

【研究グループ・成果等】

No.	氏名	所属	タイトル	成果等
1	渡辺秀人 永井尚子	分子医科学研究所	血中グリコサミノグリカン (GAGs) 量と組成	<p>(概要) 本研究ではグリコサミノグリカン (GAG) の代表分子として知られているヘパラン硫酸とコンドロイチン硫酸に焦点を当て、これらの血中濃度が炎症反応との関連を検討することを目的としている。ヘパラン硫酸は血管内皮細胞表面の内腔側に局在し、リンパ球の遊走等を制御することが知られており、血管内皮の性状を反映すると推測されている。また血中のコンドロイチン硫酸は、主として肝臓が合成するインターαトリプシンインヒビターの GAG 鎖であり、肝臓の炎症・腫瘍のマーカーとなる可能性がある。血清 400 uL から GAGs を単離し、微量に存在するコンドロイチン硫酸、ヘパラン硫酸の量と硫酸基含有量に関して検出する方法を確立した。現在、採取した 192 例の検体を用いて GAGs の血中濃度を測定し、疾患との関連を検討している。</p> <p>(関連論文等) 1. Islam S, Jahan N, Shahida A, Karnan S, Watanabe H: Accumulation of versican and lack of versikine ameliorate acute colitis. <i>Mat Biol</i>, 107, 59-76, 2022. doi: 10.1016/j.matbio.2022.02.004 2. Rohde D, Vandoorne K, Lee I-H, Grune J, Zhang S, McAlpine CS, Schloss MJ, Nayar R, Courties G, Frodermann V, Wojtkiewicz G, Honold L, Chen Q, Schmidt S, Iwamoto Y, Sun Y, Cremer S, Hoyer FF, Iborra-Egea O, Muñoz-Guijosa C, Ji F, Zhou B, Adams RH, Wythe JD, Hidalgo J, Watanabe H, Jung Y, van der Laan AM, Piek JJ, Kfoury Y, Désogère PA, Vinegoni C, Dutta P, Sadreyev RI, Caravan P, Bayes-Genis A, Libby P, Scadden DT, Lin CP, Naxerova K, Swirski FK, Nahrendorf M: Bone marrow endothelial dysfunction promotes myeloid cell expansion in cardiovascular disease. <i>Nat Cardiovasc Res</i>, 1, 28-44, 2022. Doi: org/10.1038/s44161-021-00002-8. 3. Higuchi T, Suzuki D, Watanabe T, Fanhchaksai K, Ota K, Yokoo K, Furukawa H, Watanabe H: Versican contributes to ligament formation of knee joints. <i>PLoS ONE</i>, in press, 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0250366.</p>
2	伊藤清顕	内科学講座 (肝胆膵内科)	糖鎖マーカーM2BPGi を使用して長久手市民を健康長寿にする研究	<p>(概要) Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2BPGi) は、慢性肝疾患患者における肝線維化マーカーとして開発された糖鎖マーカーである。最近の報告では、マクロファージの関連する肺線維症や膠原病、動脈硬化に M2BPGi が関与することから、同分子が全身の臓器や血管の炎症を反映する可能性がある。本研究において 192 名の長久手市民の血液中の M2BPGi 値を測定し、各種パラメーターとの相関を評価したところ、女性の方が男性より高値であり、男女ともに年齢に相関することが判明した (男性: $r = 0.257$, $P = 0.04$, 女性: $r = 0.236$, $P < 0.01$)。年齢との相関に関しては、男性の方が女性よりその傾きが大きく、高齢になるほどより高値になることが示唆された。また、他のパラメーターの中にも M2BPGi と良好な相関関係を示すものが存在し、全身の臓器や血管の炎症や線維化を反映し身体全体の健康寿命マーカーとなる可能性が示唆された。</p> <p>(関連論文等) —</p>
3	中山享之	中央臨床検査部	一般人口における血栓炎症の解明を目指した疫学的研究	<p>(概要) ・はじめに フォンビルブランド因子 (VWF) は、血液凝固因子の一つであり、主に血管内皮より産生される。VWF が、遺伝的に欠損しているフォンビルブランド病 (VWD) は、世界的に一般人口の 0.1~1% に蔓延しているとされているが、本邦で詳細な調査はされておらず実態は不明なままである。また血管障害により VWF は、血中に放出されるため、血管障害のマーカーとしても有効であると考えられている。未病の段階で血管障害を探知できれば、病気の進展を医療介入により抑制できる可能性がある。故に我々は、一般人口における VWF 活性を測定することを着想した。 ・結果及び考察 VWF 抗原量を 182 人の健常者において測定したところ 54.0-304.2% であった。中央値は、128.1% であり平均値は 130.8% であった。 VWF 抗原量が高値のケースは 18 例であった。問診では、疾病罹患や自覚症状の申告はなかった。未病の状態を反映しているかどうかは、現時点では不明である。今後の登録数の蓄積や経年的な観察結果を待ちたい。 VWF 抗原基準範囲以下の症例は 7 例認めしたが、全例血型は O 型であった (O 型の人、A や B 型の人と比較して VWF 活性が 20~25% 程度低いとされる)。VWD と診断される 30% を下回る症例は、存在しなかった。したがって本邦において VWD の罹患率は、これまでの報告よりも低い可能性がある。しかしながら一般人口における VWD 罹患率を正確に推定するには、登録数の蓄積が必要である。また VWF 抗原基準範囲以下の 7 ケースが、今後出産や手術時に出血傾向を呈さないか継続的調査が必要である。</p> <p>(関連論文等) 1. Shibata Y, Himeno T, Kamiya T, Tani H, Nakayama T, Kojima C, Sugiura-Roth Y, Naito E, Kondo M, Tsunekawa S, Kato Y, Nakamura J, Kamiya H: Validity and Reliability of a Point-of-care Nerve Conduction Device in Diabetic Patients. <i>J Diabetes Investig</i>, 10, 1291-1298, 2019. doi: 10.1111/jdi.13007. 2. Nakagami Y, Suzuki S, Espinoza JL, Vu Quang L, Enomoto M, Takasugi S, Nakamura A, Nakayama T, Tani H, Hanamura I, Takami A: Immunomodulatory and Metabolic Changes after Gnetin-C Supplementation in Humans. <i>Nutrients</i>, 11, 1403, 2019. doi: 10.3390/nu11061403. 3. Nakagami Y, Uchino K, Okada H, Suzuki K, Enomoto M, Mizuno S, Yamamoto H, Hanamura I, Nakayama T, Tani H, Takami A: Potential role of Howell-Jolly bodies in identifying functional hyposplenism: a prospective single-institute study. <i>Int J Hematol</i>, 112, 544-552,</p>

	(中山享之の続き)	(中央臨床検査部の続き)	(一般人口における血栓炎症の解明を目指した疫学的研究の続き)	2020. doi: 10.1007/s12185-020-02925-7. 4. Suzuki T, Sato Y, Yamamoto H, Kato T, Kitase Y, Ueda K, Mimatsu H, Sugiyama Y, Onoda A, Saito S, Takahashi Y, Nakayama T, Hayakawa M: Mesenchymal stem/stromal cells stably transduced with an inhibitor of CC chemokine ligand 2 ameliorate bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. <i>Cytotherapy</i> , 22, 180-192, 2020. doi: 10.1016/j.jcyt.2020.01.009. 5. Nishiwaki S, Saito S, Takeshita K, Kato H, Ueda R, Takami A, Naoe T, Ogawa M, Nakayama T: In vivo tracking of transplanted macrophages with near infrared fluorescent dye reveals temporal distribution and specific homing in the liver that can be perturbed by clodronate liposomes. <i>PLoS One</i> , 15 : e0242488, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0242488. eCollection 2020. PMID: 33301448
4	伊藤恭彦 坂野章吾	内科学講座 (腎臓・リウマチ膠原病内科)	ヒトパルボウイルス B19 (HPV-B19) 感染による自己免疫性疾患関連発症	(概要) ヘルペス属である HPV-B19 ウイルスと関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、血管炎など自己免疫疾患発症の関連性についての研究を行っています。対象者は 190 名を対象として血清 HPV-B19 IgG 抗体価は陽性率 72.6%でした。高力価陽性が多く、特に 45-54 歳代に多くみられました。血清 HPV-B19 定量 PCR 検査は全例陰性でした。対象者で HPV-B19 感染を示唆するリンゴ病既往歴は 8.4%に認めましたが自己免疫疾患の発症者はみられませんでした。微生物感染と関節リウマチなど自己免疫疾患の発症との関連性に注意が必要と推測されます。 (関連論文等) 1. Satou A, Banno S, Kohno K, Takahara T, Takahashi E, Nobata H, Iwagaitu S, Watanabe D, Hanamura I, Takami A, Ito Y, Nakamura S, Tsuzuki T: Primary cutaneous methotrexate-associated B-cell lymphoproliferative disorders other than EBV-positive mucocutaneous ulcer. <i>Clinical, pathological, and immunophenotypic features. Pathology</i> , 53, 595-601, 2021. 2. Banno S, Yamaguchi H, Iwagaitu S, Nobata H, Yamaguchi H, Sugiyama H, Kinashi H, Katsuno H, Kubo A, Ito S, Ito Y: Long-term good outcome of the fibrocavitary form of pulmonary <i>Mycobacterium avium</i> complex disease with concomitant abatacept monotherapy in a patient with rheumatoid arthritis. <i>Modern Rheumatology Case Reports</i> , 1-5, 2021. 3. Tanaka H, Yamaguchi M, Katsuno T, Sugiyama H, Iwagaitu S, Nobata H, Kinashi H, Banno S, Ishimoto T, Ito Y: Association between sinusitis and relapse and changes in the myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody in microscopic polyangiitis. <i>PLoS ONE</i> 15, e0243572.
5	伊藤 理	内科学講座 (呼吸器・アレルギー内科)	炎症性気道疾患に関するコホート研究：血清抗 CCP 抗体測定を検討	(概要) 本研究の目的は、一般健常人の抗 CCP 抗体陽性率を調査し、喫煙歴、呼吸器疾患既往、胸部レントゲン結果を総合的に評価することである。リウマチ症状のない健常人 190 名の血清を用いて、抗 CCP 抗体、リウマチ因子 (RF) 濃度を測定したところ、抗 CCP 抗体は 2 例で陽性 (カットオフ値 4.5 U/mL 未満) を認め、陽性率 1.1%であった。RF については 19 例で陽性 (カットオフ値 15 IU/mL 以下)、陽性率 10.0%であった。抗 CCP 抗体と RF が共に陽性となった例はなかった。 (関連論文等) 1. Isobe Y, Ito S, Matsuda T, Iwano S, Uchida A, Takahashi N, Kojima T, Wakahara K, Yamaguchi E, Hasegawa Y. Longitudinal changes in pulmonary function and respiratory impedance of rheumatoid arthritis. <i>Respir Physiol Neurobiol</i> , 261, 1-8, 2019. doi: 10.1016/j.resp.2018.12.008. 2. Sakaue S, Yamaguchi E, Inoue Y, Takahashi M, Hirata J, Suzuki K, Ito S, Arai T, Hirose M, Tanino Y, Nikaido T, Ichihata T, Ohkouchi S, Hirano T, Takada T, Miyawaki S, Dofuku S, Maeda Y, Nii T, Kishikawa T, Ogawa K, Masuda T, Yamamoto K, Sonehara K, Tazawa R, Morimoto K, Takaki M, Konno S, Suzuki M, Tomii K, Nakagawa A, Handa T, Tanizawa K, Ishii H, Ishida M, Kato T, Takeda N, Yokomura K, Matsui T, Watanabe M, Inoue H, Imaizumi K, Goto Y, Kida H, Fujisawa T, Suda T, Yamada T, Satake Y, Ibata H, Hizawa N, Mochizuki H, Kumanogoh A, Matsuda F, Nakata K, Hirota T, Tamari M, Okada Y. Genetic determinants of risk in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. <i>Nat Commun</i> , 12, 1032, 2021. doi: 10.1038/s41467-021-21011-y. 3. Kajikawa S, Ohashi W, Kato Y, Fukami M, Yonezawa T, Sato M, Kosaka K, Kato T, Tanaka H, Ito S, Yamaguchi E, Kubo A. Prognostic impact of serum procalcitonin in non-small cell lung cancer. <i>Tumori</i> , 107, 385-391, 2021. doi: 10.1177/0300891620966647. 4. Ito S. Stretch-activated calcium mobilization in airway smooth muscle and pathophysiology of asthma. <i>Current Opinion in Physiology</i> , 21, 65-70, 2021. [Review]
6	角田圭雄	肝胆膵内科	長久手市住民コホートにおける脂肪肝関連遺伝子	(概要) 国内に約 2,000 万人が罹患する非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) には肝硬変、肝がんへ進展するリスクを有する非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) が存在する。PNPLA3 遺伝子多型 (SNP) は NASH 発症に関わっており、G アレル保有者は炎症、線維化のリスクが高い。本研究では、長久手市住民コホートにおいて PNPLA3 の SNP を測定し、その疫学的頻度および臨床検査値との関連を検討中である。 (関連論文等) —

7	牛田享宏 西須大徳	学際的痛みセンター 運動療育センター	慢性疼痛の病態評価に関する研究	<p>(概要)</p> <p>3ヶ月以上持続する痛みと定義される慢性疼痛には、持続性炎症等の生物学的要因だけでなく心理社会的因子が複雑に関連する。男性ホルモンのテストステロンは抗炎症作用を持ち痛みの感受性に関わる生体因子のひとつとされている。また胎児期のテストステロン暴露が少ない場合、右手の人差し指と薬指の長さの比率(2D/4D)が高値を示すことが知られている。そこで本研究では、指の2D/4D比、血中テストステロン値、慢性疼痛に関与すると考えられる心理面・環境面についての解析をおこない、その関連を明らかにすることを目的とした。2D/4Dの測定を実施し、その他の質問項目および男性ホルモン値について現在詳細な解析を進めている。</p> <p>(関連論文等)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Okamoto T, Ikemoto T, Miyagawa H, Ishida T, Akao M, Takata T, Kobayakawa K, Yamanashi Y, Inoue M, Nakaso Y, Ushida T, Deie M: The Cut-off Value of Physical Activity for Undergoing Total Knee Arthroplasty in Patients with Knee Osteoarthritis. <i>Healthcare (Basel)</i>, 9, 1063, 2021. doi: 10.3390/healthcare9081063. 2. Shimo K, Hasegawa M, Mizutani S, Hasegawa T, Ushida T: Effects of a 12-week workplace counseling program on physical activity and low back pain: A pilot randomized controlled study. <i>J Back Musculoskelet Rehabil</i>, 34, 845-852, 2021. doi: 10.3233/BMR-200178. 3. Shiro Y, Nagai S, Hayashi K, Aono S, Nishihara M, Ushida T: Changes in visual attentional behavior in complex regional pain syndrome: A preliminary study. <i>PLoS One</i>, 16, e0247064, 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0247064.
---	--------------	-----------------------	-----------------	---