

0-0721

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

難治性血管炎に関する調査研究  
平成15年度総括・分担研究報告書

平成16年（2004年）3月

主任研究者

尾崎 承 一

# 目 次

I	平成15年度構成員名簿	1
II	総括研究報告	
	平成15年度総括研究報告	3
	尾崎 承一 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科)	
III	分科会報告	
1	本邦に於ける MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療法の確立に関する研究 —第一報—	2 1
	中林 公正 (杏林大学医学部第1内科学教室)	
2	平成15年度大型血管炎臨床分科会研究報告書	2 9
	安田 慶秀 (北海道大学大学院医学研究科循環病態学講座循環器外科)	
3	血管病理小委員会 研究報告書	3 0
	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)	
4	基礎研究分科会	3 3
	鈴木 和男 (国立感染症研究所生物活性物質部第三室)	
IV	分担研究報告	
1	ANCA 関連血管炎患者末梢血における治療前後での遺伝子発現解析	3 7
	尾崎 承一 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科)	
2	肺腎症候群を呈する疾患群の臨床、検査成績、病理組織像に関する研究	4 3
	中林 公正 (杏林大学医学部第1内科学教室)	
3	ANCA 関連血管炎の免疫抑制療法下カリニ肺炎の診断、ST合剤予防、標的治療の指標としての抗β-クルカン抗体の有用性	5 1
	吉田 雅治 (東京医科大学八王子医療センター腎臓内科)	
4	「悪性関節リウマチ(MRA)」と「rheumatoid vasculitis (RV)」, 「rheumatoid arthritis (RA) with extra-articular manifestation (ExRA)」の概念・診断基準の比較・検討	6 1
	小林 茂人 (順天堂大学医学部膠原病内科)	

5	高安動脈炎における抗 heat shock protein70B' (HSP70B')抗体の検討 吉田 俊治 (藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科)	7 7
6	薬剤によるマウス皮膚由来血管内皮細胞株 F-2 の細胞死誘導に関する研究 古川 福実 (和歌山県立医科大学皮膚科学)	8 2
7	治療前後の顕微鏡的多発血管炎患者遺伝子 profile の検討 Subtractive Hybridization 法を用いて 津坂 憲政 (埼玉医科大学総合医療センター第二内科)	8 8
8	ANCA 関連血管炎治療における日和見感染の生命予後に及ぼす影響に関する研究 山田 秀裕 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科)	9 2
9	顕微鏡的血管炎の再燃例の BVAS 評価と治療の検討 湯村 和子 (東京女子医科大学第4内科)	9 6
10	ハーシャー病患者の5年間追跡調査の結果報告 安田 慶秀 (北海道大学大学院医学研究科循環病態学講座循環器外科)	10 6
11	炎症性腹部大動脈瘤の長期予後に関する研究 Buerger 病の長期予後について (全国アンケート調査結果) に関する研究 重松 宏 (東京大学医学部附属病院手術部)	11 1 11 5
12	重症難治性慢性虚血肢・心に対する自己骨髄幹細胞移植による血管再生治療 に関する研究 高野 照夫 (日本医科大学内科学第1)	12 0
13	難治性血管炎に関する調査研究に関する研究 森下 竜一 (大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学)	12 3
14	FDG-PET を用いた高安動脈炎活動性の評価に関する研究 平成14年度高安動脈炎患者全国調査 小林 靖 (東京医科歯科大学循環制御内科学)	12 6 12 7
15	HTLV-I env-pX 遺伝子導入ラットに認める壊死性血管炎の発症機序に関する 研究 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)	12 8

1 6	「機能的」血管新生過程における血小板由来増殖因子(PDGF-A, -B)の役割 内因性血管新生因子群との階層的発現制御に関する研究 居石 克夫 (九州大学大学院医学研究院病理病態学)	1 3 2
1 7	組換え近交系 MXH/lpr マウスを用いた血管炎病態の経時的観察と その遺伝的基盤の解析 能勢 真人 (愛媛大学医学部病理学第二講座)	1 3 3
1 8	Buerger 病に対する自己骨髄細胞移植治療に関する研究 由谷 親夫 (国立循環器病センター臨床検査部)	1 4 0
1 9	血管炎発症に関与する CD69 分子 鈴木 和男 (国立感染症研究所生物活性物質部第三室)	1 4 1
2 0	ケノム解析による ANCA 関連血管炎の病因・病態の検討 土屋 尚之 (東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野)	1 5 2
2 1	プロテオミクスを用いた抗内皮細胞抗体の対応抗原の網羅的同定と解析  加藤 智啓 (聖マリアンナ医科大学難病治療センター)	1 5 7
2 2	平成 1 1 年度難治性血管炎 5 疾患の臨床調査個人票の問題点 稲葉 裕 (順天堂大学医学部衛生学)	1 5 9
V	平成 1 5 年度研究成果に関する刊行物一覧	1 6 3
VI	平成 1 5 年度第一回班会議プログラム	1 8 9
VII	平成 1 5 年度第二回班会議プログラム・抄録	1 9 1
VIII	平成 1 5 年度三班合同会議プログラム・抄録	2 2 5

〔 I 〕

平成 1 5 年度構成員名簿

平成15年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	尾崎 承一	聖マリアンナ医科大学リウマチ 膠原病 アレルギー-内科	教授
分担研究者	加藤 智啓	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター	助教授
	小林 茂人	順天堂大学医学部膠原病内科、順天堂大学越谷病院内科	助教授
	小林 靖	東京医科歯科大学循環制御内科学	助手
	重松 宏	東京大学医学部付属病院手術部	部長
	居石 克夫	九州大学大学院医学研究院病理病態学	教授
	鈴木 和男	国立感染症研究所生物活性物質部第三室	室長
	高野 昭夫	日本医科大学内科学第1	教授
	津坂 憲政	埼玉医科大学総合医療センター第二内科	講師
	土屋 尚之	東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野	助教授
	中林 公正	杏林大学医学部第一内科学教室	教授
	能勢 真人	愛媛大学医学部病理学第二講座	教授
	古川 福実	和歌山県立医科大学皮膚科学	教授
	森下 竜一	大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学	教授
	安田 慶秀	北海道大学大学院医学研究科循環病態学講座循環器外科	教授
	由谷 親夫	国立循環器病センター臨床検査部	部長
	湯村 和子	東京女子医科大学第4内科	助教授
	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	教授
	吉田 俊治	藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科	教授
吉田 雅治	東京医科大学八王子医療センター腎臓科	助教授	
山田 秀裕	聖マリアンナ医科大学リウマチ 膠原病 アレルギー-内科	助教授	
研究協力者	天谷 雅行	慶應義塾大学医学部皮膚科学	講師
	稲葉 裕	順天堂大学医学部衛生学	教授
	大曾根 康夫	川崎市立川崎病院リウマチ科	部長
	太田 敬	愛知医科大学外科学血管外科	教授
	葛城 肅典	大塚製薬株式会社大塚ライフサイエンス事業部 IVD部〔体外診断薬部門〕研究室	研究員
	笹嶋 唯博	旭川医科大学第一外科	教授
	高橋 啓	東邦大学医学部付属大橋病院病理学講座	助教授
	種本 和雄	川崎医科大学胸部心臓血管外科	教授
	西村 訓弘	株式会社ノエネティノクラホ	取締役
	福原 俊一	京都大学大学院医学研究科医療疫学	教授
	吉田 勝美	聖マリアンナ医科大学予防医学	教授
	永刈 裕子	聖マリアンナ医科大学リウマチ 膠原病 アレルギー-内科	助手

(50音順)

〔Ⅱ〕

総括研究報告

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

### 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 尾崎 承一

聖マリアンナ医科大学内科学（リウマチ・膠原病・アレルギー-内科）教授

#### 研究要旨

本研究班は、臨床系・基礎系の専門医師・研究者を一同に集約して研究班を組織し、日本人における難治性血管炎の診断・活動性評価・治療に関する EBM を確立し、実地医家に還元すること、および血管炎の病因・病態解明を目指している。本年度は、初年度に引き続き、分担研究者を中小型血管炎の臨床グループ、大型血管炎の臨床グループ、病理グループ、および、基礎研究グループの4群に分け、研究を進めた。中小型血管炎の標準的治療法確立のための多施設共同前向き臨床試験をデザインし、その基礎となる標準的治療法および活動性評価基準の研究班原案を完成させ、次年度に行なう多施設共同前向き臨床試験の準備を終えた。大型血管炎での遺伝子治療の臨床試験として、HGF 遺伝子プラスミトを用いた Buerger 病の遺伝子治療のオープントライアルを終了し、次年度に行なう二重盲検試験の基礎を確立した。実地医家への還元を目的とした「血管炎診療のための病理アトラス」の作製のために、対象疾患および執筆者を選定し、次年度の完成に向け原稿の大半の収集を終えた。一方、基礎研究では、血管炎という稀少疾患患者由来の材料を有効利用するケノミクス/プロテオミクスの手法を確立して、2つの成果をあげた。一つは、ANCA 関連血管炎患者の標準的治療の前後での末梢血遺伝子発現を網羅的に解析し、改善群と予後不良群とて相反する変動を示す一群の遺伝子を見い出した。2つ目の成果は、血管炎患者血清の認識する抗血管内皮細胞抗体（AECA）の対応抗原をプロテオミクスの手法を用いて網羅的に解析し、新規な抗原の同定に成功した。病理/基礎研究グループは、血管炎のモデル動物の作製と解析も進めた。本年度は、血管炎の疾患感受性遺伝子座同定のためのリコンヒナントインフレットマウス（MXH/lpr）を樹立し、血管炎好発系と嫌発系との遺伝子マーカー、血清マーカーの差異の解析に着手した。その他、研究分担者の各個研究でも、新しい手法を用いた血管炎の病因・病態解析が進められた。以上のように、難治性血管炎の診断・治療に関する質の高い EBM を確立し、かつ、難治性血管炎の病因を解明するために、最先端の基礎研究と前向き臨床試験による臨床研究とを有機的に連携する新しい研究体制を確立し、その研究を推し進めた。

#### 分担研究者（所属・氏名）

杏林大学医学部第一内科学・中林公正、  
東京医科大学八王子医療センター腎臓科・吉田雅治、順天堂大学医学部膠原病内科・小林茂人、藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科・吉田俊治、和歌

東京女子医科大学・湯村和子、国立感染症研究所生体防御物質室・鈴木和男、東京大学大学院医学系研究科国際生物医科学・土屋尚之、聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター・加藤智啓、北海道大学大学院医学系研究科循環病態学講座

循環器外科・安田慶秀、東京大学大学院  
血管外科・重松宏、日本医科大学第一内  
科・高野照夫、大阪大学院医学系研究科  
臨床遺伝子治療学・森下竜一、東京医科  
歯科大学循環制御学・小林靖、北海道大  
学大学院医学系研究科病態制御学専攻病  
態解析学講座分子病理学分野・吉木敬、  
九州大学大学院医学系研究科病理病態  
学・居石克夫、愛媛大学医学部病理学第  
二講座・能勢真人、国立循環器センター  
臨床検査部・由谷親夫

A 研究目的 本研究では、厚生科学研究  
であることに鑑み、本邦の臨床系・基礎  
系の専門医師・研究者を一同に集約して  
研究班を組織する。その上で重点的な臨  
床研究を展開し、日本人における診断・  
活動性評価・治療に関する EBM を確立す  
るための前向きな多施設共同臨床試験や、  
大型血管炎での遺伝子治療の臨床試験な  
どを行なうとともに、実地医家への還元  
を目的として感染症対策マニュアル、ANCA  
関連血管炎診療マニュアル、血管炎診断  
のための病理アトラスを作製する。さら  
に、従来の診断基準を見直してより実地  
診療に有用なものに改訂する。一方、基  
礎研究では、血管炎という稀少疾患患者  
由来の材料を有効利用したケノミクス/  
プロテオミクスを用いた病因・病態の解  
明と治療反応性や予後予側因子の同定、  
および ANCA 関連血管炎のモデル動物を樹  
立し解析する。

B 方法 本研究では分担研究者を中小型  
血管炎の臨床グループ(主として内科医  
山田、中林、吉田、小林茂人、津坂、湯  
村、吉田および皮膚科医 古川)、大型血  
管炎の臨床グループ(外科医 安田、重  
松、および、内科医 小林靖、森下、高  
野)、病理グループ(吉木、能勢、由谷、  
居石)、および、基礎研究グループ(鈴木、  
土屋、加藤)の4群に分けて、研究の分

担と協力体制を構築する

### (A) 中小型血管炎に関する研究

(1) 診断と治療のEBMの構築 (中小型血管  
炎の臨床グループ分担、特定疾患の疫学  
に関する研究班(稲葉裕班長)および特  
定疾患のアウトカムに関する研究班(福  
原俊一班長)との連携) ANCA関連血管  
炎について本邦における診断・治療に関  
するEBMの確立に向け、研究班を中心と  
した全国的な多施設共同前向き臨床試験を  
行うための体制を確立する。その準備と  
して以下の活動を行なう。①血管炎か疑  
われる患者を全症例登録するための共通  
のデータベースの作製、②研究班を中心  
とした血管炎専門医ネットワークの確立、  
③その専門医を核とした全国的な患者紹  
介体制確立のための広報活動の開始、お  
よび、④研究班がこれまでに作製した血  
管炎の治療指針を土台にした標準的治療  
プロトコルの作製。臨床研究の展開に  
ついては社会医学的見地からの協力も要  
請する。

(2) モデル動物の作製/解析 (基礎研究  
グループおよび病理グループの一部、疾  
病モデルの開発に関する研究班(天谷雅  
行班長)との連携) 分担研究者の解析  
中のモデル動物における血管炎の病態を  
解析し、血管炎発症機構を解明する。そ  
れらの血管炎モデルマウス/ラット系統  
の維持・管理を計り、次年度以降の供給  
体制を作る。

### (B) 大型血管炎に関する研究

(1) 診断と治療のEBMの構築 (大型血管炎  
の臨床グループ) 大動脈炎症候群の本  
邦での治療につき、特に内科治療(免疫  
抑制薬の使用状況)と外科治療(大動脈  
弁置換術の現状)の調査をする。FDG-PET  
を用いた大動脈炎の直接評価の妥当性を  
検討する。また、発症要因としてのウイ  
ルス感染に関する研究も行なう。

(2) 遺伝子治療の展開 (大型血管炎の臨  
床グループ、特定疾患の疫学に関する研

究班（稲葉裕班長）および特定疾患のアウトカムに関する研究班（福原俊一班長）との連携）Burger病における血管新生因子HGF遺伝子プラスミドを用いた治療法を確立する。研究班で臨床試験プロトコールを作製し、分担研究者の施設を中心に適切な症例に対して施行するとともに、自他覚所見の改善、投与部位での血管増生、副作用などを確認して評価する。臨床研究の展開については社会医学的見地からの協力も要請する。

### (C) 血管炎(全般)に関する研究

(1) 血管炎の治療に伴う感染症の対策（両臨床グループ）血管炎の免疫抑制薬による治療に伴う日和見感染症の対策を行う。具体的には実態調査を通して感染予知マーカー、診断と評価法の確立、治療法の標準化を行い、次年度に完成予定の感染症対策マニュアルの準備段階とする。

(2) 病理診断の充実化と普及（病理グループ、他）血管炎診断のための病理アトラスの作製を目的として、分担研究者の施設および血管炎病理研究の全国組織との協力を計り、具体的立案を進めて、作製に着手する。腎・皮膚の血管炎では中小型血管炎の臨床グループの一部も参加する。

(3) ケノミクス/プロテオミクスを用いた血管炎の病因・病態解析（基礎研究グループ、病理グループ、および、臨床グループの一部）血管炎の発症と進展に関わる因子について、トランスクリプトーム、プロテオームの変化を網羅的に探索するとともに、疾患感受性遺伝子の同定をも視野に入れたケノミクス/プロテオミクスを用いた研究体制を構築する。具体的には、(a) 患者（およびマウスモデル）の血管炎病変局所からマイクロタイセクションにより採取した細胞や、患者由来の末梢血リンパ球、好中球、血清などにおける遺伝子や蛋白質の発現をアレイ等を用いて網羅的に解析し、血管炎

の診断、病態、治療反応性、予後などに関連する遺伝子および蛋白質の発現プロファイルを明らかにする（加藤、吉木、その他）。(b) 血管炎の感受性遺伝子の探索を目的として、昨年度までに研究班で収集され連結不可能匿名化された患者検体を用い、HLA 領域遺伝子および HLA 領域以外の候補遺伝子との関連を検討する（土屋）。(c) マウスモデルについてケノムワイトに各系統の遺伝子型を解析し、その系統間分布表を作製した上で個々の系統の血管炎関連形質を解析し、系統間分布表との関連から個々の形質に関わる位置的候補遺伝子を同定する（能勢）。

## C 結果

### (A) 中小型血管炎に関する研究

ANCA 関連血管炎を対象とする前向き臨床試験を我が国で遂行し、質の高いエビデンスを提供するために、初年度に以下の作業計画を立てた。1) 現時点で多くの専門医が合意できる標準的治療法と診療プロトコールの作成、2) 患者アウトカムを中心とした評価方法とエンドポイントの設定、3) 標準的治療法を対照として試験的治療法のデザイン、4) 治療反応性や予後を規定する因子を同定するための検体保存と解析手法の確立、5) 全国的な診療ネットワークの形成と全患者の登録システムの確立、である。

今年度までに実施された研究により、ANCA 関連血管炎に関して、上記の1) に関する様々な研究結果や意見の交換がなされた。我が国の血管炎専門家の代表である分担研究者の間でも、治療法に関して様々な意見があったか、種々の検討の結果、疾患重症度別の標準的治療法の方案の作製に至った。2) については、世界的に用いられている Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)、Vasculitis Damage Index (VDI)、SF-36 をもとにして、それらと互換性のある本

邦試案が作製された。次年度はこれらを基にして、標準的治療法の妥当性の検討が single arm prospective clinical trial として行なわれる予定である。その後初めて標準的治療法を対照とした試験的治療法の有効性の検定が可能となり、3) のランダム化比較試験が本邦においても実施されうる状況となる。4) に関しては、後述するように、病理・基礎研究グループとの共同で、ケノミクス/プロテオミクスによる、疾患感受性遺伝子、予後規定遺伝子、血管炎関連分子の網羅的探索がなされ、その成果を前向き臨床試験に反映するべく臨床試験申請書に検体収集のプロトコルが盛り込まれる。5) に関しては、本研究班のみならず、厚生労働省の進行性腎障害班や膠原病の臓器障害班と共同で標準的治療法に関する合同班会議が開催された。次年度にも検討を続ける方針である。

各個研究でも成果が見られた。津坂らは、治療前後の顕微鏡的多発血管炎患者の末梢血リンパ球の遺伝子発現の変化を subtractive hybridization 法を用いて解析し、治療前に優位に発現される 2 遺伝子を同定した。中林らは、肺腎症候群を呈した 20 症例を抗 MPO 抗体と抗 GBM 抗体の観点から subset に分けて臨床像と腎組織所見について解析し、それぞれの特徴を見出した。湯村らは ANCA 関連血管炎の維持透析例に対する腎移植の結果を報告した。吉田俊治らは、抗内皮細胞抗体の中で 74kDa 蛋白質に対する抗体が高安動脈炎患者血清に高率かつ特異的に検出されることを明らかにし、その対応抗原候補として HSP70B' 抗原に対する抗体を解析し、これが高安動脈炎のみならず他の膠原病関連疾患でも認められることを明らかにした。古川らは、マウス皮膚由来血管内皮細胞株 F-2 を樹立し、薬剤による血管内皮細胞の細胞死誘導に関する解析をした。小林茂人らは、悪性関節

リウマチ(MRA)と rheumatoid vasculitis、および、RA with extraarticular manifestations の診断基準の比較検討を行ない、MRA の基準の有用性を指摘した。

## (B) 大型血管炎に関する研究

大型血管炎に関しても、(A)と同様の作業計画—1) 標準的治療法の作成、2) 患者アウトカムの評価方法とエンドポイントの設定、3) 標準的治療法を対照とした試験的治療法のデザイン、4) 検体保存と解析手法の確立、5) 診療ネットワークの形成と患者登録システムの確立—を立てた。本研究グループの森下、安田らは、Buerger 病を対象とした AMG0001 (HGF 遺伝子プラスミド)の一般臨床試験に向けて、病態の客観的評価の基準を確立するための虚血評価のマニュアルを作成し、8 例に対して open-label trial を行なった。それらの遺伝子治療開始後 12 ヶ月後の安全性・有効性の検討を行ない、遺伝子治療に明らかに起因する考えられる重篤有害事象を認めなかった。これにより、上記の 1) 2) がほぼ確立され、次年度からの 3) ランダム化比較試験が開始される予定となった。

由谷らは、難治性の重症 Buerger 病 3 例に対し自己骨髄細胞移植による血管再生療法を施行し、臨床症状の著明な改善を認めたか、通常の血管造影では有意な改善を認めなかった。そのため、新生血管の評価法として「微小循環評価法」を導入し、そのための解析装置の臨床導入を開始した。高野らは、重症難治性虚血肢に対する血管再生治療として、自己骨髄幹細胞移植および DDS 徐放化蛋白質投与を組み合わせた新しい治療戦略を報告した。基礎研究として、居石らは、国産の全く新しい組換えウイルスヘクター(セントアイウイルスヘクター SeV)による FGF-2 遺伝子治療の血流改善効果をマウスでも確認し、この機能的血管新生にお

ける VEGF-C ならびに PDGF-B の役割を解析した。

小林靖らは、<sup>18</sup>F-FDG-PET を用いて高安動脈炎の活動性の評価を試み、本法が本症の早期診断と治療法の決定に有用であることを示した。一方、安田、重松らは、疫学的解析として Buerger 病の長期予後、および、炎症性腹部大動脈瘤の長期予後について、全国アンケート調査の分析結果を報告した。

### (C) 血管炎(全般)に関する研究

#### (1) 血管炎の治療に伴う感染症の対策

血管炎患者の治療中に高頻度に合併する日和見感染症は生命予後を規定する重要な因子である。その早期発見に有効な手段として、吉田らは、可溶化したカンシタ細胞壁βクルカン抗原とした抗体(抗 CSBG 抗体)測定系を確立し、これが ANCA 関連血管炎のカリニ肺炎の予知、予測の指標として有用であることを見出した。山田らは ANCA 関連血管炎 22 例の retrospective study を行ない、生命予後を改善する方策として、シクロホスファミトの至適投与量の決定、カリニ肺炎およびサイトメガロウイルス感染の厳格な予防対策が重要であると指摘した。尾崎らは、血管炎症候群の治療中に合併した深在性真菌症に対する早期診断・早期治療の重要性を自験例をもとに指摘した。

#### (2) 病理診断の充実化と普及

研究班の臨床グループ/病理グループの総力を結集して「血管炎診療のための病理アトラス」の作成を開始した。記載疾患は臨床的に重要な主用血管炎をほぼ網羅し、実地臨床の場に有用な画像・病理情報を提供できるように構成されている。次年度中に完成し実地医家へ提供される予定である。

#### (3) ケノミクス/プロテオミクスを用いた血管炎の病因・病態解析

血管病理分科会と基礎研究分科会を

中心として、ケノミクス/プロテオミクスを用いた血管炎の病因・病態解析を行った。特に、本年度は2つの点で、重要な知見が得られた。一つは、ANCA 関連血管炎患者の初回治療の前後での末梢血遺伝子発現の網羅的解析から明らかにされた。標準的治療を受けた患者はその治療反応性から寛解に至った群と予後不良で死亡した群に大別されたか、この2群間で相反する変動を示す一群の遺伝子が見い出された(尾崎、吉木ら)。対象患者数が少ないため、これらの特定の遺伝子群の変動は、今後の前向き臨床試験で引き続き検定される。2つ目の成果は、血管炎患者血清の認識する抗内皮細胞抗体(AECA)の対応抗原のプロテオミクスの解析から得られた。血管内皮細胞株 HUVEC のライセートを用いた二次元 Western blotting、および、候補抗原蛋白質の質量分析により、新規な AECA 対応抗原が複数個同定された。その一つは peroxiredoxin 2 という酸化還元に関与する酵素であり、血管炎の基盤である内皮細胞傷害と本自己抗体との関連の検索が開始された(加藤ら)。一方、ケノム解析として、昨年度までに研究班で収集され連結不可能匿名化された患者検体を用いた疾患感受性遺伝子解析が継続され、日本人の ANCA 関連血管炎の疾患感受性遺伝子として連鎖不平衡にある HLA-DRB1\*0901 および DQB1\*0303 が報告された(土屋ら)。

#### (4) 血管炎モデル動物の解析

吉木らは、壊死性血管炎のモデル動物である HTLV-I env-pX 遺伝子導入ラットを血管平滑筋細胞で免疫すると、非免疫対照群より高頻度に血管炎が誘導されることを見出し、env-pX ラットにおける血管炎の発症に、血管平滑筋に対する自己反応性 T 細胞が関与する可能性が示唆された。能勢らは、膠原病好発系

MRL/Mp-lpr/lpr (MRL/lpr)マウスと嫌発系マウス C3H/HeJ-lpr/lpr (C3H/lpr)からリコンビナントインフレット (RI) 系マウス (MXH/lpr) を 11 系統樹立した。そのうち、MXH-06、MXH-10、MXH-36、MXH-41 の 4 系統が血管炎好発系として同定された。ケノムワイトに調べられた遺伝子マーカーから系統間分布表が作製され、その結果、血管炎感受性遺伝子が第 3、第 4 染色体上に存在することが示唆された。今後、これらの遺伝子の同定が進められるとともに、リコンビナントインフレットマウスを progenitor とした交配系による広範な血管炎感受性遺伝子座の検索が予定されている。一方、鈴木らは、カンシタ成分 (CADS/CAWS) により誘導される冠状動脈炎モデルマウスを解析した。CADS/CAWS に対する感受性がマウス系統間で差が見られることが明らかにされ、その背景としてサイトカインおよび好中球の関与が推定された。鈴木らは *in vivo* イメージング解析系を確立し、それを用いて CD69 欠損マウスにおける血小板血栓遅延を証明し、CD69 分子が血栓形成にかかわって血管炎の病態に寄与していることを示唆した。

#### D 考察

医療の実践において根拠を求める昨今の EBM 重視の風潮は、従来の経験主義的医療の弊害から脱却する上で好ましい傾向である。血管炎などの稀少疾患においては、根拠を確立することは困難を極める。しかし、情報化社会の恩恵を生かすことにより、多施設共同臨床試験を立ち上げることができれば、稀少疾患といえどもエビデンスを確立することは可能である。すでに欧州においては 1994 年以來、多施設共同の前向き臨床試験が数多く立ち上げられ、1998 年以降、優れたエビデンスが提供されてきた。しかるに、我が国の血管炎に関する研究を振り返ってみ

るに、すべては retrospective な調査であり、前向きのランダム化対照試験は皆無であった。

血管炎のような稀少疾患を対象とする前向き臨床試験を我が国で遂行し、質の高いエビデンスを確立するために、初年度に以下の作業計画を立てた。1) 標準的治療法の作成、2) 患者アウトカムの評価方法とエンドポイントの設定、3) 標準的治療法を対照とした試験的治療法のデザイン、4) 検体保存と解析手法の確立、5) 診療ネットワークの形成と患者登録システムの確立、である。小型血管炎および大型血管炎の各々につき、これらを段階的に達成した。

小型血管炎、特に ANCA 関連血管炎に関して、上記の 1) に関して、疾患重症度別の標準的治療法の作製に至った。2) については、BVAS、VDI、SF-36 と互換性のある本邦試案が作製された。次年度はこれらを基にして、標準的治療法の妥当性の検討が single arm prospective clinical trial として行なわれる予定であり、その後初めて標準的治療法を対照とした試験的治療法の有効性の検定が 3) のランダム化比較試験として本邦においても実施される状況となる。

大型血管炎、特に Buerger 病を対象とした HGF 遺伝子プラスミトの一般臨床試験に向けて、虚血肢の評価マニュアルを作成し、8 例に対して open-label trial を行なった。それらの症例につき遺伝子治療開始後 12 ヶ月後の安全性・有効性の検討を行ない、上記の 1) 2) がほぼ確立された。これを基に、次年度からの 3) ランダム化比較試験が開始される予定となった。

前向き臨床試験のもう一つの意義は、治療開始前後に採取・保存された血清などの患者試料を用いて、治療反応性や予後などを規定する因子の解析が可能となる点である。この点に関し、小型血管炎

および大型血管炎の各々の臨床試験において、病理・基礎研究グループとの共同で、ケノミクス/プロテオミクスによる、疾患感受性遺伝子、予後規定遺伝子、血管炎関連分子の網羅的探索を計画した。その成果を前向き臨床試験に反映するべく臨床試験申請書に検体収集のプロトコールが盛り込まれている。今年度を実施した予備試験により、既に2つの成果が上かっている。

一つは、ANCA 関連血管炎患者の初回治療の前後での末梢血遺伝子発現の網羅的解析から明らかにされた。標準的治療を受けた患者はその治療反応性から寛解に至った群と予後不良で死亡した群に大別されたか、この2群間で相反する変動を示す一群の遺伝子が見い出された。対象患者数が少ないため、これらの特定の遺伝子群の変動は、今後の前向き臨床試験で引き続き検定される。2つ目の成果は、血管炎患者血清の認識する抗内皮細胞抗体 (AECA) の対応抗原のプロテオミクスの解析から得られた。血管内皮細胞株 HUVEC のライセートを用いた二次元 Western blotting、および、候補抗原蛋白質の質量分析により、新規な AECA 対応抗原が複数個同定された。その一つは peroxiredoxin 2 という酸化還元に関与する酵素であり、血管炎の基盤である内皮細胞傷害と本自己抗体との関連の検索が開始された。

基礎研究でも、めざましい伸展がなされた。特に、血管炎の感受性遺伝子座同定に向け、リコンヒナントインフレットマウス (MXH/lpr) が 11 系統樹立され、そのうち 4 系統が血管炎好発系として同定されたことは、今後の血管炎の病因・病態解析に多大な貢献が期待される。既に、遺伝子マーカーがケノムワイトに調べられて系統間分布表が作製され、その結果、血管炎感受性遺伝子が第 3、第 4 染色体上に存在することが示唆されたこ

とから、今後の原因遺伝子の同定が期待されるものである。

E 結論 難治性血管炎の診断・治療に関する質の高い EBM を確立するために、最先端の基礎研究と前向き臨床試験による臨床研究とを有機的に連携した新しい研究体制が確立され、今年度はいくつかの成果が得られた。

#### G 研究発表 論文発表

- 1 Kawabata D, Tanaka M, Fujita T, Umehara H, Fujita Y, Yoshifuji H, Mimori T and Ozaki S Ameliorative effects of follistatin-related protein/TSC-36 on joint inflammation in a mouse model of arthritides *Arthritis Rheum* 50 (2) 660-668,2004
- 2 Tanaka M, Ozaki S, Kawabata D, Kishimura M, Osakada F, Okubo M, Murakami M, Nakao K and Mimori T Potential preventive effects of follistatin-related protein / TSC-36 on joint destruction and antagonistic modulation of its autoantibodies in rheumatoid arthritis *Int Immunol* 15(1) 71-77,2003
- 3 Akamizu T, Ozaki S, Hiratani H, Uesugi H, Sobagima J, Hataya Y, Kanamoto N, Saijo M, Hattori Y, Moriyama K, Ohmori K and Nakao K Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity *Clin Exp Immunol* 127 92-98,2002
- 4 Fujita Y, Murakami M, Ogawa

- Y, Masuzaki H, Tanaka M, Ozaki S, Nakao K and Mimori T Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes Clin Exp Immunol 128 21-26,2002
- 5 Fida S, Myers A M, Whittingham S, Rowley J M, Ozaki S, and Mackay R I Autoantibodies to the transcriptional factor SOX13 in primary biliary cirrhosis compared with other diseases J Autoimmun 19 251-257,2002
- 6 Okazaki T, Ozaki S, Nagaoka T, Kozuki, M, Sumita S, Tanaka M, Osakada F, Kishimura M, Kakutani T and Nakao K Antigen-specific Th1 cell as direct effectors of Propionibacterium acnes-primed lipopolysaccharide-induced hepatic injury Int Immunol 13 (5) 607-613, 2001
- 7 尾崎承一 治療学 (免疫療法)。「内科学」(杉本恒明、小俣政男、水野美邦、総編集)朝倉書店(東京)、P240-243, 2003
- 8 尾崎承一 結節性多発動脈炎。「新・膠原病 ― 診断と治療の最新ポイント ― 皮膚から内臓へ」(竹原和彦、桑名正隆、宮地良樹編)診断と治療社(東京)、PP・100-105, 2002
- 9 尾崎承一 ANCA と血管炎。「新・膠原病 ― 診断と治療の最新ポイント ― 皮膚から内臓へ」(竹原和彦、桑名正隆、宮地良樹編)診断と治療社(東京)、PP・216-219, 2002
- 10 尾崎承一 血管炎症候群の診断と病態把握 免疫血清学的検査。「血管炎」(長澤俊彦監修・橋本博史編集)、朝倉書店(東京)、PP・113-118, 2001
- 11 尾崎承一 慢性関節リウマチ。「知っておきたい骨・関節疾患の新たな診療」(西岡久寿樹監修)真興交易(東京)、PP・46-73, 2001
- 12 関内真紀穂、中林公正、丸茂朋史、有村義宏、山田 明 血球貧食症状群を発症した関節リウマチの 1 例 リウマチ 2003, 42 696~702
- 13 中林公正 ループス腎炎と免疫抑制療法 Nephrology Frontier 2003, 2 83~90
- 14 中林公正 ANCA 関連血管炎の予後 (特集 ANCA 関連血管炎) リウマチ科 2003, 29 255~260
- 15 中林公正、土岐岳士 ANCA 関連血管炎の臨床像 医学のあゆみ 2003, 206 130~132
- 16 藤井裕子、有村義宏、高橋直子、土岐岳士、丸茂朋史、吉原 堅、中林公正、山田 明 コルヒチンとシクロスポリンの併用療法中にニューロミオパシーを呈したヘーレット病の 1 症例 リウマチ 2003, 43 44~50
- 17 中林公正 「結節性多発動脈炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、Wegener 肉芽腫症」タイナミックメデシン(下条文武、斉藤 康編)、2003 年、西村書店 P 19 101~19 110
- 18 中林公正 全身性血管炎(高安動脈炎、結節性多発動脈炎、Wegener 肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎、顕微鏡的多発血管炎、過敏性血管炎) 内科学(異川 清、松澤佑次編)、2003、P 2188~2193
- 19 福岡利仁、中林公正 抗リン脂質抗体症候群 臨床と研究 81 265~270, 2004
- 20 吉田雅治 ANCA 関連血管炎の免疫抑制療法下日和見感染症の早期診断、治療における抗βグルカン抗体の有用性 リウマチ科、31 1-6, 2004

- 21 Kobayashi S, Ishizuka S, Tamura N, Takaya M, Kaneda K, Hashimoto H Churg–Strauss syndrome (CSS) in a patient receiving pranlukast Clin Rheumatol 2003, 22 491–2
- 22 Bando H, Kobayashi S, Matsumoto T, Tamura N, Yamanaka K, Yamaji C, Takasaki C, Takasaki Y, Hashimoto H Acute acalculous cholecystitis induced by mesenteric inflammatory veno-occlusive disease (MIVOD) in systemic lupus erythematosus Clin Rheumatol 2003 ,22 4 47–9
- 23 Kobayashi S, Yano T, Inaba Y, Hashimoto H, Matsumoto Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y Ocular involvement of Japanese patients with giant cell arteritis from the first nationwide survey Arthritis Rheum 2003,49 867–868 (Letter)
- 24 Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Nakayama T, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan the first government-supported nationwide survey Arthritis Rheum 2003 ,49 594–8
- 25 Kobayashi S, Tamura N, Ikeda M, Sakuraba K, Matsumoto T, Hashimoto H Uveitis in adult patients with poststreptococcal reactive arthritis the first two cases reported associated with uveitis Clin Rheumatol 2002,6 533–5
- 26 Kobayashi S, Tamura N, Ikeda M, Haruta K, Zhong B, Akimoto T, et al Poststreptococcal reactive arthritis and tonsillitis induced reactive arthritis International congress series 1257 2003,151–154
- 27 Kobayashi S, Tamura N, Ikeda M, Haruta K, Tanaka M, Kawana T et al Anterior uveitis and poststreptococcal reactive arthritis International congress series 1257 2003,231–234
- 28 Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyougoku C, Arimura Y, Yoshia m, Tokunaga K,Hashimoto H Genetic background of Japanese patients with antineutrophil Cytoplasmic antibody-associated vasculitis association of HLA-DRB1\*0901 with microscopic polyangitis J Rheumatol 2003,30 1534–40
- 29 Takaya M, Tamura N, Kato k, Kobayashi S, Haruta K, Tajima M, Hara M, Yang K-S, Tsuda H, Hashimoto H CD154 expression and mRNA stability of activated CD4-positive T cells in patients with systemic lupus erythematosus Mod Rheumatol 2003,13 220–236
- 30 Bando H, Tamura N, Kobayashi S, Hara MO, Ichimura Y, Tajima M, Haruta K, Hashimoto H Endothelial cell-binding antibodies in patients with systemic lupus erythematosu Mod Rheumatol 2003,13 44–49
- 31 深谷修作、吉田俊治 混合性結合組織病の肺高血圧症 Mebio 20 46–49,2003
- 32 大竹智子、吉田俊治、芦原 睦 RA患者における QOL とストレス対処行動 ストレスと臨床 17 13–19,2003

- 33 深谷修作、吉田俊治 基本的治療方針 混合性結合組織病 今月の治療 11 1264-1271,2003
- 34 大塚清香、大津史子、吉田俊治、他 薬剤師のための患者の自覚症状(訴え)及び個人背景に基づく膠原病発症の可能性評価 医療薬学 29 596-574,2003
- 35 吉田俊治 診断の進歩 膠原病の診断基準の進歩 医学のあゆみ別冊膠原病 19-23,2003
- 36 水谷昭衛、深谷修作、吉田俊治 アデノウイルス肺炎 臨床医 29 1991-1994,2003
- 37 水谷昭衛、吉田俊治 膠原病薬物治療の実際 膠原病に伴う肺高血圧症 医薬ジャーナル 39 3272-3278,2003
- 38 片山雅夫、吉田俊治 最先端の薬物治療 副腎皮質ステロイド薬 カレントセラピー 22 23-27,2003
- 39 大竹智子、浅原 睦、吉田俊治 全身性エリテマトーデス レジデントノート 5 120-123,2004
- 40 Wakita H, Yamamoto Y, Furukawa F Aberrant suprabasal P-cadherin expression in acanthotic but not psoriatic thickened epidermis Arch Dermatol Res 295 (suppl 1) S71-S74, 2003
- 41 Yamamoto Y, Uede K, Yonei N, Kaminaka C, Furukawa F Expression of tenascin and human  $\beta$ -1 integrin in the skin peeled with phenol or trichloroacetic acid Aesthet Dermatol 13 17-24, 2003
- 42 Ohtani T, Hiroi A, Sakurane M, Furukawa F Slow acetylator genotypes as a possible risk factor for infectious mononucleosis-like syndrome induced by salazosulfapyridine Br J Dermatol 148 1035-1039, 2003
- 43 Uede K, Furukawa F Skin manifestation in acute arsenic poisoning from the Wakayama curry-poisoning cases Br J Dermatol 149 757-762, 2003
- 44 Yamamoto Y, Uede K, Ohtani T, Wakita W, Furukawa F P-cadherin expression in skin peeled with phenol or trichloroacetic acid (TCA) J Dermatol 30 920-923, 2003
- 45 Hiroko Shimomura, Yukiko Nakase, Hiroto Furuta, Masahiro Nishi, Taisei Nakao, Tadashi Hanabusa, Hideyuki Sasaki, Katuyuki Okamoto, Fukumi Furukawa, Kishio Nanjo A rare case of autoimmune polyglandular syndrome type 3 Diabetes Research and Clinical Practice 61 103-108, 2003
- 46 Seo N, Furukawa F, Tokura Y, Takigawa M Vaccine therapy for cutaneous T-cell lymphoma, Hematology/oncology clinics of North America, cutaneous lymphomas, Foss FM and Demierre M-F (eds), W B Saunders Company, Philadelphia, 1467-1474, 2003
- 47 Fukumi Furukawa Photosensitivity in cutaneous lupus erythematosus lessons from mice and men, J Dermatol Sci 33 81-89, 2003
- 48 古川福実 結節性皮膚ループスマチン症、Visual Dermatology 2 30-31, 2003
- 49 上中智香子、廣井彰久、上出康二、古川福実 トリアゾラム大量服用後に認められたコンパートメント症候群の一例、臨床皮膚科 57 49-51, 2003

- 50 西出武司、櫻根幹久、古川福実  
オメプラゾール内服および  
H pylori 除菌療法中に発症した蕁  
疹の一例、臨床皮膚科 57 675-  
678, 2003
- 51 古川福実、池田高治 全身性強皮  
症に合併した逆流性食道炎の自覚  
症状に対する酸分泌抑制剤の臨床  
評価、新薬と臨床 52 1286-1292,  
2003
- 52 西出武司、吉益 隆、池田高治、  
大谷稔男、上出康二、山本有紀、  
古川福実 サンスクリーンの光線  
過敏性・毒性に対する防御作用 1  
ヒト培養表皮細胞に対する検討、  
日本美容皮膚科学会雑誌13 92-95,  
2003
- 53 池田高治、西出武司、吉益 隆、  
大谷稔男、上出康二、山本有紀、  
古川福実 サンスクリーンの光線  
過敏性・毒性に対する防御作用 2  
MRL/lpr マウスを用いた検討、日  
本美容皮膚科学会雑誌 13 96-100,  
2003
- 54 山本有紀、西出武司、上出康二、  
古川福実 血管肉腫に対するフェ  
ノール塗布の組織学的変化、日本  
美容皮膚科学会雑誌 13 176-179,  
2003
- 55 池田高治、古川福実 本当の蝶形  
紅斑とは、medicina 40 984-986,  
2003
- 56 大谷稔男、古川福実 TEN/Lyell  
症候群、アレルギー科 15 387-  
390, 2003
- 57 古川福実、高木清孝、橋爪秀夫  
皮膚疾患におけるリンパ球機能検  
査、臨床検査 47 1023-1029,  
2003
- 58 古川福実、池田高治 皮膚科にお  
けるステロイド骨粗鬆症に対する  
予防的治療の実態、臨床と薬物治  
療 22 1008-1011, 2003
- 59 立花隆夫、古川福実、宮地良樹  
皮膚潰瘍・褥瘡治療の再生医療、  
Geriatr Med 41 1779-1784, 2003
- 60 Tsuzaka K, Fukuhara I,  
Setoyama Y, et al TCR $\zeta$  mRNA  
with an alternatively spliced 3'  
untranslated region  
detected *J Immunol* 171  
2496-2503, 2003
- 61 Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K,  
et al Quantitative analysis of  
lacrimal gland function, *Exp  
Eye Res* 76 233-240, 2003
- 62 津坂憲政。日本臨床免疫学会会誌,  
26 43-53, 2003
- 63 津坂憲政, 竹内勤。治療, 85,  
1925-1928, 2003
- 64 津坂憲政。炎症と免疫, 11, 101-  
108, 2003
- 65 津坂憲政。薬事日報, 9820, 23,  
2003
- 66 Hiroaki Arakawa, Hidehiro  
Yamada, Yasuyuki Kurihara,  
Yasuo Nakajima, Akira Takeda,  
Yasutsugu Fukushima,  
Mutsuhsa Fujioka Nonspecific  
Interstitial Pneumonia  
Associated With Polymyositis  
and Dermatomyositis CHEST  
123 1096-1103, 2003
- 67 Hiroaki Arakawa, Masaomi  
Yamasaki, Yasuyuki Kurihara,  
Hidehiro Yamada, Yasuo  
Nakajima Methotrexate-  
Induced Pulmonary Injury  
Serial CT findings *J Thorac  
Imaging* 18 231-236, 2003
- 68 山前正臣、山田秀裕 間質性肺炎  
リウマチ・膠原病診療チェックリ  
スト 三森経世編 p 67-71 文光  
堂 2004
- 69 Kohei Azuma, Yoshiki Yamasaki,  
Hitoshi Ogawa, Masaomi  
Yamasaki, Michiko Okubo,  
Hidehiro Yamada, Shoichi Ozaki  
Immunosuppressive Agents for  
the Treatment of Interstitial

- Pneumonia associated with Amyopathic Dermatomyositis, Dermatomyositis and Polymyositis Prognostic Factors of the Clinical Outcome American College of Rheumatology 67th Annual Meeting, 2003
- 70 Yoshioki Yamasaki, Hidehiro Yamada, Michiko Okubo, Masaomi Yamasaki, Kohei Azuma, Hitoshi Ogawa, Shoichi Ozaki Major Organ Involvement and Long Term Survival in 136 Patients with Amyopathic DM, Dermatomyositis and Polymyositis An 18-Year Experience American College of Rheumatology 67th Annual Meeting, 2003
- 71 Jun Akaogi, Hidehiro Yamada, Yoshiki Kuroda, Dina C Nacionales, Westley H Reeves, Minoru Satoh Regulation of Macrophage TNF- $\alpha$  Production by Prostaglandin E Receptor Subtype Specific Agonist mRNA and Protein Levels American College of Rheumatology 67th Annual Meeting, 2003
- 72 K Azuma, M Ohkubo, H Yamada, N Hama, S Ozaki Incidence and predicting factors of malignancies in 145 Japanese patients with dematomyositis, amyopathic dermatomyositis, and polymyositis Annual European Congress of Rheumatology, 2003
- 73 M Yamasaki, H Yamada, Y Yamasaki, M Ohkubo, S Ozaki Intralobular Distribution Pattern of Fibrosis Can Predict the Clinical Outcome of Polymyositis (PM) /Dermatomyositis (DM)/- Associated NSIP 99th International Conference of American Thoracic Society, 2003
- 74 Yoshioki Yamasaki, Hidehiro Yamada, Michiko Okubo, Masaomi Yamasaki, Nobuaki Hama, Shoichi Ozaki Intravenous Cyclophosphamide for the Treatment of Progressive Interstitial Pneumonia in Patients with Polymyositis/ Dermatomyositis 99th International Conference of American Thoracic Society, 2003
- 75 湯村和子 結節性多発動脈炎、腎と透析 55 増刊号、44-47、2003
- 76 Miyamoto M, Yasutake M, Takano H et al Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation in refractory chronic peripheral arterial disease using assessment of neovascularization by  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin (TF) perfusion scintigraphy Cell Transplant in press
- 77 宮本正章, 安武正弘, 高野仁司, 他 重症難治性糖尿病性壊疽に対する自己骨髄幹細胞浸透人工真皮を用いた血管再生細胞治療 2003, Complication 8, 31-37
- 78 宮本正章, 安武正弘, 高野仁司, 他 難治性疾患への再生医療 重症難治性心血管疾患に対する自己骨髄細胞を利用した新しい血管再生治療 麻酔 52, S67-S75, 2003
- 79 宮本正章 糖尿病を合併した ASO に血管再生療法は有効か 循環器診療 2, 17-23, 2003
- 80 Hiromi Koike, Ryuichi Morishita, Sohta Iguchi, Motokuni Aoki,

- Kunio Matsumoto, Toshikazu Nakamura, Chieko Yokoyama, Tadashi Tanabe, Toshio Ogihara, Yasufumi Kaneda Enhanced angiogenesis and improvement of neuropathy by cotransfection of human hepatocyte growth factor and prostacyclin synthase gene *The FASEB Journal* 2003, 17 779-781
- 81 Ryuichi Morishita Cardiovascular Disease and Angiogenesis *Intesnal Medicine* 2003, 3 301-302
- 82 森下 竜一  
末梢性血管障害の遺伝子治療  
日本脈管学会 2003 年  
第 43 卷第 3 号 75-80
- 83 牧野寛史、森下竜一、萩原俊男  
遺伝子を利用した血管再生治療  
*Genetic Medicine (老年医学)*  
12 月号 2003 年 41 卷 No 12 1759-1764
- 84 Yoshiki, T Pathogenesis of HAM/TSP in a rat model *Gann Monograph on Cancer Research* 50 "Two decades of adult T-cell leukemia and HTLV-I research" Edited by Sugamura, K, Uchiyama, T, Matsuoka, M, Kannagi, M Japan Scientific Societies Press p183-196, 2003
- 85 Higuchi, M, Ishizu, A, Ikeda, H, Hayase, H, Fugo, K, Tsuji, M, Abe, A, Sugaya, T, Suzuki, A, Takahashi, T, Koike, T, Yoshiki, T Functional alteration of peripheral CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> immunoregulatory T cells in a transgenic rat model of autoimmune diseases *J Autoimmun* 20 43-49, 2003
- 86 Ishizu, A, Tsuji, T, Abe, A, Saito, S, Takahashi, T, Ikeda, H, Meruelo, D, Yoshiki, T Transduction of dominant negative ATF-1 suppresses the pX gene expression in joint fibroblastic cells derived from HTLV-I transgenic rats *Exp Mol Pathol* 74 309-313, 2003
- 87 Tomaru, U, Ikeda, H, Jiang, X, Ohya, O, Yoshiki, T Provirus expansion and deregulation of apoptosis-related genes in the spinal cord of a rat model for human T-lymphocyte virus type I-associated myeloneuropathy *J Neurovirol* 9 530-538, 2003
- 88 Tanaka, S, Ikeda, H, Otsuka, N, Yamamoto, Y, Sugaya, T, Yoshiki, T Tissue specific high level expression of a full length human endogenous retrovirus genome transgene, HERV-R, under control of its own promoter in rats *Transgenic Res* 12 319-328, 2003
- 89 Kawada, M, Ikeda, H, Takahashi, T, Ishizu, A, Ishikura, H, Katoh, H, Yoshiki, T Vaccination of fusion cells of rat dendritic and carcinoma cells prevents tumor growth in vivo *Int J Cancer* 105 520-526, 2003
- 90 Nakaya, H, Ishizu, A, Ikeda, H, Tahara, M, Shindo, J, Itoh, R, Takahashi, T, Asaka, M, Ishikura, H, Yoshiki, T In vitro model of suicide gene therapy for alpha-fetoprotein-producing gastric cancer *Anticancer Res* 23 3795-3800, 2003
- 91 Yano, T, Kishimoto, T, Tomaru, U, Kawarada, Y, Kato, H, Yoshiki, T, Ishikura, H Further evidence of hepatic transdifferentiation in hepatoid adenocarcinomas of the