

- stomach quantitative analysis of mRNA for albumin and hepatocyte nuclear factor-4 α Pathology 35 75-78, 2003
- 92 Yang, L , Ikeda, H , Lai, Y , Yoshiki, T , Takada, K Epstein-Barr virus infection of rat lymphocytes expressing human CD21 results in restricted latent viral gene expression and not in immunoblastic transformation J Med Virol 70 126-130, 2003
- 93 Tsuchikawa, T , Ikeda, H , Kikuchi, K , Tsuji, T , Baba, T , Ishizu, A , Tanaka, Y , Kato, H , Yoshiki, T Hematopoietic progenitor cells as possible origins of epithelial thymoma in a human T lymphocyte virus type I pX gene transgenic rat model Lab Invest 84 245-252, 2004
- 94 Shoji T et al Intramuscular gene transfer of FGF-2 attenuates regenerative endothelial dysfunction and inhibits neointimal hyperplasia of autologous vein grafts in rabbit poor Runoff Limbs American Journal of Physiology 285 H173-H182 2003
- 95 Miyazaki M et al Simian lentiviral vector-mediated retinal gene transfer of pigment epithelium-derived factor protects retinal degeneration and electrical defect in Royal College of Surgeon's rats Gene Therapy 10 1503-1511 2003
- 96 Okano S et al Recombinant Sendai virus vector for activated T-lymphocytes Gene Therapy 10 1381-1391 2003
- 97 Ikeda Y et al Simian Immunodeficiency Virus-Based Lentiviral Vector For Retinal Gene Transfer a preclinical safety study in adult rats Gene Therapy 10 1161-1169 2003
- 98 Jin CH et al Recombinant Sendai virus provides a highly efficient gene transfer into human cord blood-derived hematopoietic stem cells Gene Therapy 10 272-280 2003
- 99 Shoji F et al Airway-directed gene transfer of interleukin-10 using recombinant Sendai virus effectively prevents post-transplantation bronchiolitis obliterans in mice Gene Therapy 10 213-218 2003
- 100 Onimaru M et al Fibroblast growth factor-2 gene transfer can stimulate hepatocyte growth factor expression irrespective of hypoxia-mediated downregulation in ischemic limbs Circulation Research 91 923-930 2002
- 101 Ikeda Y et al Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates pulmonary hypertension in rats American Journal of Physiology 283 H2021-2028 2002
- 102 Masaki I et al Angiogenic gene therapy for experimental critical limb ischemia acceleration of limb loss by overexpression of vascular endothelial growth factor 165 but not of fibroblast growth factor-2 Circulation Research 90 966-973 2002
- 103 Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Irida T, Iwamoto Y, Nagai Y, Hasegawa M, Sueishi K, Fibroblast Growth Factor-2 Determines Severity of Joint

- Disease in Adjuvant-Induced Arthritis in Rats *J Immunol* 168 450-457,2002
- 104 Magoori, K , Kang, MJ , Iwasaki, MI , Kakuuchi, H , Ioka, RX , Kamataki, A , Kim, DH , Asaba, H , Iwasaki, S , Takei, YA , Sasaki, M , Usui, S , Okazaki, M , Takahashi, S , Ono, M , Nose, M , Sakai, J , Fujino, T , Yamamoto, TT Severe Hypercholesterolemia, impaired fat tolerance and advanced atherosclerosis in mice lacking both LDL receptor-related protein 5 (LRP5) and apolipoprotein J *J Biol Chem* 278(13) 11331-11336 2003
- 105 Fujino, T , Asaba, H , Kang, MJ , Ikeda, Y , Sone, H , Takada, S , Kim, DH , Ioka, RX , Ono, M , Tomoyori, H , Okubo, M , Murase, T , Kamataki, A , Yamamoto, J , Magoori, K , Takahashi, S , Miyamoto, Y , Oishi, H , Nose, M , Okazaki, M , Usui, S , Imaizumi, K , Yanagisawa, M , Sakai, J , Yamamoto, TT Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(1) 229-234, 2003
- 106 Yamada, A , Miyazaki, T , Lu, LM , Ono, M , Ito, MR , Terada, M , Mori, S , Hata, K , Nozaki, Y , Nakatsuru, S , Nakamura, Y , Onji, M , Nose, M Genetic basis of tissue-specificity of vasculitis in MRL/lpr mice *Arthritis Rheum* 48(5) 1445-1451 2003
- 107 Fujii, H , Nakatani, K , Arita, N , Ito, MR , Terada, M , Miyazaki, T , Yoshida, M , Ono, M , Fujiwara, T , Saiga, K , Ota, T , Ohtani, H , Lockwood, M , Sasaki, T , Nose, M Internalization of antibodies by endothelial cells via fibronectin implicating a novel mechanism in Lupus nephritis *Kidney Int* 64(5) 1662-1670 2003
- 108 Ito, MR , Ono, M , Itoh, J , Nose, M Bone marrow transfer of autoimmune diseases in an MRL strain of mice with a deficit in functional Fas ligand Dissociation of arteritis from glomerulonephritis *Pathol Int* 53(3) 518-524 2003
- 109 Hasegawa, H , Kohno, M , Sasaki, M , Inoue, A , Ito, MR , Terada, M , Hieshima, K , Maruyama, H , Miyazaki, J , Yoshie, O , Nose, M , Fujita, S Antagonist of Monocyte Chemoattractant Protein 1 meliorates the initiation and progression of lupus nephritis and renal vasculitis in MRL/lpr mice *Arthritis Rheum* 48(9) 2555-66 2003
- 110 阪本なおみ、伊藤美津子、山下与企彦、横山雅好、古谷敬三、能勢眞人 偶然発見された膀胱傍神経節腫の一例 愛媛県立病院学会雑誌 38(1) 37-39 2003
- 111 山成俊夫、伊藤美津子、能勢眞人 ベーチェット病様の血管病変を伴った原発性陰嚢内硬化性脂肪肉芽腫の1例 診断病理 20(4) 376-378 2003
- 112 能勢眞人、曲衛敏、宮崎龍彦、伊藤美津子、寺田美穂、岡田和代、小野栄夫、森士朗、菅野祐幸 多因子疾患としての新たな自己免疫性膵炎モデルの確立 日本疾患モデル学会記録 19 7-13 2003

- 113 能勢真人 血管炎研究がめざすあらたな展開(4) 血管炎のゲノミクス 医学のあゆみ 206(2) 140-2 2003
- 114 能勢真人 ポリジーン疾患としての系統的血管炎－モデルマウスから学ふもの－ BIO Clinica 18(13) 1180-1184 2003
- 115 Akiko Ishida-Okawara, T Ito-Ihara, Eri Muso, Takahiko Ono, Kan Saiga, Kyuichi Nemoto, Kazuo Suzuki Neutrophil contribution to the crescentic glomerulonephritis in SCG/Kj mice Nephrology, Dialysis and Transplantation, 2004 in press
- 116 Hoshino, A , Hanaki, K , Suzuki, K and Yamamoto, K , Applications of T-lymphoma labeled with fluorescent quantum dots to cell tracing markers in mouse body, Biochem Biophys Res Comm 314 46-53, 2004
- 117 Ohashi, Y Y , Kameoka, Y , Persad, A S , Kohi, F , Yamagoe, S , Hashimoto, K , and Suzuki, K Novel missense mutation found in Japanese patient with myeloperoxidase deficiency Gene in press
- 118 Ichimori, K , Fukuyama, N , Nakazawa, H , Aratani, Y , Koyama, H , Takizawa, S , Kameoka, Y , Ishida-Okawara, A , Kohi, F , and Suzuki, K Myeloperoxidase has directly-opposed effects on nitration reaction - Study on myeloperoxidase-deficient patient and myeloperoxidase-knockout mice Free Radical Research 37 481-489, 2003
- 119 Murata, K , Inami, M , Kubo, S , Kimura, M, Yamashita, M , Hosokawa, H , Nagao, T , Suzuki, K , Hashimoto, K , Shinkai, H , Koseki, H , Taniguchi, M , Ziegler, S F , H , Nakayama, T CD69-null mice protected from arthritis induced with anti-type-II collagen antibodies Int Immunol 15 987-992, 2003
- 120 Nunoi, H , Kohi, F , Kajiwara, H , Suzuki, K Prevalence of Inherited Myeloperoxidase Deficiency in Japan Microbiol Immunol 47 527-531, 2003
- 121 Sakamoto, M , Hasegawa, A , Sugaya K , Hashimoto, K , Kimura, M , Yamashita, M , Suzuki, K , Nakayama, T Distinct calcium response induced by T-cell antigen receptor stimulation in thymocytes and mature T cells Bioimages 11 1-8, 2003
- 122 Suzuki, K Neutrophil functions of patients with MPO-ANCA-related vasculitis Internal Med 42 552-553, 2003
- 123 Kamei, K , Sano, A, Kikuchi, K , Makimura, K , Nimi, K , Suzuki, K , Uehara, Y , Okabe N , Nishimura, K , Miyaji, M The trend of imported myucoses in Japan J Infect Chemother 9 16-20, 2003
- 124 Mie Ito, Oda, Yamagoe S Suzuki K, Tanokura, M Expression, oxidative refolding and characterization of six-histidine-tagged recombinant human LECT2, a 16 kDa chemotactic protein with three disulfide bonds Protein Expression Purif 27 272-278, 2003
- 125 鈴木和男 血管炎をめぐる世界の

- 動き「医学のあゆみ」206 123-126, 2003
- 126 鈴木和男 血管炎発症機構の解析研究_活性化好中球の関与「医学のあゆみ」206 133-139, 2003
- 127 鈴木和男 ANCA 関連血管炎の発症機序_活性化好中球の関与_リウマチ科 29 228-236, 2003
- 128 大川原明子、鈴木和男、猪原登志子、小野孝彦、武會恵理、雑賀 寛、根本久一 半月体形成性腎炎モデルとしての SCG/K α マウスの好中球機能 *Pharma Medica* 21 157-161, 2003
- 129 Hikami K, Tsuchiya N, Yabe T, Tokunaga K Variations of human killer cell lectin-like receptors common occurrence of *NKG2-C* deletion in the general population *Genes Immun* 4 160-167, 2003
- 130 Siriboonrit U, Tsuchiya N, Sirkong M, Kyogoku C, Bejrachandra S, Suthipinittharm P, Luangtrakool K, Srinak D, Thongpradit R, Fujiwara K, Chandanayingyong D, Tokunaga K Association of Fc γ receptor IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais *Tissue Antigens* 61 374-383, 2003
- 131 Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, Tokunaga K, Hashimoto H Genetic background of Japanese patients with ANCA-associated vasculitis Association of *HLA-DRB1*0901* with microscopic polyangiitis *J Rheumatol* 30 1534-1540, 2003
- 132 Karassa FB, Bijl M, Davies KA, Kallenberg CGM, Khamashta MA, Manger K, Michel M, Piette J-C, Salmon JE, Song YW, Tsuchiya N, Yoo D-H, Ioannidis JPA The role of the Fc γ RIIA polymorphism in the antiphospholipid syndrome An international meta-analysis *Arthritis Rheum* 48,1930-1938, 2003
- 133 Chu ZT, Tsuchiya N, Kyogoku C, Ohashi J, Qian YP, Xu SB, Mao CZ, Chu JY, Tokunaga K Association of Fc γ receptor IIb polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Chinese a common susceptibility gene in the Asian populations *Tissue Antigens* 63,21-27, 2004
- 134 Miyashita R, Tsuchiya N, Hikami K, Kuroki K, Fukazawa T, Bijl M, Kallenberg CGM, Hashimoto H, Yabe T, Tokunaga K Molecular genetic analyses of human *NKG2C (KLRC2)* gene deletion *Int Immunol* 16 163-168, 2004
- 135 Kyogoku C, Tsuchiya N, Wu H, Tsao BP, Tokunaga K Association of Fc γ receptor IIA, but not of IIB and IIIA, polymorphisms with systemic lupus erythematosus A family-based association study in Caucasians *Arthritis Rheum* 50 671-673, 2004
- 136 Hase H, Kanno Y, Kojima M, Hasegawa K, Sakurai D, Kojima H, Tsuchiya N, Tokunaga K, Masawa N, Azuma M, Okumura K, Kobata T BAFF/BLyS can potentiate B-cell selection with the B-cell co-receptor complex *Blood* (in press)
- 137 Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Ohmi S, Fukuda H, Nishioka K, and Kato T Proteomic surveillance of autoimmunity in osteoarthritis Identification of those

phosphate isomerase as an autoantigen
in patients with osteoarthritis *Arthritis
& Rheum* (in press)
138 Nakamura M, Tsutsumi, Sekine T,

Kozuka, Nishioka K, Kato T
Identification of β -tubulin isoform as an
autoantigen in allergic rhinitis *Microbiol.
Immunol.* (in press)

〔Ⅲ〕

分科会報告

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告

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 1 報—

分担研究者 中・小血管炎臨床研究分科会

分科会長	中林公正	杏林大学	第一内科教授
班員	吉田雅治	東京医大八王子医療センター	腎臓内科助教授
	小林茂人	順天堂大学	内科学講師
	吉田俊治	藤田保健衛生大学	内科学教授
	古川福実	和歌山県立医大	皮膚科学教授
	津坂憲政	埼玉医大川越医療センター	内科学講師
	山田秀裕	聖マリアンナ医科大学	内科学助教授
	湯村和子	東京女子医科大学	腎臓内科学助教授
	吉田勝美	聖マリアンナ医科大学	予防医学教授

研究要旨

目的 本邦に於いて MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療方針に関しては、橋本班時代に治療方針案が提示された。しかし、この方針案はまた prospective に検証されていない。そこで、この指針案を基盤として、その妥当性を検討することとした。対象と方法 MPO-ANCA 関連血管炎を対象症例とする。橋本班の治療方針案では、重症例と軽症例に分類し、治療方針に差異を設けていたが、今回は最重症例を設定することとした。その理由は、①ひ慢性肺出血症例、②全身型症例（肺腎以外に腸や脾、脳に臓器障害を有する症例）、③重症例の治療抵抗症例は、最も生命予後か悪いことから最重症例とした。この最重症例には、重症例に用いる治療方針と共に、早期より血漿交換療法を併用して治療することとした。重症例、軽症例の治療方針は、橋本班の指針案に準ずることとした。尚、cyclophosphamide(CY)の投与は、経口でも点滴でも可とした。経口では 3~6 ヶ月間の投与とし、点滴では 3~6 回の投与とした。尚、CY の投与量は年齢や腎機能に応じて 25~50%減量することとした。又、感染予防対策として、Bakter を治療初期より投与することとした。考案と結語 以上の治療方針に従い、班員及び協力施設で、prospective に治療を行い、生命予後、死因の解明、BVAS・VDI score の推移、病理組織像の変化などについて検討し、治療指針の妥当性を検証することとした。

研究目的

本邦に於ける MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療方針は、厚生労働省厚生科学特定疾患「難治性血管炎に関する調査研究」班（主任研究者橋本博史教授）の 2001 年に、治療指針として提示されている¹⁾。しかし、この指針は retrospective な成績に基づいて提示されたものであり、その妥当性については十分検証されていない。そこで、この治療指針案を基盤とした治療方針案の妥当性について、検討することとした。

研究方法

MPO-ANCA 関連血管炎を対象症例とする。橋本班時代の 2001 年の治療指針では、重症例と軽症例に分類して、治療方針に差異を設けていた。今回は全班員の参加する 3 回の検討会を経て、以下の治療方針案を決定した。即ち、最重症例を設定することにした。その理由は、①ひ慢性肺出血症例、②全身型症例（肺腎の障害と共に腸、脾、脳に臓器障害を有する症例）、③重症例の治療抵抗症例は、最も生命予後か悪いとの成績から、最重症例とした²⁾。重症例は、従来と同様に全身型、肺腎型、RPGN 型とし、治療方針は下記の点を除き従来と同様とした。軽症例は、肺限局型、腎限局型、筋・関節型、末梢神経炎型、ENT 型などとし、治療方針は従来と同一とした。最重症例には、重症例に用いる治療方針と共に、早期より血漿交換療法を併用して治療す

ることとした。血漿交換は 3 日間連続で行い、1 回の交換量は、40 ml/kg とした。Cyclophosphamide(CY)の投与は、経口でも点滴でも可とし、経口では CY1~2 mg/kg/日とし、3~6 ヶ月間投与することとした。点滴では 500 mg/m²とし、1 回/月とし、計 3~6 回の投与とした。さらに、腎機能障害時や 75 歳以上の高齢者では、投与量を 75~50%に減量することとした。又、感染予防対策として、ST 合剤の Bakter を 2T/日を週 2 回投与することとした。以上の治療方針に沿い、班員並びに今後協力を依頼する施設に於いて、対象症例に上記の治療を行うこととした。この prospective な治療を施行した症例で、生命予後、感染症の発症率、再発率、BVAS による活動性の評価、VDI による後遺症の評価、血管炎班の重症度分類の変動、進行性腎障害班の組織重症度 score の推移、臨床重症度 (FFS) の変動などの評価を行い、治療指針の妥当性を検証することとした。尚、前述の治療方針に則らない治療法を施行したときは、その理由を記載して戴き、後日の解析時の資料とすることにした。

研究結果

2004 年度から施行する予定であることから、また研究成績は存在しない。

考察

結節性多発動脈炎に対する治療指針は、

1989年の長澤班時代³⁾、2001年の橋本班時代に発表されている。いずれも、retrospectiveな成績に基づいて提示された治療方針であり、EBMには基づいていない。今回は、EBMに基づいた治療方針の確立の為に、prospective randomized control trial(RCT)の施行を、班員全員にて詳細に検討しました。その結果、現在の我が国に於ける医療情勢の厳しさから、RTCの施行は班員諸氏の負担が余りにも重くなり、不可能と判断した。その最大の理由は、保険診療上血管炎の治療薬として認可されていないCYを使用して治療する必要があり、かつ、randomに割付をすることから、たとえ患者様又は家族から同意を得て治療を施行しても、死亡症例が発生した場合に、誰かこの最終責任を取るかにあった。以上の理由により、2001年の橋本班時代の治療指針を基本とし、かつ投与薬剤の投与量にある程度の幅を持たせた治療方針とした。具体的なCYの投与量、投与期間も、前述のごとく決定した。又、腎機能や年齢によりCY量を減量することにした。又、感染症の予防の為に、ST合剤を治療開始時から投与することにした。さらに最重症例を設定して血漿交換療法を治療早期より併用して施行することにした。その理由は、欧州の施設に於いて血漿交換療法により、肺腎症例の生命予後が改善するとの報告や、HDからの離脱率が向上するとの成績による^{4) 5)}。以上の治療方針に沿ってprospectiveに治療を行い、此れ等の治療

方針の妥当性を検証することにした。

結論

2001年の橋本班時代のMPO-ANCA関連血管炎の治療指針を基本とし、①最重症例を設定し血漿交換療法を併用して治療を行うこと、②CYの投与量、投与期間を明らかにしたこと、③年齢や腎機能によりCY量を減量すること、④感染予防の為にST合剤を治療開始時より併用投与すること等を決定した。この治療方針により、対象症例をprospectiveに治療し、その妥当性について検討することとした。

健康危険情報

MPO-ANCA関連血管炎は重篤な疾患であり死亡症例の発症する確立の高い疾患であること、保険診療上認められていない薬剤のCYを投与して治療する必要があることから、患者様及び家族に十分な説明を行い、書面で同意を取ってから、治療を開始することにした。azathioprineを投与する場合も、同様である。

文献

1 難治性血管炎治療指針 ANCA関連血管炎の治療指針 厚生科学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11～13年度総合研究報告書 90～91、2002

2 中林公正 中 小型血管炎の疫学、予後、QOLに関する小委員会報告 厚

生省特定疾患免疫疾患調査研究班 難治性血管炎分科会 平成 10 年度研究報告書 38~48、1999

3 長澤俊彦 結節性多発動脈周囲炎 (PN) の診断基準と治療指針検討小委員会報告 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班 1989 年度報告書 11~12、1990

4 Gallagher H, et al Pulmonary renal syndrome A 4-year, single-center experience Am J Kidney Dis 39 42~47, 2002

5 Pusey C D, et al Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies Kidney Int 40 757~763, 1991

研究発表

1 論文発表

- ① 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
- ② 中林公正 ループス腎炎と免疫抑制療法 Nephrology Frontier 2003, 2 83~90
- ③ 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
- ④ 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
- ⑤ 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ベーチェット病の 1 症例 リウマチ 2003, 43 44~50

⑥ 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」ダイナミックメデシン(下条文武、斉藤 康編)、2003 年、西村書店 P19 101~19 110

⑦ 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 (黒川 清、松澤佑次編)、2003、P2188~2193

⑧ 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

2 学会発表

- ① Nakabayashi K, Fukuoka T, Arimura Y, Yamada A Prognostic implication of clinical subsets in MPO-ANCA associated vasculitis 11th International Vasculitis and ANCA Workshop, Oct 2~5, 2003, Prague, Czech Republic
- ② Nakabayashi K, Fukuoka T, Arimura Y, Yamada A MPO-ANCA associated vasculitis presenting clinical features as polymyalgia rheumatica or polymyositis *ibid*
- ③ Arimura Y, Toki T, Nakabayashi K, Yamada A, Nagasawa T Serial changes

of prognosis and clinical features in MPO-ANCA related glomerulonephritis in Japanese patients ibid

- ④ 中林公正 ANCA 関連血管炎の臨床像の多様性とその検査成績・病理組織像について、第 13 回宮崎臨床免疫研究会、宮崎、2004 1 23
- ⑤ 福岡利仁、関内真紀穂、神谷康司、中林公正、長澤俊彦 腸穿孔を来した末梢動脈炎型悪性関節リウマチの一例 第 8 回血管病理研究会、秋田、2003 10 18
- ⑥ 中林公正 血管炎の臨床一中・小型血管炎と抗好中球細胞抗体一、日本内科学会北陸支部 第 30 回生涯教育講演会、金沢、2003 9 7

最重症型

L:

び慢性肺出血型

重症の治療抵抗症例

抗GBM抗体併存型



軽症例

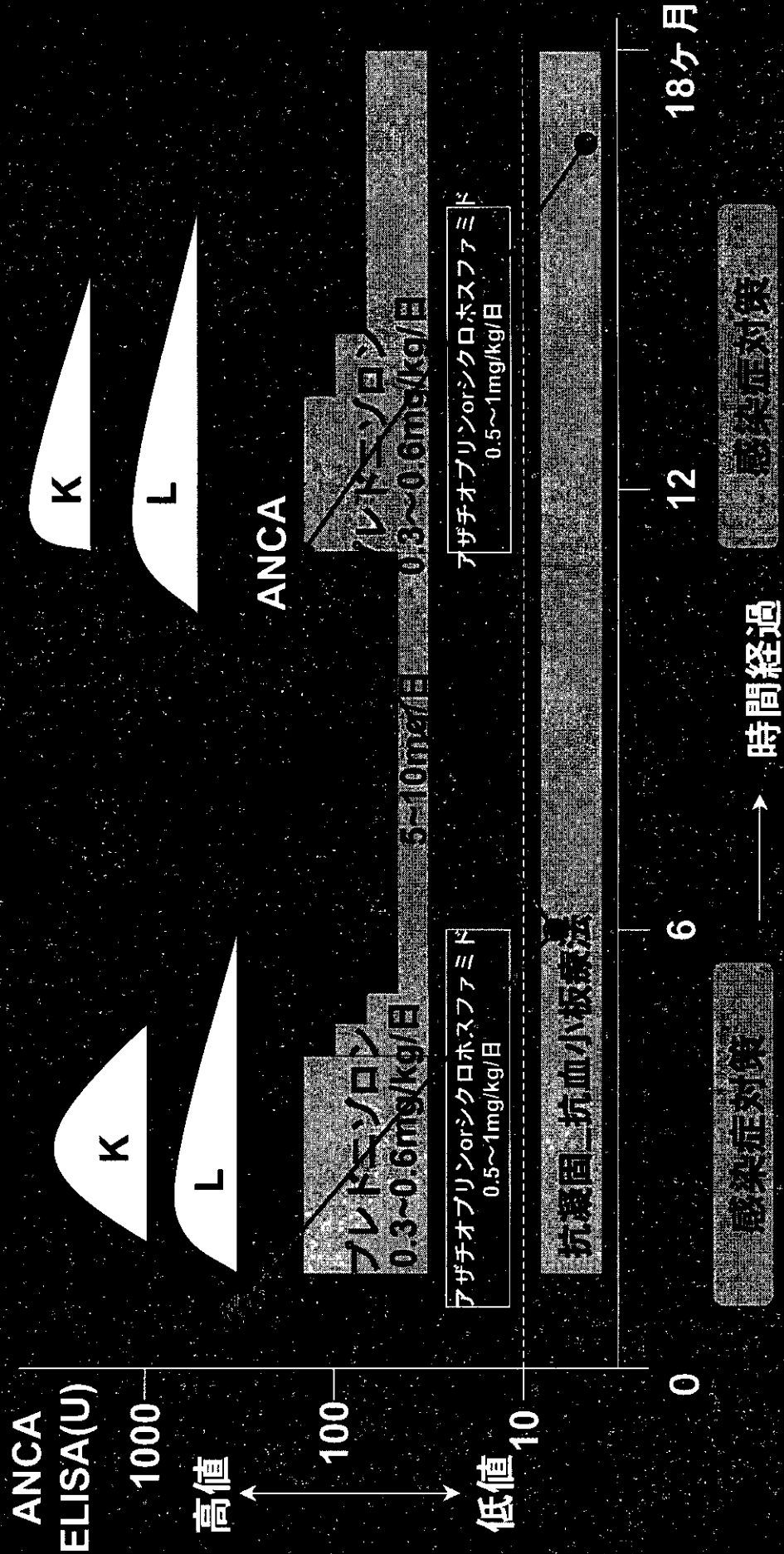
L: 胸膜炎 肺線維症

K: 慢性腎炎 慢性腎不全

腎_肺限局型

(RPGN型、肺出血は除く)

その他型



臨床分科会会長 安田慶秀 北海道大学大学院循環病態学講座循環器外科教授

以下の4項目について、調査研究が進められており15年度目標が達成されている。

1) ハーシャー病を対象とした AMG0001(HGF 遺伝子プラスミド)の一般臨床試験

本研究はハーシャー病重症虚血肢における HGF 遺伝子プラスミドを用いた遺伝子治療の確立を目指すものである。昨年度は①病態の客観的評価の基準を確立するための虚血評価法、②治験実施のための遺伝子治療マニュアルを作成、③治験実施のための各種委員会の立ち上げを行った。現在、班員および共同研究者の所属する全国7施設において治験が進行している。

2) ハーシャー病の長期予後調査

ハーシャー病について、発症時症状、喫煙歴、現症、手術歴、治療内容、併存疾患、合併症等についてアンケート調査を実施した。547例(50施設)から回答があり、分析の結果以下の結論が得られた。即ち①本症治療では禁煙を徹底させた保存的治療により多くの症例で症状改善が得られる、②保存的治療が有効でない症例や高度の虚血肢に対する外科療法は、救肢に有効であった。

3) 炎症性動脈瘤の遠隔成績調査

1985年1月から2002年12月までに「炎症性」腹部大動脈瘤と診断された243

症例について解析した。IAAAは動脈硬化性腹部大動脈瘤の23%を占めた。性別発生頻度、喫煙歴、臨床症状、手術成績、遠隔了後についても解析し、①術後早期合併症発生頻度が高いこと、②手術死亡率(75%)が高いこと、③晩期合併症(術後瘤化、クラフト閉塞など)発生頻度が高いこと、④5年生存率は約28%であることが明らかにされた。

4) FDG-PETを用いた高安動脈炎活動性直接評価法の確立

^{18}F -FDGは急性期動脈炎患者の大動脈とその分枝に直接取り込まれ、PETカメラで撮像することにより炎症部位を直接、特異的に可視化することかできた。本法により血管病変出現以前に本症診断かてきる可能性か示唆されており、今後実用化へ向けてのプロトコール作成と全国レベルでの症例集積か課題である。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
血管病理小委員会 研究報告書

委員長	吉木 敬	北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野	教授
	居石 克夫	九州大学大学院医学研究院病理病態学	教授
	能勢 真人	愛媛大学医学部病理学第二講座	教授
	由谷 親夫	国立循環器センター臨床検査部	部長

研究要旨

本小委員会では、①ゲノミクス／プロテオミクスを用いた血管炎の病因・病態解析、②血管炎アトラスの作製、③モデル動物を用いた血管炎発症機序の解析と新しい治療法確立のための基礎的検討を行ってきた。①については、ANCA 関連血管炎患者の血液サンプルを用いて、既知遺伝子 1,300 に対する cDNA アレイ解析を行った。その結果、治療後軽快した患者群と死亡した患者群の間で明確な発現の違いを示す複数の遺伝子が抽出された。これらをキー遺伝子として治療予後予測の可能な診断チップ等のシステム開発の方向性が示唆された。②については、対象とすべき疾患のリストアップを行い、班員をはじめとする分担執筆者に原稿を依頼した。③については、膠原病好発系 MRL/lpr マウスと嫌発系 C3H/lpr マウスの組換え近交系を用いた遺伝子リコンビネーションとフェノタイプの解析、HTLV-I 遺伝子導入ラットやマウス虚血下肢モデルを用いた分子病態解析、血管再生治療モデルにおける微小血管描出法の検討を行った。

A 研究目的

本小委員会では、①ゲノミクス／プロテオミクスを用いた血管炎の病因 病態解析、②血管炎アトラスの作製、③モデル動物を用いた血管炎発症機序の解析と新しい治療法確立のための基礎的検討を活動目標とし、研究を行ってきた。

B 研究方法

①ゲノミクス／プロテオミクスを用いた血管炎の病因・病態解析

ANCA 関連血管炎患者の血液サンプルを用いて、既知遺伝子 1,300 に対する cDNA アレイ解析を行った。

（倫理面への配慮）

文部科学省・厚生労働省・経済産業省の掲げる遺伝子解析に関する倫理指針に基づき、各々の研究実施機関の倫理委員会の承認を受け、全例インフォームトコンセントを得たうえで検体を採取した。

②血管炎アトラスの作製

対象とすべき疾患のリストアップを行い、班員をはじめとする分担執筆者に原稿を依頼した。

③モデル動物を用いた血管炎発症機序の解析と新しい治療法確立のための基礎的検討

膠原病好発系 MRL/lpr マウスと嫌発系 C3H/lpr マウスの組換え近交系を用いた遺伝子リコンビネーションとフェノタイプの解析、HTLV-I 遺伝子導入ラットやマウス虚血下肢モデルを用いた分子病態解析、血管再生治療モデルにおける微小血管描出法の検討を行った。

（倫理面への配慮）

各研究実施機関の動物実験指針に基づき研究を行った。

C 研究結果

①ゲノミクス／プロテオミクスを用いた血管炎の病因 病態解析

ANCA 関連血管炎患者では、治療後軽快した患者群と死亡した患者群の間で明確な発現の違いを示す複数の遺伝子が抽出された。

②血管炎アトラスの作製

別表のとおり、対象とすべき疾患と分担執筆者を決定した。

③モデル動物を用いた血管炎発症機序の解析と新しい治療法確立のための基礎的検討

作製した組換え近交系 MXH/lpr マウス 11 系統について血清学的、病理学的形質ならびに遺伝子学的形質を検討し、系統間分布表を作成した。

壊死性血管炎を発症する HTLV-I env-pX 遺伝子導入ラント (env-pX ラント) では疾患発症前から CD25⁺CD4⁺ 免疫制御性 T 細胞に機能異常が存在することを明らかにした。同細胞の機能異常は、env-pX 導入遺伝子による Foxp3、GITR、SOCS ファミリー遺伝子の発現低下と関連する可能性が示唆された。

マウス虚血下肢モデルに対する FGF-2 遺伝子治療において、FGF-2 依存性の VEGF-C 発現とその受容体 Flt-4 を介したシグナルの重要性が示唆された。

高出力の X 線源と高感度の撮像系を用いた微小血管撮影装置を用いることにより、血管再生治療モデルにおいて 50 μm の新生血管が描出可能であった。

D 考察

①ゲノミクス/プロテオミクスを用いた血管炎の病因・病態解析

今回抽出された複数の遺伝子をキー遺伝子として治療予後予測の可能な診断チップ等のシステム開発の方向性が示唆された。ヒト全遺伝子を搭載する GeneChip にて ANCA 患者の治療前後の遺伝子発現変化を分析することにより、今回抽出された遺伝子と連動する遺伝子を探索し、さらなる診断用判定遺伝子群の抽出を行う必要がある。また、判定遺伝子群と、治療前後で変化率の高い遺伝子群を搭載した診断チップのプロトタイプ (50 から 100 種類の遺伝子を搭載) を作製し、ANCA 関連血管炎患者の多数について検証を行い、有効性を確認してゆく必要がある。

②血管炎アトラスの作製

提出された原稿をもとに、引き続きアトラス編集作業を行ってゆく。

③モデル動物を用いた血管炎発症機序の解析と新しい治療法確立のための基礎的検討

組換え近交系マウス MXH/lpr の病態形質と系統間分布表とを比較することにより、各種膠原病病態、

特に血管炎病態を反映するマーカーの検索、外部環境要因の影響の評価や疾患感受性遺伝子座の検索が可能となる。

env-pX ラントに認める CD25⁺CD4⁺ T 細胞の機能異常が、壊死性血管炎の発症、病態形成にどの程度関与しているかを明らかにする必要がある。また、免疫制御性 T 細胞の異常以外の血管炎発症要因についてもさらに検討を行ってゆく必要がある。

虚血肢に対する FGF-2 遺伝子治療の有効性が示唆された。また、FGF-2 遺伝子治療や自己骨髄細胞移植治療など血管再生治療を行う際の新生血管評価法として、微小血管造影装置の有効性が示された。

E 結論

3 項目の活動目標はそれぞれ達成されつつある。次年度も引き続き本小委員会活動を継続することにより、目標達成が可能であると考えられる。

F 健康危険情報

該当なし。

執筆担当者一覧

【原発性血管炎症候群】	執筆担当者	
	病理項目	臨床項目
側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）	居石克夫	吉田俊治
高安動脈炎（大動脈炎症候群）	由谷親夫	小林靖
結節性多発動脈炎（結節性動脈周囲炎）	吉木敬	中林公正
川崎病	高橋啓 直江史郎	村野浩太郎（聖マリ小児科）
ウエゲナー肉芽腫症	吉木敬	吉田雅治
アレルギー性肉芽腫性血管炎	吉木敬	小林茂人
顕微鏡的多発血管炎	佐藤英俊	山田秀裕
シェーンライン ヘノホ紫斑病	吉木敬	古川福実
本態性クリオグロブリン血症	佐藤英俊	永淵裕子
皮膚白血球破砕性血管炎	古川福実	古川福実

【血管炎類縁疾患】	執筆担当者	
	病理項目	臨床項目
ピュルガー病（バージャー病）	由谷親夫	安田慶秀
炎性腹部大動脈瘤	居石克夫	重松宏
Goodpasture症候群	佐藤英俊	湯村和子
血栓性血小板減少性紫斑病	吉木敬	吉田智彦
抗リン脂質抗体症候群	能勢真人	津坂憲政
Segmental arterial mediolysis (SAM)	由谷親夫	森下竜一
Fibromuscular dysplasia	由谷親夫	高野昭夫
モヤモヤ病	居石克夫	橋本卓雄（聖マリ脳神経外科）

【続発性血管炎症候群】	執筆担当者	
	病理項目	臨床項目
ベーチェト病の血管病変	由谷親夫	尾崎承一
全身性エリテマトーデスの血管病変	能勢真人	尾崎承一
関節リウマチの血管病変	澤井高志	尾崎承一
全身性硬化症（強皮症）の血管病変	澤井高志	尾崎承一
混合性結合組織病の血管病変	澤井高志	尾崎承一
サルコイドーシスの血管病変	能勢真人	尾崎承一
感染性大動脈炎	由谷親夫	太田敬
ウイルス関連血管炎	能勢真人	加藤智啓

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分科会報告書

基礎研究分科会

分科会長 鈴木 和男 国立感染症研究所 生物活性物質部 室長

Tel 03-5285-1111 内線 2329 Fax 03-5285-1160 E-mail ksuzuki@nih.go.jp

研究要旨 本基礎研究分科会では、3名の委員（鈴木和男、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]、および土屋尚之[東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野助教授]）からなり、他に2名の研究協力者（高橋啓[東邦大学医学部大橋病院病理助教授]および葛城肅典[大塚製菓・ライフサイエンス]）とともに、基礎研究を重点として研究を推進した。鈴木および高橋は、血管炎モデルの作製と病理評価を担当し、加藤は、抗内皮細胞抗体(AECA)の病因論的役割について解析した。また、土屋は、HLA領域における一義的な疾患感受性遺伝子として HLA-DQB1 および HLA-B 遺伝子を検討した。

A 研究目的

血管炎の発症要因として考えられている自己抗体は、その標的が好中球にあることから、好中球自己抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibodies ANCA）は、病態マーカーとして臨床検査として現在広く利用されている。自己抗体 MPO-ANCA 抗体がどのように標的の好中球と作用し、活性化するかについても多くの知見が得られてきており、その関与が難治性血管炎のキーになっていることかわかってきている。臨床のデータに加えて、モデルマウスにおいても明らかにされてきている。

分科会長らは、血管炎や腎炎での MPO-ANCA の役割を明らかにするために、血管炎モデルマウスを開発し、MPO-ANCA に関連した発症機構を解析してきた。RPGN の病態を示す良いモデルである SCG/K_j マウスは、活性化好中球が、腎炎の発症に関

与することを報告した (Okawara et al, NDT 2004, in press)。また、*Candida* 成分 (CADS/CAWS) 誘導の冠状動脈炎は、好中球の異常と活性化状態を示し、好中球の末梢血や脾臓等への異常増加や分化異常、Gr-1⁺細胞の脾臓での増大と腎臓への浸潤が認められる。特に、CADS/CAWS 誘導による血管炎ではマウスの系統によりその誘導度合いに大きな差があり、それと連動するサイトカインに IRF- γ , TNF- α , IL-6, IL-10 が示唆されており、これらのサイトカインと好中球活性化・異常化、MPO-ANCA 産生、血管炎の誘導のリンクが見えてくる。

そこで、本分科会では、これらのモデルマウスの利用とともに、新たな抗体の探索や遺伝子の関わりについて検討することを目的とした。

まず、活性化した T 細胞の細胞表面に出

現する CD69 分子は早期活性化マーカーとして広く用いられて、関節炎誘発機序に関与していることなど生体の炎症性病態に重要な役割をしていることか次第に明らかとなってきた。そこで、本年度は、活性化した T 細胞の早期活性化マーカーとして知られている CD69 分子が血小板に恒常的に発現していることに着目し、活性酸素誘導性の血小板血栓形成を指標として、血小板機能における CD69 分子の役割を in-vivo imaging により検討し、血管傷害初期の CD69 分子と好中球の関与について検討した。

一方、加藤は、血管炎における抗内皮細胞抗体(AECA)の病因論的役割を明らかにする目的で、その対応抗原同定を行い、個別抗原に対する自己抗体の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。さらに土屋は、これまでに、顕微鏡的多発血管炎 50 症例の解析により、*HLA-DRB1*0901* の有意な関連を報告した(*J Rheumatol* 2003)。本年度は、HLA 領域における一義的な疾患感受性遺伝子を検討する目的で、同じ検体群において、*HLA-DQB1* および *HLA-B* 遺伝子の検討を施行した。また、転写制御因子 Id 強制発現のみで、ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞(HUVEC)活性化が誘導されることを昨年度報告したことから、本年度は、Id が血管新生を誘導するか否か、および、RNAi による Id の抑制が HUVEC 活性化、血管新生を抑制しうるか否かを検討することにした。

B 研究方法

各委員の分担研究報告を参照。

C 研究結果

1) 鈴木および高橋は、モデルマウスの性状を解析し、活性化好中球の関与を認めた。また、CD69-KO マウス と wild type マウスとの間で血小板血栓によって血流が停止するまでの時間を比較したところ、wild type では約 5 分で血流が停止したか、CD69-KO では形成された血小板凝集が血流によって流されやすく、血流停止まで約 10 分と有意により長い時間を要した。また、in vivo イメージングの解析により、血流速度の低下、血流停止、血液の逆流が観察され、腎表面血流の停止や血管内皮への白血球の接着も見られた。

2) 加藤は、チオレトキニン 2 に対する自己抗体は健常者ではほとんど検出されず、各種自己免疫疾患において、血管炎の存在と相関して検出されることか明らかとなった。また、血管炎の治療により、その抗体価は速やかに減少し、疾患活動性のモニタリングにも有効である可能性が考えられた。

3) 土屋は、*HLA-DQB1*0303* の有意な関連 ($P=0.02$, オッズ比 2.31, 95%信頼区間 1.13-4.72) が検出された。*DQB1*0303* は *DRB1*0901* とほぼ完全な連鎖不平衡にあり、いずれが一義的かの決定は困難であった。一方、*HLA-B* には、有意な関連が検出されなかった。この結果、HLA 領域の MPA 関連遺伝子は、*DRB1*0901*, *DQB1*0303* のいずれか、あるいはこれらと連鎖不平衡にある遺伝子であることか強く示唆された。HUVEC における Id の強制発現は、HUVEC