

20000615

厚生科学研究研究費補助金  
特定疾患対策研究事業

# 難治性血管炎に関する調査研究

## 平成12年度総括研究報告書

平成13(2001)年3月

主任研究者 橋 本 博 史

# 目 次

## I. 主任研究者報告

平成12年度総括研究報告 橋本博史(順天堂大学医学部膠原病内科) .....1

## II. 抄録 .....11

## III. 研究報告

1. SF-36を用いた中・小型血管炎患者の健康関連調査結果 .....19  
稲葉 裕 他(順天堂大学医学部衛生学)
2. 高安動脈炎とバージャー病のHRQOLに関する小委員会報告 .....51  
安田 慶秀 他(北海道大学循環器外科)
3. 中・小型血管炎の免疫抑制剤使用と感染症による死亡との関連性の調査成績 .....58  
中林 公正 他(杏林大学医学部第一内科)
4. 高ホモシステイン血症とピュルガー病 .....69  
川崎 富夫 他(大阪大学附属病院血管外科、大阪大学大学院病態制御外科)
5. 重症虚血肢に対する血管新生因子(VEGF、FGF2)遺伝子導入の効果とその意義 .....79  
居石 克夫 他(九州大学大学院医学研究院 病理病態学)
6. ANCA関連血管炎におけるHLA-DRB1, TNFa promoter, TNF receptor II 遺伝子多型の解析 .....83  
徳永 勝士 他(東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野)
7. 自然発症モデルマウスにおけるMPO-ANCA産生感受性遺伝子の解析 .....91  
濱野 慶朋 他(順天堂大学医学部第二病理)
8. 血管炎の血管キャリバー特異的的感受性遺伝子の解析 .....95  
能勢 真人 他(愛媛大学医学部病理学第二講座)
9. HTLV-I env-pX 遺伝子導入ラットの血管炎発症機序の解析と治療 .....102  
吉木 敬 他(北海道大学大学院医学研究科 病態制御学専攻病態解析学講座 分子病理学分野)
10. 新規B7分子の血管内皮細胞における発現と機能 .....106  
東 みゆき 他(東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科口腔機能再構築学系口腔機能再建学分子免疫分野)
11. 血管病変における低酸素・再酸素化関連分子の発現について .....110  
由谷 親夫 他(国立循環器病センター臨床検査部病理)
12. CLIP置換型II鎖遺伝子発現ベクターを用いたCD4+T細胞のエピトープ同定システムの開発細胞 .....113  
西村 泰治 他(熊本大学大学院医学研究科免疫識別学講座)
13. 血管炎合併SLE患者末梢血T細胞におけるTCR $\zeta$ 鎖発現低下とTCR $\zeta$ 鎖mRNA 3'UTR異常との関連 .....119  
津坂 憲政 他(埼玉医科大学総合医療センター第二内科)
14. Nuc遺伝子ノックアウトでPN様血管炎を高率に発症する自己自己免疫マウスの病態解析 .....126  
金井 芳之(東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター)

15. 高安動脈炎における抗内皮細胞抗体（抗74kDa抗体）の対応抗原の分析 .....	134
吉田 俊治 他（藤田保健衛生大学感染症リウマチ内科）	
16. 好中球上のL-selectinに対するpentoxifyllineの影響についての検討 .....	137
小林 茂人 他（順天堂大学医学部膠原病内科）	
17. 病因・病態に関する小委員会報告 .....	144
吉木 敬（北海道大学大学院医学研究科 病態制御学専攻病態解析学講座 分子病理学分野）	
18. MRL-lpr マウスの P-ANCA 対応抗原の解析 .....	146
尾崎 承一 他（京都大学医学研究科臨床生体統御医学講座）	
19. 血管炎病態に関与するMPO-ANCA：動物モデルを用いた解析 .....	152
鈴木 和男（国立感染症研究所 生物活性物質部 室長）	
20. 全身性エリテマトーデスにおける抗好中球細胞質抗体(ANCA)の検討 .....	159
松岡 康夫 他（川崎市立川崎病院内科）	
21. 抗好中球細胞質抗体subsetsのEIA法による基礎的検討 .....	170
中林 公正 他（杏林大学医学部第一内科）	
22. プロテネース3/好中球エラスターゼキメラ蛋白を用いたウエゲナー肉芽腫症患者 抗プロテネース3自己抗体の解析 .....	178
鈴木 登 他（聖マリアンナ医科大学免疫学）	
23. ANCA測定法に関する小委員会報告：市販ANCA測定試薬の精度に関する検討 .....	182
有村 義宏 他（杏林大学医学部第一内科）	
24. ANCA関連血管炎の遺伝的解析に関する小委員会報告 .....	198
徳永 勝士 他（東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学教室）	
25. ANCA関連血管炎の治療に関する小委員会報告 .....	199
吉田 雅治 他（東京医科大学八王子医療センター腎臓科）	
26. 高安動脈炎全国病態調査 .....	207
沼野 藤夫 他（東京医科歯科大学医学部第三内科）	
27. 高安動脈炎に伴う脳虚血症状に対する脳血行再建術 .....	210
安田 慶秀 他（北海道大学医学部循環器外科）	
28. 上肢Buerger病症例の検討 .....	219
中島 伸之 他（千葉大学医学部 第1外科）	
29. 肺腎症候群の臨床的解析 .....	223
有村 義宏 他（杏林大学医学部第一内科）	
30. ANCA関連血管炎の感染症リスク因子の検討 .....	229
吉田 雅治 他（東京医科大学八王子医療センター腎臓科）	
31. 多発性動脈炎の病像の比較—1984年・95年・98年度全国調査より— .....	238
橋本 博史 他（順天堂大学医学部膠原病内科）	

IV. 平成12年度績目録	253
V. 平成12年度構成員名簿、小委員会構成者表	271
VI. 平成12年度第一回班会議（小委員会合同会議）プログラム	275
VII. 平成12年度第二回班会議、研究報告会プログラム	277
VIII. ANCA関連血管炎ならび腎炎に関する合同ワークショッププログラム・抄録集	283
IX. 血管の炎症と新生の分子機構に関するシンポジウム報告書	307
X. 診断基準案、臨床個人調査票案、平成12年度臨床個人調査票集計結果	309

[ I ]

主任研究者報告

# 厚生科学研究補助金（特定疾患対策研究事業）

## 総括研究報告書

### 難治性血管炎に関する調査研究

主任研究者 橋本博史

順天堂大学膠原病内科

#### 研究要旨

##### 1. 病因・病態に関する研究成果

病因・病態発症機序を明らかにするために、確立されたモデル動物と難治性血管炎症例を用いて分子生物学的手法による研究を行うことをめざし、今年度は以下の成果を得た。次年度は、更なる検討に加え、特に治療に関する研究が可能となる。

- 1) MRL/lpr における血管炎感受性遺伝子と侵される血管のキャリバー特異的感受性遺伝子の存在を明らかにした。
- 2) NZB/W F1 マウスでは、マウス第 7 染色体のセントロメア領域に MPO-ANCA 産生感受性遺伝子の存在を明らかにした。
- 3) MRL/lpr における pANCA の主たる対応抗原は HMG1/HMG2 であることを明らかにした。
- 4) HTLV-1 env-pX 遺伝子導入ラットでは、リンパ球が胸腺で分化する過程において、env-pX 遺伝子を発現する胸腺フレームワークと相互作用することにより、自己の血管構成成分に対する反応性を獲得し血管炎をもたらすことを明らかにした。
- 5) 血管炎発症患者にみられる T 細胞シグナル伝達異常は短い 3'UTR をもつ鎖 mRNA が有意に多く発現していることによることを示した。
- 6) バージャー病など重症虚血肢に対する遺伝子治療の可能性について、FGF2 遺伝子導入によって虚血モデル動物において高い救肢効果を示し、センダイウィルスベクター-FGF2 を用いた遺伝子治療の可能性を示した。
- 7) 新規 B7 ファミリー分子である B7h, B7-H1 の血管内皮細胞の発現および CD4+細胞と反応を検討した結果、ICOS-B7h が内皮細胞との相互反応に関与している可能性が示唆された。
- 8) 大動脈炎症候群の炎症組織において、低酸素負荷関連分子 ORP150 は外膜近傍のマクロファージに、低酸素・再酸素関連分子 RA301/Tra2 $\beta$  は新生内膜に認め、動脈炎の病態に関与する

ことが認められた。

9) CLIP 置換型エピトープ提示ベクターの開発によって、CD4+T 細胞の認識エピトープ複合体を同定するシステムを構築した。

10) MRL/lpr マウスから Ca<sup>+</sup>/DNA 結合蛋白質を欠失させた壊死性血管炎、糸球体腎炎モデルマウス (Nuc-KO マウス) の血清中に抗サブヌクレオソームとヒストン H3 ダイマーに対する抗体が存在した。

11) 74kDa の血管内皮細胞に対する抗体は高安動脈炎で特異的に検出され、その対応抗原の等電点が同定された。

12) Pentoxifyllin は好中球上の L-selectin を shedding させ、この作用機序としてフォスホジエステラーゼ阻害作用とアデノシン受容体(A2)刺激作用の両者によることが示唆された。

## 2. ANCA に関する研究成果

ANCA 関連血管炎の発症機序の解明と治療法の確立を目的として研究を進め、今年度は以下の成果を得た。これにより次年度は、ヒトにおける疾患感受性遺伝子のさらなる解析と病態に関連する ANCA と反応するエピトープの解析、ANCA 測定法の確立、再燃防止と特異的治療法の研究を進めることができる。

1) MPO-ANCA をみる MPA では HLA-DRB1\*0901 が有意の正の相関を認め、DRB1\*1302 と有意の負の相関を認めた。

2) 好中球の活性化や血管炎の進行にはオリゴクローナルな抗体の関与が示された。

3) 特定のエピトープを認識する cANCA には PR3 の酵素活性に影響するものが存在し、病態との関わりを示唆した。

4) 現在臨床的に用いられている市販 ANCA 測定試薬の精度について検討し、PR3-ANCA 測定に関し試薬間差はみられないが、MPO-ANCA 測定に若干の試薬間差が認められた。

5) ANCA 関連血管炎の治療に関する 11 の論文について 小委員 9 名にて、EBM 評価を行い ANCA 関連血管炎における免疫抑制療法の有用性を確認した。

6) ANCA 関連血管炎では、病型により予後が異なり、それらに対応する免疫抑制剤併用療法などの治療法の必要性を明らかにした。

7) 半月体形成性腎炎を発症する SCG/K マウスの好中球は無刺激でも MPO 易放出性示し、アセアノスタチンが MPO 放出を阻害した。

8) 全身性エリテマトーデス患者 52 例の検討で、ELISA にて 4 例が MPO-ANCA 陽性、1 例が C-ANCA 陽性であった。ANCA と腎症には相関があった。

9) ANCA 関連血管炎、膠原病患者血清にて MPO-ANCA, PR3-ANCA, BPI-ANCA, 抗 GBM 抗体の

陽性率の比較を行った。

10)肺腎症候群を検討した結果、腎組織では pauciimmune 型が 57%と多く、頻度は MPA,SLE, Goodpasture 症候群の順に多く、死亡率は 81%であった。

### 3. 大型血管炎の臨床に関する研究成果

高安動脈炎の更なる予後の改善と QOL の向上を目指すために、QOL 評価票確立の検討、早期病態診断と外科的治療が回避できる進展防止の検討を目的とし以下の成果を得た。これにより次年度より、予後不良と考えられる病型・病態の早期診断と進展防止対策の検討を進めることができる。また、バージャー病など重症虚血肢に対する遺伝子治療の可能性について検討が進められる。

1)高安動脈炎、バージャー病患者の QOL について国際的に使用されている QOL 評価法の Short Form 36(SF-36)を使用して検討した結果、身体機能、日常役割機能(身体)、日常役割機能(精神)、社会生活機能、心の健康、体の痛み、活力、全体的健康の尺度はいずれも全般的な低下が認められた。

2)高安動脈炎に関する全国調査を平成 10 年より実施し、今年度は転帰など 611 名に調査した結果、1 年間の死亡率 3.2%、再発 8.1%で、心機能障害(30%)、頭部乏血症状(19%)などが新たに出現した症状であった。

3)高安動脈炎に伴う脳虚血に対する血行再建術による症状の効果が示された。

4)バージャー病における手掌動脈病変の存在が示唆された。

5) バージャー病 42 名において高ホモシスチン血症と血中葉酸、ビタミン B12,B6 の低下が、特に MTHFR の遺伝子多型の TT タイプに強く認められた。

### 4. 中・小型血管炎の臨床に関する研究成果

中・小型血管炎（結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎、悪性関節リウマチ）の難治性病態を克服するために早期病態診断と病型分類による治療指針の作成ならびに QOL 評価票の確立を目指しているが、今年度は以下の成果を得た。これにより次年度より、病態診断の妥当性、早期治療方式、感染症対策についてのガイドラインの作成など検討を進めることができる。

1)全国調査による中・小型血管炎をきたす疾患における免疫抑制薬併用治療と感染症死の関連性について検討した結果、古典的結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、悪性関節リウマチでは免疫抑制剤併用治療群で感染症死の比率が高かった。ウェゲナー肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎では感染症死の比率の増加は認めなかった。



- 2) 中小血管炎患者 94 例の QOL について SF-36 を使用して検討した結果、8 種のサブスケールすべてにおいて日本人健常者と比べ偏差値が低かった。
- 3) 感染症に対するリスク因子について検討した結果、深在性真菌症の潜在感染が重要で、ステロイド 60mg/日以下では少なかった。
- 4) 結節性多発動脈炎の 84 年、95 年、98 年の全国調査をもとに、病像、死因を比較した。その結果、腎死の減少をみるも、呼吸不全死が増加し肺腎症候群の予後が不良であることを明らかにした。

#### 5. 血管炎関連疾患の医療受給者臨床個人票の利用に関する検討

本年度より、高安動脈炎、バージャー病、結節性多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、悪性関節リウマチの医療受給者臨床個人票が全国都道府県（東京都を除く）から送付され、データを当研究班事務局にて管理し、機械入力が一部を除き完了した。平成 11 年からの総登録数（東京都を除く）は高安動脈炎 3,779 名、バージャー病 7,635 名、結節性多発動脈炎 2,002 名、ウェゲナー肉芽腫症 546 名、悪性関節リウマチ 3,649 名で、このうち、新規登録患者は高安動脈炎 283 名、バージャー病 346 名、結節性多発動脈炎 166 名、ウェゲナー肉芽腫症 41 名、悪性関節リウマチ 248 名であった。

#### 6. 他研究班との合同研究活動

平成 12 年度 7 月 5 日厚生省特定疾患に関する評価研究班（班長 坂根 剛）、第 21 回日本炎症学会と合同にて、「血管の炎症と新生の分子機構に関するシンポジウム」を開催した。また、平成 12 年 7 月 13 日進行性腎障害調査研究班（班長 堺 秀人）と「ANCA 関連血管炎ならびに腎炎に関する合同ワークショップ」を開催した。

分担研究者名=小林茂人(順天堂大学医学部)、(京都大学医学部)、金井芳之(東京大学医科学研究所)、濱野慶朋(順天堂大学医学部)、鈴木居石克夫(九州大学大学院医学研究科)、鈴木和男(国立感染症研究所)、津坂憲政(埼玉医科大学総合医療センター)、中島伸之(千葉大学医学部)、沼野藤夫(東京医科歯科大学医学部)、安田慶秀(北海道大学医学部)、由谷親夫(国立循環器病センター)、吉木敬(北海道大学医学部)、吉田雅治(東京医科大学八王子医療センター)、中林公正(杏林大学医学部)、尾崎承一(聖マリアンナ医科大学難病治療センター)、松岡康夫(川崎市立川崎病院)、吉田俊治(藤田保健衛生大学医学部)、川崎富夫(大阪大学医学部)、有村義宏(杏林大学医学部)、徳永勝士(東京大学大学院医学系研究科)、能勢真人(愛媛大学医学部病理学第二講座)

## A. 研究目的

これまでの難治性血管炎に関する研究成果をふまえ、難治性血管炎の成因と病態発症機序の解明を図り、その成果を臨床的診断と治療に還元し、さらなる患者の予後の改善とQOLの向上を目指すことを目的とする。対象とする疾患は多岐にわたるが、特に大型血管炎では高安動脈炎(TA)を、中小型血管炎では抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎{顕微鏡的多発血管炎(MPA)、ウェゲナー肉芽腫症(WG)、アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)}に関する研究を重点課題とした。

## B. 研究方法

以下の小委員会を設置し研究を進めた。

1. 病因・病態に関する小委員会; 確立された血管炎モデル動物と難治性血管炎症例を用いて、血管炎感受性候補遺伝子の解析、病態発症に関わる免疫異常、副シグナル、細胞内シグナル伝達異常などの検討を行った。バージャー病などの重症虚血肢に対する遺伝子治療の可能性を検討した。
2. ANCAに関する小委員会; モデル動物におけるMPO-ANCA産生関連遺伝子の解析を行った。真菌誘発性血管炎モデルマウスにおけるMPO欠損遺伝子導入の実験を行った。MPO-ANCA陽性をみるMPA症例のHLA解析を行った。病態に関連するANCAに反応するエピトープの解析、市販ANCA測定試薬の精度について検討した。免疫抑制療法のEBM調査、予後解析および感染症死のリスク因子解析を行った。

3. 臨床に関する小委員会; 高安動脈炎の全国調査の解析を行った。TA、バージャー病、結節性多発性動脈炎(PN), MPA, WG, AGA, 悪性関節リウマチ(MRA)など作成したQOL評価票の有用性を検討した。免疫抑制療法併用治療の有無で死亡率を検討した。

4. 他研究班からの研究協力者の参画; 病因・病態に関する研究では、横断的基盤研究班より、QOL評価票作成では特定疾患に関する疫学研究班および特定疾患患者のQOLの判定手法の開発に関する研究班より研究協力者の参画を得た。

5. 倫理面への配慮; 1) 動物実験に際しては、あらかじめ実験計画書をしかるべき部署へ提出し審査を受け、その許可のもとで行った。2) 倫理委員会の承認のもと、疫学調査への協力ならびに検体の提供を受ける患者さんにはあらかじめその目的と方法を説明し同意を得た。3) ヒトの遺伝子多型の解析では、政府や科学技術会議で提唱されているヒトゲノム研究に関する基本原則に則り、各施設の倫理委員会の承認を得て行う。

## C. 結果と考察

### 1. 病因・病態に関する研究結果

MRL/lprにおける血管炎感受性遺伝子と侵される血管のキャリバー特異的感受性遺伝子を明らかにした。NZB/W F1マウスではMPO-ANCA産生感受性遺伝子の存在を明らかにした。MRL/lprにおけるpANCAの主たる対応抗原はHMG1/HMG2であることを明らかにした。HTLV-1 env-pX遺伝子導入ラッ

トでは、リンパ球が胸腺で分化する過程において、env-pX 遺伝子を発現する胸腺フレームワークと相互作用することにより、自己の血管構成成分に対する反応性を獲得し血管炎をもたらすことを明らかにした。血管炎発症患者にみられる T 細胞シグナル伝達異常は短い 3'UTR をもつ鎖 mRNA が有意に多く発現していることによることを示した。バージャー病など重症虚血肢に対する遺伝子治療として、FGF2 遺伝子導入によって虚血モデル動物において高い救肢効果を示し遺伝子治療の可能性を示した。

### 2. ANCA に関する研究結果

MPO-ANCA 陽性をみる MPA は、HLA-DRB1\*0901 と有意の正の相関を、DRB1\*1302 と負の相関を認め、HLA 抗原との相関が明らかになった。特定のエピトープを認識する cANCA には PR3 の酵素活性に影響するものが存在し、病態との関わりを示唆した。現在臨床的に用いられている市販 ANCA 測定試薬の精度について検討し、PR3-ANCA 測定に関し試薬間差はみられないが、MPO-ANCA 測定に若干の試薬間差が認められた。EBM に基づく検討により ANCA 関連血管炎における免疫抑制療法の有用性を確認した。また、感染症に対するリスク因子を明らかになった。

### 3. 大型血管炎の臨床に関する研究結果

TA、バージャー病患者の QOL について国際的に使用されている QOL 評価法の Short Form 36(SF-36)を使用して検討した結果、

身体機能、日常役割機能(身体)、日常役割機能(精神)、社会生活機能、心の健康、体の痛み、活力、全体的健康の尺度はいずれも全般的な低下が認められた。TA に関する全国調査を平成 10 年より実施し、今年度は転帰など 611 名に調査した結果、1 年間の死亡率 3.2%、再発 8.1%で、心機能障害(30%)、頭部乏血症状(19%)などが新たに出現した症状であった。TA に伴う脳虚血に対する血行再建術による症状の効果が示された。バージャー病における手掌動脈病変の存在が示唆された。バージャー病 42 名において高ホモシスチン血症と血中葉酸、ビタミン B12、B6 の低下が、特に MTHFR の遺伝子多型の TT タイプに強く認められた。

### 4. 中・小型血管炎の臨床に関する研究結果

全国調査による中・小型血管炎をきたす疾患における免疫抑制薬併用治療と感染症死の関連性について検討した結果、古典的結節性多発動脈炎(cPN)、MPA、MRA では免疫抑制剤併用治療群で感染症死の比率が高かった。WG、AGA では感染症死の比率の増加は認めなかった。中小血管炎患者 94 例の QOL について SF-36 を使用して検討した結果、8 種のサブスケールすべてにおいて日本人健常者と比べ偏差値が低かった。多発性動脈炎では腎死の減少をみるも、呼吸不全死が増加し肺腎症候群の予後が不良であることを明らかにした。

### 5. 血管炎関連疾患の医療受給者臨床個人票の利用に関する検討

本年度より、当研究班では、TA、バージャー病、PN、WG、MRA の医療受給者臨床個人票が東京都を除く全国道府県から送付され、機械入力が行われた。平成 11 年からの総登録数(東京都を除く)は TA 3,779 名、バージャー病 7,635 名、PN 2,002 名、WG 546 名、MRA 3,649 名で、このうち、新規登録患者は TA 283 名、バージャー病 346 名、PN 166 名、WG 41 名、MRA 248 名であった。

#### 6. 他研究班との合同研究活動

平成 12 年度 7 月 5 日厚生省特定疾患に関する評価研究班(班長 坂根 剛)、第 21 回日本炎症学会と合同にて、「血管の炎症と新生の分子機構に関するシンポジウム」を開催した。また、平成 12 年 7 月 13 日進行性腎障害調査研究班(班長 堀 秀人)と「ANCA 関連血管炎ならびに腎炎に関する合同ワークショップ」を開催した。

#### D. 結論

血管炎発症モデル動物におけるいくつかの疾患感受性候補遺伝子および ANCA 産生関連遺伝子を見いだした。分子生物学的手法により病態形成に関わる免疫異常について多くの進展をみた。MPO-ANCA 陽性をみる MPA においては、HLA-DRB1\*0901 と有意の正の相関を明らかにした。cANCA の一部は PR3 の酵素活性に影響し、病態との関わりを示唆した。市販 ANCA 測定試薬の精度について検討し、PR3-ANCA 測定に関し試薬間差はみら

れないが、MPO-ANCA 測定に若干の試薬間差が認められた。EBM により ANCA 関連血管炎における免疫抑制療法の有用性を明らかにした。感染症に対するリスク因子を明らかにした。重症虚血肢に対して SeV-FGF2 を用いた遺伝子治療の可能性を動物実験にて検討し、バージャー病などの遺伝子治療の実現に向けてさらなる準備を開始した。TA、バージャー病、PN、MPA、WG、AGA、MRA などの疾患患者を対象として作成した QOL 評価票の有用性が明らかになった。他研究班との合同研究を行い、相互の理解を深めた。医療受給者臨床個人票の機械入力が完了し、今後の利用を検討した。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Amano H, Morimoto S, Kaneko H, Tokano Y, Takasaki Y, Hashimoto H. Effect of intravenous cyclophosphamide in systemic Lupus erythematosus relation to lymphocyte subsets and activation markers. *Lupus*; 2000;9: 26-32
2. Tanaka M, Kobayashi S, Kumagai Y, Ebisuka T, Matsumoto T, Takasaki Y, Hashimoto H. Scleredema: report of a case. *Mod Rheumatol* 2000; 10:51-53
3. Morimoto S, Kanno Y, Tanaka Y, Tokano Y, Hashimoto H, Jacquot S, Motimoto C, Schlossman S F, Yagita H, Okumura K, Kobata T. CD134L engagement enhances human B cell Ig

- production: CD154/CD40, CD70/CD27, and CD134/CD134L interactions coordinately regulate T cell-dependent B cell responses<sup>1</sup>. *Am Assoc Immunol*, 2000 4098-4104.
4. Matsushita M, Hayashi T, Ando S, Sekigawa I, Iida N, Hashimoto H, Hirose S. Changes of CD4/CD8 ratio and interleukin-16 in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2000;19: 270-274.
5. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, Nakajima M, Watanabe S, Kitami N, Sato N, Abe H, Aoki Y, Hoshi T, Hashimoto H. The liver in collagen diseases: pathologic reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver* 2000;20: 366-373.
6. Morimoto S, Hashimoto H, Yamanaka K, Tokano Y, Nishimura Y, Sawada S, Kamatani N, Sumida T, Yoshizaki K, Nagasawa K, Miyasaka N. Multicenter cooperative study of HLA class II alleles in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*, 2000;10: 235- 239.
7. Ogasawara H, Hishikawa T, Sekigawa I, Hashimoto H, Yamamoto N, Maruyama N. Sequence analysis of human endogenous retrovirus clone 4-1 in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2000;33: 15-21
8. 池田圭吾, 松下雅和, 安藤総一郎, 関川 巖, 飯田 昇, 橋本博史. 下垂体機能低下症および原発性甲状腺機能低下症を合併した抗リン脂質抗体症候群の一例. *日本臨床免疫学会会誌* 2000; 23(1): 37- 42.
9. 池田圭吾, 安藤総一郎, 小池道明, 関川 巖, 飯田 昇, 橋本博史, 押味和夫. 抗リン脂質が陽性であった血球貪食症候群の1症例. *リウマチ* 2000;40(1): 21-25
10. 高崎芳成, 村上昭弘, 小島和夫, 矢野哲郎, 官川 薫, 金田和彦, 川口里江子, 竹内 健, 橋本博史. Mesacup-2 RNP による抗 U1 RNP 抗体の測定-MESACUP RNP II との比較検討. *医学と薬学*, 2000;44(3): 599-609
11. 寺井千尋, 小林茂人, 内田詔爾, 鎌谷直之, 橋本博史, 柏木禎夫. 早期慢性関節リウマチにおけるアクタリット (モーバー) の有意性. *リウマチ科*, 2000, 24(6): 588-598
12. Hashimoto H. Takayasu's Arteritis and Giant Cell (Temporal or Cranial) Arteritis. *Inter Med* 2000;39(1): 4-5
13. Hashimoto H. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-related Vasculitis and Liver Disease. *Int Med* 2000;39(6): 449-450
14. Matsushita M, Sekigawa I, Takeda-Hirokawa N, Iida N, Ogasawara H, Hashimoto H, Sugiyama M, Hirose S, Ando S. Possible mechanism underlying the efficacy of low dose cyclosporine in

- autoimmune diseases. Clin Exp Rheum 2000;17: 265-266
15. 橋本博史.血管炎症候群炎症. 2000; 20(1): 17-29
16. 橋本博史. 血管炎症候群の新しい分類と診断. 臨床医 2000;36(3): 330-333
17. 橋本博史. 全身性エリテマトーデス(SLE)の診断プロトコル. Medical Technology 2000;28(5): 430-441
18. 橋本博史.血管炎症候群-結節性多発動脈炎と顕微鏡的多発血管炎,臨床医 2000;26: 1429-1433
19. 橋本博史, 金井美紀.ベーチェット病. 総合臨床 2000; 49: 1543-1549
20. 秋元智博, 小林茂人, 橋本博史.抗リン脂質抗体症候群の疫学. リウマチ科 2000; 23(5): 441-448
21. 橋本博史.結節性多発動脈炎の診断基準・病型分類. 内科 2000; 85(6): 1475-1480
22. 橋本博史. 血管炎症候群の最近の進歩. 内科 2000; 86(2): 332-337
23. 秋元智博, 橋本博史.抗リン脂質抗体症候群. 日本臨牀 2000; 31: 392-395
- 24.橋本博史.自己免疫疾患の発症機序と治療法. Biotherapy 2000; 14(11): 1055-63
- 25.戸叶嘉明, 森本真司, 橋本博史.全身性エリテマトーデスと costimulatory 分子. 臨床免疫, 2000; 34(4):453-460
- 26.橋本博史. 悪性関節リウマチ. リウマチ科 2000; 24(3): 222-228
- 27.橋本博史.序論. 最新医学社, 2000;55(12):2601-2602
- 28.橋本博史.血管炎症候群-オーバービュー. 最新医学社 2000; 55(12): 2603-2610
- 29.橋本博史.膠原病における免疫抑制薬の適応と限界.日本臨床免疫学会誌 2000;23(6): 514-518
- 30.橋本博史.膠原病とは-その概念の変遷と変貌. Rheumatology Clinical Update2000; 4(5)
- 31.橋本博史.全身性エリテマトーデス.ヒューマンサイエンス,2000; 11:24-28
- 32.橋本博史.巨細胞性動脈炎.内科 2000; 85:1489
- 33.橋本博史.リウマチ性多発筋痛症. 内科 2000; 85: 1490
- 34.橋本博史.血管炎症候群-結節性多発動脈炎と顕微鏡的多発血管炎. 臨床医 2000; 26: 681-685
35. 竹内健, 橋本博史.顕微鏡的多発血管炎. 日本臨床 2000;31: 331-334.
36. 竹内健, 橋本博史. 古典的結節性多発動脈炎. 日本臨床 2000;335-338
- その他は「研究成果の刊行に関する一覧表」に記載。
- 2.学会報告
- 1.Tokunaga K, Kuroki K, Tsuchiya N, Yamaguchi A, Tsao B P, Grossman J M, Fukazawa T, Hashimoto H. Significant association between CD19polymorphism and systemic lupus

CD19 polymorphism and systemic lupus erythematosus. Am. J. Hum. Genet. 67 (Suppl.2): 353,2000

2. Kuroki K, Naoyuki T, Tsao B P, Fukazawa T, Kano H, Iwata T, Hashimoto H, Tokunaga K. Association of CD19 polymorphism with SLE. 日本免疫学会総会 学術集会記録, 30: 105,2000

3. Kuroki K, Tsuchiya N, Tsao BP, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K. Association of CD19 polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus (SLE). Human Immunology, 61 (Suppl.2),2000

4. Kuroki K, Naoyuki T, Yamaguchi A, Tsao B P, Grossman J M, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K. Association of CD19 polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 43(suppl): S325,2000.

国際学会の発表の一部を記載。国内学会発表、その他は紙面上割愛した。

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

特になし

[ Ⅱ ]

抄 録



## SF-36を用いた中・小型血管炎のQOL調査結果

稲葉 裕

順天堂大医衛生

難病対策は原因究明、治療方法の確立に加えて患者のQOLの向上を目指した施策が必要とされている。当分科会でも中・小型血管炎のQOL評価法を確立するために、SF-36と患者の症状、所見を組み合わせた評価票を作成し調査を行った。回答はcPN 13例、mPN 22例、WG 9例、AGA 13例、MRA 28例、その他 9例の計 94例が得られた。男41例、女53例で男女とも約8割が50才以上であった。健康な日本人の結果と比較すると中・小型血管炎患者のQOLは全ての構成要素で低く、他の特定疾患患者を対象に行われた結果とほぼ同様の結果であった。特に身体機能のスケールが低く、言語障害、手足に壊死、半身麻痺等を有する人に顕著であった。いくつかの症状は緩和されればQOLが健康な日本人の平均に近づくものもあった。全疾患について多変量解析を行った結果、重症度、年齢(低)、全身症状、皮膚症状、循環器症状、上気道症状がQOLと関連していた。

## 高安動脈炎とバージャー病の HRQOL に関する小委員会報告

安田 慶秀

北海道大学循環器外科

大型血管炎である高安動脈炎とバージャー病の患者のHRQOLについて調査研究を行った。高安動脈炎患者51例およびバージャー病患者34例にSF-36と各疾患関連質問項目からなる調査表でアンケート調査を行った。SF-36により、身体機能、役割機能(身体)、役割機能(精神)、活力、体の痛み、精神状態および全体的健康感に関する8つのサブスケールを評価した。高安動脈炎は体の痛みを除く7つのサブスケールで、バージャー病患者は身体機能、日常役割機能(精神)、日常役割機能(身体)、全体的健康感の4つのサブスケールで国民標準値を有意に下回っていた。また、各疾患関連質問項目からは各疾患の特異的症状等が明らかになった。

## 中・小型血管炎の免疫抑制剤使用と感染症による死亡との関連性の調査成績

中・小型血管炎の疫学・予後・QOLに関する小委員会 委員長 中林公正(杏林大、一内)

目的:対象疾患は、古典的PN、顕微鏡的PN、Wegener肉芽腫症(WG)、アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)、悪性関節リウマチ(MRA)である。各疾患死亡例の免疫抑制剤併用治療の有無による感染症死の比率について検討した。方法:一昨年の全国調査症例で解析した。成績:古典的PN、顕微鏡的PN、MRAでは免疫抑制剤治療により、感染症を伴い死亡する症例数が増加する傾向が伺えたが、統計学的有意差は存在しなかった。WGやAGAでは免疫抑制剤治療しても、感染症は増加していなかった。何故に上記3疾患で感染症死が増加する傾向を示したかの原因は、不明であった。結語:中・小型血管炎で、免疫抑制剤の併用治療により感染症死が多少増加していたが、統計学的な有意差は認められなかった。

## 高ホモシステイン血症とピュルガー病

川崎富夫

大阪大学大学院病態制御外科

コントロール群およびピュルガー病患者群において、血中の各種ビタミン濃度と血中ホモシステイン濃度の関係を検討した。コントロール群では男性で血中ホモシステイン濃度が高く、一般に葉酸だけでなく各種のビタミン欠乏において高ホモシステイン血症がもたらされ、さらに、ビタミン欠乏の種類が多いほど相加的に血中ホモシステイン濃度が高くなっていた。ピュルガー病患者群では、血中葉酸濃度と血中ホモシステイン濃度は強い負の相関を示していた。MTHFR遺伝子多型のTTおよびCC homo間では、ビタミンB12および葉酸の血中濃度はともに両群間で差が無いにも関わらず、血中ホモシステイン値は有意に有意にTT homoで高値を示した。ピュルガー病患者では、MTHFR遺伝子多型TT homoが存在すると、ビタミン濃度によらず高ホモシステイン血症がもたらされるものと考えられる。ピュルガー病の諸症状の中でRaynaud症状と知覚神経の強い刺激症状については高ホモシステイン血症が原因である可能性は否定できない。

## 重症虚血肢に対する血管新生因子 (VEGF、FGF2) 遺伝子導入の効果とその意義

居石克夫  
九州大学大学院医学研究院 病理病態学

欧米ではバージャー病などの重症虚血肢に対する血管新生因子VEGFを用いた遺伝子治療臨床試験の治療効果が報告されている。しかし有効域と中毒域などに関する情報は未だない。今回組換えセンダイウイルスベクター (SeV) を用いて、1) 重症虚血肢への救肢効果、2) VEGFの安全性についてFGF2と比較検討した。

種々の培養細胞では、SeV-VEGF165、SeV-FGF2ともに高い蛋白の分泌を認めたがVEGF投与群の筋肉は広汎な壊死に陥ると共に導入遺伝子発現の著明な低下を認めた。一方FGF2群では高い救肢効果が得られた。

VEGFの過剰発現は下肢の壊死をむしろ促進し、これはVEGFの強い血管透過性亢進作用が一因であると考えられる。一方FGF2は高い救肢効果を示し、血清中に検出されないことから、他臓器への影響が少なく安全域が高いことが示唆された。以上から、SeV-FGF2を用いた虚血肢への遺伝子治療は、安全かつ効果的な遺伝子治療系と成り得ると考えられた。

## 自然発症モデルマウスにおけるMPO-ANCA産生感受性遺伝子の解析

濱野慶朋  
順天堂・医・病理

【目的】MPO-ANCAはヒト多発性血管炎の発症や活動性と相関する。(NZB x NZW) F1マウスには多発性血管炎の発症とMPO-ANCAの産生が認められるので、今回(NZB x NZW) F1 x NZW退交配マウスを用い、血清ANCA力価を形質としてその感受性遺伝子のマッピングを行った。【方法】雌(NZB x NZW) F1 x NZW退交配マウス220匹を作製し、8ヶ月齢の血清抗ヒト・抗マウスMPO-ANCAをELISAにて測定し形質として148個のマーカー及びMapManager QTソフトを用いたマッピングを行った。【結果】(1)抗ヒト及び抗マウスMPO-ANCA力価は、有意に相関した。(2)第7染色体に抗ヒトMPO-ANCA産生感受性領域の存在が示唆されたが、抗マウスMPO-ANCA産生感受性領域の存在は認められなかった。【考察】抗マウスMPO-ANCA産生感受性領域の同定には、退交配マウスの個体数の追加や抗原エピトープの工夫が必要と思われる。

## ANCA 関連血管炎における HLA-DRB1, TNF $\alpha$ promoter, TNF receptor II 遺伝子多型の解析

徳永勝士  
東大・医・人類遺伝

P-ANCA陽性者53例(顕微鏡的多発血管炎[MPA]37例、Churg-Strauss症候群6例、Wegener肉芽腫症[WG]3例、その他7例)についてHLA-DRB1, TNFA promoter, TNFR2 (TNFRSF1B)-196M/R多型の遺伝子型を決定し、健常者265例の結果を対照として比較した。P-ANCA陽性者の50.9%、MPA患者の54.1%にHLA-DRB1\*0901が陽性で、健常者の29.1%と比較して有意に高率であった(P=0.002)。また、MPA患者においてDRB1\*1302の有意な減少を認めた(P=0.04)。TNFA promoter, TNFR2については、有意な関連は検出されなかった。過去に日本人および他集団においてWGおよびMPO-ANCA関連腎炎とDRB1\*0901の関連が報告されているが、本研究でMPAとの関連がより多くの症例数で確認された。また、過去にヨーロッパ系集団で報告されたDRB1\*13との負の関連が、日本人MPAにおいて初めて検出された。

## 血管炎の血管キャリパー特異的的感受性遺伝子の解析

能勢真人  
愛媛大学医学部病理学第二講座

系統的血管炎のprimary、secondaryといった分類や血管キャリパーによる分類の是非について、ゲノムサイドから、膠原病モデルマウスMRL/lprを用いての解析を行った。このマウスは、腎炎、関節炎、唾液腺炎と同時に、腎、心などの小-中型動脈や、大動脈主分枝などの大型動脈に動脈炎を発症する。このマウスと膠原病嫌発系C3H/lprマウスとの交配系マウス群のゲノム解析により、腎血管炎は、他の膠原病とは遺伝的に分離して発症すること、また、少なくとも第4染色体上の2つの感受性遺伝子座autoimmune renal vasculitis in MRL mice 1 (Arvm1)、Arvm2と第3染色体上の1つの抵抗性遺伝子座に支配されており、一方、大動脈主分枝の大型血管炎はこのうちArvm1にのみ感受性を有することを明らかにした。このことから、系統的血管炎の上述の分類は、個体の特定のアルルのそれぞれ異なった組み合わせで説明し得ると考えられた。

## HTLV-I env-pX遺伝子導入ラットの血管炎発症機序の解析と治療

吉木 敬

北海道大学大学院医学研究科 病態制御学専攻  
病態解析学講座 分子病理学分野

env-pXラットに発症する血管炎は、env-pXラットの脾細胞で正常同系ラットに移入可能であり、正常血管構成分子が標的となっていると考えられる。一方、env-pXラットの骨髄細胞では血管炎は正常同系ラットに移入されないことより、この血管を標的とした自己免疫現象の成立には胸腺の働きが重要と想像された。そこで、胸腺置換と骨髄細胞移入を組合せ、胸腺のフレームワークにのみenv-pX遺伝子を発現するラットを作製したところ、このラットに血管炎の発症を認めた。従ってenv-pXラットの血管炎は、リンパ球が胸腺で分化する過程において、env-pX遺伝子を発現する胸腺フレームワークを通過することにより、自己の血管構成分子に対する反応性を有した状態で末梢に出現するため発症する自己免疫疾患と考えられる。現在、env-pXラットの血管炎に対するFK506等免疫抑制剤の効果を検討中である。

## 血管病変における低酸素再酸素化関連分子の発現について 由谷親夫 循環セ病理

我々は、以前より虚血および低酸素でのストレス応答を細胞レベルで解析し、病態との関連性を検討してきた。その過程で低酸素関連分子として ORP150 を、また低酸素・再酸素化関連分子として RA301/Tra2 $\beta$  をクローニングした。それぞれの分子の血管病変における発現を検討した。ORP150 は、動脈硬化においてはマクロファージに強い発現をみとめたが、癒痕化した大動脈炎組織においては、外膜近傍の形質細胞につよい発現をみた。RA301/Tra2 $\beta$  は、動脈硬化巣における新生内膜に発現をみとめた。血管障害モデルにおいても新生内膜に発現を認めたが、早期においては外膜の myofibroblast に発現を認めた。双方の分子の発現形式は、炎症との関連性を示し、大動脈炎の病態生理を考えると興味深いものと思われた。

## 新規 B7 分子の血管内皮細胞における発現と機能

東 みゆき

東医歯大院分子免疫

【目的】CD28-B7 ファミリーに属する新規分子として ICOS (AILIM)-B7h および PD-1-B7-H1(PD-L1)の存在が明らかになった。これら新規 B7 分子の血管内皮細胞における発現とその機能について検討した。【方法および結果】ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)における B7h 発現は、mRNA レベルで認められたものの、細胞表面では僅かしか検出できなかった。TNF $\alpha$  処理によりわずかに増強した。B7-H1 の発現を抗体を用いて検討したところ恒常的な発現が認められたが、IFN $\gamma$ あるいは TNF $\alpha$ 処理で変化しなかった。HUVEC により誘導される SEB 刺激 CD4<sup>+</sup>T 細胞の増殖反応は、F(ab)<sup>2</sup>-抗 ICOS 抗体添加で約 20-30%抑制されたが、抗 B7-H1 抗体添加では影響されなかった。【考察】B7h、B7-H1 共に、血管内皮細胞上に発現されており、ICOS-B7h 経路は T 細胞と血管内皮細胞との相互反応に関与している可能性が示された。

## エピトープ提示ライブラリーを用いた TCR リガンド同定システムの開発

西村 泰治

熊本大学大学院医学研究科免疫識別学講座

自己免疫疾患の病変局所に集積する CD4<sup>+</sup>T 細胞の認識エピトープを同定できれば、疾患の病因・病態の究明に大きく貢献すると考えられる。我々は、これまでにインバリアント(Ii)鎖遺伝子の CLIP 部分をエピトープと組み換えることにより、CD4<sup>+</sup>T 細胞へ抗原ペプチドを効率良く提示するベクターを開発している。今回、このベクターを用いて多様な HLA クラス II 分子・エピトープ複合体を発現する細胞のライブラリーを作製し、これを用いて CD4<sup>+</sup>T 細胞の認識エピトープを同定するシステムを構築した。自己免疫疾患発症機序のひとつとして、微生物抗原と自己抗原の間の交差反応による自己反応性 T 細胞の活性化が考えられる。本システムを用いて、自己反応性 T 細胞が認識しうるエピトープの多様性を解析し、どのような外来微生物抗原が自己免疫疾患発症の原因となりうるか明らかにすることが可能と考えられる。

## 血管炎合併 SLE 患者末梢血 T 細胞における TCR $\zeta$ 鎖発現低下と TCR $\zeta$ 鎖 mRNA 3'UTR 異常との関連

津坂 憲政

埼玉医科大学総合医療センター第二内科

我々はこれまで血管炎合併全身性エリテマトーデス (SLE) 患者末梢血 T 細胞では TCR  $\zeta$ 鎖 ( $\zeta$ 鎖) タンパクの発現が低下し alternatively spliced 3'UTR をもつ  $\zeta$ 鎖 mRNA ( $\zeta$  mRNA/as-3'UTR) が優位に発現することを指摘してきた。本年度は  $\zeta$  mRNA/as-3'UTR と  $\zeta$ 鎖タンパク発現とを定量的に比較検討した。SLE 患者 7 例を対象とし、健常人 4 例を陰性コントロールとし、 $\zeta$ 鎖 3'UTR cDNA 発現は G3PDH cDNA を陽性対照とした半定量 PCR 法によって定量化した。その結果、SLE 患者では健常人と比較して、wild form 3'UTR をもつ  $\zeta$ 鎖 mRNA ( $\zeta$  mRNA/w-3'UTR) 発現が有意に低下し、 $\zeta$  mRNA/as-3'UTR 発現が有意に亢進していた。また western blot 法で定量した  $\zeta$ 鎖タンパク発現と  $\zeta$  mRNA/w-3'UTR 発現とに有意な正相関 ( $r=0.931$ ) が、 $\zeta$  mRNA/as-3'UTR 発現とに負相関 ( $-0.641$ ) が認められた。SLE 患者 T 細胞では  $\zeta$  mRNA/as-3'UTR が優位に発現されることで  $\zeta$ 鎖発現が低下し、SLE 発症に結びつく可能性が示唆された。

## 高安動脈炎における抗内皮細胞抗体(抗 74kDa 抗体)の対応抗原の分析

吉田俊治

藤保衛大内科

血管炎症候群で抗好中球細胞質抗体に次いで高率に認められる自己抗体である抗内皮細胞抗体(AECA)の中で、肺動脈内皮細胞膜を抗原とした Western blotting 法で、抗 74kDa 抗体が高安動脈炎患者血清に高率に高い特異性で検出された。本抗体の対応抗原を 2 次元電気泳動法を用いて p15 付近にほぼ同定した。一方、健常人血清に見られた本抗体と類似の分子量のバンドを形成する抗体の対応抗原は、2 次元電気泳動法で異なる部分にスポットを形成した。今後、対応抗原の分析により高安動脈炎の診断や治療に有用な情報を与えるものと考えられた。

Nuc 遺伝子ノックアウトで PN 様血管炎を高率に発症する自己免疫マウスの病態解析

金井 芳之

東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター

本研究ではヒストンコア (H3,H2B,H2A と H4) に DNA を結合させたもの及び H3 ダイマー(H3D)をサブヌクレオソーム(SNS)として使用した。壊死性血管炎・糸球体腎炎モデルマウス(Nuc-KO)の 4 週齢から 24 週齢までの経時的採取した血清中の上記抗原に対する抗体を ELISA 及びウエスタンブロットで調べた。抗 SNS も抗 H3D 抗体も 4 週齢ですでに出現し、一端低下して再度上昇した。抗 H3D 抗体は血管炎発症直前の 12 週齢で増強され、さらにその直前に抗 SNS 抗体の増加が見られた。一方血管炎の主要組織である腎から抽出された抗体は経時的に増加し、そのアイソタイプは G3 であった。以上から、早急な結論は得られないが、wild と比較して、Nuc-KO マウスで、H3D に対する免疫応答が血管炎発症の直前に増強されたことは新知見であり、血管炎病態にもクロマチンの異常代謝の関与する可能性が示唆された。

## 好中球の L-selectin に対する Pentoxifylline の影響についての検討

小林茂人

順天堂大学医学部膠原病内科

Pentoxifylline (PTX) はメチルキサンチン誘導体のひとつであり、ホスフォジエステラーゼを阻害することが知られている。臨床面では脳循環改善薬として知られているが、炎症作用もある。また、実験面では好中球の接着、脱顆粒、スーパーオキシド産生を抑制することが知られている。今回の研究においてメチルキサンチン誘導体では PTX のみ L-selectin の発現が down-regulation した。このことから、PTX がおよぼす好中球上の接着因子に対する影響、その作用機序について検討した結果、PTX の作用はアデノシン A<sub>2</sub> レセプター刺激作用とホスフォジエステラーゼ阻害作用の両作用により発現することが示唆された。