

- Med. Mycol. 40, 1-7, 2002.
4. Ito, M., Kato, Y., Nagata, K., Oda, Y., Yamagoe, S., Suzuki, K. and Tanokura, M.: Expression, oxidative refolding and characterization of six-histidine-tagged recombinant human LECT2, a 16-kDa chemotactic protein with three disulfide bonds. *Protein Express. Purif.* 27, 272-278, 2003.
- 2003年度
1. Ovejero, C., Cavard, C., Perianin, A., Hakvoort, T., Vermeulen, J., Godard, C., Fabre, M., Chafey, P., Suzuki, K., Romagnolo, B., Yamagoe, S., and Perret, C.: Identification of the leukocyte cell-derived chemotaxin2 (LECT2) as a direct target gene of s-catenin in the liver. *Hepatology* in press.
  2. Ito, M., Nagata, N., Yumoto, F., Yamagoe, S., Suzuki, K., Adachi, K. and Tanokura, M.: <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N resonance assignments of the cytokine LECT2. *Journal of Biomolecular NMR* in press.
  3. Saito, T., Okumura, A., Watanabe, H., Asano, M., Ishida-Okawara, A., Sakagami, J., Sudo, K., Hatano-Yokoe, Y., Abo, T., Iwakura, Y., Suzuki, K., and Yamagoe, S.: Increase of Hepatic NKT Cells in LECT2-Deficient Mice Contributes to Severe Concanavalin A-Induced Hepatitis. *J. Immunol.* 173:579-585, 2004.
  4. Suzuki, S., Honma, K., Matsuyama, T., Suzuki, K., Toriyama, K., Yamamoto, K., Miyazaki, K., Nakamura, M., Yu, K. and Kumatori, A.: Critical roles of Interferon regulatory factor-4 in CD11b<sup>high</sup>CD8<sup>+</sup> dendritic cell development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 101, 8981-8986, 2004.
  5. Ishida-Okawara, A., Ito-Ihara, T., Muso, E., Ono, T., Saiga, Kan., Nemoto, K. and Suzuki, K.: Neutrophil contribution to the crescentic glomerulonephritis in SCG/Kj mice. *Nephrol., Dial. Transplant.* 19, 1708-1715, 2004.
  6. 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* 327, 195-200, 2004.
  7. 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.
  8. Matsuoka, T., Kato, K., Hoshino, N., Matsunaga, T., Saito, N., Suzuki, K., Yamada, M., Shimojo, N., Kono, Y., Arai, T. and Suzuki, K.: Disorganization of Actin Polymerization in Neutrophils of a Patient with Leukocyte Adhesion Dysfunction: A Bioimaging Analysis using a Polarized Microscopic System LC-Pol Scope. *Bioimages* 11, 105-114, 2003.
  9. 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.
10. 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. and Nakayama, T.: CD69-null mice protected from arthritis induced with anti-type-II collagen antibodies. *Int. Immunol.* 15, 987-992, 2003.
  11. Nunoi, H., Kohi, F., Kajiwara, H. and Suzuki, K.: Prevalence of Inherited Myeloperoxidase Deficiency in Japan. *Microbiol Immunol.* 47, 527-531, 2003.
  12. Sakamoto, M., Hasegawa, A., Sugaya K., Hashimoto, K., Kimura, M., Yamashita, M., Suzuki, K. and Nakayama, T.: Distinct calcium response induced by T-cell antigen receptor stimulation in thymocytes and mature T cells. *Bioimages* 11, 1-8, 2003.
  13. Suzuki, K.: Neutrophil functions of patients with MPO-ANCA-related vasculitis *Internal Med.* 42, 552-553, 2003.
  14. Kamei, K., Sano, A., Kikuchi, K., Makimura, K., Niimi, 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.
  15. Mie, Ito., Oda, Y., 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.
- 2004年度
1. T. Oharaseki, Y. Kameoka, F. Kura, A.S. Persad, K. Suzuki, S. Naoe. Susceptibility loci to coronary arteritis in animal model of Kawasaki disease induced with *Candida albicans*-derived substances. *Microbiol.Immunol.* in press.
  2. A. Hoshino, K. Fujioka, T. Oku, S. Nakayama, M. Suga, Y. Yamaguchi, K. Suzuki, K., M. Yasuhara, K. Yamamoto. Quantum dots targeted to the assigned organelle in living cells *Microbiol. Immunol.* 48: 985-994, 2004
  3. N. Nagai-Miura, Y. Shingo, Y. Adachi, A. Ishida-Okawara, T. Oharaseki, K. Takahashi, S. Naoe, K. Suzuki and N. Ohno. Induction of Coronary Arteritis with Administration of CAWS (*Candida albicans* Water-Soluble Fraction) Depending on Mouse Strains. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 26:527-543, 2004.
  4. Y. Kameoka, A. S. Persad and K. Suzuki. Genomic variations in myeloperoxidase gene in the Japanese population. *Jpn. J. Infect. Dis.* 57: S12-13, 2004
  5. Y. Aratani, F. Kura, H. Watanabe, H. Akagawa, Y. Takano, K. Suzuki, M.C. Dinauer, N. Maeda, and H. Koyama. In vivo

- role of myeloperoxidase for the host defense. *Jpn. J. Infect. Dis.* 57: S15, 2004
6. E. Muso, T. Ito-Ihara, T. Ono, E. Imai, K. Yamagata, A. Akamatsu, K. Suzuki. Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 57: S17-18, 2004
  7. Shiohara A, Hoshino A, Hanaki K, Suzuki K, and Yamamoto K. On the cyto-toxicity caused by quantum dots. *Microbiol.Immunol.*48:669-676, 2004.
  8. Ito, M., Nagata, N., Yumoto, F., Yamagoe, S., Suzuki, K., Adachi, K. and Tanokura, M.: <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N resonance assignments of the cytokine LECT2. *Journal of Biomolecular NMR* 29:543-544, 2004.
  9. C. Ovejero, C. Cavard, A. Perianin, T. Hakvoort, J. Vermeulen, C. Godard, M. Fabre, P. Chafey, K. Suzuki, B. Romagnolo, S. Yamagoe, C. Perret. Identification of the leukocyte cell-derived chemotaxin2 (LECT2) as a direct target gene of s-catenin in the liver. *Hepatology* 40:167-176, 2004.
  10. T. Saito, A. Okumura, H. Watanabe, M. Asano, A. Ishida-Okawara, J. Sakagami, K. Sudo, Y. Hatano-Yokoe, T. Abo, Y. Iwakura, K. Suzuki, and S. Yamagoe. Increase of Hepatic NKT Cells in LECT2-Deficient Mice Contributes to Severe Concanavalin A-Induced Hepatitis. *J Immunol.* 173:579-585, 2004.
  11. S. Suzuki, K. Honma, T. Matsuyama, K. Suzuki, K. Toriyama, K. Yamamoto, K. Miyazaki, M. Nakamura, K. Yu, A. Kumatori. Critical roles of Interferon regulatory factor-4 in CD11b<sup>high</sup>CD8<sup>-</sup> dendritic cell development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 101:8981-8986, 2004.
  12. A. Ishida-Okawara, T. Ito-Ihara, E. Muso, T. Ono, K. Saiga, K. Nemoto, K. Suzuki. Neutrophil contribution to the crescentic glomerulonephritis in SCG/Kj mice. *Nephrol., Dial. Transplant.* 19:1708-1715, 2004.
  13. 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* 327: 195-200, 2004.
  14. 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.
- 和文発表
- 2002年度
1. 猪原登志子、渡邊壽規、三宅あかり、小林いけい、野村啓子、草野仁、野垣文昭、陶山勝郎、渡部仁美、小野孝彦、鈴木和男、武曾恵理：経静脈的 \_ グロブリン療法 (IVIg) が効果的であった ANCA 関連急速進行性腎炎の 1 症例. *Pharma Medica (薬学医療)* 20 (6), 118-120, 2002.
- 2003年度
1. 鈴木和男 「自動計数装置が捉えた新た

な発見白血球自動分類装置と好中球ペルオキシダーゼ異常症の検出」

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 大川原明子、鈴木和男、猪原登志子、小野孝彦、武曾恵理、雑賀 寛、根本久一. 半月体形成性腎炎モデルとしての SCG/Kj マウスの好中球機能. Pharma Medica. 21, 157-161, 2003.

2004年度

1. 鈴木和男「パイオイメージングが切り開く新たな診断・治療評価技術」医学のあゆみ 210 巻 171
2. 長尾朋和、鈴木和男「血管炎初期反応のイメージング」医学のあゆみ 210 巻 196-199
3. 長尾朋和、村山 研、越尾 修、大野尚仁、三浦典子、高橋 啓、馬淵綾子、南谷晴之、鈴木和男 腎臓血管傷害のイメージング PharmaMedica22: 185-189, 2004 (医療薬学雑誌)

2. 学会発表  
国際会議

2002年

1. Ishida-Okawara, A., Ito-Ihara, T., Muso, T., Ono, T., Saiga, K., Nemoto, H. and Suzuki,

K.: Role of Activated Neutrophils in Spontaneously Crescentic Glomerulonephritis Forming (SCG/Kj) Mice. 10 th International Vasculitis and ANCA Workshop, April 25-28, 2002, Cleveland, USA.

2. Suzuki, K., Matsuoka, T., Hashimoto, Y., Ishida-Okawara, A., Matsuo, K., Iwasaki, T., Kajiwara, H., Arai, T. and Ozato, K.: Contribution of abnormal differentiation and function of neutrophils to MPO-ANCA production: Analysis of ICSBP-KO mice. 10 th International Vasculitis and ANCA Workshop, April 25-28, 2002, Cleveland, USA.
3. Ito-Ihara, T., Nogaki, F., Ono, T., Suzuki, K. and Muso, E.: Intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment of MPO-ANCA-related microscopic polyangiitis. 10 th International Vasculitis and ANCA Workshop. April 25-28, 2002, Cleveland, USA.
4. Ito-Ihara, T., Nogaki, F., Ono, T., Suzuki, K. and Muso, E.: Intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment on patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-related glomerulonephritis. 26th International Congress of Internal Medicine, May 26-30, 2002, Kyoto, Japan.
5. Ito-Ihara, T., Ishida-Okawara, A., Muso, E., Ono, T., Saiga, K. and Suzuki, K.: Role of Activated Neutrophil in Spontaneously Crescentic Glomerulonephritis Forming (SCG/Kj) Mice. 35th Annual Meeting of

American Society of Nephrology, November 1-4, 2002, Philadelphia, PA, USA.

6. Suzuki, K.: Contribution of activated neutrophils in vasculitis development. Seminar in Department of Medicine, Addenbrooke's Hospital, November 27, 2002, Cambridge, UK.
  7. Kazuo, Suzuki: Approach to mechanisms of vasculitis in kidney: Contribution of MPO-ANCA and neutrophils. International Progressive Renal Diseases Forum, February 8, 2003, Naogya, Japan.
- 2003年
1. Suzuki, K.: Role of activated neutrophils in vasculitis development: in-vivo imaging. Seminar in the Department of Biochemistry, New York City, USA.
  2. Aratani, Y., Kura, F., Watanabe, H., Akagawa, H., Takano, Y., Suzuki, K., Dinauer, M.C., Maeda, N., and Koyama, H.: Critical role of myeloperoxidase and nicotinicamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase in high-burden systemic infection of mice with *Candida albicans*. Gordon Research Conferences, June 8-13, 2003, New London, USA.
  3. Kazuo Suzuki.: Role of activated neutrophils in vasculitis development. Gordon Research Conferences, June 8-13, 2003, New London, USA.
  4. Nagao, T., Koshio, O., Mabuchi, A., Ohno, N., Takahashi, K., Minamitani, H., Suzuki, K.: Imaging of renal microvascular injury induced by immune abnormality. Gordon Research Conferences, June 8-13, 2003, New London, USA.
  5. Koshio, O, Nagao, T., Ishida-Okawara, A., Mabuchi, A., Suzuki, K.: The contribution of PMN and the degranulated substances to the activation of p38 MAPK and Caspase 8 in the introduction of Apoptosis of human endothelial cell. Gordon Research Conferences, June 8-13, 2003, New London, USA.
  6. Kazuo Suzuki.: Role of activated neutrophils in vasculitis development: in-vivo imaging. Seminar in Marine Biological Laboratories, Woods Hole, USA
  7. Kazuo Suzuki.: In-vivo Imaging of Vasculitis. International Symposium Sponsored by Center of Excellence for Advanced Life Science on the Base of Bioscience and Nanotechnology, July. 19, 2003. Sapporo
  8. Manger, B., Suzuki, K.: Chair Talk: The Use of IVIG in Collagen Vascular Diseases, Vasculitis and Atherosclerosis. 5th International Symposium on IVIG-Intravenous Immunoglobulins in the Third Millenium, Sep. 25-27, 2003, Interlaken, Switzerland.
  9. Ito-Ihara, T., Suzuki, K., Ono, T., Nogaki, F., Suyama, K., Kita, T., Muso, E.: Beneficial effect of intravenous immunoglobulin for patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated rapidly progressive

glomerulonephritis. 5th International Symposium on IVIG-Intravenous Immunoglobulins in the Third Millennium, Sep. 25-27, 2003, Interlaken, Switzerland.

10. Suzuki, K.: Cytokine levels in the development of vasculitis in human and mice. Seminar in Addenbrookes Hospital. 2004, Jan 29, 2004, Cambridge, UK.
11. Suzuki, K.: Contribution of MPO and neutrophil activation to vasculitis development -in vivo and in vitro. Seminar in Department Medicine-2004, Feb 23, 2004, San Antonio, USA.
12. Suzuki, K.: Contribution of MPO and neutrophil activation to vasculitis development -in vivo and in vitro. Seminar in Inflammation Group-2004, Feb 25, 2004, Iowa, USA.

#### 2004年度

1. Kazuo Suzuki, Eri Muso, Shigeto Kobayashi, Toshiko Ito-Ihara, David Scott, Richard Watts, Oliver Flossmann, Suzanne Lane, and David Jayne. Japan-UK Vasculitis Epidemiology Study - First meeting, Emmanuel College, Cambridge, UK
2. Aratani, Y., Kura, F., Watanabe, H., Akagawa, H., Takano, Y., Suzuki, K., Dinauer, M., Maeda, N., and Koyama, H: In vivo role of myeloperoxidase for the host defense. The 4th international Peroxidase Meeting, October, 2004 (Japan).
3. Suzuki K, Muso E, Nauseef WM: Contribution of peroxidases in host-defense,

diseases and cellular functions. The 4th International Peroxidase Meeting, Joint with the 10th Myeloperoxidase Meeting 2004.10.27-30 (Kyoto)

4. Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, Imai E, Yamagata K, Akamatsu A, Suzuki K: Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan 2004. The 4th International Peroxidase Meeting, Joint with the 10th Myeloperoxidase Meeting 2004.10.27-30, Kyoto
5. Akiyoshi Hoshino, Akiko Ishida-Okawara, Toshiko Ito-Ihara, Eri Muso, Masato Yasuhara, Taeko Dohi, Kenji Yamamoto, and Kazuo SUZUKI Fluorescent labeling of cells and biomolecules with nanocrystal quantum dots - MPO expressed on surface of activated neutrophils with Quantum dot-conjugated antibody. 4th International Peroxidase Meeting. Oct 27-30, 2004, Kyoto

#### 国内会議

##### 2002年

1. 大川原明子、猪原登志子、武曾恵理、小野孝彦、鈴木和男：自然発症半月体形成腎炎 SCG/Kj マウスにおける活性化好中球の役割。第32回京都腎臓免疫研究会、平成14年5月11日、京都
2. 猪原登志子、野垣文昭、小野孝彦、鈴木和男、武曾恵理：抗好中球抗体 ANCA 関連顕腎炎患者における IVIG 治療。第32回京都腎臓免疫研究会、平成14年5

- 月11日、京都。
3. 猪原登志子、大川原明子、鈴木和男、小野孝彦、武曾恵理：SCG/Kj mice における腎組織学的病変と好中球機能との関係に関する検討。第45回日本腎臓病学会総会、平成14年5月23-25日、大阪。
  4. 鈴木和男：血液成分の新展開：血管炎治療用の人工グロブリン開発をめざして。第9回日本血液代替物学会年次大会、平成14年9月4-5日、熊本。
  5. 大原関利章、亀岡洋祐、倉 文明、直江史郎、高橋 啓、鈴木和男：川崎病類似マウス冠状動脈炎モデルにおける血管炎抑制遺伝子の染色体マッピング。第22回日本川崎病研究会、平成14年9月27-28日、北九州。
  6. 越尾 修、長尾朋和、馬淵綾子、鈴木和男：血管内皮細胞傷害時の apoptosis における signal 伝達と Insulin 効果。第75回日本生化学会大会、平成14年10月15-18日、京都。
  7. 大川原明子、大原関利章、高橋 啓、三浦典子、大野尚仁、荒谷康昭、小山 秀機、Nobuyo Maeda、直江 史郎、鈴木和男：カンジダ菌体由来物質誘導の血管炎モデルマウスにおける好中球の役割。第75回日本生化学会大会、平成14年10月15-18日、京都。
  8. 荒谷康昭、倉 文明、渡辺治雄、赤川久義、高野幸枝、鈴木和男、Nobuyo Maeda、Mary C. Dinauer、小山秀機：ミエロペルオキシダーゼ欠損マウスの生体防御能異常。第75回日本生化学会大会、平成14年10月15-18日、京都。
  9. 荒谷康昭、倉 文明、渡辺治雄、赤川久義、高野幸枝、鈴木和男、Mary C. Dinauer、Nobuyo Maeda、小山秀機：MPO 欠損マウスと gp91phox 欠損マウスのカンジダ菌に対する感染防御能の比較。第8回 MPO 研究会、平成14年10月18-19日、宮崎。
  10. 荒谷康昭、倉 文明、渡辺治雄、赤川久義、高野幸枝、鈴木和男、Mary C. Dinauer、Nobuyo Maeda、小山秀機：MPO 欠損マウスと gp91phox 欠損マウスのカンジダ菌に対する感染防御能の比較。第8回 MPO 研究会、平成14年10月18-19日、宮崎。
  11. 長尾朋和、越尾 修、馬淵綾子、大野尚仁、高橋 啓、南谷晴之、鈴木和男：。第8回 MPO 研究会、平成14年10月18-19日、宮崎。
  12. 武曾恵理、猪原登志子、小野孝彦、北 徹、鈴木和男：ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン (IVIg) 治療効果の検討。第8回 MPO 研究会、平成14年10月18-19日、宮崎。
  13. 越尾 修、長尾 朋和、石田-大川原 明子、馬淵 綾子、鈴木 和男：血管内皮細胞の Apoptosis 誘導における p38 MAPK と Caspase 8 の活性化に対する好中球および IL-1<sub>β</sub> の関与。第8回 MPO 研究会、平成14年10月18-19日、宮崎。
  14. 大野尚仁、三浦典子、新郷裕子、安達禎之、大原関利章、高橋 啓、直江史郎、

- 大川原明子、鈴木和男：病原性真菌 *Candida albicans* 培養上清由来の mannoprotein-glucan complex, CAWS, による冠状動脈炎の発症と機序の解析. 第8回 MPO 研究会、平成14年10月18-19日、宮崎.
15. 大川原明子、大原関利章、高橋 啓、三浦典子、大野尚仁、荒谷康昭、小山秀機、Maeda Nobuyo、直江史郎、鈴木和男：血管炎発症への活性化好中球の関与-カンジダ菌体由来物質 CAWS によって誘導される血管炎モデルマウスを用いた解析, 第8回 MPO 研究会、平成14年10月18-19日、宮崎.
16. 大原関利章、大野尚仁、大川原明子、直江史郎、鈴木和男、高橋 啓： *Candida albicans* 菌体抽出物を用いた川崎病類似マウス動脈炎モデル. 第8回 MPO 研究会、平成14年10月18-19日、宮崎.
17. Persad A、亀岡洋祐、鈴木和男：MPO 完全欠損患者で見つかった ARG499CYS 変異. 第8回 MPO 研究会、平成14年10月18-19日、宮崎.
18. 亀岡洋祐、Persad A、鈴木和男：MPO 遺伝子エクソン9における遺伝子変異. 第8回 MPO 研究会、平成14年10月18-19日、宮崎.
19. 長尾朋和、越尾 修、馬淵綾子、大野尚仁、高橋 啓、南谷晴之、鈴木和男：免疫異常による腎臓血管傷害のイメージング. 第11回日本バイオイメーキング学会、平成14年10月30-11月1日、名古屋.
20. 中山俊憲、長尾朋和、村田 薫、稲見真倫、鈴木和男：光化学反応による血小板血栓形成のイメージングを用いた CD69 機能の解析. 第11回日本バイオイメーキング学会、平成14年10月30-11月1日、名古屋.
21. 大原関利章、亀岡洋祐、横内 幸、若山恵、鈴木和男、直江史郎、高橋 啓：カンジダ菌体抽出物誘導の川崎病類似マウス動脈炎モデルにおける冠状動脈炎関連遺伝子の染色体マッピング. 第43回日本脈管学会総会、平成14年11月7-9日、東京.
22. 奥村彰規、斉藤 武、大川原明子、大谷功、金山喜一、浅野雅秀、岩倉洋一郎、鈴木和男、山越 智：関節炎モデルを用いた LECT2 の役割解析. 生体防御機能異常ワークショップ-2002/第5回肝臓生物学会、平成14年11月8-9日、京都.
23. 越尾 修、長尾 朋和、石田-大川原明子、馬淵綾子、鈴木和男：血管内皮細胞の Apoptosis 誘導における p38 MAP kinase と Caspase 8 の活性化に対する好中球および Cytokine 類の関与. 生体防御機能異常ワークショップ-2002/第5回肝臓生物学会、平成14年11月8-9日、京都.
24. 鈴木和男：公開シンポジウム-血管炎の発症機構解析とその治療：IVIG 治療をめぐって. 血管炎の発症機構の解析：ANCA 血管炎. 生体防御機能異常ワークショップ



- プー2002/第5回肝臓生物学研究会、平成14年11月8-9日、京都。
25. 長尾朋和：公開シンポジウムー血管炎の発症機構解析とその治療：IVIG 治療をめぐって。血管炎の発症機構の解析：腎臓血管傷害のイメージング。生体防御機能異常ワークショップー2002/第5回肝臓生物学研究会、平成14年11月8-9日、京都。
  26. 猪原登志子、小野孝彦、北 徹、鈴木和男、武曾恵理：公開シンポジウムー血管炎の発症機構解析とその治療：IVIG 治療をめぐって。生体防御機能異常ワークショップー2002/第5回肝臓生物学研究会、平成14年11月8-9日、京都。
  27. 新郷裕子、三浦典子、安達禎之、大野尚仁、大川原明子、鈴木和男、大原関利章、高橋 啓、直江史郎：Candida albicans 菌体外多糖 CAWS の血管炎誘発活性におけるマウス系統差とその病態形成への関与の検討。第32回日本免疫学会総会、平成14年12月4-6日、東京。
  28. 荒谷康昭、倉 文明、鈴木和男、小山秀機：Candida albicans 感染に対する生体防御におけるミエロペルオキシダーゼとNADPH オキシダーゼの重要性の比較。第32回日本免疫学会総会、平成14年12月4-6日、東京。
  29. 越尾 修、長尾 朋和、石田-大川原 明子、馬淵 綾子、鈴木 和男：血管内皮細胞のApoptosis 誘導における p38 MAPK と Caspase 8 の活性化に対する好中球および IL-1<sub>β</sub> の関与。第22回日本分子生物学会、平成14年12月12-15日、横浜。
  30. Persad A, Kameoka Y, Kanda S, Suzuki K：Identification of a non-synonymous mutation in a patient with complete MPO deficiency。第22回日本分子生物学会、平成14年12月12-15日、横浜。
  31. 三浦典子、新郷裕子、安達禎之、大川原明子、鈴木和男、大原関利章、高橋啓、直江史郎、大野尚仁：Candida albicans 菌体外多糖 CAWS の血管炎誘発活性に関する検討。日本薬学会第123年会、平成15年3月27-29日、長崎市。
- 2003年
1. 猪原登志子、小野孝彦、野垣文昭、北徹、鈴木和男、武曾恵理：ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン(IVIg) 治療効果の検討。第46回日本腎臓病学会学術総会、平成15年5月23日、東京。
  2. 鈴木和男：血管炎の研究がめざす新たな展開：特に ANCA 関連血管炎。第5回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ 2003、第6回肝臓生物学研究会合同年会、平成15年7月17日\_18日、札幌。
  3. 高橋 啓、大原関利章、鈴木和男、直江史郎：マウス系統的血管炎誘発モデルにおける動脈病変の免疫組織学的検討。第5回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ 2003、第6回肝臓生物学研究会合同年会、平

- 成15年7月17日\_18日、札幌.
4. 武曾恵理、猪原登志子、小野孝彦、野垣文昭、北 徹、鈴木和男：ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン (IVIg) 治療効果の検討. 第5回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ2003、第6回肝臓生物学研究会合同年会、平成15年7月17日\_18日、札幌.
  5. 原田敏江、三浦典子、安達禎之、鈴木和男、大野尚仁：真菌多糖の *in vitro* における IFN- $\gamma$ ;産生増強作用の検討. 第5回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ2003、第6回肝臓生物学研究会合同年会、平成15年7月17日\_18日、札幌.
  6. 長谷川明洋、長尾朋和、村田 薫、稲見真倫、鈴木和男、中山俊憲：関節炎および血管炎の発症における CD69 分子の役割. 第5回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ2003、第6回肝臓生物学研究会合同年会、平成15年7月17日\_18日、札幌.
  7. 越尾 修、長尾朋和、石田-大川原明子、馬淵綾子、鈴木和男：血管炎への好中球の関与と炎症性サイトカインによるヒト血管内皮細胞のアポトーシス誘導シグナルの検討. 第5回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ2003、第6回肝臓生物学研究会合同年会、平成15年7月17日\_18日、札幌.
  8. 鈴木和男：レビュートーク：血管炎に関与するインターフェロン  $\gamma$ . 第68回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、平成15年7月23\_24日、東京.
  9. 三浦典子、新郷裕子、大原関利章、高橋 啓、直江史郎、大川原明子、鈴木和男、大野尚仁：Candida albicans 由来可溶性菌体外多糖 CAWS の血管炎誘発活性. 第68回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、平成15年7月23\_24日、東京.
  10. 原田敏江、三浦典子、安達禎之、栗原和記、Keiko Ozato、鈴木和男、大野尚仁：真菌多糖の樹状細胞分化の調節におよぼす影響—IRF-8 欠損マウスの解析から—. 第68回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、平成15年7月23\_24日、東京.
  11. 越尾 修、長尾朋和、石田-大川原明子、馬淵綾子、鈴木和男：血管炎に関与する TNF  $\alpha$  および IL-1  $\beta$  によるヒト血管内皮細胞のアポトーシス誘導シグナルの検討. 第68回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、平成15年7月23\_24日、東京.
  12. 鈴木和男、大川原明子、長尾朋和、村山 研、亀岡洋祐、大原関利章、高橋啓、直江史郎、大野尚仁、三浦典子、武曾恵理、猪原登志子、小野孝彦：血管炎発症における活性化好中球の関与. 第14回日本生体防御学会、平成15年7月31日\_8月2日、京都.

13. 鈴木和男、松岡俊行、栗原和記、佐々木健夫、Keiko Ozato：血管炎に關与する異常好中球：IRF-8 ノックアウトマウスによる解析。第14回日本生体防御学会、平成15年7月31日\_8月2日、京都。
14. 鈴木和男、大川原明子、長尾朋和、村山 研、亀岡洋祐、大原関利章、高橋啓、直江史郎、大野尚仁、三浦典子、武曾恵理、猪原登志子、小野孝彦：血管炎発症における活性化好中球の關与。第14回日本生体防御学会、平成15年7月31日\_8月2日、京都。
15. 鈴木和男、南谷晴之、山本健二、眞島利和：公開シンポジウム「ナノとバイオの融合 学理構築、産業基盤形成」開催から学ぶ。日本バイオイメージング学会と化学工学会の連携による「ナノとバイオの融合学理構築、産業基盤形成」シンポジウム、平成15年、9月10\_11日、松島。
16. 鈴木和男、長尾朋和、長谷川明洋、中山俊憲、大野尚仁、三浦典子、越尾 修、馬淵綾子、南谷晴之：新しいイメージング技術へ向けて—IVI 技術 (in-vivo imaging) \_。日本バイオイメージング学会と化学工学会の連携による「ナノとバイオの融合学理構築、産業基盤形成」シンポジウム、平成15年、9月10\_11日、松島。
17. 大川原明子、猪原登志子、武曾恵理、小野孝彦、雜賀寛、根本久一、鈴木和男：糸球体腎炎の発症、進行における好中球活性化の役割- SCG/Kj マウスを用いた解析。第15回腎とフリーラジカル研究会、平成15年9月20日、東京。
18. 越尾修、長尾朋和、大川原明子、馬淵綾子、鈴木和男：The contribution of PMN and the degranulated substances to the activation of p38 MAPK and Caspase 8 in the introduction of Apoptosis of human Endothelial cell. 第76回日本生化学会大会、平成15年10月16日\_18日、横浜。
19. 鈴木和男、長尾朋和、越尾 修、馬淵綾子、大野尚仁、高橋 啓、南谷晴之、直江史郎：In-vivo イメージングによる腎微小血管傷害の解析。第8回血管炎研究会、平成15年10月18日、秋田。
20. 三浦典子、三川浩輝、安達禎之、大川原明子、大原関利章、高橋 啓、直江史郎、鈴木和男、大野尚仁：Candida albicans 菌体外多糖画分 CAWS の DBA/2 マウスに対する血管炎誘発活性と反応性の解析。第9回MPO研究会、平成15年10月24日\_25日、八王子。
21. 鈴木和男：細胞・組織障害のメカニズム解析—血管炎を分子とバイオイメージングで解析する—。第12回日本バイオイメージング学会学術集会、平成15年10月29日\_31日、横浜。
22. 長尾朋和、長谷川明洋、越尾 修、馬淵綾子、南谷晴之、中山俊憲、鈴木和

- 男：活性酸素誘導の血小板血栓形成における CD69 の役割. 第 12 回日本バイオイメージング学会学術集会、平成 15 年 10 月 29 日\_31 日、横浜.
23. 大川原明子、三浦典子、大野尚仁、鈴木和男：*C. albicans* 由来物質 CAWS によって誘起されるマウス冠状動脈炎発症における活性化好中球の役割について. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日\_10 日、博多.
24. 村田薫、稲見真倫、長谷川明洋、久保秀一、宮本健志、木村元子、山下政克、長尾朋和、鈴木和男、谷口克、中山俊憲：CD69 ノックアウトマウスにおける抗 type\_コラーゲン抗体誘導性関節炎発症の抑制. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日\_10 日、博多.
25. 長尾朋和、長谷川明洋、越尾 修、馬淵綾子、南谷晴之、中山俊憲、鈴木和男：活性酸素誘導性の血小板血栓形成における CD69 の役割. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日\_10 日、博多.
26. 村山 研、長尾朋和、越尾 修、長谷川明洋、中山俊憲、新井孝夫、鈴木和男：活性化好中球における CD69 分子の表面局在. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日\_10 日、博多.
27. 三川浩輝、三浦典子、安達禎之、大川原明子、大原関利章、高橋啓、直江史郎、鈴木和男、大野尚仁：*Candida albicans* 由来の血管炎誘発多糖画分 CAWS に対する DBA/2 マウスの反応性の解析. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日\_10 日、博多.
28. 濱野慶朋、広瀬幸子、鈴木和男：MPO-ANCA 関連半月体形成性腎炎自然発症モデル SCG/Kj マウスの遺伝的解析. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日\_10 日、博多.
29. 武曾恵理、大川原明子、鈴木和男：遺伝的ネフローゼ腎炎モデルマウス ICGN の好中球活性化の解析. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日\_10 日、博多.
30. 鈴木和男：Neutrophil functions of patients with MPO-ANCA-related vasculitis. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日\_10 日、博多.
31. Aratani, Y., Kura, F., Suzuki, K., and Koyama, H. : *In vivo* role of myeloperoxidase for the host defense against fungal and bacterial infections. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日\_10 日、博多.
32. 荒谷康昭、倉 文明、鈴木和男、小山秀機：*Cryptococcus neoformans* 感染に対する生体防御におけるミエロペルオキシダーゼの役割. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日\_10 日、博多.
33. 三川浩輝、三浦典子、安達禎之、大川原明子、大原関利章、高橋 啓、直江史郎、鈴木和男、大野尚仁：*Candida*

*albicans* 由来菌体外多糖画分 CAWS による致死的血管炎誘発メカニズムの解析. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日\_10 日、博多.

34. 亀岡 洋祐、Persad Amanda、橋本 雄之、鈴木 和男：ミエロペルオキシダーゼの第 8 ヘリックスにおける日本人集団の変異頻度. 第 26 回 日本分子生物学会年会、平成 15 年 12 月 10 日\_13 日、神戸.
35. 鈴木和男：「ガンマグロブリン：血管炎治療のための人工ガンマグロブリン」  
4) 発症機構とガンマグロブリン開発. 公開シンポジウム「ナノとバイオイメージングの融合と医用への展開」—安全な医薬・治療法へのアプローチ—、平成 16 年 1 月 9 日、東京.

#### 2004 年度

1. 村山研、長尾朋和、鞍馬秀輝、長谷川明洋、船津高志、南谷晴之、新井孝夫、中山俊憲、鈴木和男 血管炎における活性化好中球の CD69 分子 第 34 回京都腎臓免疫研究会、京都、5 月 22 日
2. 宇野賀津子、猪原登志子、田原佐知子、田中麻理、米本智美、塚本達雄、深津敦司、鈴木和男、岸田綱太郎、武曾恵理 腎炎患者における末梢血リンパ球分画の IL12/IL18 への反応性の検討 第 34 回京都腎臓免疫研究会、京都、5 月 22 日
3. 猪原登志子、小野孝彦、深津敦司、北徹、鈴木和男、武曾恵理. ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン (IVIg) 治療 15 例における治療効果と 6 ヶ

月予後の検討. 第 47 回日本腎臓病学会学術総会. 平成 16 年 5 月 27 日. 栃木

4. 大原関利章、横内 幸、若山 恵、三浦典子、鈴木和男、大野尚仁、直江史郎、村田久雄、高橋 啓 カンジダ誘導マウス動脈炎モデルにおける動脈炎成立過程の組織学的検討 第 93 回日本病理学会総会、2004/6/9-11、札幌
5. 活性化好中球による血管炎発症への関与\_MPO-ANCA による糸球体内皮細胞傷害\_生体防御機能異常ワークショップ 2004、2004 年 6 月 17~18 日 (沖縄)
6. 長尾朋和、松村実美子、馬淵綾子、越尾修、南谷晴之、鈴木和男 MPO-ANCA の糸球体内皮細胞への作用 生体防御機能異常ワークショップ 2004、2004 年 6 月 17~18 日 (沖縄)
7. 荒谷康昭、倉 文明、渡辺治雄、高野幸枝、鈴木和男、小山秀機 ミエロペルオキシダーゼと真菌感染 生体防御機能異常ワークショップ 2004、2004 年 6 月 17~18 日、(沖縄)
8. 荒谷康昭、倉 文明、渡辺治雄、高野幸枝、鈴木和男、小山秀機 ミエロペルオキシダーゼ欠損マウスの生体防御能 第 26 回 日本フリーラジカル学会学術集会、2004 年 6 月 24~25 日 (山形)
9. 大原関利章、高橋 啓、三浦典子、大川原明子、村山 研、土田和徳、金城義明、金子健二、大野尚仁、鈴木和男 川崎病類似マウス系統的動脈炎モデルにおけるヒト免疫グロブリンの治療効果の検討 第 40 回日本小児循環器学会総会、

- 抄録、2004/6/30～7/2、東京
10. 村山研、長尾朋和、鞍馬秀輝、長谷川明洋、船津高志、南谷晴之、新井孝夫、中山俊憲、鈴木和男 第15回日本生体防御学会(長崎)「血管炎における活性化好中球のCD69分子」
  11. 長尾朋和、松村実美子、馬淵綾子、越尾修、南谷晴之、鈴木和男「MPO-ANCAによる糸球体内皮細胞の粘着分子 Up-regulation」 第15回日本生体防御学会(長崎)鈴木和男 第11回代替血液学会(札幌)「免疫グロブリンの血管炎抑制効果と人工化」
  12. 大川原明子、三浦典子、大原関利章、高橋啓、岡村春樹、大野尚仁、鈴木和男「血管炎を誘導するCAWS投与初期のマウス好中球活性化とサイトカインの変動」第69回日本インターフェロン・サイトカイン学会(三沢)
  13. 小野孝彦、猪原登志子、劉寧、北徹、雑賀寛、根本久一、武曾恵理、大川原明子、鈴木和男 第16回腎とフリーラジカル研究会(京都)「好中球活性化、活性酸素産生とフィブリン沈着を介したSCG/Kjマウスにおける半月体形成機序」
  14. Youhei Koshimizu, Satoshi Yamagoe, Kazuo Suzuki, and Michiko Ohtomi. "Expression and localization of LECT2 in mouse brain 第27回日本神経科学会・第47回日本神経化学会合同大会(大阪)
  15. Akiyoshi Hoshino, Ken Murayama, Akiko Ishida-Okawara, Toshiko Ito-Ihara, Eri Muso, Noriko N. Miura, Naohito Ohno, Masato Yasuhara, Kenji Yamamoto, and Kazuo Suzuki. MPO Expressed on the Surface of Activated Neutrophils with Quantum Dot-conjugated Antibody. 第13回バイオイメージング学会学術集会 11/4-6、京都)
  16. H. Sankawa, Y. Kameoka, N. Miura, N. Ohno, and K. Suzuki. Gene Expression in Splenocyte Response to CAWS Injection of Two Murine Strains. The 4th International Peroxidase Meeting Joint with the 10th Myeloperoxidase Meeting 2004. 11. 15 京都
  17. 三川 浩輝, 亀岡 洋祐, 三浦 典子, 大野 尚仁, 鈴木 和男 cDNAマイクロアレイによる血管炎惹起物質 *C. albicans* 由来菌体外多糖 第34回日本免疫学会総会・学術集会 2004. 12. 01 札幌
  18. 三川 浩輝, 亀岡 洋祐, 三浦 典子, 大野 尚仁, 鈴木 和男 cDNAマイクロアレイ解析による血管炎に関与する炎症性分子の遺伝子発現 第27回日本分子生物学会年会 2004. 12. 08 神戸
- H. 知的財産権の出願・登録状況**  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

ゲノム解析のアプローチを用いた ANCA 関連血管炎の病因・病態研究

分担研究者 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

研究要旨

われわれは、平成11～13年度の本研究班において、日本人顕微鏡的多発血管炎(MPA)におけるHLA-DRB1\*0901の関連を見出した。平成14～16年度の本研究班においては、HLA領域における疾患感受性領域を限局する目的で、HLA-B, C, DPB1, DQB1遺伝子の検討を加えた。DRB1\*0901-DQB1\*0303ハプロタイプがHLA領域における主要な疾患感受性因子であることが確認された一方、このハプロタイプと拡張ハプロタイプを形成する対立遺伝子のうちで、DPB1\*0201, Cw\*0303, B\*15111の増加傾向が観察された。また、DRB1\*0901-DQB1\*0303-DPB1\*0201ハプロタイプのオッズ比は、DRB1\*0901, DQB1\*0303単独より高い傾向が認められた。以上の結果から、MPA疾患感受性におけるHLA領域遺伝子の寄与は主としてDR-DQ領域によって説明しうるものの、ほかのHLA領域遺伝子座の寄与も存在する可能性が示唆された。

また、HLA-class IをリガンドとするKIR(killer cell Ig-like receptor)遺伝子群につき、遺伝子座の有無による多型を検討したところ、活性化型であるKIR2DS1遺伝子を有する頻度がMPAにおいて低い傾向が認められた。次に、HLAリガンドとKIR遺伝子の組み合わせについて検討したところ、HLA-Bw4エピトープとそれに対応する抑制型のKIR3DL1が陽性かつ活性化型のKIR3DS1が陰性の群がMPAに多い傾向が認められた。以上の結果は、HLA分子からの抑制シグナルがKIRを介して伝達される一方で活性化シグナルが減弱することが、例えばウイルス感染に対する抵抗性の減弱を介して疾患感受性に関わる可能性を示唆し、今後、症例数を増やした検討が必要と考えられた。

また、関節リウマチの滑膜組織における包括的遺伝子発現解析を通じて血管内皮細胞における強発現が検出された転写調節因子Idについて、血管内皮細胞における役割をin vitro系で検討した。Id1あるいはId3の強制発現により、ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞(HUVEC)に増殖、活性化、血管新生が誘導された。一方、RNAiによりId1, Id3発現を抑制すると、VEGF誘導性HUVEC増殖、活性化、血管新生がほぼ完全に抑制された。以上より、IdはVEGF応答性HUVEC活性化、血管新生に必須の因子であり、新たな創薬の分子標的となる可能性が示された。

A. 研究目的

われわれは、平成11～13年度の本研究班（橋本博史班長）における多施設共同研究により、日本人集団における顕

微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)とHLA-DRB1\*0901との有意な関連を報告した。HLA領域遺伝子群には顕著な連鎖不平衡が存在するため、病的に

関連する遺伝子の特定のためには、疾患に機能的に関連する近隣の遺伝子の検討が必要である。平成14～16年度の本研究班においては、この目的で、HLA-B, C, DPB1, DQB1 遺伝子と MPA との関連研究を行った。

KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor) 遺伝子群は、NK 細胞や一部の T 細胞に発現する活性化および抑制型受容体をコードする遺伝子群であり、互いに高度の相同性を有する多数の遺伝子からなるクラスターを 19q13.4 に形成する。抑制型受容体のリガンドの少なくとも一つは HLA-class I 分子であり、活性化受容体も HLA-class I を認識しようと推測されているが、他のリガンドの存在も示唆されている。KIR には各遺伝子座の塩基配列の違いによる多型のみならず、遺伝子座自体の有無による多型が存在し、近年、関節リウマチに伴う血管炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、強皮症、I 型糖尿病などのリウマチ性疾患・自己免疫疾患や、HIV 感染症、C 型肝炎などのウイルス感染症に対する抵抗性との関連が報告され始めている。本研究では、KIR 遺伝子座の有無によって規定される多型と MPA との関連を、リガンドである HLA-B, C との組み合わせを含めて解析した。

また、われわれは、前年度までに、遺伝子発現解析に基づき、関節リウマチ (RA) 滑膜組織内の血管内皮細胞における転写制御因子 Id の過剰発現を見出した。血管内皮細胞は、血管炎においても病態上重要な役割を持つことから、本研究班においては、血管内皮細胞における Id の役割を検討するために、ヒト臍帯静脈由

来血管内皮細胞(HUVEC)に対する Id の強制発現および gene silencing の効果を *in vitro* 系により検討した。

## B. 研究方法

平成11～13年度の当研究班（橋本博史班長）時に研究協力の同意を得た MPA 50 例につき、HLA-B, C, DPB1, DQB1 遺伝子タイピングを行った。また、MPA45 例に対し、KIR 各遺伝子座の有無による多型を、PCR-SSP 法を用いて検討した。得られた結果を、日本人健常者集団の遺伝子型と比較した。遺伝子型と疾患との関連は、 $\chi^2$  検定、および必要なときには Fisher の直接確率検定法を用いて解析した。

また、培養ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に *ID1* あるいは *ID3* 遺伝子導入を行い、増殖を WST-1 法にて、ICAM-1, E-selectin 発現量を RT-PCR, フローサイトメトリーにて、血管新生活性を、走化性、MMP2, MMP9 産生、管腔形成の測定により評価した。また、Id 発現の生体内における誘導因子を探るため、VEGF 刺激により、HUVEC に *ID* が誘導されるか否かを検討した。

また、Id1 および Id3 に対する shRNA を HUVEC に導入して Id1, Id3 の発現を抑制したときの、増殖、活性化 (ICAM-1, E-selectin 発現)、遊走能、MMP 産生、管腔形成を同様の測定系を用いて検討した。

（倫理面への配慮） 本研究は、前研究班において収集され、連結不可能匿名化された形で保管されていた検体を、「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29日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)に則り、「遺伝子研究の同意を得た既収集匿名検体(A群試料)」として本研究において使用するための研究計画の承認を東京大学大学院医学系研究科ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会に得た上で施行した。

### C. 研究結果

日本人健常対照者 86 例中 26 例(30.2%)に対し、MPA 50 例中 25 例(50%)が HLA-DQB1\*0303 陽性であり、オッズ比(odds ratio, OR) 2.3 (95% 信頼区間 [confidence interval, CI] 1.1-4.7)の有意な関連が検出された(P=0.02)。また、DQB1\*0503 の有意な減少が認められた(OR=0.08, 95%CI: 0.005-1.43, P=0.03)。HLA-DQB1\*0303 と DRB1\*0901 の間にはほぼ完全な連鎖不平衡が存在し、いずれが一義的な感受性遺伝子かを決定することは不可能であった。HLA-DPB1, C 遺伝子座には、単独で統計学的に有意な関連に到達したアリルは存在しなかったが、DPB1\*0201 (OR 1.38, P=0.30)、Cw\*0303 (OR 1.82, P=0.14)に増加傾向が観察された。HLA-B では、アリル頻度は低いものの、B\*15111 (OR 8.05, P=0.036)に有意な関連が検出された。また、DRB1\*0901-DQB1\*0303-DPB1\*0201 の三座位ハプロタイプでは、DRB1\*0901, DQB1\*0303 単独およびその二座位ハプロタイプよりも高い OR が観察された(表 1)。

KIR 遺伝子座の有無による多型の検討では、活性化型受容体である KIR2DS1 の

陽性率が、MPA 群で低い傾向が観察された(OR 0.49, P=0.051) (表 2)。また、個々の KIR 遺伝子の有無とそのリガンドである HLA-B, C との組み合わせについて検討したところ、リガンドである HLA-Bw4 と抑制型受容体である KIR3DL1 が陽性で、活性化型受容体である KIR3DS1 が陰性の組み合わせが、MPA 群に多い傾向が観察された(OR 2.01, P=0.059) (表 3)。

ID3 遺伝子導入 HUVEC は、遺伝子導入 24 時間後、対照と比較して、1.9 倍の増殖を示し、ICAM-1, E-selectin の発現増強を示した(図 1)。また、VEGF 刺激により、HUVEC に ID3 発現が誘導された。遺伝子導入により Id3 を過剰発現させた HUVEC では、遊走能、VEGF、IL-1 $\beta$ に対する走化性、MMP2, MMP9 産生、管腔形成のいずれもが有意に亢進した(図 2)。

一方、Id1 および Id3 に対する shRNA 導入によりこれらの遺伝子の発現を抑制した HUVEC においては、VEGF 刺激に対する増殖、ICAM-1, E-selectin,  $\alpha_v$  integrin 発現、走化性、MMP2 産生、管腔形成のいずれもが、ほぼ完全に抑制された(図 3、4)。

### D. 考察

本研究班における研究の結果から、HLA 領域における MPA の主たる感受性因子は DRB1\*0901-DQB1\*0303 であることが示された。これらのアリル間にはほぼ完全な連鎖不平衡が存在し、遺伝学的方法からいずれが MPA に対し病因的に作用するか決定することは不可能であり、今後、病因的な抗原ペプチドの検索の際などには、DRB1\*0901 と DQB1\*0303 の

両者を抗原提示分子として考慮する必要があることが明らかになった。

また、MPA における増加傾向が観察された DPB1\*0201, B\*15111, Cw\*0303 はそれぞれの遺伝子座において上記ハプロタイプと連鎖不平衡にあるアレルの一つであり、これらも疾患感受性に寄与しているか、あるいは、これらによって形成される拡張ハプロタイプ上のいずれかの HLA あるいは非 HLA 遺伝子座のアレルが寄与している可能性が示唆された。

KIR 遺伝子群の解析結果は、検体数が少ないため、予備的な成果であるが、NK 細胞活性化が生じにくい遺伝子型が MPA に関連する傾向が示唆された。

以上の結果から、例えばウイルス感染に対する抵抗性が KIR 遺伝子型により弱い個体において、ウイルス感染が遷延し、HLA-class II を介するウイルス抗原あるいは自己抗原に対する免疫応答が MPO-ANCA 産生や血管炎発症に結びつくのではないかと考えられる。今後、より多数の検体のゲノム DNA 多型解析や、活動性血管炎患者における発現解析から、この仮説を検討する必要があると考えられる。

一方、血管内皮細胞における Id の役割に関する研究からは、Id1 あるいは Id3 の強制発現のみによって HUVEC の増殖、活性化、血管新生を誘導しうること、Id1 および Id3 の発現抑制により、VEGF による誘導性 HUVEC 活性化・血管新生が抑制されることから、VEGF 誘導性 HUVEC 活性化、血管新生において、Id が必須の因子であることが示された。過去に Wegener 肉芽腫症において、血清中 VEGF

の増加が報告されていることを考え合わせると、ANCA 関連血管炎の病態に Id が関与する可能性が想定される。一般に Id は腫瘍以外の成人の組織では発現が見られないことから、Id 発現制御は血管炎の新たな治療の可能性を示すものと期待される。

## E. 結論

HLA 領域における MPA の主たる疾患感受性因子は DRB1\*0901-DQB1\*0303 ハプロタイプである。また、KIR 遺伝子座の有無による多型の解析により、KIR を介した NK 細胞や T 細胞の抑制シグナルの強い遺伝子型が MPA に増加する傾向が観察された。また、Id 遺伝子群は、血管内皮細胞における VEGF 誘導性活性化・血管新生における必須の因子であることが見出された。

(研究協力者) 宮下リサ、川崎綾、徳永勝士 (東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学)、屋部登志雄 (東京都赤十字血液センター)、櫻井大祐、小端哲二 (獨協医大免疫学)、津野寛和、高橋孝喜 (東大輸血部)、大槻祐頼 (東大腫瘍外科)、小林茂人、橋本博史 (順天堂大学膠原病内科)、尾崎承一 (聖マリアンナ医大リウマチ・膠原病・アレルギー内科)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sirikong M, Tsuchiya N, Chandanayingyong D, Bejrachandra S, Suthipinittharm P, Luangtrakool K, Srinak D, Thongpradit R, Siriboonrit U, Tokunaga K: Association of *HLA-DRB1\*1501-DQB1\*0602*

- haplotype with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais. *Tissue Antigens* 59: 113-117, 2002.
2. Kyogoku C, Dijkstra HM, Tsuchiya N, Hatta Y, Kato H, Yamaguchi A, Fukazawa T, Jansen MD, Hashimoto H, van de Winkel JGJ, Kallenberg CGM, Tokunaga K: Association of Fcγ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: Contribution of *FCGR2B* to the genetic susceptibility to SLE. *Arthritis Rheum* 46: 1242-1254, 2002.
  3. Kuroki K, Tsuchiya N, Tsao BP, Grossman JM, Fukazawa T, Hagiwara K, Kano H, Takazoe M, Iwata T, Hashimoto H, Tokunaga K: Polymorphisms of human CD19 gene: Possible association with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese. *Genes Immun* 3 Suppl 1: S21-30, 2002.
  4. Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K: Analysis on the association of human *BLYS* (*BAFF*, *TNFSF13B*) polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 3: 424-429, 2002.
  5. Kyogoku C, Tsuchiya N, Matsuta K, Tokunaga K: Studies on the association of Fcγ receptor IIA, IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with rheumatoid arthritis in Japanese: Evidence for a genetic interaction between HLA-DRB1 and FCGR3A. *Genes Immun* 3: 488-493, 2002.
  6. Sato M, Ohashi J, Tsuchiya N, Kashiwase K, Ishikawa Y, Arita H, Hanaoka K, Tokunaga K, Yabe T: Association of *HLA-A\*3303-B\*4403-DRB1\*1302* haplotype, but not of *TNFA* promoter and *NKp30* polymorphism, with postherpetic neuralgia (PHN) in the Japanese population. *Genes Immun* 3: 477-481, 2002.
  7. Tsuchiya N, Ohashi J, Tokunaga K: Variations in immune response genes and their associations with multifactorial immune disorders. *Immunol Rev* 190: 169-181, 2002.
  8. Kyogoku C, Tsuchiya N, Shibue T, Tokunaga K, Matsuta K. *TNFR2* position 196 polymorphism in Japanese patients with rheumatoid arthritis: comment on the article by Dieudé et al [letter]. *Arthritis Rheum* 48: 273-274, 2003.
  9. 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.
  10. Siriboonrit U, Tsuchiya N, Sirikong M, Kyogoku C, Bejrachandra S, Suthipinittharm P, Luangtrakool K, Srinak D, Thongpradit R, Fujiwara K, Chandanayingyong D, Tokunaga K: Association of Fcγ receptor IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais. *Tissue Antigens* 61: 374-383, 2003.
  11. 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.
12. 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 FcγRIIA polymorphism in the antiphospholipid syndrome. An international meta-analysis. *Arthritis Rheum* 48:1930-1938, 2003.
13. Chu ZT, Tsuchiya N, Kyogoku C, Ohashi J, Qian YP, Xu SB, Mao CZ, Chu JY, Tokunaga K: Association of Fcγ 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.
14. 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.
15. Kyogoku C, Tsuchiya N, Wu H, Tsao BP, Tokunaga K: Association of Fcγ 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.
16. 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* 103:2257-2265, 2004.
17. Sakurai D, Tsuchiya N, Yamaguchi A, Okaji Y, Tsuno NH, Kobata T, Takahashi K, Tokunaga K: Crucial role of inhibitor of DNA binding/differentiation in the vascular endothelial growth factor-induced activation and angiogenic processes of human endothelial cells. *J Immunol* 173:5801-5809, 2004.
18. Hitomi Y, Tsuchiya N, Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Suzuki T, Fukazawa T, Bejrachandra S, Siriboonrit U, Chandanayingyong D, Suthipinittharm P, Tsao BP, Hashimoto H, Honda Z, Tokunaga K. *CD72* polymorphisms associated with alternative splicing modify susceptibility to human systemic lupus erythematosus through epistatic interaction with *FCGR2B*. *Hum Mol Genet* 13: 2907–2917, 2004.
19. Tsuchiya N, Kuroki K, Fujimoto M, Murakami Y, Tedder TF, Tokunaga K, Takehara K, Sato S. Association of functional *CD19* polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 50: 4002–4007, 2004.
20. Ehara Y, Sakurai D, Tsuchiya N, Nakano K, Tanaka Y, Yamaguchi A, Tokunaga K: Follistatin-related protein gene (*FRP*) is expressed in the synovial tissues of