

200400803A

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16年度総括・分担研究報告書

平成17年（2005年）3月

主任研究者

尾崎 承 一



8. MPO-ANCA 関連血管炎に合併する肺病変の臨床病理学的意義に関する研究	101
--	-----

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)

#### 【大型血管炎の臨床研究分科会】

##### 分科会報告

大型血管炎の診断および治療に関する研究	103
---------------------	-----

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)

##### 分担研究報告

1. 潰瘍を有する Buerger 病症例の検討—全国アンケート調査結果から—	106
---	-----

重松 宏 (東京大学医学部附属病院手術部)

2. 重症難治性慢性虚血肢・心に対する血管再生治療 —自己骨髄幹細胞移植及び DDS 徐放化蛋白質による総合的治療戦略—	110
---	-----

高野 照夫 (日本医科大学内科学第1)

3. 難治性血管炎に関する調査研究：大型血管炎の臨床研究	113
------------------------------	-----

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)

4. 高安動脈炎に対する外科治療成績に関する研究	117
--------------------------	-----

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)

5. 18F-FDG PET を用いた高安動脈炎炎症評価に関する研究	123
------------------------------------	-----

小林 靖 (東京医科歯科大学循環制御内科学)

#### 【血管病理研究分科会】

##### 分科会報告

病理分科会 報告書	124
-----------	-----

吉木 敬 (株式会社ジェネティックラボ)

##### 分担研究報告

1. 「機能的」血管・リンパ管新生過程における各種血管新生因子発現誘導 およびその血小板由来増殖因子 (PDGF) を介した発現制御に関する研究	126
---	-----

居石 克夫 (九州大学大学院医学研究院病理病態学)

2. 環境要因による膠原病病態誘導・促進効果の解析に関する研究	1 2 7
能勢 真人 (愛媛大学医学部病因・病態学講座)	
3. Buerger 病に対する低侵襲血管再生治療に関する研究	1 3 0
由谷 親夫 (岡山理科大学理学部臨床生命科学科)	
4. 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	1 3 1
吉木 敬 (北海道大学名誉教授)	

#### 【基礎研究分科会】

##### 分科会報告

基礎研究分科会研究報告	1 3 4
鈴木 和男 (国立感染症研究所生物活性物質部第三室)	

##### 分担研究報告

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	1 3 9
加藤 智啓 (聖マリアンナ医科大学難病治療センター)	
2. 血管炎発症機構に関与する CD69 分子	1 4 4
鈴木 和男 (国立感染症研究所生物活性物質部第三室)	
3. 顕微鏡的多発血管炎における HLA 領域遺伝子と KIR 遺伝子群の関連解析	1 5 1
土屋 尚之 (東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野)	

IV. 平成 16 年度研究成果に関する刊行物一覧	1 5 9
---------------------------	-------

V. 平成 16 年度第一回班会議プログラム	1 8 1
------------------------	-------

VI. 平成 16 年度第二回班会議プログラム・抄録	1 8 3
----------------------------	-------

VII. 前向き臨床試験プロトコール	2 1 7
--------------------	-------

# 〔 I 〕

平成 1 6 年度構成員名簿

平成16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	所属等	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、順天堂越谷病院内科	助教授
	重松 宏	東京大学医学部附属病院手術部	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 照夫	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国際保健学専攻人類遺伝学	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 眞人	愛媛大学医学部病因・病態学講座	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	寄附講座教授
	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	岡山理科大学理学部臨床生命科学科	教授
	湯村 和子	東京女子医科大学第4内科	助教授
	吉木 敬	株式会社ジェネティックラボ	技術顧問
	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内科	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	浅原 孝之	東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学	教授
	天谷 雅行	慶應義塾大学医学部皮膚科学	講師
	石津 明洋	北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野	講師
	稲葉 裕	順天堂大学医学部衛生学	教授
	臼井 崇	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学	助手
	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
	尾川 直樹	株式会社ジェネティックラボ創薬開発部	部長
	兼岡 秀俊	福岡大学病院腎臓内科	助教授
	熊谷 俊一	神戸大学大学院医学系研究科臨床病態・免疫学	教授
	小池 隆夫	北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座・第二内科	教授
	小林 靖	イェール大学医学部免疫生物学部門	研究員
	近藤 啓文	北里大学医学部膠原病・感染内科学	教授
	笹嶋 唯博	旭川医科大学第一外科	教授
	鈴木 康夫	東海大学医学部内科学系リウマチ内科学	助教授
	住田 孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学	教授
	高橋 啓	東邦大学医学部附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
	八田 和大	天理よろづ相談所病院総合内科	副部長
	原 まさ子	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	教授
	広畑 俊成	帝京大学医学部内科学	助教授
	福原 俊一	京都大学大学院医学研究科医療疫学	教授
	武曾 恵理	北野病院腎臓内科	部長
	吉田 勝美	聖マリアンナ医科大学予防医学	教授
	永渕 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	講師

(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研究

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

研究要旨

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、基礎研究と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、最終年度にあたる平成 16 年度に以下の成果を得た。

本邦に多い MPO-ANCA 関連血管炎に対して、重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート研究を計画し、厚生労働省の他の 2 班と共同で行なうことに合意が得られ共通のプロトコルが確定した。大型血管炎では、Buerger 病を対象とした本邦発信の遺伝子治療（HGF 遺伝子プラスミド治療）のオープンラベル試験が終了し安全性の確認をした。これを受けて二重盲検比較試験が開始され、継続中である。難治性の大型血管炎への再生医療の応用も検討され、自己骨髄細胞移植による血管再生療法の臨床上の有用性が認められた。

前向き臨床試験の副次的解析として、試験期間に採取された患者試料を用いて予後予測因子の解析が予備的に行なわれた。ANCA 関連血管炎において、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が、この 2 群間で初回治療の前後での末梢血遺伝子発現において相反する変動を示す一群の遺伝子が見い出された。また、血管炎患者血清の認識する抗血管内皮細胞抗体の新規の対応抗原が質量分析の手法で網羅的に解析され、その一つとして peroxiredoxin 2 が同定された。

3 年間の目標としてきた「血管炎病理アトラス」を完成させた。記載疾患は臨床的に重要な主要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た。

血管炎モデル動物として、リコンビナントインブレットドマウス MXH/lpr、HTLV-I env-pX 遺伝子導入ラット、カンジダ成分 CAWS 誘導冠状動脈炎モデルマウスが解析された。MXH/lpr においては血管炎好発系 4 系統と嫌発系 7 系統が樹立され、ゲノムワイド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て血管炎感受性遺伝子が複数の染色体上にマッピングされた。また、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。



## 分担研究者

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
重松 宏	東京大学付属病院手術部部長
高野照夫	日本医科大学第1内科教授
森下竜一	大阪大学大学院医学研究科 臨床遺伝子治療学寄附講座教授
吉木 敬	株式会社ジェネティックラボ 技術顧問
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 病因・病態学講座教授
由谷親夫	岡山理科大学理学部 臨床生命科学科教授
中林公正	杏林大学医学部第一内科学教授
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
津坂憲政	埼玉医科大学総合医療センター 第2内科講師
古川福実	和歌山県立医科大学皮膚科学 教授
湯村和子	東京女子医科大学第4内科 助教授
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 腎臓内科助教授
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
鈴木和男	国立感染症研究所 生物活性物質部第三室室長
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
土屋尚之	東京大学大学院医学系研究科 国際保健学専攻人類遺伝学 助教授

### A. 研究目的

本研究では、厚生労働科学研究であることに鑑み、難治性血管炎に関する本邦の臨床系・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血管炎の診療と感染症対策に関するマニュアル、血管炎診療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ゲノミクス/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測因子の同定、血管炎関連分子の網羅的解析を行なうとともに、血管炎のモデル動物を樹立して血管炎の原因遺伝子や発症機構を解析する。

### B. 研究方法

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：中林、吉田雅治、小林茂人、津坂、湯村、吉田俊治、山田および皮膚科医：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）に分けて、研究の分担と協力体制を構築した。

#### (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、②治療結果の評価基準や副作用のモニタリングシステムの確立、③治療過程での合併症、特に感染症を予防

するためのプロトコールの作成、④関連した厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業研究班と連携して血管炎専門医ネットワークを確立する。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。

(2) 血管炎の治療に伴う感染症の対策（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、多施設共同臨床試験のプロトコールに感染症対策手段として組み込む。

(3) 診断基準の見直しと寛解基準の検討（臨床グループ）：結節性多発動脈炎と顕微鏡的多発血管炎の定義、悪性関節リウマチの定義、アレルギー性肉芽腫性血管炎の特定疾患上の位置付けの見直しを検討する。個々の血管炎につき、寛解の定義をする。

#### (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。Buerger病および炎症性腹部大動脈瘤の長期予後についての疫学調査をする。

(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オープントライアルを施行し、自己覚所見の改善、投与部位での血管増生、副作用などを確認して評価する。その後、二重盲検比較臨床試験を実施する。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) 病理診断の充実化と普及（病理グループ、他）：血管炎診断と治療のための病理アトラスの作製を目的とする。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アトラス作製をすすめる。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

(2) 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（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ゲノミクス/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の発現プロファイルを明らかにする（吉木、その他）。(b)患者血清中の抗血管内皮細胞抗体の認識する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する（加藤、その他）。(c)血管炎の感受性遺伝子の探索を目的として、これ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）。

(3) モデル動物の作製と解析（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）と連携）：分担研究者の解析中のモデル動物における血管炎発症機序を解析する。また、リコンビナントマウスモデルについては、ゲノムワイド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）。

### (倫理面への配慮)

本研究対象患者に対する人権擁護上の配慮に留意し、本研究によって研究対象患者の不利益や危険性が排除されることについて説明した上で同意を求める。このインフォームドコンセントは各分担研究者の所属機関の倫理委員会等で承認を受けた臨床研究に基づくものとする。具体的には、主任研究者が承認を受けたプロトコルを各分担研究者の所属機関の倫理委員会にて審査・承認後に臨床研究を行う。

平成 18 年度までの厚生労働省特定疾患難治性血管炎調査研究班の期間中における血管炎患者の情報収集と検体採取に関しては、主任研究者および一部の分担研究者の所属機関の倫理委員会にて既に承認済みのものがある。①聖マリアンナ医科大学臨床試験生命倫理委員会、研究課題：MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床試験、研究責任者：尾崎承一、承認番号：第 820 号、承認期日：平成 16 年 6 月 7 日。②愛媛大学医学部遺伝子解析研究倫理委員会、研究課題：膠原病の疾患感受性遺伝子の解析、研究責任者：能勢真人。また、ゲノム関連の試験では、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成 13 年 3 月三省共通指針案）に適合するかたちでのインフォームドコンセントを得た症例を対象とする。動物実験に関しては、動物法（平成 12 年改正）に適合する各研究機関の動物実験指針に従って実施することとする。

## C. 研究結果

### (A) 中小型血管炎に関する研究

ANCA 関連血管炎、特に本邦に多い MPO-ANCA 関連血管炎について質の高いエビデンスを提供するために、MPO-ANCA 関連血管炎を対象とする前向き臨床試験の基礎的検討を行ない、以下の成果を得た。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、④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。①について、厚生労働省の進行性腎障害研究班・免疫疾患合併症研究班との協議の結果、2004 年 12 月に病型別・疾患重症度別の標準的治療プロトコルの決定に至り、「MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート研究」を共同で行なうことに合意が得られた。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。また、寛解の定義を明確にしてプロトコルに盛り込んだ。③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、ゲノミクス/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た。④に関しては、本研究班のみならず、進行性腎障害班や免疫疾患合併症研究班の分担研究者を中心に診療ネットワークが形成された。

診断基準の見直しに関して、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、本研究班の MRA の診断基準の有用性を明らかにした。また、特定疾患対象疾患について寛解の基準を定義した。

血管炎、特に中小型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ことから、その早期発見に有効な手段を探索した。その一つは抗カンジダ細胞壁  $\beta$  グルカン抗体 (抗 CSBG 抗体) であり、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。また、ANCA 関連血管炎 22 例の retrospective study から、生命予後を改善する方策として、シクロホスファミド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ことを明らかにした。

ANCA 関連血管炎を対象とした他の研究成果として、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 法を用いて解析した結果、治療前に優位に発現される 2 遺伝子が同定された。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 に分類すると、それぞれの特徴的な臨床像と腎組織所見が明らかとなった。また、ANCA 関連血管炎の維持透析例に対する腎移植の結果が詳細に解析された。

#### (B) 大型血管炎に関する研究

難治性 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マニュアルを作成し、昨年度までに 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と考えられる重篤な有害事象を認めなかった。これに基づき、分担研究者および研究協力者の施設において、難治性 Buerger 病を対象とした AMG0001 の有用性を検討する二重盲検比較試験を本年度に開始した。引き続き、継続中である。

再生医療の予備的検討を行なった。難治性 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が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。一方、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が開発された。基礎研究として国産の全く新しい組換えウイルスベクター (センダイウイルスベクター) による FGF-2 遺伝子治療の血流改善効果がマウスで確認され、この機能的血管新生における VEGF-C ならびに PDGF-B の役割が解析された。

<sup>18</sup>F-FDG-PET を用いて高安動脈炎の診断と活動性評価が試みられ、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が明らかとなった。また、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結果が分析された。

#### (C) 血管炎(全般)に関する研究

##### (1) 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「血管炎病理アトラス」を作成した。記載疾患は臨床的に重要な主要血管炎をほぼ網羅し、原発性血管炎 10 疾患、続発性血管炎 8 疾患、血管炎類縁疾患 8 疾患の計 26 疾患であり、実地臨床の場に有用な画像・病情報を提供できるように構成された。

##### (2) 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

血管病理分科会と基礎研究分科会を中心としてゲノミクス/プロテオミクスを用いた血管炎の病因・病態解析がなされ、特に 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が行なわれた。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が、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。死亡群で発現増加、軽快群で発現低下した遺伝子は *IFIT4*、*CD97*、*TNFAIP6*、*HLA-G2.2* の 4 遺伝子、逆に、死亡群で発現低下、軽快群で発現増強した遺伝子は *FBX07*、*NET-4* の 2 遺伝子であった。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予定である。

2つ目の成果として、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が行なわれた。血管内皮細胞株 HUVEC のライセートを用いた二次元 Western blotting により、新規な AECA 対応抗原の候補が 51 個推定された。これらの候補蛋白質に対して質量分析法による蛋白同定が試みられ、AECA 対応抗原の一つとして peroxiredoxin 2 (PRX2) という酸化還元酵素が同定された。抗 PRX2 抗体陽性患者群では D-dimer および TAT の有意な増加が見られ、血液凝固亢進や内皮細胞傷害と本自己抗体との関連が示唆された。

### (3) 血管炎モデル動物の解析

本研究班に独自の 3 つの血管炎モデルに関して研究成果が得られた。まず、壊死性血管炎のモデル動物である HTLV-I env-pX 遺伝子導入ラットの血管炎発症機構が詳細に検討された。この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が明らかとなり、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。

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ブレット (RI) 系マウス (MXH/lpr) が 11 系統樹立された。そのうち、MXH-06、MXH-10、MXH-36、MXH-41 の 4 系統が血管炎好発系、他の 7 系統が血管炎嫌発系であった。ゲノムワイド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複数の染色体上にマッピングされた。

カンジダ成分 (CAWS) により誘導される冠状動脈炎モデルマウスが解析された。CAWS 免疫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。冠状動脈炎誘発マウスにおいて血管炎発症の初期像が詳細に解析された。

### D. 考察

3年目の研究班としての成果は、前向き臨床研究の準備と遂行、ゲノミクス・プロテオミクス・免疫学的手法を用いた血管炎発症機序の解明、難治性血管炎の治療に向けた再生医療の予備的検討に大別される。

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が、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 年以来、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遂行し質の高いエビデンスを確立するためには、次の 5 項目の達成が重要である。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 (MPO-ANCA 関連血管炎) および大型血管炎 (Buerger 病) の各々につき、これらを段階的に達成することができた。

MPO-ANCA 関連血管炎は本邦に多く、特に高齢の腎限局型病型の患者が多いが、

全身型の重症病型も混在する。従って、病型別および重症度別の治療法を確立するために、厚生労働省の進行性腎障害班および免疫疾患合併症研究班との合同会議で標準的治療法が決定され、「MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート研究」を共同で行なうことに合意が得られたことは非常に意義深い。今後、この3班の分担研究者の施設において、single arm の前向き臨床試験が行なわれ、その結果、本邦初のエビデンスが得られることが期待される。その暁に、これを対照として、難治例に対する試験的治療法の有用性の検討が初めて可能となる。

大型血管炎では、既に、Buerger 病を対象とした HGF 遺伝子プラスミド治療の有用性を検討するランダム化比較試験が開始された。HGF は本邦から発信された遺伝子であり、そのプラスミドによる治療の成果が注目される。

前向き臨床試験のもう一つの意義は、試験期間中に採取された患者試料を用いて、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、ゲノミクス/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予備的に行なわれた。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ルが盛り込まれている。本年度には2つの成果が上がっており、これらが今後の前向き臨床試験で引き続き検定されることになっている。

基礎研究でも画期的な成果が得られた。特に、リコンビナントインブレッドマウス MXH/lpr は血管炎の病因・病態解析に多大な貢献が期待される、研究班独自の血管炎モデルである。既に、系統間分布表が作製され血管炎感受性遺伝子が複数の染色体上にマッピングされたことから、今後の原因

遺伝子の同定が期待されるものである。これらの遺伝子の同定と並行して、MXH/lpr 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も予定されている。

難治性血管炎に対する再生医療の臨床研究も行なわれ、重症 Buerger 病に対する自己骨髄細胞移植による血管再生療法、自己骨髄幹細胞移植と DDS 徐放化蛋白質投与の併用療法などの新しい治療戦略が予備的に検討された。かかる再生医療の応用は端緒についたところであり、将来の研究班では、この分野の基礎ならびに臨床の第一人者を分担研究者に包含することが肝要である。

## E. 結論

難治性血管炎の診断・治療に関する質の高い EBM を確立し、かつ、難治性血管炎の病因を解明するために、基礎研究と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、3年間の研究期間の最終年度として、いくつかの成果を得た。

本邦に多い MPO-ANCA 関連血管炎に対して、重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート研究が、厚生労働省の他の2班と共同で行なうことに合意が得られ、今後、本邦独自のエビデンスが期待される。大型血管炎では、Buerger 病を対象とした本邦発信の遺伝子治療 (HGF 遺伝子プラスミド治療) の二重盲検比較試験が開始され継続中である。難治性の大型血管炎への再生医療の応用も本研究班でその有用性が検討された。

前向き臨床試験の副次的解析として、試験期間に採取された患者試料を用いて予後予測因子の解析が予備的に行なわれた。血管炎患者血清の認識する抗血管内皮細胞抗体の新規の対応抗原も、質量分析の手法で同定された。これらの点は各々の臨床分科会と基礎研究分科会との共同研究として展開され、ゲノミクス/プロテオミクスの手法による血管炎関連遺伝子や関連分子の網羅的探索の成果である。

3年間の目標としてきた「血管炎診療病理アトラス」を完成させた。記載疾患は臨床的に重要な主要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た。

血管炎モデル動物として、リコンビナントインブレッドマウス MXH/lpr、HTLV-I env-pX 遺伝子導入ラット、カンジダ成分 CAWS 誘導冠状動脈炎モデルマウスが樹立・解析された。これらの解析を通して、血管炎原因遺伝子の同定や血管炎発症機序のさらなる解明が期待される。

#### F. 健康危険情報

難治性 Buerger 病をはじめとする重症難治性虚血肢に対する自己骨髄幹細胞移植 (高野分担研究者) において、実施した 25 例中 2 例において、筋注部位の局所的炎症 (発赤、腫脹、軽度熱感) が出現したが、7 日以内にすべて消失した。

#### G. 研究発表

##### 1. 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. Kumagai S., Kumada F., Kita T., Morinobu A., Ozaki S., Ishida H., Sano H., Matsubara T and Okumura K.: *N-Acetyltransferase 2* genotype-related efficacy of sulfasalazine In patients with rheumatoid arthritis. *Pharmaceutical Research* 21(2):324-329,2004.
3. Ito I., Mitsuoka N., Sobajima J., Uesugi H., Ozaki S., Ohya K. and Yoshida M.: Conformational Difference in HMGB1 Proteins of Human Neutrophils and Lymphocytes Revealed by Epitope Mapping of a Monoclonal Antibody. *J. Biochem.* 136:155-162,2004.
4. Watanabe T., Kubota S., Nagaya M., Ozaki S., Nagafuchi H., Akashi K., Taira Y., Tukikawa S., Oowada S. and Nakano S.: The role of HMGB-1 on the development of necrosis during hepatic ischemia and hepatic ischemia/reperfusion unjury in mice. *J. Surg. Res.* 124:59-66, 2005
5. Akaogi J., Akasaka N., Yamada H., Hama N., Satoh M., Nichols C. and Ozaki S.: Intravenous cyclophosphamide therapy in a case with refractory thrombotic microangiopathic hemolytic anemia and SLE. *Clin. Rheumatol.* (in press)
6. Ito G., Ozaki S., Nakagawa M. and Suzuki Y.: Vascular endothelial growth factor plays a key role in osteoclastic bone destruction by cultured rheumatoid synovium. *臨床リウマチ* 16 : 11-19,2004.
7. 岡寛、中野弘雅、木俣敬仁、松田隆秀、尾崎承一：シェーグレン症候群の口腔乾燥症状に対するレバミピドの有用性。 *Progress In Medicine.*24(10):2591-2596,2004.10.
8. 岡寛、木俣敬仁、中野弘雅、清水篤、山本直弘、尾崎承一：関節リウマチの膝関節滑膜炎に対する高分子ヒアルロン酸ナトリウム (スベニール-) の効果。 *Journal of Joint Surgery.*23(12)118-124,2004.12.
9. 吉田智彦、尾崎承一：アレルギー疾患、食物アレルギー、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、HIV 感染症・後天性免疫不全症候群 (AIDS) 「臨床医科学入門」 光生館 (東京) P300-307,2004.4
10. 山前正臣、尾崎承一：その他の症状。「インフォームドコンセントのため」の図説シリーズ 膠原病 1.全身性エリテマトーデス」 (竹原和彦、近藤啓文編) 医薬ジャーナル社 (東京)。 P44-49,2004
11. 永渕裕子、尾崎承一：血管炎症候群。 *内科診療 Q&A* 39:110-113, 2004
12. 尾崎承一:Behcet 病。「内科学」(小

- 侯政男・金澤一郎・北原光夫. 山口徹、総編集)、医学書院(東京)、(印刷中)
13. 尾崎承一: 血管炎の分子メカニズム. *Molecular Medicine* 41(2):191-198,2004.
  14. 岡寛、尾崎承一: 血管炎症候群。診断と治療 92(2):289-293,2004.
  15. 尾崎承一: 血管炎症候群。診断のポイントとベストの治療ガイドライン 内科 93 (2) 265-271,2004.
  16. 木村健二郎、尾崎承一、槇野博史、田口尚、吉田雅治: 腎疾患における血管炎の意義を理解する。 *Nephrology Frontier* 3(1):10-22,2004
  17. 尾崎承一、住田孝之、山本一彦: 関節リウマチの現状と将来展望。現代医療 36 (3) : 610-629,2004.
  18. 尾崎承一: Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. 分子リウマチ 1 (2) :153,2004.
  19. 尾崎承一: 血管炎症候群。内科疾患診療マニュアル (In press)
  20. 尾崎承一: 寒くなると指先が白くなりしびれる。クリニック Q&A. 2004.10.
  21. 尾崎承一: スペシャリストに聞く血管炎の話。「デルマ倶楽部」2004.
  22. 木俣敬仁、岡寛、山本直弘、尾崎承一: 発熱・紅斑の再燃症状にミゾリビン(ブレディニン)が有効であったSLEの2例。臨床リウマチ 16(2) : 167-172,2004.6
  23. Kimura Y, Matsuzawa S, Arimura Y, Soejima A, Nakabayashi K, Yamada A: azurocidin-specific ANCA related idiopathic necrotizing crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 7~10.
  24. Kuroda T, Yoshida Y, Kamiie J, Kovalenko P, Nameta M, Fujinaka H, Yaoita E, Endo T, Ishizuka S, Nakabayashi K, Yamada A, Nagasawa T, Yamamoto T : Expression of MMP-9 in mesangial cells and its changes in anti-GBM glomerulonephritis in WKY rats. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 206~215.
  25. 長田道夫、槇野博史、秋草文四郎、今井裕一、北村博史、重松秀一、杉崎徹三、城謙輔、田口尚、中野正明、中林公正、横山仁、山口裕: ループス腎炎病理診断の新しい分類—INS/RPS 2003年改訂分類の要点と診断マニュアル—. *日腎誌* 2004 ; 46 : 383~395.
  26. 福岡利仁、中林公正: 特集 ネフローゼ症候群。原因病態別考察: 膠原病、血管炎。 *日本臨床* 2004 ; 62 : 1898~1906.
  27. 吉原 堅、宝亀恵美子、中林公正: 血管炎をきたす疾患の鑑別診断と治療 肉芽腫性血管炎をみる疾患。リウマチ科 2004 ; 31 : 458~467.
  28. 福岡利仁、中林公正: Goodpasture 症候群。腎臓ナビゲーター(浦信行、柏原直樹、能谷裕生、竹内和久編)、メディカルビュー社、東京・大阪、2004.P152~153.
  29. 中林公正、本田恒雄: 結節性多発動脈炎。インフォームドコンセントのための図説シリーズ その他の膠原病(竹原和彦、近藤啓文編)、医薬ジャーナル社、大阪・東京、2004.P68~73.
  30. 福岡利仁、中林公正: 抗リン脂質抗体症候群。臨床と研究 2004 ; 81 : 265~270.
  31. Akimoto T, Kobayashi S, Tamura N, Ohsawa T, Kawano T, Tanaka M, Hashimoto H. Risk factors for recurrent thrombosis: prospective study of a cohort of Japanese systemic lupus erythematosus (SLE). *Angiology* (in press).
  32. Zhong B, Kobayashi S, Ikeda M, Akimoto T, Haruta K, Tamura N, Asakawa J, Tsuda H, Tanaka M, Kawano T, Hashimoto H. Clinical manifestations of patients with rheumatoid arthritis associated with vasculitis and/or extra-articular lesions, ?h malignant rheumatoid



- arthritis?h in Japan. (in preparation).
33. Zhong B, Kobayashi S, Ikeda M, Akimoto T, Haruta K, Tamura N, Asakawa J, Tsuda H, Tanaka M, Kawano T, Hashimoto H. Inhibitory effect of Mizoribine on matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-3 production by production by synovial fibroblasts and THP-1 (Mod Rheumatol, in press).
  34. Kobayashi S, Kida I. Reactive arthritis. Recent advance and clinical manifestations. Internal Medicine (in Press).
  35. 小林茂人、木田一成、薬剤性腎障害 リウマチ科 31 272-277, 2004
  36. 小林茂人、木田一成、大動脈炎をきたす疾患 リウマチ科、31 452-457、2004
  37. 小林茂人 リウマチ医の役割と家庭医・かかりつけ医との連携、クリニカル プラクティス、828-831, 2004
  38. 石塚修悟、小林茂人、炎症マーカー：関節リウマチ、日本臨床、63：306-309、2005
  39. 石塚修悟、小林茂人、IgM-RF. 関節リウマチ、日本臨床、63：318-321、2005
  40. Takeuchi T, Tsuzaka K, Abe T. *Int Rev Immunol* 23: 273, 2004
  41. Tsuzaka K, Setoyama Y, Yoshimoto K, et al. *J Immunol* (in press) 2005
  42. 津坂憲政、竹内勤。内科 93: 972, 2004
  43. 津坂憲政。分子リウマチ 3: 183, 2004
  44. 津坂憲政。最新医学 59: 2165, 2004
  45. 津坂憲政。臨床免疫 42: 427, 2004.
  46. Uede K, Yamamoto Y, Furukawa F. Brooke-Spiegler syndrome associated with cylindroma, trichoepithelioma, spiradenoma and syringoma. *J Dermatol* 31: 32-8, 2004.
  47. Ikeda T, Uede K, Hashizume H, Furukawa F. The vitamin A derivative etretinate improves skin sclerosis due to systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 34: 62-66, 2004
  48. Yoshimasu T, Seo N, Hiroi A, Nishide T, Ohtani T, Uede K, Furukawa F: Susceptibility of TCR $\alpha$  chain knockout mice to ultraviolet B light and fluorouracil: a novel model for drug-induced cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 136:245-254, 2004
  49. Furue M, Terao H, Moroi Y, Koga T, Kubota Y, Nakayama J, Furukawa F, Tanaka Y, Katayama I, Kinukawa N, Nose Y, Urabe K: Dosage and adverse effects of topical tacrolimus and steroids in daily management of atopic dermatitis. *J Dermatol* 31: 277-283, 2004
  50. Minami Y, Uede K, Sagawa K, Kimura A, Tsuji T, Furukawa F: Immunohistochemical staining of cutaneous tumors with G-81, a monoclonal antibody to dermcidin. *Br J Dermatol* 151:165-169, 2004
  51. Ohtani T, Okamoto K, Kaminaka K, Kishi T, Sakurane M, Yamamoto Y, Uede K, Kubo K, Kuroyanagi Y, Furukawa F: Digital gangrene associated with idiopathic hypereosinophilia: treatment with allogeneic cultured dermal substitute (CDS). *Eur J Dermatol* 14: 168-171, 2004
  52. Yamamoto Y, Yonei N, Kaminaka C, Kishioka A, Uede K, Furukawa F : Effects of phenol peeling on dermal endothelial cells. *J Dermatol Sci* 35: 158-161, 2004
  53. Ikeda T, Sakurane M, Uede K, Furukawa F: A case of symmetrical leukemia cutis on the eyelids complicated by B-cell chronic lymphocytic lymphoma. *J Dermatol* 31:560-563, 2004
  54. Shiotani A, Sakurane M, Furukawa F: Helicobacter pylori-positive patients with pruritic skin diseases are at increased risk for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 20(Suppl. 1): 80-84, 2004
  55. 古江増隆、古川福実、秀道広、竹原和彦：日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2004改訂版、日本皮膚科学会雑誌 114:135-142, 2004
  56. 米井 希、山本有紀、上出康二、古川

- 福実：好酸球肉芽腫の所見を伴った巨大石灰化上皮腫の一例、皮膚臨床 46:332-333, 2004
57. 古川福実、大谷稔男、西出武司、金原彰子、島影達也、辻岡 馨、廣井彰久、秋岡嘉美：アトピー性皮膚炎患者に対するベシル酸ベポタスチンの有効性、安全性の検討。新薬と臨床53：416-426, 2004
58. 瀧川雅浩、川島 眞、古江増隆、飯塚 一、伊藤雅章、中川秀己、塩原哲夫、島田眞路、竹原和彦、宮地良樹、古川福実、岩月啓氏、橋本公二、片山一朗：AD Forum：世界のオピニオンリーダーを対象としたアトピー性皮膚炎の調査結果。臨床皮膚科 58：312-317, 2004
59. 古川福実、松永佳世子、伊藤正俊、上田説子、菊地克子、戸佐真弓、船坂陽子、宮崎孝夫、久野有紀、山本有紀、岸岡亜紀子、北島康雄、古江増隆（日本皮膚科学会ケミカルピーリングガイドライン2001改訂に関する検討委員会）：日本皮膚科学会ケミカルピーリングガイドライン2004、日本皮膚科学会雑誌 114：953-957, 2004
60. 中川秀己、相場節也、朝比奈昭彦、飯塚 一、五十嵐敦之、梅沢慶紀、江藤隆史、大槻マミ太郎、小沢明、滝川雅浩、中山樹一郎、水谷仁、根本治、古江増隆、古川福実、森田明理、矢口均、両角國男：シクロスポリンMEPCによる乾癬治療のガイドライン2004年度版コンセンサス会議報告、日本皮膚科学会雑誌 114：1093-1105, 2004
61. 西出武司、金原彰子、古川福実：皮膚科治療における患者満足度—アトピー性皮膚炎教育入院を通して、Medico 35: 214-216, 2004
62. 中村智之、島影達也、久徳茂雄、黒岡定浩、南方竜也、神田栄光：MR マイクロスコピーによる皮膚腫瘍の術前評価 特に tumor thickness に関して、臨床皮膚科 58: 404-409, 2004
63. 上中智香子、上出康二、廣井彰久、古川福実、川口雅功：クワシオルコール症候群の1例、臨床皮膚科 58：411-413, 2004
64. 岸岡亜紀子、山本有紀、古川福実：「日本皮膚科学会ケミカルピーリングガイドライン2001」に関するアンケート調査 第2報 岡山県および和歌山県皮膚科医会会員を対象として。日本美容皮膚科学会雑誌 14：59-63, 2004
65. 貴志知生、豊澤聖子、山本有紀：電撃傷、皮膚病診療 26：739-742, 2004
66. 古川福実、吉益 隆：タクロリムス軟膏、SLEに奏効した1例、Visual Dermatology 3: 822-823, 2004
67. 古川福実、櫻根幹久、小出まさよ：タクロリムス軟膏、乾癬に奏効した例、Visual Dermatology3: 818-8219, 2004
68. 大谷稔男 金内日出男 石井崇子 辻岡 馨 古川福実：顔面のアトピー性皮膚炎治療における抗アレルギー薬の有用性 - 顔面の皮疹に対するタクロリムス軟膏の減量維持効果 -、皮膚の科学 3：316-322, 2004
69. 古川福実、岸岡亜紀子、金内日出男：アトピー性皮膚炎の掻痒に対する第二世代抗ヒスタミン薬の効果発現について、新薬と臨床 53：872-877, 2004
70. 米井 希、櫻根幹久、浜 喜和、山本有紀、上出康二、古川福実、高木 正：腹部有茎皮弁にて再建した右第1指の壊疽性膿皮症後癬痕。日本皮膚外科学会雑誌 8: 102-103, 2004
71. 貴志知生、中瀬幸穂、古川福実：spiradenoma?の1例、第4回浜名湖皮膚病理研究会記録集、pp.1, 9, 2004
72. 岸岡亜紀子、西出武司、金原彰子、山本有紀、古川福実、中峯寛和、小野一雄：左前胸部腫瘍の一例、第4回浜名湖皮膚病理研究会記録集、pp.1,10, 2004
73. 古川福実、岸岡亜紀子、金内日出男：アトピー性皮膚炎の掻痒に対する第二世代抗ヒスタミン薬の効果発現について、新薬と臨床 53：1203-1209, 2004
74. 古川福実、上出康二、大谷稔男、山本有紀、貴志知、西出武司、岸岡亜紀子、酒井 亜、池田高治、中村智之、金内日出男、太田 智秋、辻岡 馨、石田勝英、米井 希、金原彰子、廣井彰久、

- 瀬川 陽一、秋岡 嘉美：高齢者皮脂欠乏性湿疹に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性及び安全性の検討、新薬と臨床 53：1203-1209, 2004
74. 大谷稔男、岡本勝行、山本有紀、古川福実：著明な好酸球増多症を伴い、急速に手足の壊疽を生じた1例、アレルギーの臨床 24:976-978, 2004
75. 広井彰久、上出康二、古川福実：メシル酸イマチニブ（グリベック）が原因と考えられたTENの一例、日本皮膚アレルギー学会雑誌 12:87-90
76. 酒井 亜紀、山本 有紀、岸岡 亜紀子、米井 希、古川 福実：ざ瘡のケミカルピーリングによる治療効果と心理的影響について（STAI）日本美容皮膚科学会雑誌 14：2004
77. 米井 希、山本有紀、上中智香子、岸岡亜紀子、酒井亜紀、古川福実：尋常性ざ瘡に対するグリコール酸ケミカルピーリングと抗生剤内服療法、日本美容皮膚科学会雑誌 14：2004
78. Shigeo Shinohara, Junko Kamimura, Fumiki Harano, Hideo Tanaka, Sachiyo Igarashi, Mitsuki Kawamura, Sigekatsu Kawabata, Osamu Takasu, Kohsaburo Wakamatsu, Masahiko Tanaka, Misato Yago, Yasuo Furuta, Noboru Yoshino, Fukumi Furukawa, Makoto Kawashima, Yoshiki Miyachi: Skin-lightening effects based on accelerated epidermal turnover. Abstract book of The 8<sup>th</sup> China-Japan Joint Meeting of Dermatology, 131-132, 2004
79. Kishi T, Toyozawa S, Sakurane M, Furukawa F: A case of metastatic lesion of melanoma reduced by ultrasound-guided ethanol injection therapy, Abstract book of The 8<sup>th</sup> China-Japan Joint Meeting of Dermatology, 111, 2004
80. 片山雅夫、吉田俊治：副腎皮質ステロイド薬。Current Therapy、22:23-27,2004.
81. 吉田秀雄、吉田俊治：シェーグレン症候群に伴う関節病変。シェーグレン症候群への strategy、4:10-12,2004
82. 深谷修作、小松八千代、吉田俊治：膠原病/血管炎に伴う肺高血圧症。Heart View、8:747-746,2004.
83. 加藤賢一、吉田俊治：ステロイド剤の一般療法とパルス療法。臨床と研究、81:743-746,2004.
84. 吉田俊治：MCTDに合併する肺高血圧症。リウマチ科、31:600-605,2004.
85. 鏑木淳一、桑名正隆、吉田俊治、他：SLE・SLE疑診例におけるループスアンチコアグラント測定の臨床的意義。日本医事新報、4208:25-28,2004.
86. 高田裕子、吉田俊治：中毒・アレルギー・炎症性浮腫。日本臨床、63:113-116,2005.
87. 吉田秀雄、吉田俊治：関節リウマチの爪/皮膚病変。日本臨床増刊号1、63:225-228,2005.
88. 加藤浩二、大竹智子、浅野純一郎、西野 譲、吉田俊治：関節リウマチの全人的医療。日本臨床増刊号1、63:641-643,2005.
89. 吉田俊治：肺高血圧症。リウマチ/膠原病診療チェックリスト、三森経世編、文光堂、72-74,2004.
90. The solubilization and biological activities of *Aspergillus* -(1→3)-D-glucan. Ken-ichi Ishibashi, Noriko N. Miura, Yoshiyuki Adachi, Hiroshi Tamura, Shigenori Tanaka, Naohito Ohno, FEMS Immunol. Med. Microb., 42, 155-166 (2004).
91. Role of anti- $\alpha$ -glucan antibody in host defense against fungi. Ken-ichi Ishibashi, Masaharu Yoshida, Iwao Nakabayashi, Hiroyasu Shinohara, Noriko N Miura, Yoshiyuki Adachi, Naohito Ohno, FEMS Immunol. Med. Microb., in press
92. 山田秀裕、尾崎承一：血管炎症候群。GUIDELINE 膠原病・リウマチ。P70-87, 2005
93. 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。P. 67-71, 2004
94. 國原 孝、若狭 哲、松崎賢司、椎谷紀彦、窪田武浩、村下十志文、安田慶秀：高安動脈炎に対する外科治療成績。脈管学 2004;44:363-374.

95. Toshifumu Murashita, Kimihiro Yoshimoto, Hiroshi Sugiki, Keishu Yasuda : Bilateral coronary ostial patch angioplasty with autologous pericardium in Takayasu arteritis: a case requiring replacement of the aortic valve and ascending aorta. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2004;26:866-868.
96. Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K.: Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004 Feb 3;109(4):465-70.
97. Miyauchi Y, Kobayashi Y, Morita N, Iwasaki YK, Hayashi M, Ohmura K, Kato T, Takano T.: Successful radiofrequency catheter ablation of an anteroseptal (superoparaseptal) atrioventricular accessory pathway from the left ventricular outflow tract. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004 May;27(5):668-70
98. Akutsu K, Nejima J, Kiuchi K, Sasaki K, Ochi M, Tanaka K, Takano T.: Effects of the patent false lumen on the long-term outcome of type B acute aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Aug;26(2):359-66.
99. Yamamoto T, Sato N, Tajima H, Takagi H, Morita N, Akutsu K, Fujita N, Yasutake M, Tanaka K, Takano T.: Differences in the clinical course of acute massive and submassive pulmonary embolism. *Circ J*. 2004 Nov;68(11):988-92.
100. 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 <sup>99m</sup>Tc- Tetrofosmin (TF) perfusion scintigraphy *Cell Transplant* 13, 429-437, 2004
101. 宮本正章. 自然免疫を応用した先端医療 自然免疫 innate immunity 研究会 121-132, 2004
102. Morishita R, Aoki M, Hashiya N, Makino H, Yamasaki K, Azuma J, Sawa Y, Matsuda H, Kaneda Y, Ogihara T. Safety evaluation of clinical gene therapy using hepatocyte growth factor to treat peripheral arterial disease. *Hypertension*. 2004 Aug;44(2):203-9. Epub 2004 Jul 06.
103. Koike H, Morishita R, Iguchi S, Aoki M, Matsumoto K, Nakamura T, Yokoyama C, Tanabe T, Ogihara T, Kaneda Y. Enhanced angiogenesis and improvement of neuropathy by cotransfection of human hepatocyte growth factor and prostacyclin synthase gene. *FASEB J*. 2003 Apr;17(6):779-81. Epub 2003 Feb 05.
104. Hashiya N, Jo N, Aoki M, Matsumoto K, Nakamura T, Sato Y, Ogata N, Ogihara T, Kaneda Y, Morishita R. In vivo evidence of angiogenesis induced by transcription factor Ets-1: Ets-1 is located upstream of angiogenesis cascade. *Circulation*. 2004 Jun 22;109(24):3035-41. Epub 2004 Jun 01.
105. Nakagami H, Morishita R, Nishikawa T, Shimizu H, Iguchi S, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Ogihara T. Lack of association between the hepatocyte growth factor receptor, c-met, and the anti-apoptotic action of bag-1 in endothelial cells. *Hypertens Res*. 2004 May;27(5):359-65.
106. Yamasaki K, Aoki M, Makino H, Hashiya N, Shimizu H, Ohishi M, Ogihara T, Morishita R. Effect of nifedipine on endothelial function in normotensive smokers: potential contribution of increase in circulating hepatocyte growth factor. *J Hum Hypertens*. 2004 Oct;18(10):701-5.
107. Matsuki A, Yamamoto S, Nakagami H, Aoki M, Tamai K, Matsumoto K, Nakamura T, Ogihara T, Kaneda Y, Morishita R. No influence of tumor