

# Immunological aspects of systemic sclerosis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/41232">http://hdl.handle.net/2297/41232</a>

【総説】

全身性強皮症：免疫学的側面からの検討

Immunological aspects of systemic sclerosis

金沢大学医薬保健研究域医学系血管新生・結合組織代謝学  
(皮膚科)

濱 口 儒 人

抄 録

全身性強皮症 (Systemic sclerosis : SSc) は皮膚および内臓諸臓器に線維化を生じる疾患である。SScの病因は不明だが、抗核抗体が高率に検出されることから自己免疫疾患と考えられている。線維化と自己免疫以外に、SScでは血管障害、遺伝的素因などの関与が疑われており、病態解明に向けて多方面から精力的な検討が行われている。SScにおける免疫学的異常の代表的なものはSSc特異的自己抗体の存在であり、これまでに抗セントロメア抗体や抗トポイソメラーゼI抗体など、複数のSSc特異的自己抗体が報告されている。また、自己抗体以外に免疫担当細胞の異常も知られている。例えば、SScではB細胞が活性化していること、T細胞ではHLA-DR拘束性があり自己抗原分子上の限られたエピトープを認識していることが報告されている。サイトカインについては、SScではサイトカインバランスがTh2にシフトしていることが知られている。本稿では、多彩な病態が複雑なネットワークを形成しているSScについて、免疫学的側面から解説した。

はじめに

全身性強皮症 (Systemic sclerosis; SSc) は皮膚および内臓諸臓器の線維化を特徴とする疾患であるが、線維

化のみならず、血管障害と自己免疫という特徴も有している。SScはこれらの特徴に加え、遺伝的要因と環境的要因も発症に重要な役割を果たしている多因子疾患と考えられている (図1)。SScは皮膚硬化の範囲により二つに大別される。すなわち、皮膚硬化が肘あるいは膝より遠位にとどまる限局皮膚硬化型 (limited cutaneous SSc ; lcSSc) と、肘あるいは膝より中枢側に及ぶびまん皮膚硬化型 (diffuse cutaneous SSc ; dcSSc) である。SScの線維化は皮膚のみにとどまらず、肺や消化管などの内臓諸臓器にも及ぶ。血管障害の代表的な症状はレイノー症状と皮膚潰瘍である。また、SScでは多くの症例で抗核抗体が出現するため、自己免疫疾患に位置付けられている。このようにSScの発症には多様な因子が関係しているため、SScの研究も線維化、自己免疫、血管障害、遺伝子など多方面から詳細な検討が行われている。本稿では、SScの発症に関与する因子のうち、免疫学的側面からみたSScの病態について当科での研究成果を中心に解説する。

1. 自己抗体

SScでは90%以上の症例で抗核抗体が検出され、複数の疾患特異的自己抗体が存在する (表1)。これらのSSc特異的自己抗体は通常一人の患者に一つのみ検出され、同時に複数の抗体が出現することは極めて稀である (相互に排他的)。また、一度出現すると経過中は常に陽性

表1. 全身性強皮症で検出される自己抗体と主な臨床症状

自己抗体	病型分類	主な皮膚および内臓病変
抗セントロメア抗体	Limited	皮膚潰瘍・壊疽、皮膚石灰沈着、逆流性食道炎、肺高血圧症
抗トポイソメラーゼI抗体	Diffuse	皮膚潰瘍・壊疽、間質性肺炎、腎クリーゼ
抗RNAポリメラーゼIII抗体	Diffuse	腎クリーゼ
抗Th/To抗体	Limited	間質性肺炎、肺高血圧症
抗U3RNP抗体	Diffuse	間質性肺炎、肺高血圧症、心病変、筋炎
抗U1RNP抗体	Limited	SSc-myositis 重複症候群、肺高血圧症、関節炎
抗hUBF抗体	Limited	皮膚潰瘍?
抗PM-Scl抗体	Limited	SSc-myositis 重複症候群
抗Ku抗体	Limited	SSc-myositis 重複症候群
抗RuvBL1/2抗体	Diffuse	SSc-myositis 重複症候群、心病変?

となり、他の自己抗体に変化することはないという特徴がある。SScの病態における抗核抗体の役割については不明であるが、それぞれの自己抗体は特徴的な臨床症状と関連しているため、SScの診断、治療で自己抗体を同定することは重要である<sup>1)</sup>。下記に、代表的なSSc特異的の自己抗体について解説する。

### 1-1. 抗セントロメア抗体

抗セントロメア抗体は1980年にMoroiらによって報告された。HEp-2細胞を基質とした蛍光抗体間接法で微細斑紋型を示し(図2A)、この染色パターンは抗セントロメア抗体に特異的なため蛍光抗体間接法で同定できる。対応抗原はセントロメア関連抗原であるCENP-A、CENP-B、CENP-Cで、このうち80kDaのCENP-Bが主要な自己抗原である。

抗セントロメア抗体と相関する皮膚症状として、lcSSc、皮膚潰瘍、石灰沈着があげられる(表1)。内臓病変としては、逆流性食道炎の頻度は高いものの、間質性肺炎の合併は稀である。頻度は少ないが肺高血圧症を合併することがある。抗セントロメア抗体陽性SSc患者の予後は一般的に良好である。皮膚硬化はないもののレイノー症状を有する患者が抗セントロメア抗体陽性だった場合、将来的にlimited型のSScを発症する可能性が高い。

### 1-2. 抗トポイソメラーゼI抗体

抗トポイソメラーゼI抗体は70-100kDaのクロマチン関連分子に対する自己抗体として報告され、その対応抗原がトポイソメラーゼIであると同定された。抗トポイソメラーゼI抗体はSScの約40%で検出される。抗トポイソメラーゼI抗体はdcSSc、皮膚潰瘍、間質性肺炎と相関しているが、腎クリーゼのリスクも高い(表1)。抗トポイソメラーゼI抗体は間質性肺炎を高率に合併し、間質性肺炎に対する有効な治療法がないため、抗トポイソメラーゼI抗体は予後不良因子である。

SSc患者の抗トポイソメラーゼI抗体が線維芽細胞に

発現しているトポイソメラーゼIに結合し、接着分子の発現を介してマクロファージを活性化し、線維化を誘導する分子機構が報告されており、SScの病態における自己抗体の役割を考える上で興味深い<sup>2)</sup>。

### 1-3. 抗RNAポリメラーゼIII抗体

抗RNAポリメラーゼ抗体は、ひとつあるいは複数のRNAポリメラーゼサブセット(I、II、III)に対する自己抗体である。抗RNAポリメラーゼIII抗体は通常RNAポリメラーゼIとRNAポリメラーゼIIIの両者に対する抗体を同時に有するが(抗RNAポリメラーゼI/III抗体)、RNAポリメラーゼIIに対する抗体を共存することがある(抗RNAポリメラーゼI/III/II抗体)。以前は抗RNAポリメラーゼIII抗体の検出には免疫沈降法が必要だったが、現在はRNAポリメラーゼIIIを抗原としたELISA法が開発されている。

抗RNAポリメラーゼIII抗体はSScの約20%に検出される。抗RNAポリメラーゼIII抗体はdcSSc、強皮症腎クリーゼと相関しているが、間質性肺炎の合併は少ない(表1)。以前は抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性患者の予後はSScの中で最も悪かったが、現在は最も予後がよい群となっている。これは、腎クリーゼがACE阻害薬で治療可能となったからである。しかし、腎クリーゼは治療のタイミングを逸すると永続的な透析導入に至り、場合によっては死の転機をとることがあり、依然として重篤な合併症である。早期発見のため、毎日の血圧測定を患者に徹底させる患者指導が極めて重要である。

### 1-4. 抗Th/To(抗7-2RNA)抗体

抗Th/To抗体は蛍光抗体間接法で核小体型を示す(図2B)。対応抗原はRNAプロセッシング酵素であるRNase PとPNase MRPの構成分子であるH1/8-2とTh/7-2 RNAである。抗Th/To抗体はSScの2~5%に検出され、lcSSc、間質性肺炎、肺高血圧症と相関する(表1)。合併する間質性肺炎、肺高血圧症は重症であることが多く、抗Th/To抗体は予後不良因子とされている。しかし、日

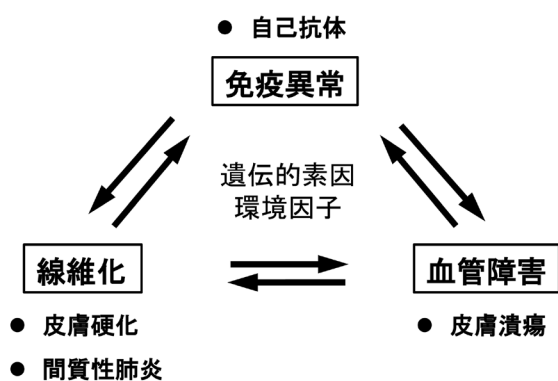


図1. 全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)における代表的な病態の相互関係。SScは免疫異常、線維化、血管障害に加え、遺伝的素因と環境因子が相互に関連して多彩な臨床像を形成すると考えられている。

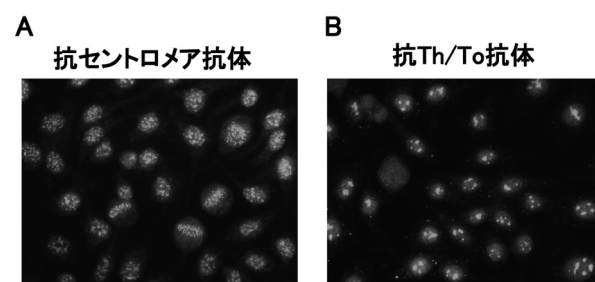


図2. HEp-2細胞を用いた蛍光抗体間接法。図2A. 抗セントロメア抗体は間期、分裂期の核に微細な染色を呈する微細斑紋型を示す。この染色型を示す抗核抗体は抗セントロメア抗体であり、抗セントロメア抗体は蛍光抗体間接法から同定可能である。図2B. 抗Th/To抗体は核小体が染色される核小体型を示す。分裂期の核は染色されない。

本人の抗Th/To抗体陽性患者では、その重症度は欧米の症例に比べ軽症である<sup>1,3)</sup>。

#### 1-5. 抗U3RNP抗体

抗U3RNP抗体は抗Th/To抗体と同様、蛍光抗体間接法で核小体型を示す。その対応抗原はフィブリリンあるいはU3RNA結合蛋白である。

抗U3RNP抗体はSScの4～10%で検出される。欧米からの報告ではdcSScと皮膚潰瘍に加え、間質性肺炎、肺高血圧症、腎クリーゼのいずれの頻度も高く、抗U3RNP抗体陽性例は全体として予後不良である。一方、日本人では欧米の報告に比べ内臓病変はそれほど重症ではないようである<sup>1,3)</sup>(表1)。

#### 1-6. 抗U1RNP抗体

抗U1RNP抗体は混合性結合組織病の標識自己抗体として知られているが、SScでも約6% (2～14%) に検出される<sup>1,3)</sup>。抗U1RNP抗体陽性例はソーセージ様的手指腫脹、lcSSc、レイノー現象、関節炎、逆流性食道炎を高頻度に有する。臓器合併症として重要なのは肺高血圧症であり、予後を規定する合併症のため早期発見、早期治療が重要である(表1)。肺高血圧症を有しない症例では、皮膚病変に対するステロイドの反応性は良好で、間質性肺炎や腎クリーゼを合併する頻度も低いことから、全体としては予後良好である。

#### 1-7. 抗Ku抗体

抗Ku抗体はMimoriらにより多発性筋炎とSScの重複症候群で検出された自己抗体として1994年に初めて報告された。その対応抗原は70kDaと80kDa蛋白のヘテロ二量体で、DNA依存性プロテインキナーゼ調整因子であると同定された。抗Ku抗体は当初はSScに比較的特異的と考えられていたが、SLEや重複症候群での報告もある。現在では、SScと筋炎の重複症候群で検出される自己抗体の一つと認識されている(表1)。

#### 1-8. 抗RuvBL1/2抗体

抗RuvBL1/2抗体は、SScに特異的な新規の自己抗体として2013年に報告された<sup>4)</sup>。抗RuvBL1/2抗体陽性患者はSScと多発性筋炎の重複症候群の頻度が高く、dcSScと関連している(表1)。SSc-myositis重複症候群で検出される他の自己抗体(抗PM-Scl抗体と抗Ku抗体)と比較し、抗RuvBL1/2抗体の特徴はSSc発症時の年齢が高いこと、男性例が多いこと、dcSScの割合が高いことが挙げられる。

## 2. 免疫担当細胞

### 2-1. B細胞

免疫系は大きく自然免疫と獲得免疫に分けられるが、B細胞は高度に分化した免疫システムである獲得免疫を担っている。B細胞は従来、抗体産生細胞としての側面から研究が進められてきた。しかし、近年、B細胞には抗体産生以外にT細胞との相互作用、サイトカイン産生能など様々な機能があることが明らかになった。また、

炎症を制御する制御性B細胞が同定され、注目を集めている。SScにおけるB細胞の役割について、SSc患者ではB細胞が慢性的に活性化しており、メモリーB細胞が減少する一方でナイーブB細胞が増加していることが報告されている<sup>5)</sup>。このようなB細胞の慢性的な活性化が、自己抗体の産生や線維化に関与している可能性がある。SScとB細胞関連分子の関係について、次のような報告がある。

#### ① CD19

CD19はB細胞に特異的に発現している表面分子であり、B細胞の活性化に関与している。SSc患者では健常コントロールに比べ、B細胞上のCD19発現が約20%増加していた<sup>6)</sup>。SScのマウスモデルであるTSKマウスを用いた検討では、TSKマウスのCD19発現を消失させると皮膚硬化が軽減することが報告されている<sup>7)</sup>。また、CD19欠損マウスを用いた検討では、プレオマイシンによって誘発された肺の線維化が野生型マウスに比べCD19欠損マウスでは減弱していた<sup>8)</sup>。一方、マウス皮膚硬化型GVHDモデルを用いた検討では、TSKマウスとは異なり、CD19の発現を消失すると皮膚硬化は増悪した<sup>9)</sup>。これは、最近その存在が同定された制御性B細胞が線維化に対して抑制的に働いているからと考えられている。

#### ② CD20

CD20もCD19と同様、B細胞に特異的に発現している表面分子である。プレB細胞から活性化B細胞まで発現しているが、形質細胞に分化するとその発現は失われる。TSKマウスに抗CD20抗体を投与したところ、皮膚硬化が改善した<sup>10)</sup>。抗CD20抗体はリツキシマブとして臨床でも使用されている。SScに対するリツキシマブの効果について、63例を対象とした臨床試験の成績が報告され、皮膚硬化の改善と間質性肺炎の進行抑制がみられた<sup>11)</sup>。したがって、B細胞を標的とした治療はSSc治療の選択肢なるかもしれない。

#### ③ BAFF

BAFF (B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family; CD257, BLyS) はTNFスーパーファミリーに属する分子であり、B細胞をはじめとして単球やマクロファージ、樹状細胞、活性化T細胞などに発現している。BAFFはB細胞の分化・生存、増殖、免疫グロブリン産生に重要な役割を果たしている。SScでは血清BAFF濃度が上昇し、皮膚硬化の重症度と相関していることが報告されており、SScの疾患活動性の指標となるバイオマーカーとしての役割が期待されている<sup>12)</sup>。TSKマウスを用いた検討では、BAFFの拮抗薬を投与することで皮膚硬化の改善がみられた<sup>13)</sup>。以上より、今後BAFFを標的とした治療法の開発が期待される。

### 2-2. T細胞

SScでみられるSSc特異的自己抗体の産生機序を解明するため、自己反応性T細胞の解析が試みられている。

なかでも、トポイソメラーゼIに対する自己反応性T細胞について詳細な検討がなされている。トポイソメラーゼIに対する自己反応性T細胞の特徴として、CD4陽性 $\alpha\beta$ T細胞、主にHLA-DR拘束性、自己抗原分子上の限られたエピトープを認識、拘束されたT細胞レセプターの使用、主にIFN- $\gamma$ を産生するTh0タイプ、自己抗体産生を誘導するヘルパー活性を有している、ことが報告されている<sup>14)</sup>。

活性化T細胞上に発現している共刺激分子であるInducible costimulator (ICOS)について、マウスを用いた検討が行われた<sup>15)</sup>。ICOSとICOSのリガンドであるICOSLを欠損したマウスにブレオマイシンを投与して皮膚と肺に線維化を誘導したところ、ICOS欠損マウスでは線維化が減弱していたのに対し、ICOSL欠損マウスでは線維化は増悪していた。ICOSとICOSLの両者を同時に欠損したマウスでは線維化は増悪していたことから、ブレオマイシン誘発線維化モデルでは、ICOSよりICOSLの方が線維化により重要な役割を果たしていると考えられた。

### 2-3. NK細胞

NK細胞は自然免疫を担当する免疫担当細胞である。細胞障害活性を有しており、腫瘍細胞やウイルス感染細胞の除去に重要な役割を果たしている。SSc患者におけるNK細胞の検討では、dcSScではNK細胞の頻度と絶対数が増加していること、dcSScとlcSScに関わらずNK細胞が活性化していること、NK細胞が産生するIFN- $\gamma$ 、IL-5、IL-10などのサイトカインプロファイルが健常コントロールと異なっていることが報告されている<sup>16)</sup>。したがって、SScでは通常とは機能的に異なっているNK細胞がSScの病態に関与している可能性がある。

## 3. サイトカイン

サイトカインは細胞の増殖、組織障害などの機能があり、生体防御機構に必須であるが、様々な疾患で過剰なサイトカインが病態形成に関与していることが報告されている。CD4陽性T細胞が産生するサイトカインにはTh1、Th2、Th9、Th17、Th22などがあるが、SScではサイトカインバランスがTh2に傾いていることが報告されている。また、SSc患者の血清サイトカイン濃度の推移を検討した報告では、皮膚硬化が改善した症例ではサイトカインバランスがTh2からTh1に是正されていたこと、Th1を誘導するサイトカインであるIL-12の濃度がSScの疾患活動性のバイオマーカーとなる可能性があることが示されている<sup>17)</sup>。SScにおけるサイトカインの役割については多数の詳細な検討がされているが、その一部を次に示す。

### 3-1. TGF- $\beta$ とCTGF

Transforming growth factor (TGF)- $\beta$ はコラーゲンの転写を最も強力に促進するサイトカインの一つであり、SScの線維化において中心的役割を果たしている。しか

し、SScにおけるTGF- $\beta$ の発現は初期にのみみられ、線維化が維持される時期にはその発現は亢進していない。新生児マウスを用いた実験でも、TGF- $\beta$ の皮下投与で線維化が誘導されるもののその効果は一過性だった。しかし、TGF- $\beta$ を投与した後にCTGFを投与するとTGF- $\beta$ によって誘導された線維化が維持された<sup>18)</sup>。以上の結果から、TakeharaはSScの病変部ではTGF- $\beta$ が線維化を誘導し、CTGFが誘導された線維化を維持する「二段階線維化仮説」を提唱し、線維化の分子機構の有力な仮説となっている<sup>19)</sup>。

### 3-2. IL-6

Th2サイトカインであるIL-6はヒト線維芽細胞からのコラーゲン産生を亢進させることが報告されている。SSc患者血清中ではIL-6、可溶性IL-6受容体濃度が上昇していること<sup>20)</sup>、SSc患者から採取した末梢血ではIL-6と可溶性IL-6受容体の産生が亢進していることが報告されている<sup>21)</sup>。したがって、IL-6はSScの線維化に重要な役割を果たしていると考えられている。IL-6を標的とする治療として、IL-6受容体に対するモノクローナル抗体であるトシリズマブが開発され臨床に応用されている。症例報告レベルではSScの線維化に有効であったとする報告があり、現在多数例を対象とした臨床試験が行われている。今後、SSc治療の選択肢の一つとなることが期待される。

### 3-3. IL-17

IL-17はTh17細胞から産生されるサイトカインであり、線維芽細胞や血管内皮細胞、マクロファージ等に作用し、炎症性サイトカインや細胞接着分子等の産生を誘導して炎症の惹起に関与する。IL-17にはIL-17Aから17Fまで6つのサブセットがある。IL-17A欠損マウスを用いた検討では、ブレオマイシンの皮下投与により誘導された皮膚の線維化がIL-17A欠損マウスでは野生型マウスに比べ減弱しており、皮膚硬化部位におけるTGF- $\beta$ とCTGFのmRNA発現も低下していた。また、ヒト線維芽細胞にリコンビナントIL-17Aを加えるとTGF- $\beta$ とCTGF、コラーゲンの発現量が増加した。さらに、TSKマウスでIL-17Aの発現を消失させると皮膚硬化は減弱した<sup>22)</sup>。したがって、IL-17AはSScの線維化機序に主要な役割を果たしていることが示唆され、IL-17Aを標的とした治療法の開発が期待される。

## 4. 接着分子

接着分子は白血球などが炎症局所へ遊走し、接着、組織へ浸潤するのに重要な役割を果たす。代表的な細胞接着分子であるintracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)とL-selectinについて、マウスにブレオマイシンを投与して肺線維症を誘導するブレオマイシン誘発肺臓炎モデルを用いた研究が行われ、ICAM-1とL-selectinは肺線維症の発症に大きな貢献をしていることが明らかにされた<sup>23)</sup>。

## おわりに

これまで述べてきた通り、SScでは多彩な免疫学的異常が報告されている。このような免疫異常が線維化や血管障害、遺伝的素因とどのように関連しているかを一元的に説明する方法論は確立していないが、免疫学的異常の一端を明らかにすることは、SScの診断、治療法の開発に有用である。実際、SSc特異的自己抗体の同定によりELISA試薬が開発され、診断に有用な検査となっている。また、B細胞を標的としたリツキシマブやIL-6を標的としたトシリズマブは臨床に应用される可能性がある。しかしながら、SScにはまだまだ明らかにされていないことが多く、免疫学的異常を含めた多方面からのアプローチによりSScにおける病態の全体像が明らかになることが期待される。

## References

- 1) Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M *et al.* The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 487-95.
- 2) Henault J, Robitaille G, Senecal JL *et al.* DNA topoisomerase I binding to fibroblasts induces monocyte adhesion and activation in the presence of anti-topoisomerase I autoantibodies from systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 963-73.
- 3) Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y *et al.* Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 75-83.
- 4) Kaji K, Fertig N, Medsger TA, Jr. *et al.* Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthritis Care Res.* 2014; 66: 575-84.
- 5) Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M *et al.* Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis. Expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 1918-27.
- 6) Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M *et al.* Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity in mice and humans. *J Immunol.* 2000; 165: 6635-43.
- 7) Saito E, Fujimoto M, Hasegawa M *et al.* CD19-dependent B lymphocyte signaling thresholds influence skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse. *J Clin Invest* 2002; 109: 1453-62.
- 8) Komura K, Yanaba K, Horikawa M *et al.* CD19 regulates the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in a mouse model. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 3574-84.
- 9) Le Huu D, Matsushita T, Jin G *et al.* Donor-derived regulatory B cells are important for suppression of murine sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2013; 121: 3274-83.
- 10) Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K *et al.* B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am J Pathol.* 2006; 169: 954-66.
- 11) Jordan S, Distler JH, Maurer B *et al.* Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis.* 2014.
- 12) Matsushita T, Hasegawa M, Yanaba K *et al.* Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis (SSc): enhanced BAFF signaling in SSc lymphocytes. *Arthritis Rheum.* 2006; 192-201.
- 13) Matsushita T, Fujimoto M, Hasegawa M *et al.* BAFF antagonist attenuates the development of skin fibrosis in tight-skin mice. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 2772-80.
- 14) 桑名正隆. 病因・病態 - 自己免疫 (全般), 竹原和彦 (編) : よく分かる強皮症のすべて. 永井出版 2004; 6-12.
- 15) Tanaka C, Fujimoto M, Hamaguchi Y *et al.* Inducible costimulator ligand regulates bleomycin-induced lung and skin fibrosis in a mouse model independently of the inducible costimulator/inducible costimulator ligand pathway. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 1723-32.
- 16) Horikawa M, Hasegawa M, Komura K *et al.* Abnormal natural killer cell function in systemic sclerosis: altered cytokine production and defective killing activity. *J Invest Dermatol.* 2005; 125: 731-7.
- 17) Matsushita T, Hasegawa M, Hamaguchi Y *et al.* Longitudinal analysis of serum cytokine concentrations in systemic sclerosis: association of interleukin 12 elevation with spontaneous regression of skin sclerosis. *J Rheumatol.* 2006; 33: 275-84.
- 18) Mori T, Kawara S, Shinozaki M *et al.* Role and interaction of connective tissue growth factor with transforming growth factor-beta in persistent fibrosis: A mouse fibrosis model. *J Cell Physiol.* 1999; 181: 153-9.
- 19) Takehara K. Hypothesis: pathogenesis of systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2003; 30: 755-9.
- 20) Hasegawa M, Sato S, Fujimoto M *et al.* Serum levels of interleukin 6 (IL-6), oncostatin M, soluble IL-6 receptor, and soluble gp130 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1998; 25: 308-13.
- 21) Hasegawa M, Sato S, Ihn H *et al.* Enhanced production of interleukin-6 (IL-6), oncostatin M and soluble IL-6 receptor by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. *Rheumatology.* 1999; 38: 612-7.
- 22) Okamoto Y, Hasegawa M, Matsushita T *et al.* Potential roles of interleukin-17A in the development of skin fibrosis in mice. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 3726-35.
- 23) Hamaguchi Y, Nishizawa Y, Yasui M *et al.* Intercellular adhesion molecule-1 and L-selectin regulate bleomycin-induced lung fibrosis. *Am J Pathol.* 2002; 161: 1607-18.