

200500850A

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17年度総括・分担研究報告書

平成18年（2006年）3月

主任研究者

尾崎 承 一

目次

I. 平成17年度構成員名簿.....	1
II. 総括研究報告	
平成17年度総括研究報告.....	3
尾崎 承一 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科)	
III. 分科会報告・分担研究報告	
【病理・基礎研究分科会】	
分科会報告	
血管炎の発症、進展に係わるゲノム・遺伝子・タンパク質に関する研究 2005	2 3
能勢 真人 (愛媛大学医学部病因・病態学講座ゲノム病理学分野)	
分担研究報告	
1. 血管炎惹起性ラット T 細胞と ANCA 関連血管炎患者の末梢血トランスクリプトームに 関する研究	2 9
石津 明洋 (北海道大学医学部保健学科検査技術科学専攻病理形態機能学分野)	
2. プロテオミクス/ペプチドミクスを用いた血管炎関連蛋白質同定と解析.....	3 2
加藤 智啓 (聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター)	
3. 「機能的」血管新生誘導過程における血管成熟性誘導機構に関する研究.....	3 5
居石 克夫 (九州大学大学院医学研究院病理病態学)	
4. 誘導型血管炎マウスにおける活性化好中球の関与	3 6
鈴木 和男 (国立感染症研究所生物活性物質部第三室)	
5. 顕微鏡的多発血管炎における <i>KIR</i> , <i>LILR</i> 遺伝子多型に関する研究.....	4 6
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)	
6. 組換え近交系を用いた血管炎感受性遺伝子座の解析.....	5 2
能勢 真人 (愛媛大学医学部病因・病態学講座ゲノム病理学分野)	
【大型血管炎の臨床研究分科会】	
分科会報告	
虚血肢に対する血管新生療法の現況	5 5
重松 宏 (東京医科大学外科学第二講座)	
分担研究報告	
1. 難治性血管炎に関する研究	5 7
浅原 孝之 (東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学)	
2. 高安動脈炎による広範型胸部大動脈瘤に対するハイブリッド手術.....	5 9
重松 宏 (東京医科大学外科学第二講座)	
3. 虚血肢の治療を目的とした bFGF タンパクのピンポイントデリバリー法	6 1
重松 宏 (東京医科大学外科学第二講座)	

4. 重症難治性虚血肢に対する血管新生療法 -自己骨髓細胞移植及び DDS 徐放化蛋白を中心とした総合的治療戦略-	6 4
高野 照夫 (日本医科大学内科学第1)	

5. 末梢性血管疾患及び難治性潰瘍治療に対する分子治療法の検討	6 7
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)	

【中・小型血管炎の臨床研究分科会】

分科会報告

中・小型血管炎臨床研究分科会平成17年度報告書	7 1
中林 公正 (杏林大学医学部第1内科学教室)	

Vascular Damage Index に関する報告	7 7
小林 茂人 (順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科)	

分担研究報告

1. Infliximab の血管炎症候群に対する治療薬としての可能性に関する研究	8 4
天野 宏一 (埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科)	

2. 血管炎症候群に伴う肥厚性硬膜炎に関する検討	8 6
小林 茂人 (順天堂大学附属順天堂越谷病院内科)	

3. MPO-ANCA 関連血管炎の臨床病型の推移と再燃の時期について	9 8
中林 公正 (杏林大学医学部第1内科学教室)	

4. 薬剤によるマウス皮膚由来血管内皮細胞株 F-2 の細胞死誘導に関する研究	1 0 4
古川 福実 (和歌山県立医科大学皮膚科学)	

5. MPO-ANCA 関連血管炎患者における動脈硬化の検討—PWV を用いたパイロット研究—	1 0 6
榎野 博史 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学)	

6. ANCA 関連血管炎における BVAS の活用と問題点に関する研究	1 0 8
湯村 和子 (東京女子医科大学第4内科)	

7. 高安動脈炎における抗内皮細胞抗体(AECA)の対応抗原の検討 ～イオンラップ型 LC/MS/MSn による解析～	1 1 4
吉田 俊治 (藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科)	

8. MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療プロトコールの検証と感染症対策	1 1 7
吉田 雅治 (東京医科大学八王子医療センター腎臓内科)	

9. MPO-ANCA 関連血管炎の肺病変に関する研究	1 2 2
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)	

1 0. 難治性血管炎(ウェゲナー肉芽腫症)の H16 年度臨床調査個人票電子化データの分析	1 2 4
黒沢美智子、稲葉 裕 (順天堂大学医学部衛生学)	

1 1. 難治性血管炎(結節性動脈周囲炎)の H16 年度臨床調査個人票電子化データの分析	1 3 7
黒沢美智子、稲葉 裕 (順天堂大学医学部衛生学)	

IV. 平成17年度研究成果に関する刊行物一覧.....	151
V. 平成17年度第一回班会議プログラム.....	167
VI. 平成17年度第二回班会議プログラム・抄録.....	169
VII. 前向きコホート調査研究プロトコール	199

〔 I 〕

平成 1 7 年度構成員名簿

平成17年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 構成員名簿

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	尾崎 承一	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科	教授
分担研究者	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
	天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科	助教授
	石津 明洋	北海道大学医学部保健学科検査技術科学専攻病理形態機能学分野	助教授
	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	順天堂大学附属順天堂越谷病院内科	助教授
	重松 宏	東京医科大学外科学第二講座	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
	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
	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 真人	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
	槇野 博史	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学	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
	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	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	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
	兼岡 秀俊	福岡大学病院腎臓内科	助教授
	國原 孝	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	助手
	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
	黒沢 美智子	順天堂大学医学部衛生学	助手
	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
	近藤 啓文	北里大学医学部膠原病・感染内科	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	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
	西本 憲弘	大阪大学大学院生命機能研究科免疫制御学講座	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	東京女子医科大学付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
	武曾 恵理	財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科	部長
	安田 慶秀	NTT東日本札幌病院心臓血管外科血管センター	センター長
吉木 敬	株式会社ジェネティックラボ	会長	

(50音順)

〔Ⅱ〕

総括研究報告

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、2 期目の初年度として、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、厚生労働省の他の研究班と共同で開始し、既に 21 例の組み込みをした。さらに難治性 ANCA 関連血管炎に対して、Rituximab の有用性を検討する前向きコホート研究のプロトコールを作成して準備を進めた。

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）の長期解析を継続した。さらに難治性の Buerger 病への血管再生医療として、自己末梢血血管内皮前駆細胞移植や自己骨髄細胞移植が行なわれ良好な成績をあげた。

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末梢血における遺伝子発現を網羅的に解析した。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や、血管炎特異的な血清ペプチド分子を、質量分析の手法で同定した。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。

疫学的研究として、結節性動脈周囲炎、Wegener 肉芽腫症、悪性関節リウマチ、高安動脈炎、Buerger 病につき平成 13～16 年度の臨床個人調査票データの利用申請を行ない電子化データを入手して、解析の準備を完了した。

さらに病理・基礎研究ではモデル動物による血管炎の病理発症の解析、血管炎感受性遺伝子の候補遺伝子の蛋白質合成などの分野で着実に成果をあげた。これらの解析を通して、血管炎発症機序のさらなる解明、血管炎原因遺伝子の同定やその臨床応用が期待される。

分担研究者

能勢真人	愛媛大学医学部 病因・病態学講座教授
石津明洋	北海道大学医学部保健学科 病理形態機能学分野助教授
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
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
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
重松 宏	東京医科大学外科学第二講座 教授
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
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
中林公正	杏林大学医学部第一内科学教授
天野宏一	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科助教授
小林茂人	順天堂大学附属順天堂越谷病院 内科助教授
古川福実	和歌山県立医科大学皮膚科学 教授
槇野博史	岡山大学大学院医歯薬学総合 研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 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

A. 研究目的

本邦の血管炎は、中小型血管炎ではMPO-ANCA 関連血管炎、大型血管炎では高安動脈炎が欧米に比して多く、その病因

や疫学が注目されている。動物では抗好中球細胞質抗体（ANCA）の病因的意義が明らかにされたが、ヒト血管炎の多くは依然原因不明であり治療抵抗性である。その背景には、血管炎が多くの主要臓器を侵すこと、治療法のEBMが確立されていないこと、疾患モデル動物が少なく原因解明と治療法開発が困難であることがあげられる。

本研究では、厚生科学研究であることに鑑み、本邦の臨床系・基礎系の専門医師・研究者を一同に集約して研究班を組織する。この研究体制を通して、基礎研究、特に免疫・再生・ゲノミクス・プロテオミクスの分野の研究成果を積極的に臨床に応用し、疾患進行の阻止、機能回復・再生を旨とした画期的な診断・治療法を確立することを研究目的とする。具体的には、MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療および新規治療の多施設共同前向き臨床試験の展開、Burger病に対するHGF 遺伝子治療の多施設共同前向き臨床試験の展開、および、Burger病に対する自己末梢血血管内皮前駆細胞移植や骨髄幹細胞移植の前向き臨床試験の開始、難治性血管炎の臨床調査個人票の解析を通じた患者のQOL 向上の達成、ゲノミクス/プロテオミクスにより同定された関連遺伝子や新規自己抗原の解析、血管炎モデル動物における血管炎病因遺伝子の同定などを行なう。

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、槇野、吉田雅治、小林、天野、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：重松、内科医：森下、高野、および、再生医科学：浅原）、病理・基礎研究グループ（能勢、居石、鈴木、土屋、加藤）に分けて、研究の分担と協力体制を構築する。

(1) 中小型血管炎の臨床研究分科会：
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解析する多施設共同前向き臨床試験を、同様の疾患を扱う厚生労働省の他の研究班（進行性腎障害に関する調査研究班）とともに全国レベルで行なう。この前向き臨床試験を主体的に展開して標準的治療の有用性を解析するとともに、トランスクリプトミクス／プロテオミクスを用いた治療反応性や合併症を予測する因子の探索、感染症などの合併症予防のためのプロトコルの有用性の検討、腎病理所見の解析による予後予測因子の探索などを共同で分担解析する。また、標準的治療に無効な症例に対する抗 TNF 療法や抗 B 細胞療法などの新規治療法の有用性を検討するパイロット試験を各施設で精力的に行なう。一方、臨床調査個人票を駆使して、個々の血管炎の疫学的動向、患者の身体障害の状況、QOL、介護状況を解析して、地域における難治性血管炎患者の QOL の向上を図る。

(2) 大型血管炎の臨床研究分科会：Burger 病を対象とした HGF 遺伝子プラスミドを用いた遺伝子治療の多施設共同前向き臨床試験を進めて、HGF 遺伝子治療の有用性に結論を出す。難治性の Burger 病に対して自己末梢血血管内皮前駆細胞移植や骨髄幹細胞移植の有用性を解析する前向きの臨床試験を開始する。また、本邦に多い高安動脈炎の難治例に対する画期的な新規治療法を探索する。これまでに着手した大型血管炎の疫学調査の解析を完成させるとともに、臨床調査個人票を駆使して大型血管炎の患者 QOL の向上を図る。

(3) 病理・基礎研究分科会：平成 16 年度までの解析で明らかにされた「ANCA 関連血管炎の患者予後に関連する遺伝子群」につき、前向き臨床試験における追跡調査を行なうとともに、それらの遺伝子群の血管炎発症における意義を解析する。プロテオミクス手法を用いて同定した血管炎患者血清の認識する新規な血管内皮細胞抗原につき、より大規模に血管炎発症・進展との関連で臨床的意義を明

らかにする。血管炎モデル動物として樹立した MXH/lpr リコンビナントインブレードを用いて、血管炎発症に関わる遺伝子の同定を行なう。

(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、既に承認済みのプロトコルに従って臨床研究を行なうか、または、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・承認を受けた後に臨床研究を行うものとする。

C. 研究結果

(1) 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調査研究」が開始された。この多施設共同前向き臨床試験は、厚生労働省の進行性腎障害研究班と共同で立ち上げた JMAAV (Japanese study group for MPO-ANCA-associated vasculitis) という研究組織により展開され、全国 21 施設が参加している。本臨床試験は新たに発症した全身型 MPO-ANCA 関連血管炎患者を対象とし、十分なインフォームドコンセントの後に、重症度別に標準治療を行ない、1 年 6 ヶ月観察するものである。一次エンドポイントは寛解導入率、死亡率、末期腎不全移行率である。一年間に 21 例の組み込みがなされ解析中である。その中で、本邦独自の病勢評価方法として、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を作製して検討を続けた(湯村・吉田俊治)。また後述するように、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組み込まれている。

ANCA 関連血管炎、特に Wegener 肉芽腫症においては、標準的治療に対して抵抗性の難治例が存在する。その治療には世界的に新規な治療法が試みられている。本研究班でも来年度の実施を見込んで、「難治性 ANCA 関連血管炎に対する Rituximab の有用性の検討—前向きコホート研究」のプロトコールを作成した。

診断基準の見直しに関して、結節性動脈周囲炎に内包されている「結節性多発動脈炎」と「顕微鏡的多発血管炎」の臨床個人調査票の見直しをした。

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。その結果、 β -グルカン値/抗 β -グルカン抗体、アスペルギルス抗原/抗体の感染症マーカーとしての有用性、ST 合剤・イトラコナゾールの内服およびファンギゾン含嗽の予防的措置としての有用性が明らかとなった(吉田雅治)。

ANCA 関連血管炎を対象とした他の研究成果として、自験例の臨床病型の推移と再燃の時期の検討(中林)、肥厚性硬膜炎の合併例の解析(小林)、PWV を用いた動脈硬化の検討(楨野)、間質性肺炎合併 MPO-ANCA 関連血管炎の臨床像の解析(山田)が行なわれた。

中小型血管炎のうち結節性動脈周囲炎、Wegener 肉芽腫症、悪性関節リウマチにつき平成 13~16 年度の臨床個人調査票データの利用申請を 10 月に行ない電子化データを入手した。

(2) 大型血管炎に関する研究

難治性の重症虚血肢に対する血管新生療法の基礎的・臨床的研究が主要テーマ

であり、いくつかの進展が見られた。

自家末梢血血管内皮前駆細胞移植が難治性 Buerger 病 10 例に対して行なわれ、全例において自覚症状および潰瘍の改善を認め、これまで重篤な副作用の発生は見られていない(浅原)。

自己骨髄細胞移植による血管新生療法が Buerger 病を含む 32 例の患者に行なわれ、13 例の壊疽症例の内 10 例の患肢を救済し得た(高野)。

HGF 遺伝子プラスミドを用いた遺伝子治療臨床研究の長期成績を引き続き検討した。昨年度までに open-label trial を行なった 8 例に対して長期の安全性・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。引き続き、1年後・2年後のサブ解析を継続中である(森下)。

その他の再生医療の予備的検討として、bFGF 蛋白質のピンポイントデリバリー(重松)、DDS 徐放化 bFGF ハイドロゲル療法(高野)、ets 遺伝子や PGIS 遺伝子の導入療法(森下)、FGF-2 遺伝子導入療法(居石)の検討がなされた。

疫学的解析として側頭動脈炎の全国疫学調査を次年度に行なうべく申請がなされた。大型血管炎のうち高安動脈炎、Buerger 病につき平成 13~16 年度の臨床個人調査票データの利用申請を 10 月に行ない電子化データを入手した。また、難治性の高安動脈炎と側頭動脈炎に対する infliximab のパイロット試験を行なって解析した(天野)。

(3) 病理・基礎研究

(a) モデル動物による血管炎の病理発生の解析

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) が樹立され、それらの系統間分布表から血管炎感受性遺伝子のマッピングが進行中であるが、今年度は新たに 4 系統が樹立され、形質が解析された(能勢)。

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、血管平滑筋特異的・血管炎惹起性・自己反応性T細胞株が樹立された(石津・吉木)。

CD69 ノックアウトマウスを用いた CAWS 誘導冠状動脈炎モデルにおいて、血管炎における CD69 分子の意義が解析された(鈴木・高橋)。

MRL マウス血管炎の位置的候補遺伝子として以前明らかにされた CD72 の領域を含む BAC を MRL/lpr マウスに導入して組織病理学的解析を行ない、野生型 CD72 は血管炎や糸球体腎炎の発症・進展を抑制することを明らかにした(能勢)。

(b)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

「MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコールの有用性を明らかにする前向きコホート調査研究」における三次評価項目として、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。今年度は 21 例の内 16 例について解析され、87 遺伝子が治療前後で有意に変動し、うち 62 遺伝子については標準的治療により明らかな発現の減少が確認された(石津・吉木)。

血管炎患者血清の認識する抗内皮細胞抗体の対応抗原のプロテオミクスの解析が行なわれ、peroxiredoxin 2 以外にも新規な対応抗原の候補を複数個検出した。また、血管炎関連ペプチドの質量分析計による網羅的解析により、疾患特異的と思われるペプチドの検出同定に成功した(加藤)。

D. 考察

4年目(2期目初年度)の研究班としての成果は、ANCA 関連血管炎における標準的治療の前向き臨床研究の開始、その難治例へのオープンラベル試験の準備、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、および、難治性 Buerger における血管再生医療の遂行に大別される。

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。すでに欧米においては 1994 年以来、多施設共同の前向きのランダム化対照試験(RCT)が数多く立ち上げられてきた。ANCA 関連血管炎においても、CYCAZAREM(2003)、WGET(2005)、NORAM(2005)など優れた RCT が報告されてきた。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し試験を開始することができた。

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。そこで、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との合同で JMAAV という研究組織を立ち上げて、「MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコールの有用性を明らかにする前向きコホート研究」を開始した。今年度に既に 21 例が組み込まれ、本邦の患者実態が明らかにされつつある。その結果本邦初のエビデンスが得られ、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。実際、「難治性 ANCA 関連血管炎に対する Rituximab の有用性を検討する前向きコホート研究」のプロトコールが作成され準備が進められている。

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オープンラベル試験が開始され、長期解析が進められている。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目される。難治性の大型血管炎に対する血管再生医療の前向き臨床研究も行なわれ、重症 Buerger 病に対する自己末梢血血管内皮前駆細胞移植や自己骨髄細胞移植が行なわれ良好な成績を上げている。補助療法として、bFGF 蛋白質のピンポイントデリバリーや DDS 徐放化 bFGF ハイドロゲル療法の有用性も示され、これらを併用する包括的治療法も検討されている。

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組み込まれている。本年度には 2 つの成果が上がっており、これらが今後の臨床試験で引き続き検定されることになっている。

病理・基礎研究でも画期的な成果が得られた。特に、モデル動物による血管炎の病理発症の解析、血管炎感受性遺伝子の網羅的解析、新たな自己抗体／自己抗原の探索、候補遺伝子の蛋白質合成などの分野で着実に成果があげられ、これらの臨床応用の展開が進められている。

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、2 期目の初年度として、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ールの有用性を明らかにする前向きコホート研究を、厚生労働省の他の研究班と共同 (JMAAV) で開始して、すでに 21 例の組み込みをした。さらに難治性 ANCA 関連血管炎に対して、Rituximab の有用性を検討する前向きコホート研究のプロトコールを作成して準備を進めた。

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) の長期解析を継続した。さらに難治性の Buerger 病への血管再生医療として、自己末梢血血管内皮前駆細胞移植や自己骨髄細胞移植が行なわれ良好な成績をあげた。

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末梢血における遺伝子発現が網羅的に解析された。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や、血管炎特異的な血清ペプチド分子が、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。

疫学的研究として、結節性動脈周囲炎、Wegener 肉芽腫症、悪性関節リウマチ、高安動脈炎、Buerger 病につき平成 13～16 年度の臨床個人調査票データの利用申請を行ない電子化データを入手して、解析の準備を完了した。

さらに病理・基礎研究ではモデル動物による血管炎の病理発症の解析、血管炎感受性遺伝子の網羅的解析、その候補遺伝子の蛋白質合成などの分野で着実に成果があげられ、これらの臨床応用の展開が進められた。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

重症難治性虚血肢に対する血管新生療法の副作用に関連して、2例で筋注部位の局所的炎症（発赤，腫脹，軽度熱感）があったが、7日以内に発赤は全て消失した。（高野）

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Karasawa R., Ozaki S., Nishioka K. and Kato T.: Autoantibodies to peroxiredoxin I and IV in patients with systemic autoimmune diseases. *Microbiol. Immunol.* 49(1):57-65, 2005.
2. 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 injury in mice. *J. Surg. Res.* 124(1):59-66, 2005.
3. Shimizu A., Oka H., Matsuda T., Ozaki S.: (1→3)- β -D glucan is a diagnostic and negative prognostic marker for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue disease. *Clin and Experi Rheum.* 23:678-680, 2005.
4. Tsuchiya N., Kobayashi S., Hashimoto H., Ozaki S. and Tokunaga K.: Association of HLA-DRB1*0901-DQB1*0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. *Genes and Immunity.* 7:81-84, 2006.
5. 尾崎承一: 高齢男性が持続する発熱、体重減少、多関節炎、網状皮斑、下垂足を訴えた！？。リウマチ・アレルギー疾患を探る。永井書店（東京）。P143-147, 2005.
6. 尾崎承一: 血管炎の新分類とその診断。診断と治療社（東京）。P123-128, 2005.
7. 尾崎承一: Behcet 病。「内科学」（小俣政男・金澤一郎・北原光夫、山口徹、総編集）、医学書院（東京）、（印刷中）
8. 尾崎承一: アレルギー性肉芽腫性血管炎。今日の治療指針 2006（山口徹、北原光夫、福井次矢、総編集）、医学書院（東京）、P612-614, 2006
9. 山田秀裕、尾崎承一: 血管炎症候群。Guideline 膠原病・リウマチー治療ガイドラインをどう読む-。診断と治療社（東京）。P70-87, 2005.
10. 尾崎承一: 血管炎ー最近の考え方と治療。日本内科学雑誌 94（3）:100-105, 2005.
11. 尾崎承一: 結節性多発動脈炎の診断基準・重症度。内科。95(6): 1460-1464, 2005.
12. 尾崎承一: 診断メモ Wegener 肉芽腫症。内科。95(6): 1472-1473, 2005.
13. 尾崎承一: 診断メモ 側頭動脈炎・リウマチ性多発筋痛症。内科。95(6): 1470, 2005
14. 尾崎承一: 血管炎症候群。内科疾患診療マニュアル (in press)
15. 尾崎承一: 膠原病の病因。病理と臨床。臨時増刊号。23:7-17, 2005.
16. 尾崎承一: 血管炎症候群。日本医師会雑誌 134 特別号 (1) :188-194, 2005.
17. 尾崎承一: 血管炎症候群。免疫と疾患（後編）ー自己免疫と疾患ー。60 6 月増刊号:163-174, 2005.
18. 尾崎承一: 血管炎。ーその分類と疫学。医学のあゆみ。214(1):57-62, 2005.
19. 尾崎承一: 抗好中球細胞質抗体と血管炎診療の新展開。日本内科学会雑誌。94(10):30-38, 2005.
20. 尾崎承一: なんでも健康相談。Q&A「リウマチ性筋痛症」NHK きょうの健康。2005.
21. 尾崎承一: 顕微鏡的多発血管炎。リウマチ科。34(1):12-21, 2005.
22. 永渕裕子、尾崎承一: 臨床症状 血管炎。日本臨床。63（1）: 274-277, 2005.
23. 岡寛、尾崎承一: 合併症を有す RA 症例の治療。Arthritis 運動器疾患と炎症。3（1）:51-54, 2005.
24. 中野弘雅、尾崎承一: リウマチ性多発筋痛症と RS3PE。Medical Practice 22（3）:441-444, 2005.
25. 大久保道子、尾崎承一: 副腎皮質ステロイド薬。内科。95(3): 473-477, 2005.
26. 東浩平、尾崎承一: 関節リウマチ患者が、空咳、呼吸困難を訴えて来院したら (MTX 肺炎その他)。medicina42(5):840-842, 2005.
27. Inoue A, Hasegawa H, Kohno M, Ito MR, Terada M, Imai T, Yoshie O, Nose M, Fujita S.: Antagonist of fractalkine (CX3CL1) ameliorates the initiation and progression of lupus nephritis in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum* 52: 1522-33, 2005.
28. Oishi H, Miyazaki T, Mizuki S, Kamogawa J, Lu L-M, Tsubaki T, Arita N, Ono M, Yamamoto H, Nose M.: Accelerating effect of an MRL gene locus on the severity and onset of arthropathy in DBA/1 mice. *Arthritis Rheum* 52: 959-66, 2005.
29. Tsubaki T, Arita N, Kawakami T, Shiratsuchi T, Yamamoto H, Takubo N, Yamada K, Nakata S, Yamamoto S, Nose M.: Characterization of histopathology and gene-expression profiles of synovitis in early rheumatoid arthritis using targeted biopsy specimens. *Arthritis Res Ther* 7: 825-36, 2005.
30. Tsubaki T, Takegawa S, Hanamoto H, Arita N, Kamogawa J, Yamamoto H, Takubo N, Nakata S, Yamada K, Yamamoto S, Yosie O, and Nose M.: Accumulation of plasma cells expressing CXCR3 in the synovial sublining regions of rheumatoid

- arthritis in association with production of Mig/CXCL9 by synovial fibroblasts. *Clin Exp Immunol* 141: 363-71, 2005.
31. Miyazaki T, Ono M, Qu WM, Zhang MC, Mori S, Nakatsuru S, Nakamura Y, Sawasaki T, Endo Y, Nose M. : Implication of allelic polymorphism of osteopontin in the development of lupus nephritis in MRL/lpr mice. *Eur J Immunol* 35: 1510-20, 2005.
 32. Zhang MC, Misu N, Furukawa H, Watanabe Y, Terada M, Komori H, Miyazaki T, Nose M, Ono M. : An epistatic effect of the female-specific loci on the development of autoimmune vasculitis and anti-nuclear autoantibody in murine lupus. *Ann Rheum Dis* : 2005. (in press)
 33. 能勢真人. : 血管炎のポリジーンネットワーク. *医学のあゆみ* 214:5-8, 2005
 34. 能勢真人, 小森浩章: 膠原病のゲノム病理-病像多様性のポリジーンネットワーク、*Annual Review 2006 免疫、中外医学社*, p211-223、2005
 35. Baba T, Ishizu A, Ikeda H, Miyatake Y, Tsuji T, Suzuki A, Tomaru U, Takashi Y. Chronic graft-versus-host disease-like autoimmune disorders spontaneously occurred in rats with neonatal thymus atrophy. *Eur J Immunol* 35(6): 1731-1740, 2005.
 36. Tsuji T, Ikeda H, Tsuchikawa T, Kikuchi K, Baba T, Ishizu A, Yoshiki T. Malignant transformation of thymoma in recipient rats by heterotopic thymus transplantation from HTLV-I transgenic rats. *Lab Invest* 85(7): 851-861, 2005.
 37. Hayase H, Ishizu A, Ikeda H, Miyatake Y, Baba T, Higuchi M, Abe A, Tomaru U, Yoshiki T. Aberrant gene expression by CD25+CD4+ immunoregulatory T cells in autoimmune-prone rats carrying the human T cell leukemia virus type-I gene. *Int Immunol* 17(6): 677-684, 2005.
 38. Komuro K, Tada M, Tamoto E, Kawakami A, Matsunaga A, Teramoto K, Shindoh G, Takada M, Murakawa K, Kanai M, Kobayashi N, Fujiwara Y, Nishimura N, Hamada J, Ishizu A, Ikeda H, Kondo S, Katoh H, Moriuchi T, Yoshiki T. Right- and left-sided colorectal cancers display distinct expression profiles and the anatomical stratification allows a high accuracy prediction of lymph node metastasis. *J Surg Res* 124(2): 216-224, 2005.
 39. Teramoto K, Tada M, Tamoto E, Abe M, Kawakami A, Komuro K, Matsunaga A, Shindoh G, Takada M, Murakawa K, Kanai M, Kobayashi N, Fujiwara Y, Nishimura N, Shirata K, Takahishi T, Ishizu A, Ikeda H, Hamada J, Kondo S, Katoh H, Moriuchi T, Yoshiki T. Prediction of lymphatic invasion/lymph node metastasis, recurrence, and survival in patients with gastric cancer by cDNA array-based expression profiling. *J Surg Res* 124(2): 225-236, 2005.
 40. Baba T, Ishizu A, Iwasaki S, Suzuki A, Tomaru U, Ikeda H, Yoshiki T, Kasaharara M. CD4/CD8 double- positive macrophages infiltrating at inflammatory sites: a population of monocytes/macrophages with a cytotoxic phenotype. *Blood* (in press)
 41. Ishizu A, Ooka T, Murakami T, Yoshiki T. Rupture of the thyro-cervical trunk branch from the subclavian artery in a patient with neurofibromatosis: a case report. *Cardiovasc Pathol* (in press)
 42. Guo-Hua Yuan, Atsuyuki Shibakawa, Michiaki Tanaka, Kayo Masuko-Hongo, Tomohiro Kato, Kusuki Nishioka, Hiroshi Nakamura. Characterization of Cells from Pannus-like Tissue over Articular Cartilage of Advanced Osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Jan; 12(1):38-45.
 43. Yao Z, Kurokawa MS, Masuko-hongo K, Tsuruha J, Sakata M, Nakamura H, Nishioka K, Kato T. Characterization of arthropathy in mice immunized with cartilage intermediate layer protein. *Ann Rheum Dis*. 2004 Mar; 63(3):252-8.
 44. Takata S, Nakamura H, Umemoto S, Yamaguchi K, Sekine T, Kato T, Nishioka K, Matsuzaki M. Identification of autoantibodies with the corresponding antigen for repetitive coxsackievirus infection-induced cardiomyopathy. *Circ J*. 2004 Jul; 68(7):677-82.
 45. Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Ohmi S, Fukuda H, Nishioka K, Kato T. Proteomic surveillance of autoimmunity in osteoarthritis: Identification of triose phosphate isomerase as an autoantigen in patients with osteoarthritis. *Arthritis & Rheum* 2004; 50:1511-1521.
 46. Nakamura M, Tsutsumi, Sekine T, Koizuka, Nishioka K, Kato T. Identification of β -tubulin isoform as an autoantigen in allergic rhinitis. *Microbiol. Immunol*. 2004; 48:427-434.
 47. Kato T, Asahara H, Suzuki-Kurokawa M, Fujisawa K, Hasunuma T, Inoue H, Motokawa S, Sumida T, Nishioka K. HTLV-I env protein acts as a major antigen in patients with HTLV-I associated arthropathy. *Clin Rheumatol* 2004 Oct; 23(5):400-9.
 48. Tanaka M, Masuko-Hongo K, Kato T,

- Nishioka K, Nakamura H. Suppressive effects of hyaluronan on MMP-1 and RANTES production from chondrocytes. *Rheumatol Int.* 2004 Dec 3 (in press)
49. Kato T, Xiang Y, Nakamura H, Nishioka K. Neo-antigens in oosteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:604-608.
 50. Nakamura H, Shibakawa A, Tanaka M, Kato T, Nishioka K. Effects of glucosamine hydrochloride on the production of prostaglandin E2, nitric oxide and metalloproteases by chondrocytes and synoviocytes in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:293-299.
 51. Shan ZZ, Masuko-Hongo K, Dai SM, Nakamura H, Kato T, Noshioka K. A role of 15d-PGJ2 in chondrocyte apoptosis. *JBC* 2004; 279:37939-37950.
 52. Fukuda Y, Yotsuyanagi H, Ooka S, Sekine T, Koike J, Takano T, Suzuki M, Itoh F, Nishioka K, Kato T. Identification of a New Autoantibody in Patients With Chronic Hepatitis. *Hum Immunol.* 2004 Dec; 65(12): 1530-8.
 53. Karasawa R, Ozaki S, Nishioka K, Kato T. Autoantibodies to Peroxiredoxin I and IV in patients with systemic autoimmune diseases. *Microbiol. Immunol.* 2005; 49(1): 57-65.
 54. Yudoh K, Trieu NV, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7: R380-R391.
 55. Orita M, Masuko-Hongo K, Yotsuyanagi H, Matsui T, Suzuki-Kurokawa M, Nishioka K, Kato T. Molecular Transplantation: Delivery of membranous proteins onto live cells. *Anal Biochem.* 2005; 340: 184-186.
 56. Yudoh K, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Catabolic stress induces expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α in articular chondrocytes: involvement of HIF-1 α in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7: R904-R914.
 57. Shibakawa A, Yudoh K, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K, Nakamura H. The role of subchondral bone resorption pits in osteoarthritis: MMP production by cells derived from bone marrow. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005 Aug;13(8):679-87.
 58. Du H, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Xiang Y, Bao CD, Wang XD, Chen SL, Nishioka K, Kato T. The prevalence of autoantibodies against cartilage intermediate layer protein, YKL-39, osteopontin, and cyclic citrullinated peptide in patients with early-stage knee osteoarthritis: evidence of a variety of autoimmune processes. *Rheumatol Int.* 2004 Sep 18; [Epub ahead of print]
 59. Matsuoka A, Kato T, Soma Y, Takahama H, Nakamura M, Matsuoka H, Mizoguchi M. Analysis of T cell receptor (TCR) BV-gene clonotypes in NC/Nga mice developing dermatitis resembling human atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2005 Apr; 38(1):17-24. Epub 2005 Jan 12.
 60. Masuko-Hongo K, Kato T. Recent developments in treatment of osteoarthritis. *Current Drug Inflammation and Allergy* (in press).
 61. Sueishi K. *Human Pathol* 36:330-40, 2005,
 62. Sueishi K. *Cancer Res* 15;65:7241-8, 2005
 63. Sueishi K. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1938-44. 2005
 64. Sueishi K. *Am J Physiol* 2006 (in press),
 65. Sueishi K. *Circ Res* 2006 (in press)
 66. Y. Hamano, K. Tsukamoto, M. Abe, G.D. Sun, D. Zhang, H. Fujii, S. Matsuoka, M. Tanaka, A. Ishida-Okawara, H. Tachikawa, H. Nishimura, K. Tokunaka, O. Hino, S. Hirose, and K. Suzuki. Genetic Dissection of Vasculitis, Myeloperoxidase-Specific Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Production, and Related Traits in Spontaneous Crescentic Glomerulonephritis-Forming/Kinoh Mice. *J. Immunol.*, in press, 2006.
 67. W. Yumura, M. Itabashi, A. Ishida-Okawara, K. Tomizawa, J. Yamashita, Y. Kaneshiro, H. Nihei, and K. Suzuki. A Novel Mouse Model for MPO-ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Microbiol. Immunol.* in press, 2006.
 68. N. Nagai-Miura, T. Harada, H. Shinohara, K. Kurihara, Y. Adachi, A. Ishida-Okawara, T. Oharaseki, K. Takahashi, S., Naoe, K. Suzuki and N. Ohno. Lethal and severe coronary arteritis in DBA/2 mice induced by fungal pathogen, CAWS. *Atherosclerosis* in press, 2006.
 69. A. S. Persad, Y. Kameoka, S. Kanda, Y. Niho, K. Suzuki. Arginine to Cysteine Mutation (R499C) Found in a Japanese Patient with Complete Myeloperoxidase Deficiency. *Gene Expression* in press, 2006.
 70. H. Yasuda, N. Yoshizawa, K. Suzuki Modeling on social spread from immunity. *Jpn J Infect Dis*, 58, S14-S15, 2005

71. K. Suzuki, K. Yamamoto and H. Yoshikura. Focusing on Assessment of Risk to Communities in International Symposium on Infectious Agent Transmission Model Building. *Jpn J Infect Dis*, 58, S1-S2, 2005.
72. T. Matsuki, K. Isoda, R. Horai, A. Nakajima, Y. Aizawa, K. Suzuki, F. Ohsuzu, and Y. Iwakura. Involvement of TNF- α in the development of T cell-dependent aortitis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *Circulation* 112: 1323-1331, 2005.
73. T. Ito-Ihara, T. Ono, F. Nogaki, K. Suyama, M. Tanaka, S. Yonemoto, A. Fukatsu, T. Kita, K. Suzuki, and E. Muso. Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulin for Patients with MPO-ANCA-associated Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract.* 102:c35-c42, 2005
74. R. Suzuki, K. Tomizawa, K. Suzuki, M. Tanokura. MPO-ANCA binding site on MPO molecule estimated from epitope mapping study and molecular modeling. *Bioimages* 12: 85-90, 2005.
75. M. Fujieda, K. Suzuki, H. Sato, M. Hattori, N. Wada, M. Tsuchiya, N. Okamoto, T. Murata, M. Matsudaira, M. Shimizu, K. Ohta, K. Naruse, S. Sugihara and H. Wakiguchi. Epitope analysis of myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (MPO-ANCA) in childhood onset Graves'disease treated with propylthiouracil. *Clinical Nephrology*, 63:437-445, 2005.
76. 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.* 49: 181-189, 2005.
77. 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.
78. Kuroki K, Tsuchiya N, Shiroishi M, Rasubala L, Yamashita Y, Matsuta K, Fukazawa T, Kusaoi M, Murakami Y, Takiguchi M, Juji T, Hashimoto H, Kohda D, Maenaka K, Tokunaga K: Extensive polymorphisms of *LILRB1* (*ILT2*, *LIR1*) and their association with *HLA-DRB1* shared epitope negative rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet* 14: 2469-2480, 2005.
79. Kono H, Kyogoku C, Suzuki T, Tsuchiya N, Honda H, Yamamoto K, Tokunaga K, Honda Z: FcyRIIB Ile232Thr transmembrane polymorphism associated with human systemic lupus erythematosus decreases affinity to lipid rafts and attenuates inhibitory effects on B cell receptor signaling. *Hum Mol Genet* 14: 2881-2892, 2005.
80. Tsuchiya N, Kyogoku C: Role of Fcy receptor IIb polymorphism in the genetic background of systemic lupus erythematosus: Insights from Asia. *Autoimmunity* 38:347-352, 2005.
81. Tsuchiya N, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, Tokunaga K: Association of *HLA-DRB1*0901-DQB1*0303* haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. *Genes Immun* (in press)
82. Miyashita R, Tsuchiya N, Yabe T, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, Tokunaga K: Association of killer cell immunoglobulin-like receptor (*KIR*) genotypes with microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* (in press).
83. 土屋尚之: ANCA関連血管炎疾患感受性遺伝子解析の現状. *医学のあゆみ* 214:63-66, 2005.
84. 土屋尚之: 病因: (1) 遺伝. (長澤俊彦編「新しい診断と治療のABC 31 ANCA 関連腎炎」) *最新医学 別冊*, pp.46-54, 2005.
85. Kawaguchi S. et al: Clinical outcomes from patients treated with endovascular stent graft for thoracic aortic aneurysms. *J. Am. College of Cardiology* 43:471, 2004
86. Yano H. et al: Endovascular stent grafting of the descending thoracic aorta after arch repair in acute type A dissection. *Ann. Thorac. Surg.* 73: 288-291, 2002
87. Gelatin hydrogel microspheres enable pinpoint delivery of basic fibroblast growth factor for development of functional collateral vessels. *Circulation*, 2004, 110, 3322-3328
88. Murasawa S, Asahara T, Endothelial Progenitor Cells for Vasculogenesis. *Physiology (Bethesda)*. 2005 Feb; 20:36-42.
89. Masaaki Ii, Hiromi Nishimura, Atsushi Iwakura, Andrea Wecker, Elizabeth Eaton, Takayuki Asahara & Douglas W. Losordo. Endothelial progenitor cells are rapidly recruited to myocardium and mediate protective effect of ischemic preconditioning via "imported" nitric oxide synthase activity. *Circ.* 2005; 111:1114-1120.
90. Murasawa S, Kawamoto A, Horii M,

- Nakamori S, Asahara T. Niche-Dependent Translineage Commitment of Endothelial Progenitor Cells, Not Fusion in General, Into Myocardial Lineage Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(7):1388-1394
91. Ii M, Nishimura H, Kusano KF, Qin G, Yoon YS, Wecker A, Asahara T, Losordo DW. Neuronal nitric oxide synthase mediates statin-induced restoration of vasa nervorum and reversal of diabetic neuropathy. *Circ*. 2005; 112(1): 93-102.
 92. Iwasaki H, Kawamoto A, Ishikawa M, Oyamada A, Nakamori S, Nishimura H, Sadamoto K, Horii M, Matsumoto T, Murasawa S, Shibata T, Suehiro S, Asahara T, Dose-Dependent Contribution of CD34-positive Cell Transplantation to Concurrent Vasculogenesis and Cardiomyogenesis for Functional Regenerative Recovery Post Myocardial Infarction. *Circulation*, 2006; in press
 93. Masahiro Yasutake MD, Masaaki Miyamoto MD, et al. Assessment of neovascularization after autologous bone-marrow cell implantation by Technetium-99m macroaggregated albumin (MAA) scintigraphy in patients with severe coronary artery disease. in submitted
 94. Gen Takagi, Masaaki Miyamoto, et al. Novel Anti-cell Death Protein (FNK) Enhances Angiogenesis and Preserves Myocardium After Myocardial Infarction in Swine. in submitted
 95. Shuhei Tara, Masaaki Miyamoto, et al. Anti-cell death PTD-FNK Protein Improves Survival Of Transplanted Bone Marrow Mononuclear Cells. in submitted
 96. 宮本正章, 高木 元他. 重症難治性潰瘍に対する医療用ウジ治療と血管再生療法 *harma Medica* 23, 41- 47, 2005.
 97. 藤本啓志, 宮本正章 他. 医療用ウジを用いた多剤耐性緑膿菌 (MDRP) 合併糖尿病壊疽治療 *糖尿病* 印刷中
 98. 加藤浩司, 宮本正章, 他: 重症難治性虚血肢・心に対する自己骨髓幹細胞移植血管再生療法の現状. *今日の移植* 18, 259-266, 2005
 99. 剣持 敬, 宮本正章 他. 臨床に向けた藤島保存の現状 *Organ Biology* 12, 101-111, 2005
 100. 宮本正章 分担翻訳 Chapter 8 : Non-ulcerative pathologies Managing the Diabetic Foot, 2nd edition *糖尿病足病変研究会* 2005 シュプリンガー・フェアラーク東京株式会社
 101. 宮本正章 「全身性強皮症の経過中に肺高血圧をきたし敗血症にて死亡した症例」 *膠原病に対する血管再生療法* 内科 2005
 102. 工藤圭介, 宮本正章 他. 犬, 猫の難治性創傷皮膚欠損に対する b-FGF マイクロスフェアの治療効果 *日本獣医外科・麻酔学会誌* 印刷中
 103. Naoyuki Sato, Munehisa Shimamura and Ryuichi Morishita. Recent Progress in Cerebrovasculare Gene Therapy. *Current Neurovascular Research*. 2005 Vol.1 No.1 235-247.
 104. Ryuichi Morishita, Motokuni Aoki and Toshio Ogihara. Does gene therapy become pharmacotherapy? *Experimental Physiology*. 2005 May;90(3) 307-313.
 105. Ryuichi Morishita. Gene Therapy vs Pharmacotherapy. *Cardiovascular Genomics*. 2005 137-156.
 106. Miwa K, Nakashima H, Aoki M, Miyake T, Kawasaki T, Iwai M, Oishi M, Kataoka K, Ohgi S, Ogihara T, Kaneda Y, Morishita R. Inhibition of ets, an essential transcription factor for angiogenesis, to prevent the development of abdominal aortic aneurysm in a rat model. *Gene Therapy* 2005 Jul;12(14) 1109-1118.
 107. Hironori Nakagami, Yasufumi Kaneda, Toshio Ogihara and Ryuichi Morishita. Endothelial Dysfunction in Hyperglycemia as a Trigger of Atherosclerosis. *Current Diabetes Reviews* 2005 Vol.1 No.1 59-63.
 108. Morishita N, Nakagami H, Morishita R, Takeda S, Mishima F, Terazono B, Nishijima S, Kaneda Y, Tanaka N. Magnetic nanoparticles with surface modification enhanced gene delivery of HVJ-E vector. 2005 *Biochemical and Biophysical Research Communications* Sep 9;334(4) 1121-1126.
 109. Nakagami H, Maeda K, Morishita R, Iguchi S, Nishikawa T, Takami Y, Kikuchi Y, Saito Y, Tamai K, Ogihara T, Kaneda Y. Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells. 2005 *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* Dec;25(12) 2542-2547.
 110. 中神啓徳、森下竜一. 血管疾患に対する遺伝子治療概論 *遺伝子診断学* 2005 増刊号 577-581
 111. 牧野寛史、森下竜一. 閉塞性動脈硬化症 *遺伝子診断学* 2005 増刊号 582-587
 112. 森下竜一. 再生医療でこえなければならぬこと *心臓* 2005年3月 第37巻 第3号 263-264
 113. 森下竜一. 脈管病治療のトランスレーショナルリサーチ: 現状と未来 *脈管学* 2005 第45巻第3号 121-124

114. 森下竜一 血管疾患における遺伝子治療 (HGF 遺伝子を用いて) 日本血管外科学会雑誌 2005 第14巻 79-82
115. Sekiuchi M, Nakabayashi K, Marumo H, Arimura Y, Nagasawa T, Yamada A, Fujioka Y: Concurrent occurrence of allergic granulomatous angiitis and temporal arteritis. *Mod Rheumatol* 2005; 15: 126-129.
116. Hayakawa S, Nakabayashi K, Karube M, Arimura Y, Soejima A, Yamada A, Fujioka Y: Tubulointerstitial immune complex nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus — peritubular capillaritis with immune complex deposit in the pathogenesis of tubulointerstitial nephritis. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: ? (in press).
117. 中林公正、小林万寿夫:「膠原病の病理診断マニュアル 臓器病変と鑑別診断:腎臓」. *病理と臨床* 2005; 23 (臨時増刊号): 72~80.
118. 福岡利仁、中林公正:特集「膠原病とその周辺疾患にみられる血管病変——その病態と治療:結節性多発動脈炎」. *リウマチ科* 2005; 34: 1~11.
119. 福岡利仁、中林公正:生物学的製剤が有効であった RA の一例. *東京内科医会誌* 2005; 20: 130~136.
120. 福岡利仁、中林公正:特集「血管炎の基礎と臨床」 「臨床:顕微鏡的多発血管炎の診断と治療——MPA 診療のアップデート」. *医学のあゆみ* 2005; 214: 75~83.
121. 中林公正、大塚貴子:ANCA 関連腎炎の診断:ANCA 関連肺腎症候群. ANCA 関節腎炎(長澤俊彦編). 最近医学社、大阪、2005、80~85.
122. 福岡利仁、中林公正:特集「薬物性腎障害 抗リウマチ薬による薬物性腎障害」. *医学のあゆみ* 2005; 215: 541~548.
123. 福岡利仁、中林公正:MPA 寛解導入療法についての最近の知見——シクロホスファミド連日経口投与か? 静注パルスか? ——. *リウマチ科* 34: 511~521、2006.
124. Kobayashi S: Hereditary periodic fever syndromes: autoinflammatory diseases. *Intern Med.* 44, 694-695, 2005
125. Kobayashi S, Kida I. Reactive arthritis :recent advances and clinical manifestations. *Intern Med* 44:408-412, 2005
126. Matsumoto, T, Morizane, T, Aoki Y, Yamasaki S, Nakajima M, Enomoto N, Kobayashi S, Hashimoto H. Autoimmune hepatitis in primary Sjogren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjogren's syndrome. *Pathology* 55:70-76, 2005
127. 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*: 56:601-609, 2005
128. 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* 15:264-268, 2005
129. Kimura K, Tsuda H, Kwangseok Y, Tamura N, Kanai Y, Kobayashi S. Study of plasma levels of soluble CD40 ligand in systemic lupus erythematosus patients who have undergone plasmapheresis: *Therapeu Apher Dial* 9 :1-5, 2005
130. Ichikawa Y, Saito, T Yamanaka H, Kobayashi S, et al. MTX-BUC combination Study Group, Research for Establishment of Therapeutic Guidelines in Early Rheumatoid Arthritis, Japanese Ministry of Health , Labour and Welfare. Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double blind, randomized study. *Mod Rheumatol* 15:323-328. 2005
131. Tsuchiya N, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, Tokunaga K. Association of HLA-DRB1*0901 -DQB1*0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. *Genes and Immunity.* 7.81-84, 2006
132. 小林茂人、木田一成. 膠原病の臨床所見とその読み方、臨床像と診断基準 2) その他の疾患, *病理と臨床*, 23, 24-31, 2005
133. 小林茂人, 関節リウマチ: 関節所見の診かたと検査所見の読み方, *東京内科医会誌*, 20, 121-125, 2005
134. 小林茂人、木田一成、池田 真、田村直人. 反応性関節炎(reactive arthritis). 炎症と臨床, 13, 205-212, 2005
135. 小林茂人. 関節リウマチの診断のコツ、専門医からのアドバイス. *PrimaryCare Physicians*, 14, 12, 2005
136. 小林茂人、松本俊治、田村直人、橋本博史, 全身性および中枢神経血管炎を認めた抗リン脂質抗体症候群合併全身性エリテマトーデスの一例, *Mod Physician*, 25, 351-352, 2005
137. 小林茂人、木田一成、田中光彦, 悪性関節リウマチ, *リウマチ科*, 34, 40-45, 2005
138. 岩下みゆき, 須賀康, 池田志学, 小川秀興, 矢口均, 小林茂人, 石上雅一, 関節症性乾癬の関節痛に対する治療の検討-

- サラゾスルファピリジン療法の試み-日本皮膚科学会雑誌, 115, 755-760, 2005
139. 小林茂人, 日常間違えやすい疾患 関節リウマチとその他の関節炎 1. 関節炎とは? 関節炎の診察, 日本医事新報, 4237, 33-36, 2005
 140. 小林茂人, 日常間違えやすい疾患 関節リウマチとその他の関節炎 2. 膠原病と自己抗体, 日本医事新報, 4242, 33-36, 2005
 141. 小林茂人, 日常間違えやすい疾患 関節リウマチとその他の関節炎 3. 変形性関節症とリウマトイド陰性関節炎(1), 日本医事新報, 4246, 33-36, 2005
 142. 小林茂人, 日常間違えやすい疾患 関節リウマチとその他の関節炎 4. 変形性関節症とリウマトイド陰性関節炎(2), 日本医事新報, 4250, 33-36, 2005
 143. 金子礼志, 関川巖, 小林茂人, リウマチ・膠原病の治療における免疫抑制薬のEBM RAにおけるMTX療法, リウマチ科, 34, 463-468, 2005
 144. 池田真, 小林茂人, Churg-Strauss 症候群の診断と治療-最新の知見, 医学のあゆみ, 214, 85-89, 2005
 145. 金英俊, 小林茂人, 津田裕士, 橋本博史, 顕微鏡的多発血管炎の予後と治療における臨床的研究, 日本内科学会雑誌, 94, 260, 2005
 146. 小林茂人, 医療経済, 長澤俊彦編, ANCA 関連腎炎, 最新医学社, 2005, 19: 195-203
 147. 小林茂人, その他の疾患 (ベーチェット病, 成人 Still 病, 血管炎症候群, 好酸球性筋膜炎), 能勢真人, 尾崎承一, 膠原病の病理診断マニュアル, 病理と臨床, 文光堂, 2005
 148. Ohtani T, Nakamura T, Toda K, Furukawa E. Cyclophosphamide enhances TNF- α -induced apoptotic cell death in murine vascular endothelial cell FEBS Letters (in press)
 149. 小島智亜里, 湯村和子他: 感染を契機に増悪した顕微鏡的血管炎の1例. 日腎会誌 47(8): 876-881, 2005.
 150. 湯村和子, 板橋美津世: ANCA 関連血管炎モデル動物-最近の動向を中心に-. リウマチ科 34(1): 89-96, 2005
 151. 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(5): 7-10, 2004
 152. 加藤浩二, 大竹智子, 浅野純一郎, 西野譲, 吉田俊治. 関節リウマチの治療 ケア 全人的医療, 日本臨床 63:641-643, 2005
 153. 鍋木淳一, 桑名正隆, 亀田秀人, 竹内勤, 岡田純, 片山雅夫, 吉田俊治, 池田康夫. 抗リン脂質抗体症候群の診断における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体測定の実臨床的意義-多施設間成績-, 臨床血液 46(1):19-21, 2005
 154. 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(1): 113-116, 2005
 155. 吉田秀雄, 吉田俊治. 関節リウマチ-成因研究から治療への新時代へ- III. 関節リウマチの成因と病態生理 臨床症状 爪・皮膚病変, 日本臨床 63(1): 225-228, 2005
 156. 鍋木淳一, 桑名正隆, 亀田秀人, 竹内勤, 岡田純, 片山雅夫, 吉田俊治, 池田康夫. 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
 157. 加藤賢一, 高田裕子, 吉田俊治. ミゾリビンとミコフェノール酸モフェチル, 特集 免疫抑制薬 一基礎と臨床- 最新医学 60(3):379-382, 2005
 158. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Relf MS, et al: Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. Am J of Kidney Dis 42:1149 -1153 2003 .
 159. Ishibashi, M. Yoshida, I. Nakabayashi, H. Shinohara, N. Miura, Y. Adachi, N. Ohno. Role of anti- β -glucan antibody in host defence against fungi. FEMS Immunology and Microbiology. 44 :99-109, 2005.
 160. S. Hida, M. Yoshida, I. Nakabayashi, N. Miura, Y. Adachi, N. Ohno : Anti-fungal Activity of Sulfamethoxazole toward Aspergillus Species. Biol. Pharm. Bull. 28(5) :773-778, 2005. FEMS Immunology and Microbiology, 44 :99-109. 2005 .
 161. 山田秀裕, 尾崎承一 : 血管炎症候群. 「GUIDELINE 膠原病・リウマチ」、診断と治療社, 70-87, 2005.
 162. 山田秀裕 : PM/DM の急性間質性肺炎. 「全身性自己免疫疾患における難治性病態の診療ガイドライン」、厚生労働省・全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班、23-28, 2005.
 163. 山田秀裕 : シクロホスファミドとアサチオプリン. 最新医学 60(3):22-30, 2005.
 164. 加勢千容, 山田秀裕 : 膠原病における末梢気道病変. 呼吸器科 7(3), 213-219, 2005.
 165. 山田秀裕, 小川仁史, 鈴木 健, 東 浩平, 中野弘雅. 膠原病に合併する日和見呼吸器感染症. 炎症と免疫 13(5):608-15, 2005

2. 学会発表

1. Ozaki S., Karasawa R., Ooka S., Fujieda M., Nishioka K. and Kato T: Vasculitis and Peroxiredoxin Autoimmunity. 12th International Vasculitis and ANCA Workshop. Kidney & Blood Pressure Research. 2005. 6. 15-18, Heidelberg, Germany.