は以下の 3 つの主要病態よりなる： コラーゲン蓄積による線維化 (皮膚硬化、肺線維症)、血管障害 (指尖部潰瘍、肺高血圧症など)、免疫異常 (自己抗体産生)。しかしながら、SSc では 3 つの主要病態を一元的に説明できるモデルは確立されていない。現在汎用されている SSc 動物モデルであるプレオマイシン誘導性皮膚硬化モデルや、SSc の自然発症モデルである tight-skin マウスにおいても、これら 3 つの主要病態のうちいくつかが見られるのみである。

(2) SSc における自己抗体の病因的意義

SSc では 90% 以上で自己抗体が検出されることから、自己抗体は SSc の中心的な異常と捉えられている。しかし、自己抗体と SSc の症状発現との病因論的な関連性は不明である。SSc の自己抗体のターゲットとなる抗原 (セントロメアやトポイソメラーゼ I など) は核内抗原であり、しかも細胞分裂に必須の抗原である。さらに、自己抗体が細胞内に入り、その対応抗原と反応することを示す証拠はほとんどない。もし仮に自己抗体が核内に入り抗原と反応すると仮定したとしても、その場合細胞分裂に障害を来し、細胞死となると考えられる。また、自己抗体による細胞分裂の抑制と SSc の病態である線維化との関連性も不明である。従って、自己抗体そのものが SSc では組織障害を来すとは考えられていない。それでは、SSc において自己抗体はどのような機序で線維化などの症状発現と関連しているのだろうか？ この問いこそが SSc の病因を明らかにする上で、最も重要かつ中心的な問題である。本研究で目指す、自己抗体と皮膚硬化・血管病変を結びつける新たな動物モデルの作成は、この SSc の根源的な問題を解決する端緒となり得ると考えられる。

2. 研究の目的

(1) 新規 SSc モデルの作成の必要性

本研究では、従来にない発想で SSc の 3 つの主要病態を同時に発現する、新規動物モデルの作成を目指す。詳細については、次の研究の斬新性・チャレンジ性の項で述べるが、まず SSc の代表的自己抗原であるトポイソメラーゼ I 抗原を 1~3 ヶ月皮下に反復刺激を行う。抗原の反復刺激はその局所や所属リンパ節に Th2 サイトカイン優位な環境を作り出すことが知られている。さらに Th2 サイトカインである IL-4 や IL-13 は、線維芽細胞を刺激してコラーゲン産生を誘導することも知られている。また、同様の反復抗原刺激を気道に行くと、SSc で認められる血管病変である肺高血圧症が誘導されることも知られている。従って、自己抗原反復刺激によって自己抗体産生のみならず、皮膚硬化、血管病変が誘導されることが想定される。本研究では、自己抗原反復刺激によって SSc の新規動物モデルを作成することが目的である。

(2) これまで汎用されてきた SSc の動物モデルにおける検討

これまで汎用されてきた SSc の動物モデルとしては、プレオマイシン誘導性皮膚硬化モデルや、SSc の自然発症モデルである tight-skin マウスがある。研究代表者

はこれまで、これらの動物モデルを用いて病態解析・治療法の有効性解析を多数行ってきた。しかしながら、その過程でこれらのモデルが十分に SSc の病態を反映していないことも同時に認識していた。プレオマイシン誘導性皮膚硬化モデルでは、プレオマイシン皮下注により皮膚硬化と抗トポイソメラーゼ I 抗体産生を誘導することができるが、血管病変は誘導できない。さらにプレオマイシンという生体にとって刺激性の強い物質を使用することが SSc の病態に対応しているとは考えにくい。同様に、tight-skin マウスでも、皮膚硬化と抗トポイソメラーゼ I 抗体産生が見られるが、血管障害は認められない。さらにフィブリリン遺伝子の重複が原因とされているが、フィブリリン遺伝子はヒトではマルファン症候群の原因遺伝子であり、SSc との関連性は不明である。従って、これまで汎用されてきた SSc 動物モデルは SSc の病態を適切に反映しているとはいえず、新しい動物モデルが望まれてきた。

(3) 新しい発想に基づく新規動物モデルの作成

新しい動物モデルの作成に当たって、まず着目したのは自己抗原のエピトープ・スプレディング現象である。エピトープ・スプレディング現象とは、罹病期間が長くなるに従って、自己抗体によって認識される自己抗原上のエピトープの数が増加していく現象である。この現象が意味することは、自己抗原は抗原提示細胞に対して、繰り返し抗原提示されているということである。この現象から自己抗原を繰り返し動物に免疫することによって、エピトープ・スプレディング現象と同様の生体反応を起こすことができるのではないかと考えた。さらに、この自己抗原の繰り返し刺激が、SSc の皮膚硬化と如何に結びつくかという点については、以下の 2 点に注目した。まず、アレルゲンを皮膚に反復塗布すると、局所と所属リンパ節に Th2 サイトカインの発現が誘導できることが数多くの報告で確認されている。研究代表者も過去にこの点について確認している。次に、代表的な Th2 サイトカインである IL-4、IL-13 は線維芽細胞を刺激し、コラーゲン産生を誘導することも多くの報告で確認されている。従って、自己抗原を反復刺激することによって、局所に Th2 反応を惹起することができ、その結果 IL-4、IL-13 を介して線維化を誘導することが可能と考えられる。さらに興味深いことに、気道に可溶性抗原を 45 日間繰り返し投与することによって、SSc と同様な肺高血圧症を誘導できることが報告されている。この報告では Th2 サイトカインである IL-13 の機能をブロックすると肺高血圧症の発症が抑制されることから、肺高血圧症という血管病変が、抗原繰り返し刺激による Th2 優位な環境で誘導されることを示している。従って、同様に皮膚に自己抗原を繰り返し刺激することによって皮膚の血管病変も誘導可能と考えられた。以上より、本研究は自己抗原反復刺激という新しい観点から、SSc の 3 つの主要病態である自己抗体産生、皮膚硬化、血管病変という互いに結びつきにくい病態を結びつける点が独創的である。本研究にて、3 つの主要病態を反映するより適切な動物モデルを作成できれば、SSc の病因に迫ることが可能となるだけでなく、3 つの主要病態を一元的に抑制しうる新規治療法の開発にも繋がることを期待される。

3. 研究の方法

(1) マウスの維持と繁殖

本研究に必要な C57BL/6 マウス、IL-6 欠損マウスは、米国 Jackson Lab より購入され、東京大学動物実験施設

にて繁殖させて使用した。

(2)SScモデルマウスの作成

レコンピナント・ヒト・トポイソメラーゼ I (topoGEN社) を phosphate-buffer saline (PBS) に 500 units/ml となるように溶解した。剃毛したそれぞれのマウスの背部皮膚へ 1~3 ヶ月間にわたり 27 ゲージの注射針で 300 μ l を 1 日おきに皮下投与した。コントロールとして PBS のみをマウスに投与した。以下の実験では、投与 1 ヶ月後、2 ヶ月後、3 ヶ月後の 3 点にて解析を行った。

(3)組織学的評価(皮膚肥厚の測定、肺線維化の評価)

トポイソメラーゼ I の投与が終了した各マウスから背部皮膚を採取し、一部をパラフィン包埋し、6 μ m の厚さで切片を作製した。ヘマトキシリン&エオジン染色、エラスチカ・ヴァンギーソン染色、アザン・マロリー染色を行い、1 検体中 10 箇所をランダムに選び、真皮、皮下脂肪織の厚さを測定した。肺に関しても皮膚と同様に切片を作成し、肺線維化を評価した。肺に関しては、さらに、トポイソメラーゼおよび PBS の投与が終了した各マウスから肺胞洗浄液を回収し、リンパ球の解析をフローサイトメトリーにて行った。インターフェロン- γ 、IL-4、IL-17、および FoxP3 による細胞内染色により、それぞれ Th1、Th2、Th17、Treg とし、各 Th 細胞の割合を検討した。各解析についてそれぞれ最低 10 匹のマウスを用いた。

(4)皮膚および肺ハイドロキシプロリン量の測定

ハイドロキシプロリンはコラーゲン中に特異的に高率に含まれ、その量はコラーゲン量を反映する。トポイソメラーゼ I および PBS の投与が終了した各マウスから採取した皮膚および肺の一部をホモジェナイズし、110 $^{\circ}$ C で一晩乾燥させ、次いで 1 ml の 6N HCl 中で 8 時間消化した。サンプルはさらに 120 $^{\circ}$ C で 6 時間乾燥させる。その後は Am Rev Respir Dis 127:614, 1983 に記載された方法にて、ハイドロキシプロリン量を測定し、線維化の指標とした。解析にはそれぞれ最低 10 匹のマウスを用いた。

(5)アポトーシスの組織学的解析

肺におけるアポトーシスを評価するために TdT-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) 法による組織学的解析を行った。トポイソメラーゼ I および PBS の投与が終了した各マウスから採取した皮膚一部を凍結し、厚さ 6 μ m の切片を作製し、アセトン固定した後に PBS で希釈した 10% 正常ウサギ血清と 37 $^{\circ}$ C、10 分間反応させ、非特異的な染色をブロックした。切片中のアポトーシスによって断片化した DNA を被落ちん標識ヌクレオチドで標識した。次いで horseradish peroxidase 標識アピジン-ピオチン複合体と反応させ、発色した。また、CK19 を染色することにより、肺胞上皮細胞の同定を行った。アポトーシスは 400 倍の拡大率で 1 検体中 10 箇所をランダムに選び評価した。コントロールとしてピオチン標識ヌクレオチドの代わりに PBS を用いた切片を用意した。

(6)Real-time RT-PCR によるサイトカインと細胞成長因子の mRNA 発現の定量的解析

トポイソメラーゼ I 反復刺激による SSc マウス皮膚および肺におけるサイトカイン、細胞成長因子の mRNA 発現を real-time RT-PCR 法にて定量的に測定した。サイトカインとしては線維芽細胞から膠原線維の産生を抑制する、インターフェロン- γ 、IL-12 など、線維芽細胞から膠原線維の産生を増強する IL-4、IL-6、IL-13 など、様々な自己免疫疾患において重要な役割を果たすとさ

れる IL-17 を測定した。細胞成長因子としては線維化に深く関与するとされる bFGF、PDGF、TGF- β などについて測定した。具体的にはまず全 RNA を凍結皮膚組織より QIAGEN RNeasy spin column (QIAGEN 社) を用いて単離した。RNA はその後 cDNA に Reverse Transcription System (Promega 社) にて逆転写した。プライマーとプローブは Pre-Developed TaqMan[®] Assay Reagents (Applied Biosystems) にてデザインした。Real-time PCR は以下の条件で ABI Prism 7000 Sequence Detector (Applied Biosystems) を用いて行った。; 50 $^{\circ}$ C、2 分間を 1 サイクル、95 $^{\circ}$ C、10 分間を 1 サイクル、92 $^{\circ}$ C、15 秒間を 40 サイクル。Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) を用いて mRNA を標準化した。GAPDH PCR 産物と比較して、ターゲットとなる転写産物の相対発現量を

Ct method にて算出した。つまり、fold induction は $2^{-(\Delta Ct)}$ と定義され、ここで Ct は threshold cycle, つまりサンプルの比較蛍光がバックグラウンド蛍光をこえるサイクル数をさす。Ct = [ターゲットとなる遺伝子の Ct (発現量不明のサンプル) - GAPDH の Ct (発現量不明のサンプル)] - [ターゲットとなる遺伝子の Ct (キャリブレーションのサンプル) - GAPDH の Ct (キャリブレーションのサンプル)]。コントロール抗体投与群ないしは野生型マウスにおけるサイトカイン mRNA 発現量をキャリブレーションとして使用した。それぞれのサンプルは triplicate で測定し、平均の Ct を解析に使用した。

(7)ELISA 法による血清中サイトカイン濃度の検討

トポイソメラーゼ I および PBS の投与が終了したマウスの血清を採取し、-80 $^{\circ}$ C のフリーザーに凍結保存した。溶解した血清中の皮膚において測定する予定であるインターフェロン- γ 、IL-4、IL-6、IL-12、IL-13、IL-17、bFGF、PDGF、TGF- β などについて ELISA キット (DuoSet ELISA Development kit, R&D systems) を用いて産生量を検討した。それぞれのサンプルは duplicate で測定し、平均値を解析に使用した。

(8)血清中免疫グロブリン濃度の検討

トポイソメラーゼ I および PBS の投与が終了したマウスの血清を採取し、Bioscience 社製免疫グロブリン測定キットを用いて ELISA 法にて各アイソタイプの免疫グロブリン量を測定した。それぞれのサンプルは duplicate で測定し、平均値を解析に使用した。

(9)自己抗体の検討

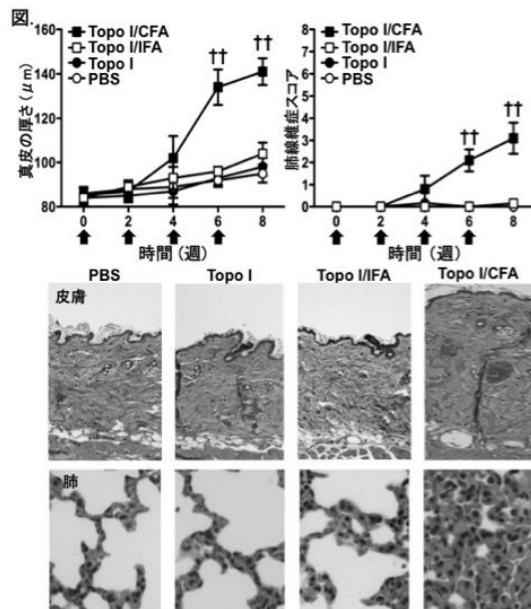
トポイソメラーゼ I および PBS の投与が終了したマウスから血清を採取し、Medical & Biological Laboratories 社製の抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗 U1 RNP 抗体、抗一本鎖 DNA 抗体、抗ヒストン抗体、抗二本鎖 DNA 抗体測定 ELISA キットを用いて抗体価を測定した。このとき 2 次抗体として抗マウス Ig 抗体を使用した。それぞれのサンプルは duplicate で測定し、平均値を解析に使用した。

4. 研究成果

(1)トポイソメラーゼ I を免疫することによって引き起こされる皮膚硬化と肺線維化

トポイソメラーゼ I を 2 週間の間隔で Freund's complete adjuvant (CFA) と共に投与することで免疫を繰り返したところ、免疫開始後 6 週間目より、コントロールとして用いた PBS 投与群に比べて、著しい皮膚硬化を認めた (図)。肺に関してもトポイソメラーゼ I と CFA で免疫した群において、PBS 投与群と比較して有意な肺線維化を認めた (図)。ハイドロキシプロリンの測定に関しても同様に、皮膚および肺における検討で、トポイ

ソメラゼ I と CFA による免疫を行った群で、PBS 投与群と比較して有意なヒドロキシプロリン産生増加を認めていた。以上のことからトポイソメラーゼ I と CFA による頻回免疫は SSc 様の皮膚硬化と肺線維化を来すことが示唆され、このようにして誘導された組織の線維化を来したマウスを、トポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスとした。皮膚硬化と肺線維化は免疫終了後 6 週間に渡って線維化の進行を認めたが、その後は改善傾向となった。TUNEL 法を用いた組織中のアポトーシスに関する検討ではトポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスでは肺における著しいアポトーシスの増加を呈していた。一方、トポイソメラーゼ I 単独で投与した群および、トポイソメラーゼ I と Freund's incomplete adjuvant (IFA) を共に投与した群では、皮膚硬化、肺線維化および組織のアポトーシスが誘導されなかった。これらのことから、トポイソメラーゼ I を用いて SSc 様の組織の線維化を誘導するためには、トポイソメラーゼ I と CFA による頻回免疫が必要であると考えられた。



(2)トポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスにおける皮膚および肺のサイトカイン産生

Real-time RT-PCR による検討で、トポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスの皮膚および肺では、PBS 投与群と比べて IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、TNF- α 、TGF- β 、およびインターフェロン- γ の有意な産生増加を認めた。加えて血清を用いた検討では、トポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスにおいて、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、TNF- α 、TGF- β 、およびインターフェロン- γ の増加を認めた。トポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスと、トポイソメラーゼ I および IFA で免疫したマウスとの比較では、IL-4、インターフェロン- γ 、TNF- α に関しては差が認められなかったが、IL-6、IL-17、TGF- β に関してはトポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスにおいて産生亢進を認め、IL-10 に関しては産生低下を認めた。トポイソメラーゼ I と IFA で免疫したマウスと PBS 投与群との比較では、トポイソメラーゼ I と IFA 投与群において IL-4、インターフェロン- γ 、IL-10、TGF- β 、TNA- α の有意な増加を認めたが、IL-6 および IL-17 に関しては PBS 投与群と同程度の産生量であった。トポイソメラーゼ I を単独で投与した群では、PBS 投与群との差は認められなかった。トポイソメラーゼ I と IFA で免疫したマウスでは皮膚硬化および肺線維化が認められなかつ

たことから、組織の線維化において IL-6 と IL-17 が特に重要な役割を果たしていることが示唆された。

(3)トポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスにおける血清 Ig および自己抗体

トポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスにおいて血清中の IgM、IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG3、IgA の増加を認めた。自己抗体に関する検討では、IgM 型および IgG 型の抗トポイソメラーゼ抗体の産生が認められた。トポイソメラーゼ I および IFA で免疫したマウスにおいても、PBS 投与群と比し、血清 IgM、IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG3 の増加を認めており、IgM 型および IgG 型の抗トポイソメラーゼ抗体の産生を認めた。しかしながら、トポイソメラーゼ I および IFA 投与群においては、トポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスと比較して、IgG1 および IgG3 の産生量は低値であった。トポイソメラーゼ I 単独投与群では、PBS 投与群と比較して差は認められなかった。

(4)IL-6 のトポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスの線維化と自己免疫異常に及ぼす影響

前述のサイトカイン産生量における検討から、トポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスでは、サイトカインの産生増加を認めていながら線維化を来さなかったトポイソメラーゼ I および IFA 投与群と比較して、Th2 サイトカインと Th17 サイトカインの増加を認めていた。近年の報告では、Th2 細胞および Th17 細胞の分化、誘導には IL-6 が重要な役割を果たすことが示唆されている。これらのことから、IL-6 に特に注目し IL-6 欠損マウスを用いてトポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスを作成し、皮膚硬化、肺線維化、組織および血清におけるサイトカイン産生、血清 Ig と自己抗体産生について更なる検討を行った。IL-6 欠損群では PBS 投与群と比し、著明な皮膚硬化および肺線維化が認められるものの、野生型群との比較では、有意な線維化の抑制が認められた。ヒドロキシプロリンに関する検討でも同様に、IL-6 欠損マウスでは野生型マウスと比し、ヒドロキシプロリン産生量の低下が認められた。IL-6 欠損群では肺におけるアポトーシスの形成も野生型マウスと比べて抑制されていた。野生型マウスにおいて認められたトポイソメラーゼ I および CFA での免疫によって誘導される IL-17 産生は IL-6 欠損群で著しく抑制されており、これとは逆に IL-10 産生量は亢進していた。血清 IgM、IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG3 の産生に関して、IL-6 欠損群では野生型群と比べて有意に抑制されており、IgM 型の抗トポイソメラーゼ I 抗体に関しては IL-6 欠損群と野生型群の間で差がなかったものの、IgG 型の抗トポイソメラーゼ I 抗体の産生量においては、野生型群と比べ IL-6 欠損群で有意に減少していた。これらのことから、IL-6 はトポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスにおいて線維化の形成と血清中におけるサイトカインバランスの Th17 偏倚、さらには血清 Ig 産生と IgG 型の抗トポイソメラーゼ抗体産生において重要な役割を果たすことが示唆された。

(5)トポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスにおける Th バランス

気管支肺胞洗浄液における検討から、トポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスでは PBS 投与群と比較して Th1、Th2、Th17、Treg 細胞の増加を認めた。トポイソメラーゼ I と IFA を用いて免疫したマウスでも PBS 投与群と比較して Th1、Th2、Treg 細胞の増加を認めたが、Th17 細胞に関する影響は認められなかった。トポイソメラーゼ I 誘導 SSc モデルマウスとトポイソメラーゼ I と IFA を

免疫したマウスの比較では、トポイソメラーゼⅠ誘導SScモデルマウスにおいて有意なTh2およびTh17偏倚が認められた。IL-6欠損マウスを用いて誘導したトポイソメラーゼⅠ誘導SScモデルマウスでは、PBS投与群と比べるとTh1細胞とTh2細胞の増加を認めるものの、野生型マウスで作成したトポイソメラーゼⅠ誘導SScモデルマウスとの比較では、Th2偏倚は減弱しており、Th17偏倚に関しては完全に失われていた。興味深いことに、Treg細胞はIL-6欠損マウスにおいて最も多くの増加を示しており、このことからIL-6欠損マウスでは、トポイソメラーゼⅠとCFAの免疫によって引き起こされた炎症反応はTregによって抑制されたことが考えられた。以上の結果より、トポイソメラーゼⅠ誘導SScモデルマウスではトポイソメラーゼⅠをCFAの存在下に頻回免疫することで、IL-6依存的にTh2およびTh17偏倚を誘導し、このことが皮膚硬化および肺線維化に大きく関わっている可能性が示唆された。IL-6の欠損ではこれらのT細胞偏倚が抑制されるのみならず、Treg細胞の増加を認めたことから、今後、IL-6はSScの新たな治療ターゲットの候補となる可能性が考えられた。

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 29 件)

Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Noda S, Masui Y, Yamada D, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S

Serum levels of galectin-3: possible association with fibrosis, aberrant angiogenesis, and immune activation in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*39(3)539- 544 2012

Taniguchi T, Asano Y, Hatano M, Tamaki Z, Tomita M, Kawashima T, Miyazaki M, Sumida H, Akamata K, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sugita M, Noda S, Yao A, Kinugawa K, Sato S

Effects of bosentan on non-digital ulcers in patients with systemic sclerosis.*Br J Dermatol* 166(2)417- 421 2012

Tomita M, Kaodono T, Yazawa N, Kawashima T, Tamaki Z, Ashida R, Ohmatsu H, Asano Y, Sugaya M, Kubo M, Ihn H, Tamaki K, Sato S

Serum levels of soluble CD21 in patients with systemic sclerosis.*Rheumatol Int*32(2) 317-321 2012

Masui Y, Asano Y, Shibata S, Noda S, Aozasa N, Akamata K, Yamada D, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T

Serum adiponectin levels inversely correlate with the activity of progressive skin sclerosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26(3) 354-360 2012

Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S

Clinical significance of serum growth differentiation factor-15 levels in systemic sclerosis: association with disease severity.

Mod Rheumatol 22(5) 668-675 2012

Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S

Clinical significance of circulating platelet-activating factor acetylhydrolase levels in systemic sclerosis.*Arch Dermatol Res*304(3) 203-208 2012

Masui Y, Asano Y, Shibata S, Noda S, Aozasa N, Akamata K, Yamada D, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T

Serum adiponectin levels inversely correlate with the activity of progressive skin sclerosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26(3) 354-360 2012

Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Muro Y, Ogawa F, Sasaki T, Takahashi H, Tanaka S, Takehara K, Sato S.

Investigation of prognostic factors for skin sclerosis and lungfunction in Japanese patients with early systemic prospect observational study.sclerosis: a multicentre.

Rheumatology (Oxford) 51(1) 2012

Hasebe N, Kawasaki A, Ito I, Kawamoto M, Hasegawa M, Fujimoto M, Furukawa H, Tohma S, Sumida T, Takehara K, Sato S, Kawaguchi Y, Tsuchiya N

Association of UBE2L3 polymorphisms with diffuse cutaneous systemic sclerosis in a Japanese population.*Ann Rheum Dis* 71(7) 1259-1260 2012

Noda S, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S

A possible contribution of altered cathepsin B expression to the development of skin sclerosis and vasculopathy in systemic sclerosis.

PLoS One 7(2) e32272 2012

Aozasa N, Asano Y, Akamata K, Noda S, Masui Y, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S

Clinical significance of serum levels of secretory leukocyte protease inhibitor in patients with systemic sclerosis.*Mod Rheumatol*22(4)576-583 2012

Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Hamaguchi Y, Sato S

Increased serum soluble CD147 levels in patients with systemic sclerosis : association with scleroderma renal crisis.

Clin Rheumatol 31(5) 835-839 2012

Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S

A possible contribution of elevated serum clusterin levels to the development of digital ulcers and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis.*Arch Dermatol Res* 304(6) 459-463 2012

Yamada D, Asano Y, Takahashi T, Masui Y, Aozasa N, Akamata K, Noda S, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T

Clinical significance of serum decoy receptor 3 levels in patients with systemic sclerosis.

Eur J Dermatol 22(3) 351-357 2012

Yanaba K, Asano Y, Noda S, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S

Augmented production of soluble CD93 in patients with systemic sclerosis and clinical association with severity of skin sclerosis.

Br J Dermatol 167(3) 542-547 2012

Noda S, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Yanaba Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S
Constitutive activation of c-Abl/protein kinase C- β pathway in dermal fibroblasts derived from patients with localized scleroderma.

Br J Dermatol 167(5) 1098-1105 2012

Masui Y, Asano Y, Takahashi T, Shibata S, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Sumida H, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T

Clinical significance of monitoring serum adiponectin levels during intravenous pulse cyclophosphamide therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. 2012

Mod Rheumatol 23(2) 323-329 2012

Aozasa N, Asano Y, Akamata K, Noda S, Masui Y, Yamada D, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S

Serum apelin levels: clinical association with vascular involvements in patients with systemic sclerosis.

J Eur Acad Dermatol Venereol 27(1) 37-42 2013

Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S

Serum levels of ADAM12-S: possible association with the initiation and progression of dermal fibrosis and interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis.

J Eur Acad Dermatol Venereol 27(6) 747-753 2013

Takahashi T, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Noda S, Masui Y, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S

The dynamics of serum angiopoietin-2 levels correlates with the efficacy of intravenous cyclophosphamide pulse for interstitial lung disease associated with systemic sclerosis.

Mod Rheumatol 23(5) 884-890 2013

②Toyama T, Asano Y, Takahashi T, Aozasa N, Akamata K, Noda S, Taniguchi T, Ichimura Y, Sumida H, Tamaki Z, Masui Y, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T

Clinical significance of serum retinol binding protein-4 levels in patients with systemic sclerosis.

J Eur Acad Dermatol Venereol 27(3) 337-344 J Eur Acad Dermatol Venereol 27(3) 337-344 2013

②Takehara K, Ihn H, Sato S

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis.

Clin Exp Rheumatol 31(2 Suppl 76) 151-156 2013

③Noda S, Asano Y, Takahashi T, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S

A possible contribution of decreased cathepsin V expression caused by Fli deficiency to the development of dermal fibrosis and proliferative vasculopathy in systemic sclerosis.

Rheumatology 52(5) 790-799 2013

④Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K

Serum chemokine levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis:

a multicenter, prospective, observational study.

Mod Rheum 23(6) 1076-1084 2013

⑤Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T

Serum angiopoietin-like protein 3 levels: a possible correlation with progressive skin sclerosis, digital ulcers, and pulmonary vascular involvement in patients with systemic sclerosis.

Acta Derm-Venereol [Epub ahead of point] 2013

⑥Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Takahashi T, Noda S, Taniguchi T, Toyama T, Aozasa N, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T

Fli1 deficiency contributes to the suppression of endothelial CXCL5 expression in systemic sclerosis.

Arch Dermatol Res [Epub ahead of point]

2013

⑦Masui Y, Asano Y, Shibata S, Noda S, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T

A possible contribution of visfatin to the resolution of skin sclerosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis via a direct anti-fibrotic effect on dermal fibroblasts and Th1 polarization of the immune response.

Rheumatology (Oxford) 52 1239-1244 2013

⑧Masui Y, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T

Serum resistin levels: a possible correlation with pulmonary vascular involvement in patients with systemic sclerosis.

Rheumatol Int [Epub ahead of point] 2013

⑨Amiya E, Takata M, Watanabe M, Takahashi T, Asano Y, Hatano M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Tamaki Z, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Nagai R, Sato S, Komuro I

Presence of desaturated hemoglobin enhances the contribution of blood cells to flow-mediated dilation in subjects with systemic sclerosis.

Int J Cardiol 168(3) 3125-3127 2013

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 伸一 (Sato, Shinichi)
東京大学医学部附属病院 教授
研究者番号: 20215792

(2) 研究分担者

浅野 善英 (Asano, Yoshihide)
東京大学医学部附属病院 講師
研究者番号: 60313029