

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461489

研究課題名(和文) ペプチドミクスで同定した血管炎の新たなバイオマーカーの臨床的意義の基盤解析

研究課題名(英文) Basic analysis of clinical significance of novel vasculitis biomarkers identified by a peptidomic approach

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：血清AC13を測定する方法として、AC13と交差反応をするApoA-Iを遠心式限外濾過法により血清から除去した検体を用いた競合ELISA系を樹立した。また、安定同位体標識AC13と弱陽イオン交換を用いて血中AC13のイオン強度を質量分析で定量する方法も確立した。

AC13の機能解析のため、AC13存在下で培養されたヒト微小血管内皮細胞(hMVEC)が産生する蛋白プロファイルの解析から、AC13はTNFによる炎症やERK1/2による細胞増殖・接着を亢進させ血管炎を増悪させる可能性が示唆された。AC13がhMVECの細胞表面に対照より強度に結合することから、その受容体の発現が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We established two quantitative assay systems of serum AC13 levels. One method is a competitive ELISA system with serum samples which have been applied to a centrifugal ultra-filter 10K devices in order to eliminate serum ApoA-I that cross-react with AC13. The other method is a quantitative mass spectrometry using stable isotope-labeled AC13 as an internal control. A representative standard curve showed $R^2=0.9802$, suggesting the usefulness of this quantitative method.

To investigate the function of AC13, we analyzed the protein profiles of human micro vascular endothelial cells (hMVEC) cultured in the presence or absence of AC13. AC13 appeared to augment the TNF-mediated inflammation and ERK1/2-induced cell proliferation and adhesion, resulting in the exacerbation of vasculitis. We also demonstrated that biotinylated AC13 bound to hMVEC, suggesting the presence of AC13-binding protein or receptor on the cell surface.

研究分野：リウマチ、膠原病、自己免疫学

キーワード：ANCA関連血管炎 ペプチドミクス アポリポタンパク

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、我が国では高安静脈炎や ANCA 関連血管炎の患者が多い。

ANCA 関連血管炎は発症に ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; 抗好中球細胞質抗体) が密接に関連しているが、我が国ではミエロペロキシダーゼ (MPO) を認識する MPO-ANCA に関連した顕微鏡的多発血管炎 (MPA) が欧米に比して非常に多い。MPO-ANCA 関連血管炎の治療法について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、研究代表者: 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臨床研究 (JMAAV)」が施行された。その臨床研究では、新たに発症した MPO-ANCA 関連血管炎患者が、重症度別に規定された標準治療を受け、1 年 6 ヶ月間観察された。48 例の症例 (全例が MPA または MPO-ANCA 関連腎炎) が組み込まれ 2007 年度末に観察が終了し、引き続き、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、研究代表者: 尾崎承一) にて解析され、成果が公表された (Ozaki et al. Mod Rheumatol 22: 394-404, 2012)。

JMAAV 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、患者血清を用いたペプチドミクス解析が行われた。この方法は、疎水性担体を搭載した磁気ビーズを用いて患者血清よりペプチドを抽出し、質量分析器を用いて網羅的に定量・同定するものである。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 1523 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、研究代表者らにより「AC13」と命名された。ApoA-I は高比重リポタンパク質 (HDL) の主要な構成成分であり、コレステロールをエステル化する酵素を活性化して HDL の代謝に関与する。一方、ApoA-I には抗炎症作用もあり、急性相に 25% 以上低下するため炎症性疾患のマーカーとして知られていた。

研究代表者は 2010~2012 年度の科学研究

費 (基盤研究 C) を獲得し AC13 の臨床的意義を解析した。その結果、検索した MPO-ANCA 陽性の MPA 患者の全例 (n=33) において AC13 の血清中濃度は、治療前の疾患活動期には高値で治療後 1 および 6 週目には減少したのに対し、ApoA-I および HDL コレステロールの血中濃度は、治療前は減少していたが、治療後 6 週目には増加して健常範囲に回復していた。この治療前後における ApoA-I とその断片ペプチド AC13 の相反する変動は SLE、関節リウマチ、および、MPA 以外の血管炎では認められず、それらの結果から、AC13 は MPA に特徴的な疾患マーカーであることが示唆された。また、AC13 は培養血管内皮細胞株からの IL-6 および IL-8 の産生を増加させたが、他のサイトカイン (IL-1、IL-12、TNF- α 、GM-CSF) の産生増強作用は見られず、AC13 が血管内皮細胞に作用して炎症性サイトカインの一部を選択的に産生させ、なんらかの病態に関与する可能性が示唆された (Takakuwa et al. Arthritis Rheum 63: 3613-3624, 2011)。

また、研究代表者らはペプチドミクス手法によらない簡便な多検体解析システムを開発した。これは、抗ウサギ IgG 抗体を固着化した 96 穴プレートを用い、ビオチン標識 AC13、非標識 AC13 (未知濃度の AC13 を含む検体、または、標準曲線用の既知濃度の AC13 標品) および、アフィニティ精製ウサギ抗 N 端 AC13 抗体を加え一晚反応させ洗浄した後に、酵素標識アビジンを加えて反応・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 (未発表)。これまでの予備解析から、本システムは検体中の ApoA-I も検出するため、検体に何らかの処理を施して ApoA-I の影響を除外することにより、検体中の AC13 濃度を正確に測定する方法を開発する必要があった。

AC13 の有する炎症性サイトカイン分泌亢進能は AC13 の親蛋白質であるアポリポ蛋白質 A-I では認められておらず、AC13 がアポリポ蛋白質 A-I から切断されて初めて獲得した機能であると推定される。従って、AC13 による血管内皮細胞からのサイトカイン産生増強作用、特に、その分子機序を明らかにすることは、血管炎の発症機序の一端の解明のためには重要な課題と考えられた。

2. 研究の目的

顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の急性期患者血清中から、ペプチドミクス手法により ApoA-I の C 末端 13-mer (アミノ酸残基 255-267) として同定された AC13 につき、その臨床的意義を明らかにすることを目的とする。

具体的には、ペプチドミクス手法によらない簡便な多検体解析システムを改良して、親タンパク質である ApoA-I の影響を排除した測定系を樹立する。また、定量的質量分析法の確立も試みる。それらを用いて、種々の病

態を含む多数例の症例解析を進める。それにより、血清中 AC13 の病勢に関連した変動の疾患特異性、血管炎における特定の臓器障害との関連性を明らかにする。

一方、生理活性物質としての AC13 の基盤解析を進める。具体的には、AC13 存在下で血管内皮細胞が産生する蛋白プロファイルの解析を通して、AC13 の血管炎増悪の分子機構を考察する。また、AC13 の血管内皮細胞に対するサイトカイン産生増強作用の分子機序を明らかにするために、受容体の同定を含めた解析を進める。

3. 研究の方法

(1) AC13 の多検体解析システムの開発

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 AC13 測定システムを開発する。具体的には AC13 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 AC13 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。2012 年までの科研費で多検体における 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（AC13 ELISA システム）は ApoA-I にわずかではあるが交差性（モル換算で約 2%）が認められ、血清中には大量に ApoA-I が存在するので、事前に除く必要がある。2012 年までの科研費では検体をあらかじめ 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。しかし、この方法では一般の実験室や検査室での汎用性に乏しいため、今回の研究では検体中の ApoA-I を除去する、より簡便な方法を模索した。

(2) AC13 の定量的質量分析法の確立

安定同位体を標識した AC13 を内部標準として準備する。一定のモル数の同位体標識

AC13 とモル数を段階的に調整した非標識 AC13 とを混合した後に、弱陽イオン交換にて両ペプチドを抽出する。マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析 (matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS) を用い、両ペプチドのイオン強度を測定して相対比を算出し、AC13 の検量線を作製する。

(3) AC13 存在下で血管内皮細胞が産生する蛋白のプロファイルの解析

先行実験として、ヒト肺微小血管内皮細胞 (human microvascular endothelial cells-lung, hMVEC-L)、ヒト皮膚微小血管内皮細胞 (human microvascular endothelial cells-dermis, hMVEC-D)、およびヒト線維芽細胞 (human fibroblasts, hFB) の各培養系に AC13 を添加し、無添加の場合との蛋白質プロファイルの差を、2 次元ディファレンシャルゲル電気泳動 (2-dimensional differential image gel electrophoresis, 2D-DIGE) にて比較した。具体的には、各細胞を AC13 添加または無添加で 24 時間培養後に蛋白質を抽出し、6 検体を等量混合した検体を作製して Cy3 標識し内部標準とした。各検体に Cy5 を標識し、内部標準と同量ゲルにアプライして 2D-DIGE を施行し、各ゲルの Cy5 のスポット強度を Cy3 のスポット強度で補正し、ゲル間の比較を行った。hMVEC-L または hMVEC-D でスポット強度が 1.2 倍以上に変化するが hFB では変化しない蛋白質を選別し、ingenuity pathway analysis (IPA) にて選別された蛋白質の機能の相関を検索した。

(4) 血管内皮細胞表面の AC13 結合蛋白の解析

hMVEC に AC13 の受容体が発現しているかを検討するため、hMVEC をビオチン標識 AC13 に続いて Alexa488 標識ストレプトアビジン (alexa488-conjugated streptavidin, Alexa488StAv) で染色し、共焦点レーザー顕微鏡にて観察した。

4. 研究成果

(1) AC13 の多検体解析システムの開発

予備的に開発した ELISA システムは血清検体中の ApoA-I も検出するため、検体からあらかじめ ApoA-I の影響を除外する方法を確立して、検体中の AC13 濃度を正確に測定する方法を検討した。

酸エタノールによる除蛋白

検体血清を酸エタノールで除蛋白し、可溶性画分（エタノール相、AC13 含）をエッペンドルフチューブにとり、蒸発乾固させて、120 μ L の希釈溶液に溶解して AC13 抽出検体とする。具体的な除蛋白条件は 0.5mL の検体（AC13 添加、無添加）に 酸エタノール 1mL (95% エ

タノール/5%濃 HCL)を加え、15,000 rpm/5 min、4°C 遠心する。酸エタノール処理を行うと酸上清中には ApoA-I は検出されず、酸沈殿に ApoA-I が検出されることをウエスタンブロット法で確認した。除蛋白後の検体(酸上清)を上記 AC13 の ELISA の系にアプライし、測定を行った。除蛋白の手技に熟練した検者が実験を行った結果では、ApoA-I の除蛋白はうまく行われた。このため顕微鏡的多発血管炎(MPA)患者 14 例の血清検体を用いて、AC13 の測定を行った。同時に同じ検体を質量分析法(MS)でも解析を行った。1 症例は肺炎を合併した透析患者であり、AC13 が異常高値であったため、AC13 高値は感染に伴う炎症によるものか 腎機能低下に伴う排泄低下による蓄積を疑い、除外して残る 13 症例で解析した。AC13 濃度の平均値は ELISA 法で 206ng/ml であった。質量分析法では 20.1AU であった。AC13(ELISA 法)と AC13 (MS 法)との間に正の相関傾向(相関係数 0.573)が認められたが、有意差は認められなかった($p=0.052$) (図 1)。また AC13 (ELISA 法)と血清クレアチニン値の間に有意に正の相関が認められた($p=0.027$)。AC13 は腎機能増悪時に増加する可能性が考えられた。

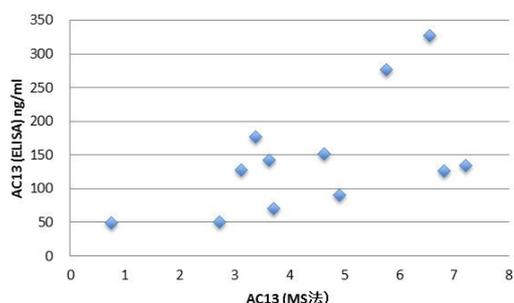


図 1. AC13(ELISA 法)と AC13 (MS 法)との相関関係

しかし、同様の方法を熟練していない検者が行くと、ApoA-I の除去が完全ではなく、ApoA-I の分子量が大きいため 2%の交差性とはいえ、測定結果にかなりの誤差が生じることが明らかになった。そこで除蛋白のほかの方法をさらに検討した。

遠心式限外濾過フィルター10K による除蛋白

遠心式限外濾過フィルター10K (Amicon Ultra-0.5 centrifugal filter device 10K)を用いて、血清検体からあらかじめアポ蛋白を除去した。標品 AC13 ペプチドを用いた検討では フィルター処理による回収率は 93.1% であった。他社製品(ナノセップ遠心ろ過デバイス 10k)でも同様の検討を行ったが、回収率に差は見られなかった。血清をフィルターで処理した結果、AC13 は 10K 未満に分画され、ApoA-I は 10K 以上に分画された。そこで血清検体をフィルター処理した後 10K 未満に分画を用いて、ELISA で AC13 を測定

した。結果、ApoA-I の影響を受けずに AC13 を測定することができるようになった。今回は で用いた検体とは違う MPA 患者 14 症例(活動性症例 8 例、非活動性症例 6 例)と対照群として変形性関節症患者 14 症例の血清を検体として用いた。2 群間で明らかな差は認められず、今回の検討では MPA 患者活動性、非活動性での差異も明らかではなかった。AC13 は生理的意義を有するペプチドである可能性があり、MS イオン強度に基づく AC13 の検出方法を用いた場合にも健常者で AC13 は少量検出されている。今回少数例での検討であったため差異が明らかにならなかった可能性が考えられた。ELISA による AC13 測定の方法は確立されたため、今後さらに多くの血管炎やその他の疾患症例で AC13 の測定を行い、臨床的意義について幅広く解析していく必要がある。

(2) AC13 の定量的質量分析法の確立

AC13 の MALDI-TOF-MS による定量的試みでは、安定同位体標識 AC13 を 3pmol 使用した際、非標識 AC13 は 375fmol から 3pmol の範囲で検出された。X 軸を AC13 のモル数(pmol)、y 軸をペプチドイオン強度(AU)とすると、代表的な結果の例として検量線は $y=1020.3x-149.78$ で示され、これは $R^2=0.9802$ と非常に高い相関を示した。今後 MPA を含めた患者血清中の AC13 を実際に測定し、ELISA との相関や有用性をさらに検討する必要がある。

(3) AC13 存在下で血管内皮細胞が産生する蛋白のプロファイルの解析

hMVEC-L、hMVEC-D、および hFB の 2D-DIGE の結果、全部で 752 個の蛋白質スポットが認められており、そのうち AC13 添加にて 1.3 倍以上に変化するスポットを 31 個認めていた。その中で hMVEC で特異的にスポット強度が変化する 5 個について、当該スポットを構成する蛋白質を確認した。それらは、hMVEC-L のみで増加する major vault protein (MVP、1.60 倍) と eukariotic translation elongation factor 2 (EF2、1.32 倍)、hMVEC-D のみで増加する fascin homolog 1 (FSCN1、1.30 倍)、そして hMVEC-D のみで減少する enolase 1, alpha (ENO1、1/1.44 倍) と profilin-1 (PROF1、1/2.17 倍) であった。また hMVEC の方が hFB より AC13 添加で大きなスポット強度差を示した例として、hMVEC-D において、heat shock 70 kDa protein 8 (HSPA8) と heat shock 70 kDa protein 9 (GRP75) が AC13 添加時にスポット強度の減少を示した(HSPA8、1/1.5 倍、hFB では 1/1.19 倍。GRP75、1/1.69 倍、hFB では 1/1.28 倍)。なお以前の研究で、AC13 添加で hFB では減少傾向を示すが hMVEC では上昇する蛋白質として、heat shock 27kDa protein 1 (HSP27) と potassium channel tetramerisation domain containing 12 (KCTD12) を既に報告

している(HSP27、hMVEC-Dで1.34倍、hMVEC-Lで1.32倍、hFBでは1/1.21倍。KCTD12、hMVEC-Dで1.49倍、hMVEC-Lで1.31倍、hFBでは1/1.11倍)。今回、AC13がhMVECにもたらすシグナルの経路についてIPAで解析したところ、上記9個のうちKCTD12を除く8つの蛋白質が、直接的に、またはHIF1A、RFWD2、ERK1/2、SYVN1、TNF、ERBB2、RELAを介して間接的に、相互作用する可能性が示された。このことより、AC13はhMVECにおいてIL-6、IL-8の分泌亢進だけでなく、TNFによる炎症やERK1/2による細胞増殖・接着の亢進等によっても、MPAの血管炎を増悪させることが考えられた。今後、これら分子の関与の有無を検証していく必要がある。

(4) 血管内皮細胞表面のAC13結合蛋白の解析

以前の研究でAC13をhMVECの培養系に添加するとIL-6およびIL-8の産生が増加したことより、今回、hMVECがAC13の受容体を発現しているかを調べた。hMVECをビオチン標識AC13に続いてAlexa488StAvで染色したところ、AC13のアミノ酸の配列を変えたペプチドを用いた場合やAlexa488StAvのみで染色した場合に比較し、高い蛍光強度が観察された。

今後この分子を同定し、AC13のシグナル経路の全貌を明らかにすると共に、IL-6、IL-8の分泌亢進以外の作用も明らかにする必要がある。これらの作用によるAC13のMPAの病態への関与を解明することにより、制御すべき標的分子が同定され、MPAの新規治療へと繋がることを期待される。

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40件)

1. Suzuki H, Kurokawa MS, (他7名、4番目): Aberrant glycosylation of lumican in aortic valve stenosis revealed by a proteomic analysis. *Int Heart J* 査読有 19;57:104-111. 2016.
2. Tsuno H, Kurokawa MS, (他9名、9番目): Effects of methotrexate and salazosulfapyridine on protein profiles of exosomes derived from a human synovial sarcoma cell line of SW982. *Proteomics - Clin Applications*, 査読有 10(2):164-171. 2016. DOI:10.1002/prca.201500064.
3. Tsuchida K, Ozaki S. (他5名、7番目): Left heart abnormalities in connective tissue diseases patients with precapillary pulmonary hypertension as well as borderline mean pulmonary arterial pressure. *Mod Rheumatol* 査読有 25(5):744-747. 2015. DOI:10.3109/14397595.2015.1005871
4. Arito M, Kurokawa MS, (他8名、6番目): Altered acetylation of proteins in patients with rheumatoid arthritis, revealed by acetyl-proteomics. *Clin Exp Rheumatol* 査読有 33:877-86. 2015.
5. Nagafuchi H, Ozaki S. (他5名、7番目): Long-term safety and efficacy of rituximab in 7 Japanese patients with ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 査読有 15:1-6 2014.
6. Yoshioka T, Kurokawa MS, Ozaki S, (他13名、15番目): Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells as a candidate biomarker for Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 査読有 14:9-19 2014.
7. Yumura W, Ozaki S. (他6名、8番目): Assessment of the Birmingham Vasculitis Activity Score (BAS) in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: subanalysis from a study by the Japanese study group for MPO-ANCA-associated vasculitis (JMAAV). *Mod Rheumatol* 査読有 24(2):304-309 2014.
8. Furuta S, Ozaki S, (他16名、8番目): Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J Rheumatol* 査読有 41(2):325-333 2014.
9. Sato T, Ozaki S, (他11名、9番目): Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. *Mod Rheumatol* 査読有 24(1):129-136 2014.
10. Kojima S, Kurokawa MS, (他10名、6番目): Proteomic analysis of whole glomeruli in patients with IgA nephropathy using micro-sieving. *Am J Nephrol* 査読有 29:36-45. 2014.
11. Ishizu A, Ozaki S. (他12名、14番目) Prediction of response to treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis. *PLoS One*; 査読有 2013.
12. Kawasaki A, Ozaki S, (他14名、12番目): Association of *IRF5* polymorphism with MPO-ANCA-positive vasculitis in a Japanese population. *Genes and Immunity* 査読有 14:527-529. 2013.
13. Kawakami T, Ozaki S (他8名、10番目): Treatment of cutaneous arteritis patients with mononeuritis multiplex and elevated C-reactive protein. *J Dermatol* 査読有 40(12):955-961 2013.
14. Ozaki S: Clinical trial for Japanese patients with myeloperoxidase

anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: the JMAAV study. Clin Exp Nephrol 2013 査読有, 700-704, 2013. DOI: 10.1007/s10157-013-0821-9

15. Uchida T, Kurokawa MS(他 10 名、9 番目), Ozaki S, (他 10 名、12 番目): Comparative proteomic analysis of neutrophils from patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. J Proteomics 査読有 91: 259-269 2013.

〔学会発表〕(計 98 件)

1. 表山和樹、黒川真奈絵、他。シエドミクス法の確立に関する研究。日本プロテオーム学会 2015 年会、2015 年 7 月 23 日。熊本森都心プラザ(熊本県・熊本市)
2. Suzuki H, Kurokawa MS, et al: Aberrant Glycosylation of Lumican in Aortic Valve Stenosis Revealed by a Proteomic Analysis. 23th ASCVTS 2015, May, 2015.5.11.香港。(中国)
3. 土屋尚之、尾崎承一、他: 日本人集団における ANCA 関連血管炎の遺伝要素。第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2015 年 4 月 23 日。名古屋国際会議場。(愛知県・名古屋市)
4. 内田貞輔、尾崎承一、黒川真奈絵、他: ANCA 関連血管炎における好中球ミエロペルオキシターゼの酸化修飾。第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2015 年 4 月 23 日。名古屋国際会議場。(愛知県・名古屋市)
5. Karasawa R, Ozaki S, et al: Novel roles of rzyxin in the pathogenesis of giant cell arteritis. American College of Rheumatology 2014. 2014.11.15. Boston, U.S.A.
6. Yoshioka T, Kurokawa M, Ozaki S, et al: Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells as a biomarker for Behcet's disease. American College of Rheumatology 2013. 2013.10.26-30. San Diego, U.S.A.
7. Uchida T, Kurokawa MS, Ozaki S, et al: Comparative proteomic analysis of neutrophils from patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. HUP02013, Sep.16. 2013. Pacifico Yokohama (Yokohama・Kanagawa)
8. 尾崎承一: 血管炎の新しい治療 Biologics など。第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2013 年 4 月 18 日。国立京都国際会館。(京都府・京都市)
9. 長谷部成美、尾崎承一、他: ANCA 関連血管炎と UBE2L3、TNIP1 遺伝子多型の関連研究。第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2013 年 4 月 18 日。国立京都国際会館。(京都府・京都市)

10. 井上尚哉、尾崎承一、他: ANCA 関連血管炎における STAT4、IRF5 遺伝子多型の関連研究。第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2013 年 4 月 18 日。国立京都国際会館。(京都府・京都市)

11. Uchida T, Kurokawa M., Ozaki S, et al: Comparative proteomic analysis of neutrophils from patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2013 年 4 月 18 日。国立京都国際会館。(京都府・京都市)

〔図書〕(計 11 件)

1. 尾崎承一: 血管炎 2012 新たな分類 CHCC2012。(七川歡次監修)「リウマチ病セミナー」永井書店(大阪) 8-20 2013.
2. 尾崎承一: 血管炎症候群。(小川聡 総編集、後藤元、三森経世、大田健、三嶋理晃 部門編集)「改訂第 8 版 内科学書」中山書店(東京) 199-205 2013.
3. 尾崎承一: 血管炎症候群。(田中良哉 編集)「病態と治療戦略がみえる免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド」羊土社(東京) 181-188 2013.
4. 尾崎承一: 血管炎症候群。(矢崎義雄 編集)「内科学 第 10 版」朝倉書店(東京) 1294-1303 2013.

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

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

(3) 連携研究者

永淵 裕子 (NAGAFUCHI, Hiroko)
聖マリアンナ医科大学・医学部・講師
研究者番号: 80278001

(4) 研究協力者

大本 安一 (OHMOTO, Yasukazu)