

rheumatoid arthritis, but its polymorphisms are not associated with genetic susceptibility. *Clin Exp Rheumatol* 22: 707-712, 2004.

21. Okaji Y, Tsuno NH, Kitayama J, Saito S, Takahashi T, Kawai K, Yazawa K, Asakage M, Tsuchiya T, Sakurai D, Tsuchiya N, Tokunaga K, Takahashi K, Nagawa H. A novel method for isolation of endothelial cells and macrophages from murine tumors based on Ac-LDL uptake and CD16 expression. *J Immunological Methods* 295:183-193, 2004.

22. Tsuchiya N, Kyogoku C: Role of Fcγ Receptor IIb polymorphism in the genetic background of systemic lupus erythematosus: Insights from Asia. *Autoimmunity* (in press)

## 2. 学会発表

1. 土屋尚之、京極千恵子、黒木喜美子、氷上光輝、川崎綾、深沢徹、橋本博史、徳永勝士：全身性エリテマトーデス疾患感受性遺伝子の検討。リウマチ 42: 237, 2002.

2. 山口晃弘、櫻井大祐、土屋尚之、徳永勝士、山本一彦：慢性関節リウマチ滑膜における特異的発現遺伝子の検討。リウマチ 42: 285, 2002.

3. 京極千恵子、土屋尚之、松多邦雄、徳永勝士：日本人慢性関節リウマチ患者における Fcγ受容体遺伝子群多型の解析。リウマチ 42: 363, 2002.

4. 川崎綾、土屋尚之、深沢徹、橋本博史、徳永勝士：BLYS(TNFSF13B)の変異解析と SLE および RA との関連の検討。リウマ

チ 42: 367, 2002.

5. 黒木喜美子、土屋尚之、深沢徹、橋本博史、徳永勝士：ヒト CD19 遺伝子 3'非翻訳領域内反復配列多型と日本人 SLE 感受性との関連。リウマチ 42: 367, 2002.

6. 櫻井大祐、山口晃弘、土屋尚之、山本一彦、徳永勝士：慢性関節リウマチ患者滑膜における FOSB 遺伝子の発現。リウマチ 42: 424, 2002.

7. Sato M, Ohashi J, Tsuchiya N, Kashiwase K, Ishikawa Y, Arita H, Hanaoka K, Tokunaga K, Yabe T: HLA haplotype, A\*3303-B\*4403-DRB1\*1302 associates with postherpetic neuralgia (PHN). *Tissue Antigens* 59 (Suppl): 67, 2002.

8. Wakui M, Yamaguchi A, Sakurai D, Ogasawara K, Yokochi T, Hatta-Ohashi Y, Karaki S, Kurata K, Nishida N, Suyama A, Ikeda Y, Tsuchiya N, Tokunaga K: Differential display method-based gene expression analysis and development of a novel oligonucleotide array assay in GvHR. *Tissue Antigens* 59 (Suppl): 141, 2002.

9. Sakurai D, Yamaguchi A, Tsuchiya N, Tsuno N, Okaji Y, Tokunaga K: Induction of proliferation and activation of human endothelial cells by overexpression of ID gene. *Arthritis Rheum* 46 (Suppl): S43, 2002.

10. Kyogoku C, Tsuchiya N, Matsuta K, Shibue T, Tokunaga K: Analyses on the association of Fcγ receptor family and TNFR2 (TNFRSF1B) polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis in Japanese. *Arthritis Rheum* 46 (Suppl): S98, 2002.

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. *Arthritis Rheum* 46 (Suppl): S188, 2002.
12. Siriboonrit U, Kyogoku C, Sirikong M, Tsuchiya N, Bejrachandra S, Suthipinittharm P, Luangtrakool K, Srinak D, Thongpradit R, Chandanayingyong D, Tokunaga K. Association of Fcγ receptor IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais. *Arthritis Rheum* 46 (Suppl): S287, 2002.
13. Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K: Studies on the association of human *BLYS (BAFF, TNFSF13B)* and *BAFF-R* polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46 (Suppl): S288, 2002.
14. Sakurai D, Yamaguchi A, Tsuchiya N, Tokunaga K: Elevated level of FosB mRNA and FosB/DeltaFosB ratio in the synovial tissues of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46 (Suppl): S502, 2002.
15. Kuroki K, Tsuchiya N, Matsuta K, Fukazawa T, Juji T, Hashimoto H, Tokunaga K: Association of Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor 1 (LIR1, ILT2, LILRB1) polymorphism with susceptibility to rheumatoid arthritis in Japanese. *Arthritis Rheum* 46 (Suppl): S550, 2002.
16. Furuya T, Kotake S, Hakoda M, Ichikawa N, Nanke Y, Yamanishi Y, Kawasaki A, Tsuchiya N, Tokunaga K, Kamatani N: TNFA 5'-flanking region polymorphisms in 84 Japanese patients with myositis. *Arthritis Rheum* 46 (Suppl): S611, 2002.
17. 京極千恵子、土屋尚之、松多邦雄、渋谷司、徳永勝士：日本人関節リウマチ(RA)における Fcγ受容体ファミリーおよび *TNFR2(TNFRSF1B)* 遺伝子多型の関連研究。日本人類遺伝学会第47回大会(2002年11月13日-15日、名古屋)。P113, 2002.
18. 黒木喜美子、土屋尚之、松多邦雄、深沢 徹、十字猛夫、橋本博史、徳永勝士：Leukocyte immunoglobulin-like receptor 1 (LIR1)多型と日本人関節リウマチ疾患感受性との関連。日本人類遺伝学会第47回大会(2002年11月13日-15日、名古屋)。P115, 2002.
19. 宮下リサ、土屋尚之、氷上光輝、黒木喜美子、屋部登志雄、徳永勝士：ヒト NKG2-C 遺伝子欠失の分子遺伝学的解析。日本人類遺伝学会第47回大会(2002年11月13日-15日、名古屋)。P141, 2002.
20. 櫻井大祐、山口晃弘、大梶祐頼、津野寛和、土屋尚之、徳永勝士：ID 遺伝子強制発現による血管内皮細胞の活性化および増殖誘導。日本人類遺伝学会第47回大会(2002年11月13日-15日、名古屋)。P172, 2002.
21. 宮下リサ、土屋尚之、黒木喜美子、屋部登志雄、徳永勝士：ヒト NKG2-C 遺伝子欠失の分子遺伝学的解析。日本免疫学会総会学術集会記録 32: 136, 2002.
22. 川崎綾、土屋尚之、松多邦雄、深沢徹、長谷英徳、小端哲二、橋本博史、徳永勝士：BLyS(TNFSF13B)、BAFF-R の変異解析と SLE および RA との関連の検討。日

- 本免疫学会総会学術集会記録 32: 210, 2002.
23. Kyogoku C, Tsuchiya N, Matsuta K, Shibue T, Tokunaga K: Analyses on the association of Fc $\gamma$  receptor family and *TNFR2 (TNFRSF1B)* polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis in Japanese. 日本免疫学会総会学術集会記録 32: 298, 2002.
24. Kuroki K, Tsuchiya N, Matsuta K, Fukazawa T, Juji T, Hashimoto H, Tokunaga K: Association of Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor 1 (LIR1, ILT2, LILRB1) polymorphism with susceptibility to rheumatoid arthritis (RA) in Japanese. 日本免疫学会総会学術集会記録 32: 298, 2002.
25. Sakurai D, Yamaguchi A, Tsuchiya N, Tsuno N, Okaji Y, Tokunaga K: Induction of proliferation and activation of human endothelial cells by overexpression of *ID* gene. 日本免疫学会総会学術集会記録 32: 301, 2002.
26. 山口晃弘、櫻井大祐、土屋尚之、田中良哉、徳永勝士、山本一彦：関節リウマチにおける follistatin related protein の滑膜線維芽細胞増殖への関与。日本免疫学会総会学術集会記録 32: 298, 2002.
27. 徳永勝士、橋本博史、土屋尚之：膠原病感受性遺伝子の探索。第 26 回日本医学会総会。2003 年 4 月、福岡。(要旨 p179)
28. Sakurai D, Yamaguchi A, Tsuchiya N, Tokunaga K. Induction of proliferation of activation of endothelial cells by overexpression of *ID3* gene. リウマチ 43:252, 2003.
29. Kuroki K, Tsuchiya N, Matsuta K, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K. Association of Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor 1 (LIR1, ILT2, LILRB1) polymorphism with susceptibility to RA and SLE in Japanese. リウマチ 43:254, 2003.
30. 京極千恵子、河野肇、土屋尚之、鈴木毅、山本一彦、徳永勝士、本田善一郎：SLE に関連する Fc $\gamma$ RIIB 多型の B 細胞受容体シグナル抑制機能の検討。リウマチ 43:304, 2003.
31. 川崎綾、土屋尚之、松多邦雄、深沢徹、橋本博史、徳永勝士：BAFF-R、TACI 遺伝子の多型解析と SLE および RA との関連の検討。リウマチ 43:307, 2003.
32. 宮下リサ、土屋尚之、氷上光輝、黒木喜美子、徳永勝士：ヒト NKG2C 遺伝子欠失の分子遺伝学的解析。リウマチ 43:319, 2003.
33. 櫻井大祐、土屋尚之、大槻祐頼、津野寛和、高橋孝喜、徳永勝士：血管内皮細胞活性化および血管新生誘導における Id 遺伝子の役割。第 62 回日本癌学会総会、2003 年 9 月、名古屋。
34. 櫻井大祐、土屋尚之、山口晃弘、大槻祐頼、津野寛和、高橋孝喜、徳永勝士：Crucial role for Id in the induction of activation and angiogenic property of endothelial cells. 日本人類遺伝学会第 48 回大会抄録集 p118、2003 年 10 月、長崎。
35. 人見祐基、土屋尚之、川崎綾、深沢徹、松多邦雄、Betty Tsao, 橋本博史、徳永勝士：ヒト CD72 遺伝子の多型解析と、全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチとの関連の検討。日本人類遺伝学会第

48 回大会抄録集 p139、2003 年 10 月、長崎。

36. 江原幸和、土屋尚之、櫻井大祐、山口晃弘、徳永勝士：ヒト follistatin-related protein (FRP) 遺伝子多型の関節リウマチとの関連の検討。日本人類遺伝学会第 48 回大会抄録集 p139、2003 年 10 月、長崎。

37. 宮下リサ、土屋尚之、屋部登志雄、徳永勝士；関節リウマチにおける KIR 遺伝子プロファイルの解析。日本人類遺伝学会第 48 回大会抄録集 p139、2003 年 10 月、長崎。

38. 黒木喜美子、土屋尚之、前仲勝実、Linda Rasubala、白石充典、山下由美、松多邦雄、深沢徹、神田大輔、小池隆夫、十字猛夫、橋本博史、徳永勝士：Leukocyte immunoglobulin-like receptor (LIR) 遺伝子群多型と日本人 RA、SLE との関連。日本人類遺伝学会第 48 回大会抄録集 p140、2003 年 10 月、長崎。

39. Kusaoi M, Fukazawa T, Hirashima M, Morita Y, Morita T, Okamoto K, Ikuta T, Tamiya G, Tsuchiya N, Tokunaga K, Inoko H, Hashimoto H. Genome-wide association study of systemic lupus erythematosus on chromosome 1. *Arthritis Rheum* 48 (Suppl); S226, 2003.

40. Kuroki K, Tsuchiya N, Maenaka K, Rasubala L, Shiroishi M, Yamashita Y, Matsuta K, Fukazawa T, Kohda D, Koike T, Juji T, Hashimoto H, Tokunaga K. Distinct associations of the leukocyte immunoglobulin-like receptor (*LIR*)1 and *LIR6* polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 48

(Suppl); S197, 2003.

41. Chu ZT, Tsuchiya N, Kyogoku C, Qian YP, Xu SB, Mao CZ, Chu JY, Tokunaga K. Association of Fc gamma receptor IIb polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Chinese: a common susceptibility gene in the Asian populations? *Arthritis Rheum* 48 (Suppl); S380, 2003.

42. 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 in Caucasians: a family-based association study. *Arthritis Rheum* 48 (Suppl); S380, 2003.

43. Sakurai D, Tsuchiya N, Yamaguchi A, Tsuno NH, Okaji Y, Tokunaga K, Takahashi K. Crucial role for Id in the induction of activation and angiogenic property of endothelial cells. *Arthritis Rheum* 48 (Suppl); S340, 2003.

44. Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Matsuta K, Hase H, Kobata T, Hashimoto H, Tokunaga K. Association of *TAC1* polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 48 (Suppl); S383, 2003.

45. 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* gene deletion. *Arthritis Rheum* 48 (Suppl); S473, 2003.

46. Kyogoku C, Kono H, Tsuchiya N, Suzuki T, Yamamoto K, Tokunaga K, Honda Z-I. SLE-associated polymorphism of FcγRIIB Ile232Thr affects localization at lipid rafts

- and attenuation of BCR signaling. *Arthritis Rheum* 48 (Suppl); S647, 2003.
47. 人見祐基、土屋尚之、川崎綾、深沢徹、松多邦雄、Betty Tsao, 橋本博史、徳永勝士：ヒト CD72 遺伝子の多型解析と、全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチとの関連の検討。日本免疫学会総会学術集会記録 33:196, 2003.
48. 川崎綾、土屋尚之、深沢徹、松多邦雄、長谷英徳、小端哲二、橋本博史、徳永勝士：TACI, APRIL 遺伝子多型と RA および SLE 疾患感受性の関連。日本免疫学会総会学術集会記録 33:196, 2003.
49. 河野肇、京極千恵子、鈴木毅、土屋尚之、山本一彦、徳永勝士、本田善一郎：SLE に関連するヒト FcγRIIB 多型の脂質ラフト会合および B 細胞受容体信号伝達抑制への影響。日本免疫学会総会学術集会記録 33:197, 2003.
50. 宮下リサ、土屋尚之、松多邦雄、屋部登志雄、徳永勝士：日本人関節リウマチと KIR 遺伝子多型との関連の検討。日本免疫学会総会学術集会記録 33:213, 2003.
51. Kuroki K, Tsuchiya N, Maenaka K, Rasubala L, Shiroishi M, Yamashita Y, Matsuta K, Fukazawa T, Kohda D, Koike T, Juji T, Hashimoto H, Tokunaga K. Distinct associations of the leukocyte immunoglobulin-like receptor (LIR)1 and LIR6 polymorphisms with susceptibility to RA and SLE. 日本免疫学会総会学術集会記録 33:214, 2003.
52. 江原幸和、土屋尚之、櫻井大祐、山口晃弘、松多邦雄、徳永勝士：ヒト follistatin-related protein (FRP)遺伝子多型の関節リウマチとの関連の検討。日本免疫学会総会学術集会記録 33:214, 2003.
53. Sakurai D, Tsuchiya N, Yamaguchi A, Okaji Y, Tsuno NH, Takahashi K, Tokunaga K: Induction of proliferation and activation of endothelial cells by overexpression of ID gene. 日本免疫学会総会学術集会記録 33:224, 2003.
54. 申栄吉、土屋尚之、櫻井大祐、川崎綾、長谷英徳、大槻祐頼、津野寛和、高橋孝喜、小端哲二、徳永勝士：ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞(HUVEC)における BlyS の発現：日本免疫学会総会学術集会記録 33:319, 2003.
55. 土屋尚之：顕微鏡的多発血管炎の疾患感受性遺伝子解析。第48回日本リウマチ学会総会・学術集会 抄録集 p105. 2004年4月15日～17日、岡山。
56. 江原幸和、土屋尚之、櫻井大祐、山口晃弘、松多邦雄、徳永勝士：ヒト follistatin-related protein (FRP)遺伝子多型の関節リウマチとの関連の検討。第48回日本リウマチ学会総会・学術集会 抄録集 p152. 2004年4月15日～17日、岡山。
57. 人見祐基、土屋尚之、川崎綾、深沢徹、松多邦雄、Betty P. Tsao, 橋本博史、徳永勝士：ヒト CD72 遺伝子の多型解析と、全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチとの関連の検討。第48回日本リウマチ学会総会・学術集会 抄録集 p175. 2004年4月15日～17日、岡山。
58. 黒木喜美子、土屋尚之、松多邦雄、深沢徹、十字猛夫、橋本博史、徳永勝士：白血球免疫グロブリン様受容体 LILRA1(LIR6)遺伝子多型と日本人 SLE との関連。第48回日本リウマチ学会総

- 会・学術集会 抄録集 p175. 2004年4月15日～17日、岡山。
59. 川崎綾、土屋尚之、深沢徹、松多邦雄、橋本博史、徳永勝士：APRIL 遺伝子多型と関節リウマチ、全身性エリテマトーデスとの関連の検討。第48回日本リウマチ学会総会・学術集会 抄録集 p181. 2004年4月15日～17日、岡山。
60. 申栄吉、櫻井大祐、土屋尚之、川崎綾、小端哲二、徳永勝士：ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞における BlyS(BAFF)発現。第48回日本リウマチ学会総会・学術集会 抄録集 p284. 2004年4月15日～17日、岡山。
61. 櫻井大祐、土屋尚之、山口晃弘、小端哲二、徳永勝士：VEGF 誘導性血管内皮細胞活性化および血管新生誘導における ID 遺伝子の役割。第48回日本リウマチ学会総会・学術集会 抄録集 p299. 2004年4月15日～17日、岡山。
62. 人見祐基、土屋尚之、川崎綾、京極千恵子、大橋順、鈴木毅、深沢徹、Sasitorn Bejrachandra, Dasnayanee Chandanayingyong, Puan Suthipinittharm, Betty P. Tsao, 橋本博史、本田善一郎、徳永勝士：SLE 感受性におけるヒト CD72 遺伝子多型およびヒト FcyR2B 遺伝子多型の遺伝子間相互作用。日本人類遺伝学会第49回大会抄録集 p107 (2004年10月12日～15日)。
63. 土屋尚之、黒木喜美子、村上善則、藤本学、Thomas F. Tedder, 徳永勝士、竹原和彦、佐藤伸一：CD19 の機能的多型と全身性強皮症との関連。日本人類遺伝学会第49回大会抄録集 p148 (2004年10月12日～15日)。
64. Tsuchiya N, Kuroki K, Murakami Y, Fujimoto M, Tedder TF, Tokunaga K, Takehara K, Sato S: Association of functional *CD19* promoter polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 50(Suppl.): S125, 2004.
65. Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Matsuta K, Murakami Y, Hashimoto H, Tokunaga K. APRIL (TNFSF13) polymorphisms: in systemic lupus erythematosus: Independent confirmation of association with susceptibility and new association with clinical characteristics. *Arthritis Rheum* 50(Suppl.): S120, 2004.
66. Hitomi Y, Tsuchiya N, Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Suzuki T, Fukazawa T, Bejrachandra S, Chandanayingyong D, Suthipinittharm P, Tsao BP, Hashimoto H, Honda Z, Tokunaga K: Epistatic interaction between *CD72* and *FCGR2B* polymorphisms in conferring susceptibility to human systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 50(Suppl.): S120, 2004.
67. Kusaoi M, Fukazawa T, Hirashima M, Morita Y, Morita T, Tsuchiya N, Tokunaga K, Inoko H, Hashimoto H: Genomic screening with high density microsatellite markers for systemic lupus erythematosus on chromosome 1. *Arthritis Rheum* 50(Suppl.): S121, 2004.
68. 申栄吉、土屋尚之、櫻井大祐、長谷英徳、津野寛和、高橋孝喜、小端哲二、徳永勝士 (2004) 血管内皮細胞および血管平滑筋細胞における BAFF(BlyS)発現。第34回日本免疫学会 (学術集会記録 p162)

69. 黒木喜美子、土屋尚之、白石充典、ラズバラリンダ、山下由美、小池隆夫、神田大輔、徳永勝士、前仲勝実 (2004) 関節リウマチ (RA) 関連 Leukocyte Immunoglobulin-like receptor (LIR) 1 ハプロタイプの構造・発現解析。第34回日本免疫学会 (学術集会記録 p162)

70. 川崎綾、土屋尚之、深沢徹、橋本博史、徳永勝士 (2004) APRIL(TNFSF13)遺伝子多型と SLE 発症および病態との関連の解析。第34回日本免疫学会 (学術集会記録 p279)

71. 人見祐基、土屋尚之、川崎綾、鈴木毅、深沢徹、Bejrachandra S, Chandanayingyong D, Suthipinittharm P, Tsao BP, 橋本博史、本田善一郎、徳永勝士 (2004) SLE 感受性におけるヒト CD72 遺伝子多型およびヒト FCGR2B 遺伝子多型の遺伝子間相互作用。第34回日本免疫学会 (学術集会記録 p279)

72. 土屋尚之、黒木喜美子、藤本学、Tedder TF, 徳永勝士、佐藤伸一 (2004) ヒト CD19 多型と強皮症との関連。第34回日本免疫学会 (学術集会記録 p284)

73. 宮下リサ、土屋尚之、屋部登志雄、小林茂人、橋本博史、尾崎承一、徳永勝士 (2004) KIR 遺伝子多型と顕微鏡的多発血管炎(MPA)との関連の検討。第34回日本免疫学会 (学術集会記録 p284)

74. 屋部登志雄、宮下リサ、八幡真人、八幡信代、Parham P, 土屋尚之、徳永勝士

(2004) ヒトNK細胞受容体 KIR, LIR 多型性と骨髄移植成績への影響。第34回日本免疫学会 (学術集会記録 p331)

75. 草生真規雄、深沢徹、平島美賀、守田優子、頭山尚子、土屋尚之、徳永勝士、猪子英俊、橋本博史(2004) 高密度のマイクロサテライトマーカーを用いた1番染色体における全身性エリテマトーデスの疾患感受性遺伝子の解析。第34回日本免疫学会 (学術集会記録 p256)

76. 黒木喜美子、白石充典、ラズバラリンダ、土屋尚之、徳永勝士、神田大輔、前仲勝実 (2004) 関節リウマチ (RA) 関連 Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor (LIR) 1 ハプロタイプの構造・発現解析。第27回日本分子生物学会 (抄録集 p995, 3PB-407)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

出願番号2003-331089 ヒト血管内皮細胞の VEGF 誘導性活性化及び血管新生における Id の役割 (平成15年9月24日)

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表1 HLA-DRB1, DQB1, DPB1, B, C 遺伝子座において顕微鏡的多発血管炎に関連あるいはその傾向を示したアリル、ハプロタイプの陽性率(抗原頻度)

allele/haplotype	MPA		control		odds ratio (95%CI)	P
	(n=50)		(n=77)			
DRB1*0901	25	(50.0)	24	(31.2)	2.21(1.07-4.58)	0.033
DQB1*0303	25	(50.0)	23	(29.9)	2.35(1.13-4.88)	0.022
DPB1*0201	25	(50.0)	30	(39.0)	1.57(0.76-3.21)	0.22
B*15111	4	(8.0)	1	(1.3)	6.61(0.94-46.5)	0.078
Cw*0303	13	(26.0)	12	(16.2)	1.82(0.75-4.36)	0.12
DRB1*0901-DQB1*0303-DPB1*0201	15	(30.0)	10	(13.0)	2.87(1.19-6.91)	0.019

表2 MPA および対照群における KIR 遺伝子陽性率

	MPA			controls		
	+	-	陽性率(%)	+	-	陽性率(%)
2DL1	41	1	97.6	238	1	99.6
2DL2	8	33	19.5	33	206	13.9
2DL3	35	1	97.2	239	0	100.0
2DL4	45	0	100.0	239	0	100.0
2DL5	16	25	39.0	116	122	48.7
2DS1*	12	29	29.3	109	130	45.6
2DS2	8	33	19.5	35	204	14.6
2DS3	2	25	7.4	34	202	14.4
2DS4	28	0	100.0	208	30	87.4
2DS5	11	29	27.5	77	160	32.5
3DL1	42	0	100.0	227	12	95.0
3DL2	30	0	100.0	232	5	97.90
3DL3	41	0	100.0	239	0	100.0
3DS1	14	24	36.8	110	129	46.0

\*統計学的有意差には到達しないものの、活性化型 KIR 遺伝子のひとつである KIR2DS1 陽性率の MPA における減少傾向が認められた(odds ratio [OR] 0.49,  $P=0.051$ ,  $\chi^2$ -test)。MPA 群では、それぞれの遺伝子座においてタイピングが不可能であった検体を除外した。

表3 抑制型 KIR3DL1, 活性化型 3DS1 遺伝子の有無と、リガンドである HLA-Bw4 エピトープの有無との組み合わせの検討

HLA-Bw4	KIR3DL1	KIR3DS1	MPA (n=38)		controls (n=153)	
+	+	-	17	(44.7)	44	(28.8)
-	+	-	7	(18.4)	39	(25.5)
+	+	+	6	(15.8)	28	(18.3)
-	+	+	8	(21.1)	33	(21.6)
+	-	+	0	(0)	7	(4.6)
-	-	+	0	(0)	2	(1.3)

統計学的有意差には到達しなかったものの、MPA では、抑制型受容体 KIR3DL1 とそのリガンド HLA-Bw4 エピトープを持ち、活性化型受容体 KIR3DS1 を持たない群の増加傾向が認められた (OR 2.01,  $P=0.059$ ,  $\chi^2$ -test)。

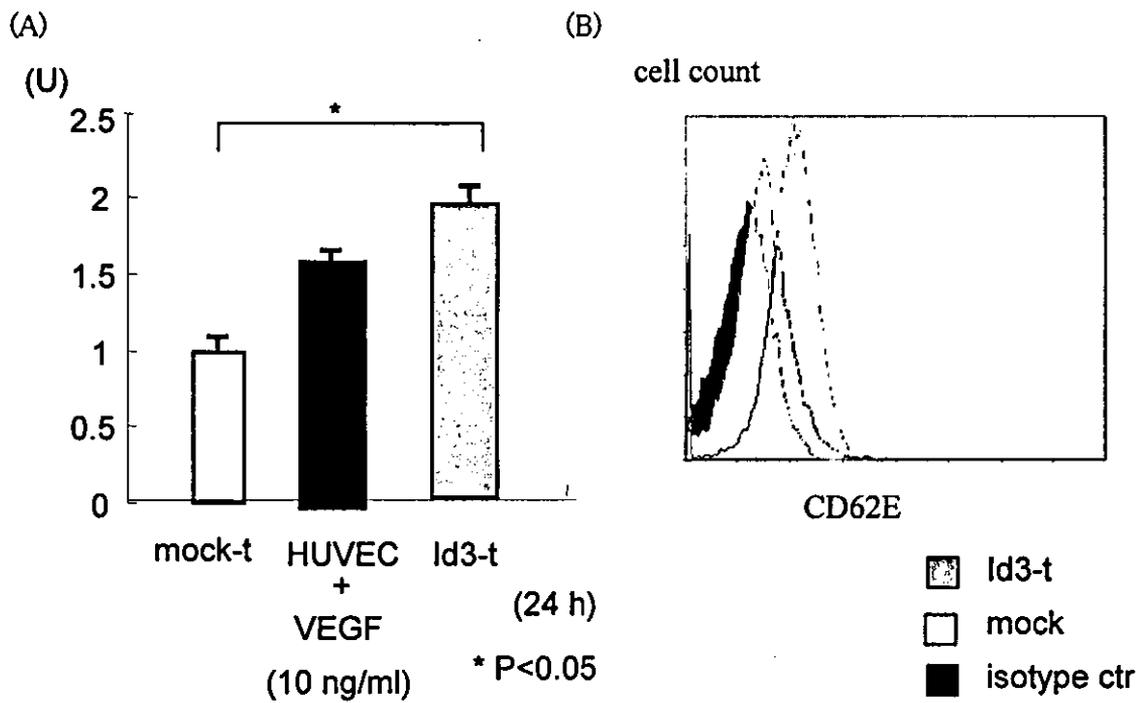
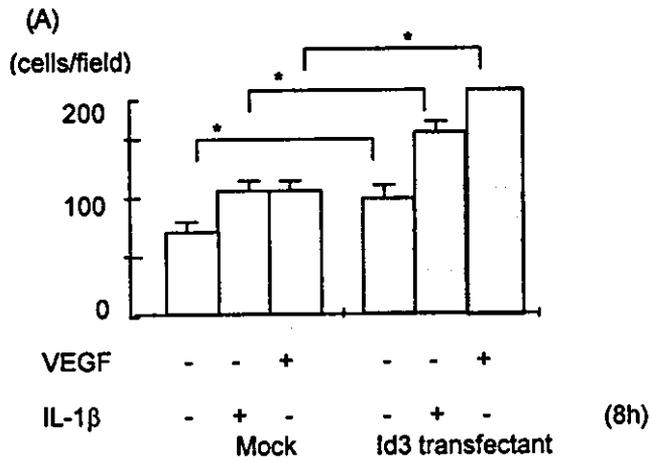


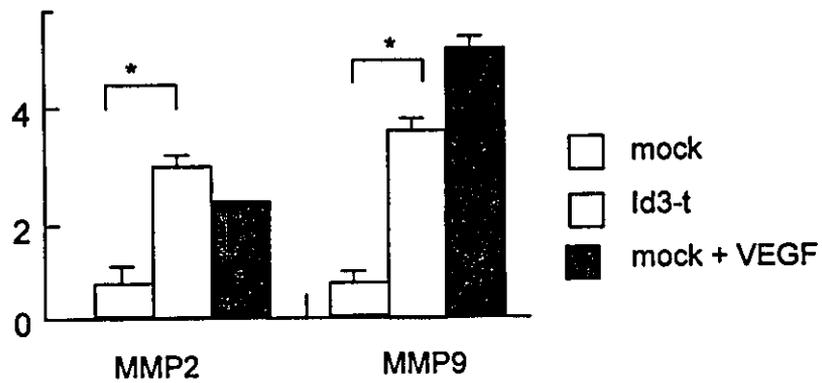
図1 Id3 強制発現による HUVEC 増殖、活性化

(A) HUVEC に遺伝子導入し、24時間後に WST-1 により細胞増殖を測定した。Id3 強制発現細胞では、VEGF 非存在下においても、有意な増殖亢進が観察された。Id1 の過剰発現によっても同様の結果が観察された。

(B) Id3 強制発現により、HUVEC に CD62E (E-selectin)発現が誘導された。



(B) MMP/GAPDH mRNA



(C)

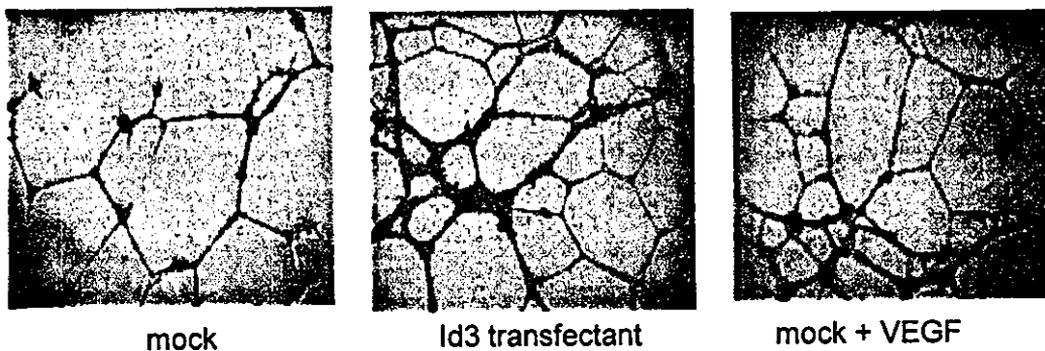


図2 HUVEC における Id3 過剰発現による血管新生の誘導

(A) Id3 強制発現による HUVEC 遊走能および VEGF, IL-1 $\beta$ に対する走化性の亢進。

(B) Id3 強制発現による MMP2, MMP9 mRNA 産生亢進。

(C) Id3 強制発現による管腔形成の亢進(マトリゲル・アッセイ)。

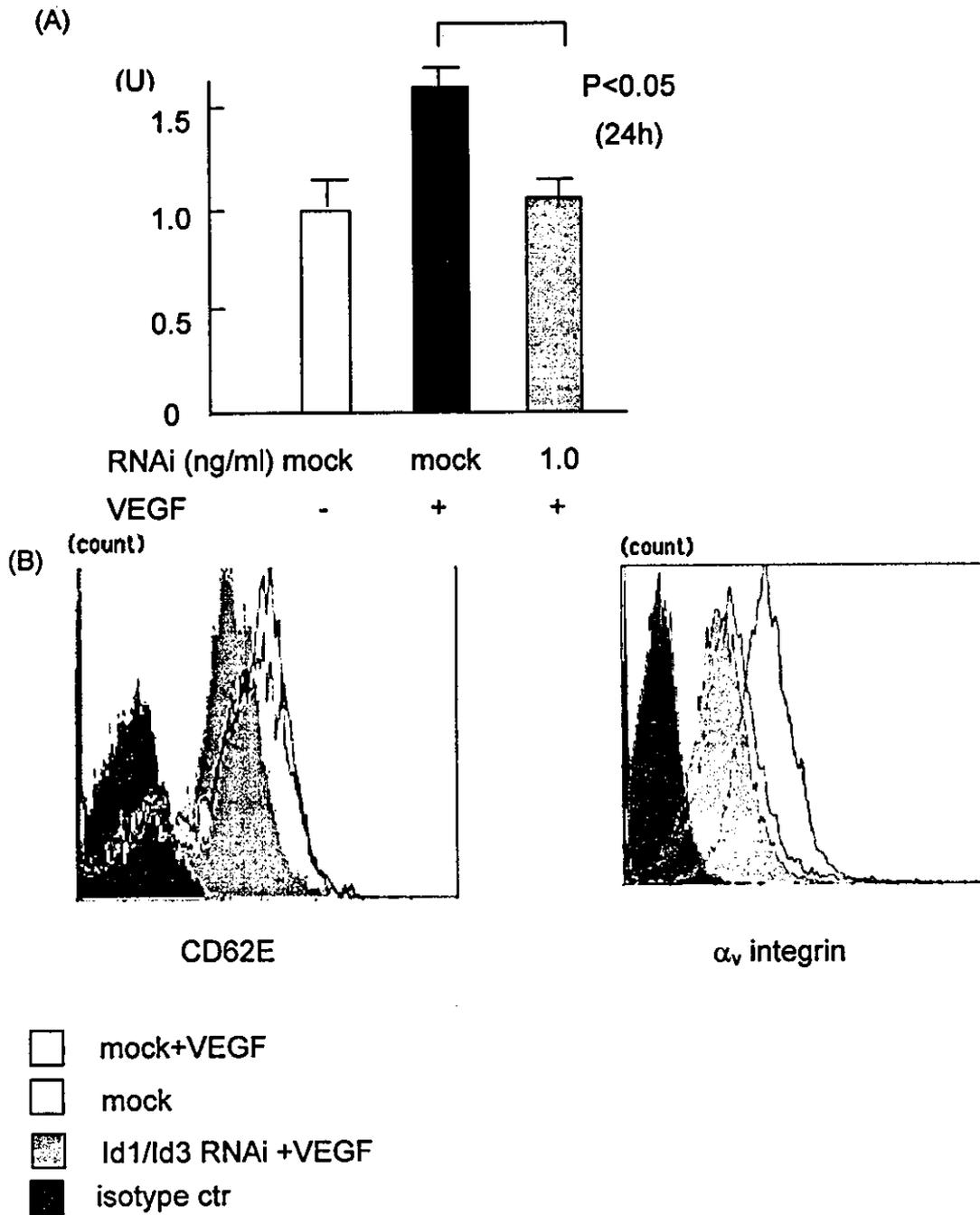


図3 Id1, Id3RNAiによるVEGF誘導性HUVEC増殖、活性化阻害

(A) Id1, Id3 shRNA 導入細胞は、VEGF 刺激にもかかわらず、増殖が見られなかった。細胞増殖は WST-1 法により測定した。

(B) Id1, Id3 shRNA 導入細胞は、VEGF 刺激に対する CD62E,  $\alpha_v$  integrin 発現誘導がほぼ完全に抑制された。

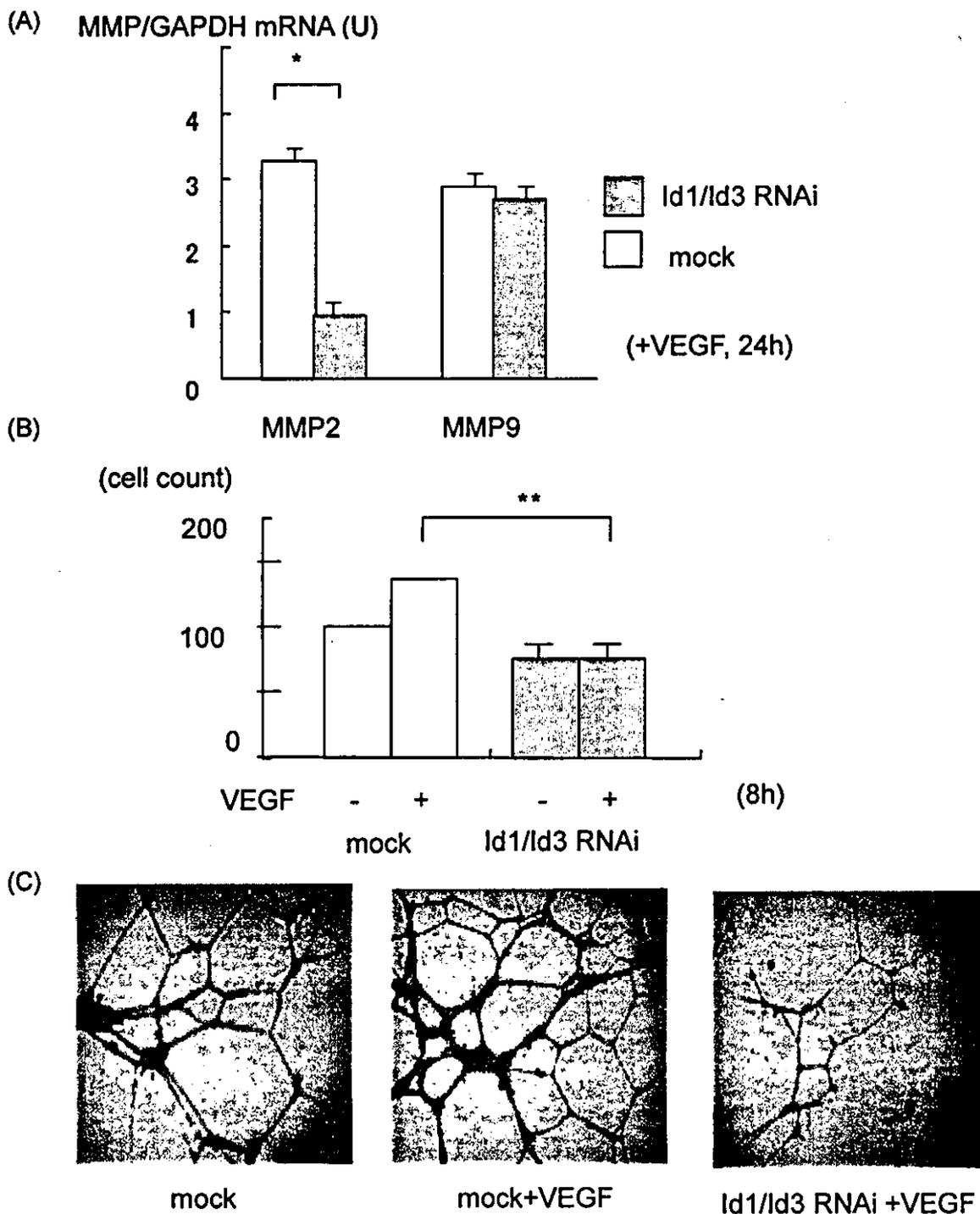


図4 Id1, Id3 RNAi による VEGF 誘導性血管新生の抑制

(A) Id1, Id3 shRNA 導入細胞では、VEGF 刺激に対する MMP2 mRNA 産生が抑制されたが MMP9 産生は抑制されなかった。

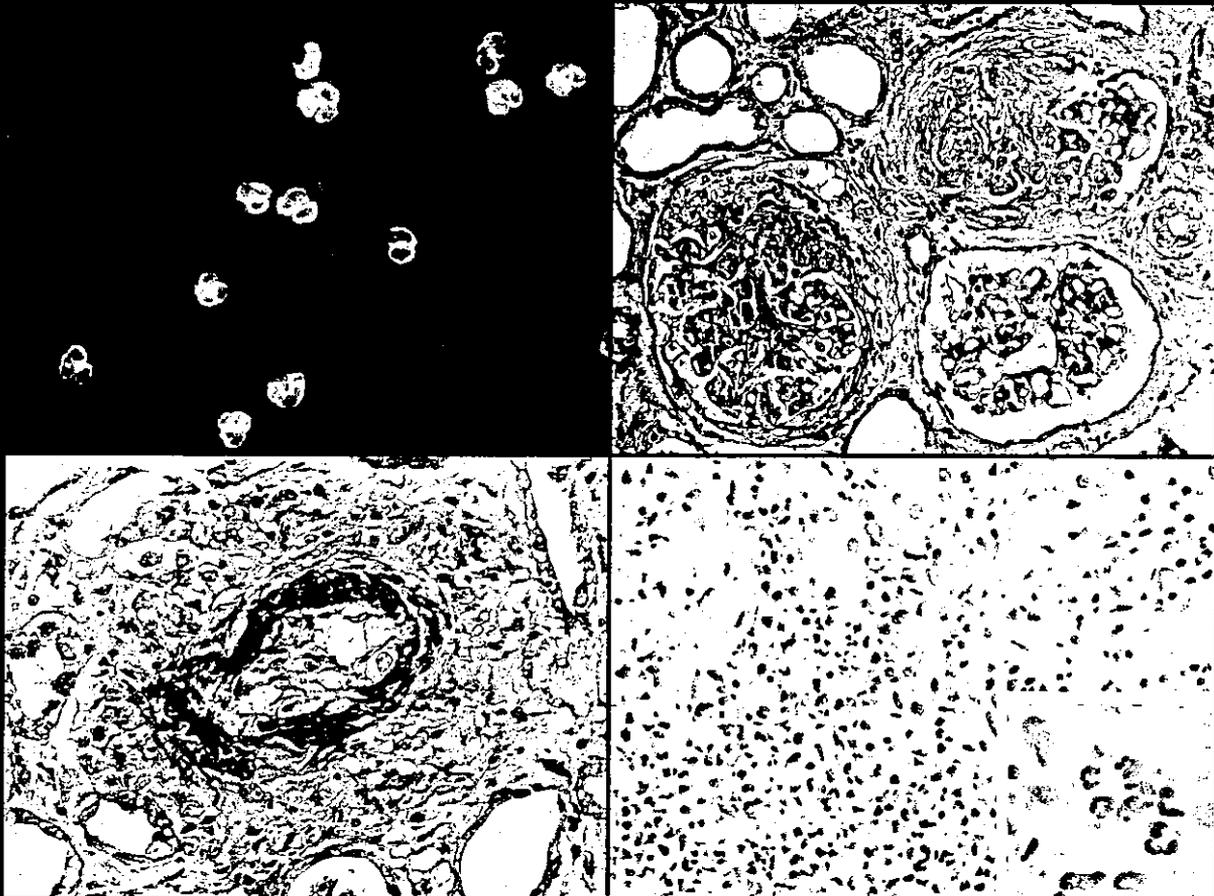
(B) Id1, Id3 shRNA 導入細胞では、VEGF に対する走化性が抑制された。

(C) Id1, Id3 導入細胞では、VEGF 刺激に対する管腔形成が抑制された。

# 〔Ⅲ〕

(資料 1)  
血管炎アトラス

# 血管炎アトラス



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

主任研究者 尾崎承一  
病理分科会長 吉木 敬

表紙の説明

顕微鏡的多発血管炎。左上は血清のP-ANCA陽性所見。

右上は腎糸球体系蹄の壊死性破壊と半月体形成を示す。

左下は尿細管間質の小型動脈（小葉間動脈）の壊死性動脈炎。

右下は間質の炎症性細胞浸潤と傍尿細管毛細血管炎（拡大像）。

# 血管炎アトラス

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

主任研究者 尾崎承一  
病理分科会長 吉木 敬

# 編者のことば



文字通り血管を炎症の場とする難治性血管炎症候群は障害される血管のキャリバーや臓器分布、浸潤細胞の種類や割合、内膜、中膜、外膜といった血管壁における病変局在など、それぞれの血管炎によって病理形態学的な特徴がある。現在の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班」の源を辿れば、1976年順天堂大学医学部塩川優一教授が、それまでの「悪性関節リウマチ」研究班（塩川優一班長）、「大動脈炎症候群」研究班（稲田 潔班長）、「ビュルガー病」研究班（石川浩一班長）を統合し組織した厚生省特定疾患「系統的血管病変に関する調査研究班」に遡ることが出来るだろう。その後、班の名称に若干の変更はあったが、血管炎研究の先達をリーダーとして、難治性血管炎の臨床的基礎的研究が進められ、大きな成果を挙げてきた。塩川優一班長の後、順天堂大学医学部福田芳郎教授、東京医科歯科大学医学部三島好雄教授、北海道大学医学部田邊達三教授、杏林大学医学部長澤俊彦教授、順天堂大学医学部橋本博史教授が歴代の班長となり活動を展開し、成果を挙げてきた。2000年からは厚生労働省の担当となり、特定疾患対策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」として2年間、同じく橋本教授が主任研究者として活動を継続した。2002年度から聖マリアンナ医科大学尾崎承一教授を主任研究者として、現在の厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「難治性血管病変調査研究班」が組織されている。班の当初からの計画目標として難治性血管炎及びその類縁疾患のカラーアトラスの作成があった。血管炎アトラスの作成は約30年にわたって継続されてきた血管炎研究班病理分科会を中心に何度か議論されてきた懸案事項であり、先代の橋本班からの強い申し送り事項でもあったが、今回それがようやく実現され刊行の運びとなった。塩川班長時代からこの研究班に係わってきたものとして大変嬉しく思っている。その間、難治性血管炎の病理形態学的概念の確立に大きな役割を果たされてきた多くの病理分科会班員、診断基準および治療指針の作成に力を尽くされてきた臨床分科会班員各位に深甚な謝意と敬意を表したい。また、今回のアトラスの作成には病理分科会のコアメンバーが中心となり組織された血管病理研究会にも多大な支援を頂いた事を明記したい。この場を借りて御礼申し上げる。基本的な方針として、実地医家や若手医師が普段それほど多くは遭遇しないが、その診断・治療に難渋する難治性血管炎や類縁疾患患者の診断・治療に資することを目的として作成された。項目としては原発性血管炎症候群として最近注目されている顕微鏡的多発血管炎をはじめ10疾患、血管炎類縁疾患としてやはり最近注目されている抗リン脂質抗体症候群やSegmental arterial mediolysis(SAM)など8疾患を取り上げた。続発性血管炎症候群は8疾患群について記載してある。臨床的事項として診断・治療の要点を簡潔に記載した。病理学的特徴もわかりやすく記載し、カラー写真は未治療病変、治療修飾像を含め、出来るだけ厳選し、良質な写真を提示する様に心がけた。このアトラスが実地医家の難治性血管炎診断・治療に少しでも寄与すること、更に病因が不明で、根本的治療法の確立されていない難治性血管炎症候群にひとりでも多くの若手医師・研究者が興味を持ち、病因解明、疾病の克服の為に努力する様になれば、望外の喜びである。

病理分科会長 吉木 敬

## 監修のことば



血管炎を基盤としてもたらされる多種多様の臨床病態および疾患群が血管炎症候群として総称される。この中には血管炎を主病変とする独立した疾患（原発性血管炎）と、他疾患に血管炎を伴う病態（続発性血管炎）がある。原発性血管炎に類似した病態を呈する血管炎類縁疾患も知られている。一方、ウイルスを含む感染症や薬物などの原因の明らかな血管炎もあるが、原因不明の血管炎もある。原因不明の原発性血管炎はChapel Hill Consensus（1994）に基づいて、罹患血管のサイズにより分類されている。これによると、大型血管を侵す高安動脈炎・側頭動脈炎、中型血管を侵す結節性多発動脈炎・川崎病、小型血管や毛細血管を侵す顕微鏡的多発血管炎(MPA)・Wegener肉芽腫症(WG)・アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)・Henoch-Schoelein 紫斑病・本態性クリオグロブリン血症・皮膚白血球破碎性血管炎に分類される。MPA・WG・AGAの3疾患は、疾患標識抗体などの共通点からANCA関連血管炎と総称される

血管炎の診療においては早期診断・早期治療が鉄則であるが、血管炎が稀少疾患であること、病因が不明であること、特異的な臨床マーカーが少ないことなどが相まって、概して診断が困難であり、また治療にも難渋することが多い。血管炎の診療においては、まず血管炎ではないかと疑うこと、次いで血管炎症候群のどの疾患であるかを判断することが重要である。従って、血管炎症候群に共通の臨床像・検査所見を理解することと、各々の疾患に特徴的な診断のポイントを把握することが必要となる。

ANCAなどを除くと血管炎症候群の特異的なマーカーが少なく、臨床の現場では血管炎の診断は依然として生検組織の病理診断に負うところ大であるのが現状である。そこに病理アトラスの臨床的意義がある。厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」の活動の一環として、ここに「血管炎病理アトラス」の刊行に至ったことは、30余年の研究班の歴史の集大成として、その間の班員諸氏の御尽力の賜物である。

本書は血管炎の実地診療現場で直ちに役立つように構成されている。原発性血管炎10疾患、血管炎類縁疾患8疾患、続発性血管炎8疾患をリストアップして、各疾患を病理編と臨床編に分け、「ビジュアル」に理解していただけるように編集をした。病理編は難治性血管炎調査研究班の病理分科会長の吉木敬教授に全面的な構成と病理アトラスの写真の厳選をお願いし、極めて良質な病理画像が網羅されたと信ずる。一方、臨床編は病理アトラスを補完する形で、難治性血管炎調査研究班の中小型血管炎および大型血管炎の臨床系の班員を中心に執筆していただき、臨床現場で役に立つマクロの写真や画像所見を掲載した。いわば、この「血管炎病理アトラス」はこれまでの難治性血管炎調査研究班の総力を結集して作製された血管炎臨床のバイブルとも言えるものに完成したと思う。

このアトラスが実地医家の難治性血管炎の診断と治療に少しでも寄与し、より多くの難治性血管炎の患者さんの福音につながることを祈念している。

2005年1月

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班

主任研究者 尾崎承一

# 目次

編者のことば

監修のことば

## I. 原発性血管炎症候群

1. 側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）	1
2. 高安動脈炎（大動脈炎症候群）	5
3. 結節性多発動脈炎（結節性動脈周囲炎）	9
4. 川崎病	13
5. ウェゲナー肉芽腫症	17
6. アレルギー性肉芽腫性血管炎	21
7. 顕微鏡的多発血管炎	25
8. シェーンライン・ヘノッフ紫斑病	29
9. 本態性クリオグロブリン血症	33
10. 皮膚白血球破碎性血管炎	37

## II. 血管炎類縁疾患

1. ビュルガー病（バージャー病）	41
2. 炎症性腹部大動脈瘤	45
3. Goodpasture 症候群	49
4. 血栓性血小板減少性紫斑病	53
5. 抗リン脂質抗体症候群	57
6. Segmental arterial mediolysis (SAM)	61
7. Fibromuscular dysplasia	63
8. モヤモヤ病	65

## III. 続発性血管炎症候群

1. ベーチェット病の血管病変	69
2. 全身性エリテマトーデスの血管病変	71
3. 関節リウマチの血管病変	75
4. 全身性硬化症（強皮症）の血管病変	79
5. 混合性結合組織病の血管病変	83
6. サルコイドーシスの血管病変	87
7. ウイルス関連血管炎	91
8. 感染性大動脈炎	95

索引