

2. 尾崎承一: 血管炎症候群の最新の治療。「AL4 アニュアルコースレクチャー4」第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2005 年 4 月 17-20 日 横浜。
3. 木俣敬仁、岡寛、森浩一、中村洋、西岡久寿樹、尾崎承一: X 線屈折コントラスト法 (Spring8) による人及びラットの変形性関節症の画像的評価。「シンポジウム 8: 変形性関節症に関する研究の最前線」第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2005 年 4 月 17-20 日 横浜。
4. 唐沢里江、大岡正道、関根太一、西村裕之、尾崎承一、西岡久寿樹、加藤智啓: 全身性血管炎患者における抗内皮細胞抗体の対応抗原の同定: プレテオミクスの手法を用いて。第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2005 年 4 月 17-20 日 横浜。
5. 小川仁史、山田秀裕、東浩平、大久保道子、山崎宜興、山前正臣、尾崎承一: 間質性肺炎 (IP) 合併多発性筋炎 (PM) / 皮膚筋炎 (DM) に対する免疫抑制療法に関連する日和見感染症についての解析。第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2005 年 4 月 17-20 日 横浜。
6. 岡寛、尾崎承一、西岡久寿樹: 本邦における関節リウマチのインフリキシマブ治療の副作用対策。第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2005 年 4 月 17-20 日 横浜。
7. 唐沢里江、尾崎承一、西岡久寿樹、加藤智啓: 全身性自己免疫疾患患者におけるペルオキシレドキシニン I 及び IV に対する自己抗体の検討。第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2005 年 4 月 17-20 日 横浜。
8. 松井貴子、赤荻淳、金子天哉、東浩平、山本直弘、岡崎貴裕、山田秀裕、尾崎承一: びまん性肺胞出血に対し、早期シクロホスファミドパルス療法 (IV-CY) が有効であった全身性エリテマトーデスの一例。第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2005 年 4 月 17-20 日 横浜。
9. 田中真生、尾崎承一、三森経世: 新規リウマチ関節炎抑制因子であるホリスタチン関連蛋白 (FRP/FSTL1) の受容体分子 A7 の解析。第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2005 年 4 月 17-20 日 横浜。
10. 尾崎承一: 血管炎の病因と治療。第 32 回日本内科学会四国支部。2005 年 6 月 19 日。高知。
11. 尾崎承一: 血管炎の病因と治療。第 32 回日本内科学会四国支部生涯教育講演会。2005 年 6 月 19 日。高知。
12. 尾崎承一: 血管炎の診断と治療: 特に small-vessel vasculitis について。第 14 回栃木膠原病と腎カンファレンス。2005 年 7 月 1 日。宇都宮。
13. 林彩子、高桑由希子、永瀨裕子、野崎俊子、中野弘雅、柴田朋彦、山田秀裕、尾崎承一、伊藤彦、市川陽一: インフレキシマブ投与中にネフローゼ症候群をきたした関節リウマチの 1 例。第 52 回神奈川リウマチ医会。2005 年 7 月 16 日。横浜。
14. 尾崎承一: 血管炎と自己抗体。第 2 回日本病理学会カンファレンス。2005 年 7 月 29 日。道後。
15. 尾崎承一: 血管炎症候群。第 31 回リウマチ中央教育研修会。2005 年 7 月 30-31 日。京都。
16. 尾崎承一: HMGB1 と自己免疫。北海道医師会認定生涯教育講座 TEN TOPICS IN RHEUMATOLOGY 2005。2005 年 8 月 27 日。札幌。
17. 山田良美、山本直弘、今村愉子、大久保道子、木俣敬仁、山川敦、鎌田千晶、山田秀裕、尾崎承一: Wegener 肉芽腫症による眼窩内肉芽腫に infliximab が有効であった 1 例。第 530 回日本内科学会関東地方会。2005 年 10 月 15 日。東京。
18. 前田聡彦、赤荻淳、大岡正道、小川仁史、林彩子、山田秀裕、尾崎承一: 当院における Wegener 肉芽腫症 3 症例の臨床的検討。第 33 回日本臨床免疫学会総会。2005 年 10 月 28-29 日。京都。
19. 鎌田千晶、尾崎承一、山田秀裕、山本直弘、今村愉子、大久保道子、木俣敬仁: SAPHO 症候群と PR3-ANCA 関連血管炎を合併した一例。第 33 回日本臨床免疫学会総会。2005 年 10 月 28-29 日。京都。
20. 高桑由希子、柴田朋彦、中野弘雅、野崎俊子、林彩子、古川健一郎、山田秀裕、尾崎承一、緒方晴樹、矢吹由香里: 陽電子放射断層撮影により早期甲状腺癌を診断し得た皮膚筋一例。第 20 回日本臨床リウマチ学会総会。2005 年 11 月 4-5 日。神戸。
21. 中野弘雅、岡寛、柴田朋彦、野崎俊子、林彩子、古川健太郎、井上誠、鈴木敏明、尾崎承一: A 群連鎖球菌感染後に結節性多発動脈炎を発症した一例。第 20 回日本臨床リウマチ学会総会。2005 年 11 月 4-5 日。神戸。
22. 林彩子、高桑由希子、永瀨裕子、野崎俊子、中野弘雅、柴田朋彦、山田秀裕、尾崎承一、伊藤彦、市川陽一: infliximab 投与中に、心不全およびネフローゼ症候群をきたした関節リウマチ。第 20 回日本臨床リウマチ学会総会。2005 年 11 月 4-5 日。神戸。
23. 柴田朋彦、野崎俊子、中野弘雅、尾崎承一、市川陽一: PET により巨細胞性動脈炎の合併を診断し得たりウマチ性多発筋痛症の 1 例。第 16 回日本リウマチ学会関東支部学術集会。2005 年 12 月 10 日。つくば。
24. Tanaka N., Ozaki S., Kawabata D., Usui T., Fujii T. and Mimori T.: Cloning and analysis of A7, the receptor molecule for a novel anti-arthritic factor, follistatin-related protein (FRP)/FSTL1. 「ワークショッ

- プ 40 関節リウマチの新規治療法の開発」第 35 回日本免疫学会総会・学術集会。2005 年 12 月 13-15 日。横浜。
25. 唐沢里江、大岡正道、関根太一、西村裕之、尾崎承一、西岡久寿樹、加藤智啓：全身性血管炎患者における抗内皮細胞抗体の対応抗原同一プロテオミクスの手法を用いて。「ワークショップ 30 全身性自己免疫疾患（膠原病および免疫異常病態）」第 35 回日本免疫学会総会・学術集会。2005 年 12 月 13-15 日。横浜。
 26. Okazaki T., Ozaki S. and Berzofsky J.: Epitope-enhancement strategy for development of the next generation HIV vaccine: III。「ワークショップ 25 ウイルス感染とその制御」第 35 回日本免疫学会総会・学術集会。2005 年 12 月 13-15 日。横浜。
 27. 佐々木直美, 石津明洋, 鈴木 昭, 外丸詩野, 笠原正典. ラットモデルを用いた壊死性血管炎発症機序の解析. 第 94 回日本病理学会総会, 横浜 2005.
 28. 馬場智久, 石津明洋, 外丸詩野, 鈴木昭, 池田 仁, 笠原正典, 吉木 敬. HTLV-I pX 遺伝子導入ラットと正常 Wistar ラットの交配種における胸腺異常と免疫病理. 第 94 回日本病理学会総会, 横浜 2005.
 29. 外丸詩野, 山野嘉久, 鈴木 昭, 石津明洋, 吉木 敬, 笠原正典. T 細胞による抗原提示と免疫制御. 第 94 回日本病理学会総会, 横浜 2005.
 30. 石津明洋, 馬場智久, 外丸詩野, 池田仁, 吉木 敬. HTLV-I pX 遺伝子導入ラットと正常 Wistar ラットの交配種における胸腺異常と chronic GVHD 様疾患の発症. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜 2005.
 31. 石津明洋, 山口 潤, 岩井和浩, 近藤信夫, 佐藤英俊, 吉木 敬. 脾動脈に発生し、腹腔内出血以外の臨床所見を呈した Segmental Arterial Mediolysis (SAM) の 2 例. 第 10 回血管病理研究会, 福岡 2005.
 32. 石津明洋, 佐々木直美, 田中 敏, 大塚紀幸, 鈴木 昭, 外丸詩野, 池田 仁, 笠原正典, 吉木 敬. 自己免疫状態におけるヒト内在性レトロウイルス HERV-R の抗原性について. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜 2005.
 33. 馬場智久, 石津明洋, 外丸詩野, 鈴木昭, 池田 仁, 吉木 敬, 笠原正典. 細胞障害性をもつ CD 4 /CD 8 double positive マクロファージの解析. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜 2005.
 34. Aratani, Y., Kura, F., Watanabe, H., Akagawa, H., Takano, Y., Suzuki, K., Maeda, N., and Koyama, H: Contribution of the myeloperoxidase-dependent oxidative system to the host defense against *Cryptococcus neoformans*. 13th Gordon Research Conference, Connecticut, USA.
 35. K. Suzuki, K. Murayama, T. Nagao, T. Oharaseki, A. Hasegawa, A. I. Okawara, N. N. Miura, N. Watanabe, M. Handa, K. Takahashi, N. Ohno, H. Minamitani, T. Nakayama, T. Arai. Contribution of CD69 to the development of coronary aeteritis induced with a vasculitis Inducer *Candida albicans* water soluble fraction. 13th Gordon Research Conference, Connecticut, USA.
 36. N. Ohno, N. N. Miura, H. Shinohara, H. Sankawa, Y. Adachi, A. I. Okawara, and K. Suzuki. Strain dependency of CAWS-induced coronary arteritis in mice. 12th International ANCA workshop, Heidelberg, Germany.
 37. Eri Muso, Toshiko Ito-Ihara, Takahiko Ono, Enyu Imai, Kunihiro Yamagata, Akira Akamatsu, Kazuo Suzuki. Establishment of the evidence of beneficial effect of Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy on MPO-ANCA related polyangiitis combining rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) in Japan. 12th International ANCA workshop, Heidelberg, Germany.
 38. Toshiko Ito-Ihara, Kazuko Uno, Akiyoshi Hoshino, Kenji Yamamoto, Toshiyuki Komiya, Akiko Ishida-Okawara, Atsushi Fukatsu, Toru Kita, Kazuo Suzuki, and Eri Muso. Sensitive detection of myeloperoxidase expression on neutrophil of patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. 12th International ANCA workshop, Heidelberg, Germany.
 39. S. Fujimoto, S. Uezono, S. Hisanaga, K. Fukudome, S. Kobayashi, N. Tamura, K. Suzuki, H. Hashimoto, H. Nunoi. Incidence of primary renal vasculitis in Miyazaki, Japan. 12th International ANCA workshop, Heidelberg, Germany.
 40. S. Kobayashi, N. Tamura, T. Ihara, E. Muso, K. Suzuki, M. Yoshida, K. Nakabayashi, N. Tsuchiya, M. Kurosawa, Y. Inaba, S. Fujiomoto, H. Nunoi, H. Hashimoto. Prevalence of microscopic polyangiitis/Wegener's granulomatosis and the ratio of P-, MPO-/C-, PR-3- ANCA in ANCA-associated vasculitis in Japan. 12th International ANCA workshop, Heidelberg, Germany.
 41. A. Ishida-Okawara, N. Nagi-Miura, T. Oharaseki, N. Ohno, K. Takahashi, H. Okamura, P.A. Ward, K. Suzuki. Neutrophil activation as in initial step with CAWS in mouse. 12th

- International ANCA workshop, Heidelberg, Germany.
42. K. Suzuki, K. Murayama, T. Nagao, T. Oharaseki, A. Hasegawa, A. Ishida-Okawara, N. N. Miura, N. Watanabe, M. Handa, K. Takahashi, N. Ohno, H. Minamitani, T. Nakayama, T. Arai. Contribution of CD69 to the development of coronary arteritis induced with a vasculitis Inducer *Candida albicans* water soluble fraction. 12th International ANCA workshop, Heidelberg, Germany.
 43. Hoshino, T. Nagao, K. Murayama, A. Ishida-Okawara, T. Ito-Ihara, K. Uno, E. Muso, N. Nagi-Miura, N. Ohno, S. Naoe, K. Tokunaka, M. Yasuhara, K. Yamamoto and K. Suzuki. Trace of antibody to myeloperoxidase (MPO) with nanocrystal quantum dots-labeled antibody recognizing activating neutrophils in glomerulonephritis and a vasculitis inducer CAWS-injected mice. 12th International ANCA workshop, Heidelberg, Germany.
 44. T. Ito-Ihara, K. Uno, T. Ono, A. Fukatsu, T. Kita, K. Suzuki, and E. Muso. Circulating myeloperoxidase and cytokine profiles in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. 3rd World Congress of Nephrology. Singapore.
 45. Kura F, Kobayashi S, Amemura-Maekawa J, Aratani Y, Suzuki K, Watanabe H. Contribution of the myeloperoxidase-dependent oxidative system to the host defense against *Legionella pneumophila*. 6th International Conference on *Legionella*. October 16-20, 2005, Chicago, USA.
 46. Miura NN, Komai M, Shingo Y, Adachi Y, Okawara AI, Oharaseki T, Takahashi K., Naoe S, Suzuki K, Ohno N. Cytokine synthesis of splenic lymphocytes in murine coronary arteritis model induced by CAWS (*Candida albicans* water-soluble fraction) administration. International Cytokine Society Conference 2005, October 27-31, 2005, Seoul, Korea.
 47. Suzuki K. Estimation of the development of rapid progressive glomerulonephritis (RPGN) by the Quantum Dots. International Symposium on Colloidal Quantum Dots for Bio-Medical Applications and Their Safety, November 26, 2005, Kobe, Japan.
 48. Hoshino, T. Nagao, K. Fujioka, T. Ito-Ihara, K. Uno, E. Muso, K. Murayama, A. Ishida-Okawara, N. Nagi-Miura, N. Ohno, S. Naoe, K. Tokunaka, M. Yasuhara, K. Yamamoto, and K. Suzuki. Trace of Antibody to Myeloperoxidase with Nanocrystal Quantum Dot-Labeled Antibody Recognizing Activating Neutrophils in Glomerulonephritis and Vasculitis Inducer *Candida albicans* Water-Soluble Glycoprotein-Injected Mice. The International Society for Optical Engineering-BIOS 2006 - Symposia - Photonics West 2006 - Program - Conferences 21-26 January 2006, San Jose, California, USA
 49. K. Suzuki. Needs of Synthetic IVIg in the World. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research. February 7, 2006, Tokyo, Japan.
 50. T. Nozu, M. Kondo, K. Suzuki, A. Nagai, Prevalence and clinical manifestation of pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research. February 7, 2006, Tokyo, Japan.
 51. K. Takahashi, K. Suzuki, et al. The Effect of Synthetic Immunoglobulin (SyIG) in Mice Vasculitis Model caused by CAWS. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research. February 7, 2006, Tokyo, Japan.
 52. N. Ohno, K. Suzuki, et al. Culture condition modulates active moiety of CAWS, vasculitis inducer from *C. albicans*. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research. February 7, 2006, Tokyo, Japan.
 53. A.I. Okawara, K. Suzuki, et al. Activation of neutrophils in the initial step of arteritis induction by CAWS. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research. February 7, 2006, Tokyo, Japan.
 54. T. Ito-Ihara, K. Suzuki, et al. Circulating Levels of IL-12, 23 and IL-18 in Patients with MPO-ANCA-associated Vasculitis. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research. February 7, 2006, Tokyo, Japan.
 55. T. Ono, K. Suzuki, et al. The

- relationship between renal lesions and lung vascular lesions in SCG/Kj mice as a model of ANCA-associated crescentic glomerulonephritis. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research. February 7, 2006, Tokyo, Japan.
56. W. Yumura, K. Suzuki, et al. A Novel Mouse Model for MPO-ANCA-Associated Glomerulonephritis - Analysis of Pathogenesis. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research. February 7, 2006, Tokyo, Japan.
 57. Y. Yamanishi, K. Suzuki, et al. Usefulness of nMPO-ANCA in diagnosing and treating vasculitis - discrepancy between MPO-ANCA and nMPO-ANCA-. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research. February 7, 2006, Tokyo, Japan.
 58. M. Furutani, K. Suzuki, et al. Synthetic polyclonal immunoglobulin. International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research. February 7, 2006, Tokyo, Japan.
 59. 荒谷康昭, 倉 文明, 渡辺治雄, 高野幸枝, 鈴木和男, 小山秀機 真菌感染と好中球機能第 78 回 日本細菌学会総会シンポジウム 4月4日-5日 (東京)
 60. 多田 壘, 三浦典子, 安達禎之, 鈴木和男, 大野尚仁 Candida albicans 菌体由来多糖画分と LPS (E. coli 09) の免疫化学・生物活性の交差反応性の解析 第 78 回日本細菌学会総会 4月4日-6日 (東京)
 61. 鈴木和男 安全なガンマグロブリン製剤一血管炎治療をめざして一 第 1 2 回代替血液学会 6月6日-7日 (東京)
 62. 原田 敏江, 川南 裕美, 三浦 典子, 安達 禎之, 鈴木 和男, 大野 尚仁 真菌多糖による GM-CSF を介したサイトカイン産生誘導機構 生体防御機能ワークショップ 2005 -第 2 回香川ガレクチンカンファレンス共催 6月9日-10日 (高松)
 63. 鈴木和男, 村山研, 長尾朋和, 大川原明子, 大原関利章, 高橋啓, 長谷川明洋, 三浦典子, 大野尚仁, 渡邊直英, 半田誠, 南谷晴之, 野津朋子, 永井厚志, 新井孝夫, 中山俊憲 Candida albicans water soluble fraction(CAWS)によって誘導される冠状動脈炎の発症への CD69 の関与 生体防御機能ワークショップ 2005 -第 2 回香川ガレクチンカンファレンス共催 6月9日-10日 (高松)
 64. 猪原登志子, 古宮俊幸, 宇野賀津子, 田原 佐知子, 辻井知美, 塚本達雄, 小野孝彦, 岸田綱太郎, 鈴木和男, 深津敦司, 北徹, 武曾恵理 MPO-ANCA 関連急速糸球体腎炎の血中サイトカインの動態 第 48 回日本腎臓学会学術総会 6月24日 (横浜)
 65. 星野昭芳, 長尾朋和, 村山研, 大川原明子, 猪原登志子, 武曾恵理, 宇野賀津子, 三浦典子, 大野尚仁, 直江史郎, 徳中一寛, 安原真人, 山本健二, 鈴木和男 血管炎発症初期の好中球活性化に関与する血中サイトカインの変動と QD 標識 MPO 抗体の *in vivo* トレース 第 70 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 7月20-21日 (京都)
 66. 長尾朋和, 村山研, 大川原明子, 大原関利章, 高橋啓, 長谷川明洋, 三浦典子, 大野尚仁, 渡邊直英, 半田誠, 南谷晴之, 野津朋子, 永井厚志, 新井孝夫, 中山俊憲, 鈴木和男 CD69 関与の血管炎発症に連動する 8 種サイトカインの挙動第 70 回 日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 7月20-21日 (京都)
 67. 猪原登志子, 宇野賀津子, 古宮俊幸, 辻井知美, 塚本達雄, 岸田綱太郎, 小野孝彦, 鈴木和男, 深津敦司, 北徹, 武曾恵理 ANCA 関連血管炎症候群における IL-12 と IL-18 の動態 第 70 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 7月20-21日 (京都)
 68. 武曾恵理, 猪原登志子, 古宮俊幸, 宇野賀津子, 岸田綱太郎, 鈴木和男 シンポジウム 1 『生体防御異常が誘発する難治性疾患』難治性血管炎の発症機序と治療戦略第 16 回日本生体防御学会学術総会 8月4日-8月6日 (東京)
 69. 荒谷康昭, 倉文明, 渡辺治雄, 高野幸枝, 赤川久義, 鈴木和男, 小山秀機好中球の機能異常が誘発する真菌感染 第 16 回日本生体防御学会学術総会 8月4日-8月6日 (東京)
 70. 亀岡洋祐, 伊東玲子, 笠間毅, 鈴木哲朗, 猪原登志子, 武曾恵理, 鈴木和男 ミエロペルオキシダーゼ遺伝子コード領域の多型 (SNP) と炎症性疾患の重篤度との関係 第 16 回日本生体防御学会学術総会 8月4日-8月6日 (東京)
 71. 倉文明, 小林静史, 前川純子, 常彬, 荒谷康昭, 鈴木和男, 渡辺治雄 シンポジウム 3 『生体防御の役割をになう新ファミリー NOX: 植物-動物』 Legionella pneumophila に対する感染防御機構, NOX2 など 第 16 回日本生体防御学会学術総会 8月4日-8月6日 (東京)
 72. 鈴木和男 パネルディスカッション『感染症防御-歴史と新しい研究アプローチに向けて』 第 16 回日本生体防御学会学術総会 8月4日-8月6日 (東京)
 73. 大川原明子, 三浦典子, 大原関利章, 高橋啓, 柏村信一郎, 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 16 回日本生体防御学会学術総会 8 月 4 日～8 月 6 日 (東京)
74. 長尾朋和、村山研、野津朋子、大川原明子、大原関利章、高橋啓、長谷川明洋、三浦典子、大野尚仁、渡邊直英、半田誠、南谷晴之、永井厚志、新井孝夫、中山俊憲、鈴木和男 CD69 分子と活性化好中球による血管炎発症 第 16 回日本生体防御学会学術総会 8 月 4 日～8 月 6 日 (東京)
 75. 星野昭芳、長尾朋和、村山研、大川原明子、猪原登志子、武曾恵理、宇野加津子、三浦典子、大野尚仁、直江史郎、徳中一寛、安原真人、山本健二、鈴木和男 量子ドット (QD) 標識抗マウス MPO 抗体を用いた血管炎発症に関わる活性化好中球 MPO 分子の蛍光による検出 第 16 回日本生体防御学会学術総会 8 月 4 日～8 月 6 日 (東京)
 76. 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、小山秀機 ミエロペルオキシダーゼ欠損マウスのクリプトコッカス感染防御能の低下 第 11 回 MPO 研究会 10 月 15～16 日 (福岡)
 77. 大野 尚仁、篠原 弘靖、三浦 典子、石橋健一、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 真菌由来の PAMPs、Candida albicans Water-soluble fraction (CAWS) の血管炎惹起能における α -マンノース残基の影響 第 11 回 MPO 研究会 10 月 15～16 日 (福岡)
 78. 亀岡洋祐、Persad A、鈴木和男 「ミエロペルオキシダーゼのリーダーペプチドに対する抗体の性状 第 11 回 MPO 研究会 10 月 15～16 日 (福岡)
 79. 富澤一夫、鈴木倫太郎、田之倉優、鈴木和男 ヒト MPO 分子における MPO-ANCA エピトープ解析 第 11 回 MPO 研究会 10 月 15～16 日 (福岡)
 80. 武曾恵理、鈴木進子、岩崎由加子、辻井知美、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、猪原登志子、宇野賀津子、鈴木和男 MPO-ANCA 関連腎炎血管炎に合併する悪性疾患症例の解析と考察 第 11 回 MPO 研究会 10 月 15～16 日 (福岡)
 81. 猪原登志子、宇野賀津子、古宮俊幸、辻井知美、塚本達雄、岸田綱太郎、小野孝彦、鈴木和男、深津敦司、北徹、武曾恵理 ANCA 関連血管炎症候群における IL-12、IL-23 と IL-18 の動態 ANCA 関第 11 回 MPO 研究会 10 月 15～16 日 (福岡)
 82. 大川原 明子、三浦 典子、大原関 利章、高橋 啓、柏村 信一郎、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 11 回 MPO 研究会 10 月 15～16 日 (福岡)
 83. 鈴木和男、長尾朋和、村山研、大川原明子、大原関利章、高橋啓、長谷川明洋、三浦典子、大野尚仁、渡邊直英、半田誠、南谷晴之、野津朋子、永井厚志、新井孝夫、中山俊憲 好中球血管炎発症にかかわる CD69 分子と活性化好中球 第 11 回 MPO 研究会 10 月 15～16 日 (福岡)
 84. 松村実美子、長尾朋和、三川浩輝、村山 研、大川原明子、南谷晴之、鈴木和男 血管炎発症機構の解析：MPO-ANCA と好中球の糸球体内皮細胞への作用 第 11 回 MPO 研究会 10 月 15～16 日 (福岡)
 85. 猪原登志子、宇野賀津子、古宮俊幸、辻井知美、塚本達雄、岸田綱太郎、小野孝彦、鈴木和男、深津敦司、北徹、武曾恵理 ANCA 関連血管炎症候群における IL-12、IL-23 と IL-18 の動態 第 11 回 MPO 研究会 10 月 15～16 日 (福岡)
 86. 鈴木和男、星野昭芳、長尾朋和、猪原登志子、宇野賀津子、徳中一寛、大川原明子、三浦典子、大野尚仁 Q ドットによる進行性糸球体腎炎の評価 第 11 回 MPO 研究会 10 月 15～16 日 (福岡)
 87. 松村実美子、長尾朋和、三川浩輝、村山 研、大川原明子、南谷晴之、鈴木和男 血管炎発症機構の解析：MPO-ANCA と好中球の糸球体内皮細胞への作用 第 14 回日本バイオイメージング学会 10 月 26-28 日 (東京)
 88. 富澤一夫、鈴木倫太郎、田之倉優、鈴木和男 ヒト MPO 分子における MPO-ANCA エピトープ解析 第 14 回日本バイオイメージング学会 10 月 26-28 日 (東京)
 89. 鈴木和男 好中球自己抗体 MPO-ANCA の抗原性と病態 第 33 回臨床免疫学会 10 月 28-30 日 (京都)
 90. 鈴木和男 血管炎発症機構における CD69 分子を介する好中球・血小板相互反応第 28 回日本血栓止血学会 11 月 23-25 日 (福岡)
 91. 飛田俊介、三浦典子、安達禎之、鈴木和男、中山俊憲、大野 尚仁 α -グルカンを用いたコラーゲン誘発関節炎モデルにおける CD69 の発現解析第 28 回分子生物学会 12 月 8-10 日 (福岡)
 92. 亀岡洋祐、笠間 毅、鈴木哲朗、猪原登志子、武曾恵理、橋本雄之、鈴木和男 ミエロペルオキシダーゼのリーダーペプチドの細胞内局在 第 28 回分子生物学会 12 月 8-10 日 (福岡)
 93. 松村 実美子、長尾 朋和、三川 浩輝、村山 研、大川原 明子、南谷 晴之、鈴木 和男 血管炎発症機構の解析：MPO-ANCA と好中球の糸球体内皮細胞への作用 第 28 回分子生物学会 12 月 8-10 日 (福岡)
 94. 野津朋子、松村実美子、大川原明子、長谷川明洋、中山俊憲、永井厚志、鈴木和男 活性化好中球関与の肺血管内皮細胞の機能解析第 28 回分子生物学会 12 月 8-10 日 (福岡)
 95. 富澤一夫、鈴木倫太郎、田之倉優、鈴木和男 ヒト MPO 分子上の MPO-ANCA 結合部位エピトープ解析 第 28 回分子生物学会 12 月 8-10 日 (福岡)

96. 長尾朋和、大原関利章、長谷川明洋、大川原明子、三浦典子、野津朋子、高橋啓、大野尚仁、南谷晴之、新井孝夫、中山俊憲、鈴木和男 CD69 contributes to the development of vasculitis 第35回免疫学会 12月13-15日(横浜)
97. 大川原明子、三浦典子、大原関利章、高橋啓、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 第35回免疫学会 12月13-15日(横浜)
98. 鈴木和男、星野昭芳、長尾朋和、猪原登志子、宇野賀津子、徳中一寛、大川原明子、三浦典子、大野尚仁 血管炎発症初期の好中球活性化に関与する血中サイトカインの変動と QD 標識 MPO 抗体の in vivo トレース 第35回免疫学会 12月13-15日(横浜)
99. 大野尚仁、三浦典子、石橋健一、安達禎之、高橋啓、大原関利章、直江史郎、大川原明子、鈴木和男 *Candida albicans* 由来の血管炎惹起物質 CAWS の活性部位の解析 第35回免疫学会 12月13-15日(横浜)
100. Mamegano K, Tsuchiya N, Kusaoi M, Fukazawa T, Hashimoto H, Matsuta K, Tokunaga K: Association of *LILRA2* (*ILT1*, *LIR7*) polymorphism with systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatol* 15(Suppl): S217, 2005.
101. Kuroki K, Shiroishi M, Rasubala L, Tsuchiya N, Kohda D, Tokunaga K, Maenaka K: Structural and expression analyses on *LILRB1* haplotypes associated with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatol* 15(Suppl): S246, 2005.
102. Kobayashi S, Tamura N, Ihara T, Muso E, Suzuki K, Yoshida M, Nakabayashi N, Tsuchiya N, Korosawa M, Inaba Y, Fujimoto S, Nunoi H, Hashimoto H. Prevalence of microscopic polyangiitis/Wegener's granulomatosis and the ratio of MPO, PR-3-ANCA in patients with ANCA-associated vasculitis in Japan. The 12th International Vasculitis and ANCA Workshop June 15-18, 2005, Heidedlberg, Germany. (Abstract published in *Kidney & Blood Pressure Research*, 2005: 28, 190-191)
103. 豆ヶ野剛一、土屋尚之、草生真規雄、深沢徹、松多邦雄、橋本博史、徳永勝士: *LILRA2* (*ILT1*, *LIR7*) 遺伝子多型と全身性エリテマトーデスとの関連。日本人類遺伝学会第50回大会抄録集 p149. 2005年9月19日~22日、倉敷。
104. 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: 顕微鏡的多発血管炎の疾患感受性における KIR-HLA 遺伝子間相互作用の検討。日本人類遺伝学会第50回大会抄録集 p149. 2005年9月19日~22日、倉敷。
105. 土屋尚之: ヒトリウマチ性疾患の遺伝子解析による病態関連分子の検出(シンポジウム)。日本臨床免疫学会会誌 28:216, 2005. 第33回日本臨床免疫学会、2005年10月28日~29日、京都。
106. 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. *NK Hawaii. 9th Meeting of the Society for Natural Immunity*, November 2005, Hawaii.
107. Miyashita R, Tsuchiya N, Yabe T, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, Tokunaga K: Association of genetic interaction between killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) and HLA-B genes with microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 52(suppl):S649, 2005.
108. Obitsu Y. et al: Secondary endografting after total arch replacement for thoracic aortic aneurysms. the 13th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular Surgery, 2005
109. 小櫃由樹生他: 胸部大動脈瘤に対する治療戦略—治療経過よりみた血管内治療の適応— 第105日本外科学会シンポジウム、2005
110. bFGF タンパクのピンポイントデリバリー法による血管再生療法、第46回日本脈管学会総会、シンポジウム
111. 重松 宏 虚血肢の治療を目的とした新規血管新生療法の実用化、第26回日本炎症・再生医学会、シンポジウム
112. 重松 宏 bFGF タンパクのピンポイント・デリバリーによる血管新生医療、第8回日本組織工学会 ランチョンセミナー
113. 宮本正章 他 第33回日本血管外科学会総会ワークショップ 2005
114. 宮本正章 他 第20回日本糖尿病合併症学会総会ワークショップ 2005
115. 安武正弘、宮本正章 他 第4回日本再生医療学会総会シンポジウム 2005
116. Two Years Follow-up of Clinical Trial of Human Gene Therapy for Peripheral Arterial Disease Using Hepatocyte Growth Factor Gene Transfer. Aoki M et al. *American Heart Association*. 2005. 11 in Dallas
117. 大塚貴子、福岡利仁、軽部美穂、有村義宏、副島昭典、中林公正、山田 明: 腸管気腫症を合併したウエグナー肉芽腫の1例。第49回日本リウマチ学会総会、横浜、2005. 4. 17~4. 20.
118. 池谷紀子、有村義宏、須藤 京、小宮郁子、軽部美穂、吉原 堅、中林公正、山

- 田 明：MPO-ANCA 関連血管炎の肺病変の変遷。第 49 回日本リウマチ学会総会、横浜、2005. 4. 17. ～4. 20.
119. 軽部美穂、有村義宏、池谷紀子、早川 哲、小河千恵子、松田朝子、吉原 堅、副島昭典、中林公正、山田 明：MPO-ANCA 関連血管炎における悪性腫瘍の検討。第 49 回日本リウマチ学会総会、横浜、2005. 4. 17. ～4. 20.
120. Nakabayashi K: MPO-ANCA associated vasculitis —clinical manifestations, laboratory data, renal pathology, and prognosis. International Conference on the Mechanism of the Advancement of Chronic Kidney Disease, Beijing, 2005. 7. 3. ～7. 4.
121. Nakabayashi K, Fukuoka K, Arimura Y, Yamada A, Nagasawa T: Three different subsets of pulmonary-renal syndrome associated with MPO-ANCA, anti-GBM antibody or immune complexes and clinicopathologic features. 12th International Vasculitis and ANCA Workshop, Heiderberg, 2005. 7. 15. ～7. 18.
122. Kobayashi S, Tamura N, Ihara T, Muso E, Suzuki K, Yoshida M, Fujimoto S, Nunoi H, Hashimoto: Prevalence of microscopic polyangitis / Wegener's granulomatosis and the ratio of MPO, PR3-ANCA in patients with ANCA-associated vasculitis in Japan. 12th International Vasculitis and ANCA Workshop, Heiderberg, 2005. 7. 15. ～7. 18.
123. Arimura Y, Karube M, Yamato Y, Nakabayashi K, Yamada A, Nagasawa T, Takashima T: Malignancy in MPO-ANCA associated vasculitis 12th International Vasculitis and ANCA Workshop, Heiderberg, 2005. 7. 15. ～7. 18.
124. 大和恒恵、有村義宏、中林公正、山田 明、藤野 節、藤岡保範：PCH(pulmonary capillary hemangiomatosis)を認めたCREST 症候群の 1 例。第 10 回血管病理研究会、福岡、2005. 10. 22.
125. Shouichi Fujimoto, Shigehiro Uezono, Shuichi Hisanaga, Keiichi Fukudome,、Shigeto Kobayashi, Kazuo Suzuki, Hiroshi Hashimoto, Hiroyuki Nunoi Incidence of primary renal vasculitis in Miyazaki Prefecture, Japan. The 12th International, Vasculitis and ANCA Workshop, Heidelberg, German Cancer Center, June15-18, 2005
126. Shigeto Kobayashi, Naoto Tamura ,Toshiko Ihara, Eri Muso ,Kazuo Suzuki, Masaharu Yoshida ,Kimimasa Nakabayashi, Naoyuki Tsuchiya, Michiko Kurosawa ,Yutaka Inaba, Shouichi Fujimoto, Hiroyuki Nunoi , Hiroshi Hashimoto, The 12th International, Vasculitis and ANCA Workshop, Heidelberg, German Cancer Center, June15-18, 2005
127. 古川福実：第 54 回日本アレルギー学会、2005、盛岡日本アレルギー学会会誌 シクロホスファミドがマウス皮膚由来血管内皮細胞株 F-2 におよぼす効果
128. Yumura W, Itabashi M et al: A novel mouse MPO-ANCA associated-glomerulonephritis. 12th International vasculitis and ANCA workshop , Heidelberg, 2005
129. 湯村和子、板橋美津世他：腎移植後 MPO-ANCA 陽性の半月体形成性腎炎を認めた 1 症例。第 35 回日本腎臓学会東部学術大会、新潟、2005
130. 湯村和子、板橋美津世他：BSA により惹起された半月体形成を伴う ANCA 関連膜性増殖性糸球体腎炎の経時的解析。第 48 回日本腎臓学会学術総会 横浜、2005
131. 吉田雅治 第 50 回日本リウマチ学会総会(長崎)：ワークショップ 100：ANCA 関連血管炎の感染症対策試案の検討。2005、4、26 発表予定。
132. 吉田雅治 第 103 回日本内科学会総会(横浜) ANCA 関連血管炎の感染症対策試案の検討。2005、4、15 発表予定。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

加藤智啓 名称：強皮症の診断方法、強皮症の診断薬及び強皮症診断マーカー。
出願番号：特願 2006-3783 出願日：平成 18 年 1 月 11 日

1. 特許取得
重松 宏 特許公開 2003-219875 「血管新生を促進するための新規な方法」
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

〔Ⅲ〕

分科会報告 分担研究報告

【病理・基礎研究分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
病理・基礎研究分科会報告書

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

分科会長	能勢真人	愛媛大学医学部病因・病態学ゲノム病理学分野	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
	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	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
研究協力者	高橋 啓	東邦大学医学部附属大橋病院病理学	助教授
	吉木 敬	株ジェネティックラボ	代表取締役

研究要旨

病理・基礎研究分科会では、1) 血管炎モデル動物の解析とヒト血管炎への提言、2) 血管炎におけるゲノミクス、プロテオミクス研究、3) 血管炎原因遺伝子の同定と応用を活動方針とし、1. モデル動物による血管炎の病理発生の解析、2. 血管炎の発現遺伝子の網羅的解析、3. 血管炎感受性遺伝子の解析、4. 新たな自己抗体、自己抗原の探索、5. 候補遺伝子のタンパク質合成、6. 臨床研究への展開、を今後の3年間の活動計画とするなかで、初年度は、以下の研究成果を挙げた。

- 1-1. 血管炎惹起性 T 細胞の樹立と解析
- 1-2. CAWS 投与実験系での活性化好中球が発現する CD69 の血管炎への関与
- 1-3. *CD72* 多型遺伝子導入による血管炎のレスキュー
- 1-4. 機能的血管新生機構の破綻と修復の分子モデル
2. ANCA 関連血管炎末梢血のトランスクリプトミクス
3. 日本人顕微鏡的多発血管炎と *KIR* 遺伝子多型との関連
- 4-1. 抗内皮細胞抗体対応抗原と血管炎関連血清ペプチドの検索
- 4-2. 組換え近交系マウスを用いた血管炎関連自己抗体の検索
5. 糸球体腎炎の位置的候補遺伝子オステオポンチンの多型タンパク質の機能解析

A. 研究目的

当分科会は、活動方針であるところの、
1) 血管炎モデル動物の解析とヒト血管炎への提言、2) 血管炎におけるゲノミ

クス、プロテオミクス研究、3) 血管炎原因遺伝子の同定と応用、に沿って、以下の活動計画（2005-2007）を立案した。

1. モデル動物による血管炎の病理発生の解析
2. 血管炎の発現遺伝子の網羅的解析
3. 血管炎感受性遺伝子の解析
4. 新たな自己抗体、自己抗原の探索
5. 候補遺伝子のタンパク質合成
6. 臨床研究への展開

これらの中で、今年度遂行した成果の概要を下記にまとめた。詳細は、各分担研究者、研究協力者報告の項に記載した。

B. 研究方法

各分担者報告の項参照
(倫理面への配慮)
各分担者報告の項参照

C. 研究結果

1. モデル動物による血管炎の病理発生の解析：

1) 血管炎惹起性 T 細胞の樹立と解析 (石津、吉木、他)

ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) の env-pX 遺伝子を導入したトランスジェニックラット (env-pX ラット) に wild-type 血管内皮細胞を免疫することにより血管炎の発症が促進される。この免疫ラットのリンパ節細胞を *in vitro* で wild-type 血管内皮細胞を用いて繰り返し刺激することにより、自律性増殖を示す CD4 陽性 T 細胞集団を得た。コロニー・ピックアップ法により T 細胞のクローニングを試み、現在まで TCR V β の使用頻度に偏奇を示す T 細胞亜集団 PC4 を樹立した。この PC4 の wild-type ラット

への静注により肺に肉芽腫性の血管病変を認めた。以上より、この T 細胞は正常血管内皮細胞と接触し、血管炎を惹起したと考えられ、今後その標的分子を解析する。

2) CAWS 投与実験系での活性化好中球が発現する CD69 の血管炎への関与 (鈴木、高橋、居石、他)

MPO-ANCA 関連血管炎においては、MPO-ANCA および CRP、白血球の上昇に加え、活性化好中球が深くかかわっていることが明らかにされている。また、血小板数が増加することが多く、血栓形成を契機に血管傷害が誘導されと考えられはじめている。このため、恒常的に CD69 分子を表面に発現している血小板の関与を検討した。また、CD69 分子は、好中球の活性化とともに細胞表面へ局在移行することから、CD69 ノックアウトマウスを使って、病理所見の違いや *in vivo* および *in vitro* での役割を解析した。さらに、好中球の活性化に関与するサイトカインについて、血栓形成、血管傷害、血管炎発症へと進展する過程での CD69 と連動するサイトカインを特定した。また、本血管炎の発症における VEGF-A/受容体連関の病態学的意義を検討するために、VEGFR-1 の変異体である 7ND 遺伝子導入を用いた病理学的検討を開始した。

3) CD72 多型遺伝子導入による血管炎のレスキュー (能勢、他)

MRL マウス血管炎の位置的候補遺伝子として、以前明らかにした CD72 の領域を

含む BAC (bacterial artificial chromosome) contig (B6 型 CD72 と、その一部を相同組換えにて MRL 型 CD72 に改変したもの) をそれぞれ MRL/lpr マウスに導入し、前者では後者に比して血管炎の発症が抑制できるか否かについて組織病理学的に解析した。その結果、B6 型 CD72 は、血管炎ならびに糸球体腎炎の発症・進展を抑制することが明らかとなった。

4) 機能的血管新生機構の破綻と修復の分子モデル (居石、他)

重症下肢虚血マウスモデルを確立し、本モデルを用いて 1) 内因性血管新生関連因子の mRNA ならびに蛋白の時間的、空間的発現を、また 2) FGF-2 遺伝子搭載 SeV ベクターによる機能的、統合的血管新生機構を検討した。特に、虚血組織への FGF-2 遺伝子導入は VEGF-A/-C、PDGF-A/-B、さらに HGF などの血管新生関連因子の発現を促進することが明らかとなった。これら因子のパラクライン的相互反応は血管内皮細胞・非内皮間葉系細胞 (周皮細胞、平滑筋細胞や線維芽細胞) の空間的連携を基盤としており、虚血組織における機能的血管・リンパ管新生に重要であることが示唆された。

2. 血管炎の発現遺伝子の網羅的解析:

ANCA 関連血管炎末梢血のトランスクリプトミクス (石津、吉木、他)

ANCA 関連血管炎 16 症例について、治療前および治療開始後 1 週間での末梢血に

おける遺伝子発現を、DNA チップを用いて網羅的に解析した。これまでの結果では、87 遺伝子が治療前後で優位 (1.5 倍以上) に変動しており、その内 62 遺伝子については、治療により明らかな発現の減少を確認した。今後、これらの遺伝子について Low Density Array 法を用いた定量的解析 (Real-time PCR) により ANCA 関連遺伝子の絞込みを行なう。

3. 血管炎感受性遺伝子の解析:

日本人顕微鏡的多発血管炎と KIR 遺伝子多型との関連 (土屋)

日本人の顕微鏡的多発血管炎 (MPA) における KIR と、そのリガンドである HLA-class I の組み合わせについて検討した結果、遺伝子座の有無による多型の検討 (locus typing) により、MPA においては、活性化型の KIR2DS3 陽性率の有意な減少 ($P=0.038$) と、リガンド・受容体の抑制的な組み合わせである HLA-B Bw4(+)-KIR3DL1(+)/3DS1(-) の有意な増加が観察された ($P=0.014$)。さらに、KIR3DL1/3DS1/HLA-B および KIR2DL1/HLA-C の組み合わせを検討したところ、抑制シグナルが強くなるにつれて MPA 発症リスクが上昇する傾向が観察された。また、KIR3DL1 locus の allele typing においても、同様の傾向が観察された。

4. 新たな自己抗体、自己抗原の探索:

1) 抗内皮細胞抗体対応抗原と血管炎関

連血清ペプチドの検索 (加藤)

血管炎における抗内皮細胞抗体対応抗原の検索に関しては、これまで行っていなかった等電点 6-9 の範囲の蛋白質群についても、MPA および大動脈炎症候群などを中心に、HUVEC と Hela 細胞抽出蛋白を用いた、2次元電気泳動 - ウェスタンブロットティングにより、網羅的ディファレンシャルディスプレイ検索を行い、HUVEC で優位に認識される複数の抗原を検出した。また、血管炎関連血清ペプチドの質量分析計を用いた網羅的検索においては、他のリウマチ性疾患で疾患特異的と思われるペプチドを検出同定するなど、その方法を確立した。同手法を MPA などの血管炎患者血清に応用し、予備的検討を加えた。

2) 組換え近交系マウスを用いた血管炎関連自己抗体の検索 (能勢、他)

膠原病好発系 MRL/lpr と嫌発系 C3H/lpr マウスの交配による組換え近交系 (RI 系)MXH/lpr を 11 系統作成し、血管炎病態と既知の自己抗体との関連を経時的に観察したが、現在まで明かな相関は認められなかった。さらに詳細な検討をするため、1) 新たに 4 系統を樹立し、2) これらの RI 系からさらに多様な遺伝的背景を持つマウスを作成する目的で、RI 系間の雑種第一世代 (F1) を作成した。またこれらの RI マウスを用いて、3) プロテオームを基盤とした網羅的な血管炎関連新規自己抗体の検索するため、無細胞蛋白質合成系と AlphaScreen 法を用

いた血管炎関連新規自己抗体の検索を開始した。

5. 候補遺伝子のタンパク質合成:

糸球体腎炎の位置的候補遺伝子オステオポンチンの多型タンパク質の機能解析 (能勢、他)

コムギ胚芽リボソームを用いた無細胞系自動タンパク質合成装置 Protomist DT により、既に明らかにした糸球体腎炎感受性遺伝子座 *Agnm3* の候補遺伝子 *Opn* について、腎炎好発系の MRL/lpr マウスと腎炎嫌発系の C3H/lpr マウスのそれぞれの *Opn* 多型タンパク質を合成し、これらの *in vitro* における機能的差異を明らかにした。今後、このシステムを利用した血管炎候補遺伝子の多型タンパク質合成とその機能解析が可能になると期待された。

D. 考察

血管炎惹起性 T 細胞の樹立から、この T 細胞クローンの標的分子の解析を通じて血管炎発症の initiation step の分子機構の解明が期待される。CAWS 投与実験系での CD69 分子そのものの血管炎への関与については K0 マウスでのデータが集積されつつあり、今後、初期病変の特徴、血栓形成との関連、好中球と血小板との相互作用などに興味を持たれる。また、*CD72* 多型遺伝子導入による血管炎のレスキュー実験においては、コントロール群との病態解析、特に自己抗体、腎炎原性

IgG3 抗体の発現動態の比較が重要となる。FGF-2 による血管新生については、遺伝子治療の病的分子として臨床応用が期待されるのみならず、血管炎における増殖性炎症性病像のキー分子としても興味を持たれる。

ANCA 関連血管炎での末梢血のトランスクリプトミクスでは、その候補遺伝子の絞り込みに、血管炎モデル動物でのデータとの対比などを通じて、新たな関連遺伝子の探索に期待される。血管炎のゲノム解析においては、日本人 MPA と *KIR* 遺伝子多型との関連が明らかにされ、病態発現における NK 細胞の関わり、とくにウイルス感染との関連が注目される。また、石津らの MPA 末梢血マイクロアラデータとの対比が重要となってくる。血清のプロテオミクス・ペプチドミクスを駆使した血管炎関連ペプチドの検索では、SSc などにおいては、新たな疾患特異的小ペプチドが同定され、また、その病態機能的役割も明らかにされつつあり、今後、この解析方法による血管炎のマーカーのみならず病態作用分子としての小ペプチドの探索が期待される。

組換え近交系 (RI) マウスを用いた血管炎関連自己抗体については、新規ハイスループットな高感度な方法論が今回確立され、RI マウスのゲノム特性をフルに利用した新たな自己抗体の同定が期待される。ゲノム解析から行き着いた糸球体腎炎の候補遺伝子オステオポンチンの多型タンパク質の合成とその機能解析システ

ムについては、多型タンパク質の病態に発現に係わる分子内責任構造を明らかにする上でも有用なシステムであり、幅広く活用したい。詳細な考察については、各分担者報告の項を参照されたい。

E. 結論

当分科会では、1) 血管炎モデル動物の解析とヒト血管炎への提言、2) 血管炎におけるゲノミクス、プロテオミクス研究、3) 血管炎原因遺伝子の同定と応用を活動方針とし、1. モデル動物による血管炎の病理発生の解析、2. 血管炎の発現遺伝子の網羅的解析、3. 血管炎感受性遺伝子の解析、4. 新たな自己抗体、自己抗原の探索、5. 候補遺伝子のタンパク質合成、6. 臨床研究への展開、を今後の3年間の活動計画とするなかで、初年度は、以下の研究成果を挙げた。

1-1. 血管炎惹起性 T 細胞の樹立と解析

1-2. CAWS 投与実験系での活性化好中球が発現する CD69 の血管炎への関与

1-3. *CD72* 多型遺伝子導入による血管炎のレスキュー

1-4. 機能的血管新生機構の破綻と修復の分子モデル

2. ANCA 関連血管炎末梢血のトランスクリプトミクス

3. 日本人顕微鏡的多発血管炎と *KIR* 遺伝子多型との関連

4-1. 抗内皮細胞抗体対応抗原と血管炎関連血清ペプチドの検索

4-2. 組換え近交系マウスを用いた血管

炎関連自己抗体の検索

5. 糸球体腎炎の位置的候補遺伝子オステオポンチンの多型タンパク質の機能解析

これらの成果の臨床上の診断、治療への応用展開については、来年度以降への課題として残された。

F. 研究発表

1. 論文発表

各分担者報告の項参照

2. 学会発表

各分担者報告の項参照

G. 知的財産権の出願・登録状況

各分担者報告の項参照

1. 特許取得

各分担者報告の項参照

2. 実用新案登録

各分担者報告の項参照

3. その他

各分担者報告の項参照

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

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

分担研究者 石津明洋 北海道大学医学部保健学科検査技術科学専攻 助教授
研究協力者 西平 順 株式会社ジェネティックラボ 先端医療開発部
吉木 敬 株式会社ジェネティックラボ 代表取締役会長

研究要旨

env-pX ラット（ヒト T 細胞白血病ウイルス HTLV-1 の env-pX 遺伝子を導入したトランスジェニックラット）は、結節性多発動脈炎類似の壊死性血管炎を発症する。本ラットを wild type 血管内皮細胞で免疫することにより、自律性増殖を示すオリゴクローナルな CD4 陽性 T 細胞（PC4）を得た。PC4 の静注により、wild type ラットの肺に血管病変が誘導されたことから、樹立した T 細胞は血管炎を惹起したと考えられた。

ANCA 関連血管炎 16 症例について、治療前および治療開始後 1 週間での末梢血における遺伝子発現を、アフィメトリクス社 DNA チップを用いて網羅的に解析した。87 遺伝子が治療前後で 1.5 倍以上の変動を示し、その内 25 遺伝子は治療後に発現が増加し、62 遺伝子は発現が低下していることが明らかになった。

A. 研究目的

env-pX ラットでは、骨髄由来の T 前駆細胞が導入遺伝子を発現する胸腺で分化成熟する過程において何らかのセレクション異常が生じ、自己免疫性血管炎が発症すると考えられる。そこで、env-pX ラットから自己血管反応性 T 細胞の抽出を試みた。

ANCA 関連血管炎の発症および治療応答性に関する遺伝子を探索するため、患者末梢血を用いて網羅的遺伝子発現解析を実施した。

B. 研究方法

発症前の env-pX ラットに wild type 血管内皮細胞を免疫した。次に、免疫ラットのリンパ節細胞を in vitro で wild type 血管内皮細胞を用いて繰り返し刺激することにより、自律性増殖を示すオリゴクローナルな CD4 陽性 T 細胞（PC4）を得た。PC4 を wild type ラットに静注し、5 日目に解剖して病理組織学的に解析した。

ANCA 関連血管炎 16 症例の治療前および治療後 1 週間の末梢血をサンプルとし、アフィメトリクス社 DNA チップを用いて網羅的な遺伝子発現解析を行った。

（倫理面への配慮）

患者検体の採取にあたっては、文部科学省・厚生労働省・経済産業省の掲げる遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき、各々の検体採取機関の倫理委員会の承認を受け、全例インフォームドコンセントを得た。動物実験については北海道大学の動物実験指針に基づいて行った。

C. 研究結果

発症前の env-pX ラットに wild type 血管内皮細胞を免疫することにより、血管炎の発症が促進された。免疫ラットのリンパ節細胞を、wild type 血管内皮細胞を用いて in vitro で刺激することにより得られた細胞は、オリゴクローナルな CD4 陽性 T 細胞であった。この細胞（PC4）を wild type ラットに静注し 5 日目に解剖したところ、肺に血管壁の破綻と周囲への単核球浸潤を伴う血管病変が確認された。

ANCA 関連血管炎症例の末梢血において、治療前後で 87 遺伝子が 1.5 倍以上の変動を示した。その内 25 遺伝子は治療後に発現が増加し、62 遺伝子については発現の低下が認められた。

D. 考察

血管炎惹起性 T 細胞の分子解析を行うことにより、血管炎の標的分子を明らかにすることができると考えられる。

ANCA 関連血管炎症例の末梢血において、治療後に発現増強した遺伝子には CD72 がリストアップされており、血管炎の発症に対して抑制的に働く遺伝子を含んでいる可能性が考えられた。また、治療後に発現が低下した遺伝子にはインターフェロン関連の遺伝子が多く含まれており、これらの遺伝子が血管炎の発症に対して促進的に働く可能性が考えられた。今後さらに症例を蓄積し、さまざまな臨床情報との関連を分析することにより、疾患マーカーや活動性の指標となる遺伝子、また、治療反応性や副作用の出現を予測するのに有用な遺伝子を明らかにすることができるかと期待される。

E. 結論

- 1) 正常ラットに血管炎を惹起する、オリゴクローナルな CD4 陽性 T 細胞を樹立した。
- 2) ANCA 関連血管炎 16 症例について、治療前および治療開始後 1 週間での末梢血における網羅的遺伝子発現解析を行い、本法により ANCA 関連血管炎の疾患マーカーや活動性の指標となる遺伝子、また、治療反応性や副作用の出現を予測するのに有用な遺伝子を明らかにすることができることを示唆した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.

- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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)
- 7) 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)
2. 学会発表
- 1) 佐々木直美, 石津明洋, 鈴木 昭, 外丸詩野, 笠原正典. ラットモデルを用いた壊死性血管炎発症機序の解析. 第 94 回日本病理学会総会, 横浜 2005.
 - 2) 馬場智久, 石津明洋, 外丸詩野, 鈴木昭, 池田 仁, 笠原正典, 吉木 敬. HTLV-I pX 遺伝子導入ラットと正常 Wistar ラットの交配種における胸腺異常と免疫病理. 第 94 回日本病理学会総会, 横浜 2005.
 - 3) 外丸詩野, 山野嘉久, 鈴木 昭, 石津明洋, 吉木 敬, 笠原正典. T 細胞による抗原提示と免疫制御. 第 94 回日本病理学会総会, 横浜 2005.
 - 4) 石津明洋, 馬場智久, 外丸詩野, 池田仁, 吉木 敬. HTLV-I pX 遺伝子導入ラットと正常 Wistar ラットの交配種における胸腺異常と chronic GVHD 様疾患の発症. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜 2005.
 - 5) 石津明洋, 山口 潤, 岩井和浩, 近藤信夫, 佐藤英俊, 吉木 敬. 脾動脈に発生し、腹腔内出血以外の臨床所見を呈した Segmental Arterial Mediolysis (SAM) の 2 例. 第 10 回血管病理研究会, 福岡 2005.
 - 6) 石津明洋, 佐々木直美, 田中 敏, 大塚紀幸, 鈴木 昭, 外丸詩野, 池田仁, 笠原正典, 吉木 敬. 自己免疫状態におけるヒト内在性レトロウイルス HERV-R の抗原性について. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜 2005.
 - 7) 馬場智久, 石津明洋, 外丸詩野, 鈴木昭, 池田 仁, 吉木 敬, 笠原正典. 細胞障害性をもつ CD 4/CD 8 double positive マクロファージの解析. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜 2005.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし。
 2. 実用新案登録
該当なし。
 3. その他
該当なし。
- <共同研究者>
佐々木直美、外丸詩野、笠原正典
(北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野)
安田 剛
(株式会社ジェネティックラボ先端医療開発部)

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

分担研究者 加藤智啓 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
生体機能・プロテオーム制御部門 部門長

研究要旨

難治性血管炎の病態解明や早期診断に有用なペプチドを検索する目的で、血清中の疾患特異的ペプチドを検索する手法の確立を試みた。検索対象を分子量が 5,000 程度以下のペプチドとし、疎水性ビーズを用いてそれらペプチドを濃縮精製、質量分析によるペプチドの直接的検出を行った。膠原病患者血清を用いた検討で疾患特異的なペプチドの検出が可能であることが判明した。さらに、その一部は同定まで行えることも判明した。同方法を顕微鏡的多発血管炎に応用することで、同疾患特異的なペプチドも検出された。今後、同定を進めていくことで、難治性血管炎の病態解明と診断に有用なペプチドの同定される可能性が明らかとなった。

A. 研究目的

本研究は血清中のペプチドを検索同定する方法を開発し、難治性血管炎の病態解明や早期診断に有用なペプチドを得ることを目的とする。顕微鏡的多発動脈炎・結節性多発動脈炎など血管炎症を主体とする一群の疾患（いわゆる血管炎症候群）は、一般に難治性かつ予後不良であり、病因解明が社会的要請である。発症機序としては自己免疫機序の関与が考えられているが、その詳細は不明である。こうした病因不詳の疾患の解明を目指した研究においては、従来の研究成果を基礎にして病態的役割をもつ可能性のある分子を検討していく方法、すなわち、候補分子的アプローチに加えて、特定の分子を設定しないで疾患関連分子を検索していく方法、すなわち仮説フリーの網羅的スクリーニングも必要かつ有効となる。ここでは、その網羅的検索方法として、検索対象を分子量が 5,000 程度以下のペプチドに限定し、血清中に存在する血管炎特異的ペプチドを検索する手法の確立を試みた。分子量 5,000 程度以下のペプチドは、アミノ酸残基数で 40 強までのペプチドに相当し、これまでの蛋白質解析手法では、分子量が小さすぎて検索の対象にならなかった分子群である。我々は疎水性ビーズを用いてそれらペプチドを濃縮精製、質量分析によるペプチドの直接的検出を行うことでこの難点を克服した。膠原病患者血清を

用いた検討で疾患特異的なペプチドの検出と同定が可能であることが判明し、血管炎患者血清を用いた検索においても血管炎特異的と思われるペプチドを検出した。

本アプローチにより難治性血管炎の病態解明や早期診断に有用なペプチドを得る可能性がある。

B. 研究方法

血清 5 μ l から疎水性ビーズである MB-C18 を使用し、小ペプチドを吸着させ、洗浄後、アセトニトリルを用いて抽出した。これをマトリックスと混合し、MALDI-TOF 型質量分析器を用いて、その試料中に含まれるペプチドの検出と質量の測定を同時に行った。質量測定の結果は、ブルカー社製 ClinProt プログラムを用いたコンピュータ解析により、各疾患群に特異的なペプチドピークを抽出した。さらにこれら検出した疾患特異的なペプチドピークを同定するために、別途、血清 150 μ l から、分子フィルターにより高分子を取り除いた後、C18 チップを用いてペプチドを濃縮精製し、MALDI-TOF/TOF 型質量分析器をもちいて、de novo アミノ酸配列決定を行った。

C. 研究結果

最初に本測定系を確立するために、強皮症患者血清を用いて検討を行った。5 μ l の血清から MALDI-TOF 型質量分析器により 100 以上のペプチドが検出され、

本法がペプチドの網羅的解析に有用であることが判明した。さらに、20 個以上の疾患群特異的ペプチドが検出され、疾患関連ペプチドの網羅的検索にも有用なことが判明した。MALDI-TOF/TOF 型質量分析器を用いたペプチド同定で、当該疾患特異的なペプチドは補体 C3f ペプチドから C 末端のアルギニン残基が離脱した des-Arg-C3f とその派生ペプチド、補体 C4 の断片である C4adg がメチル化されたペプチドなどが含まれていた。次に顕微鏡的多発血管炎患者血清、川崎病について同様の検索を行い、両疾患でもそれぞれ特異的なペプチドピークを検出した。現在、同定を進めている。

D. 考察

血管炎に特異性の高い分子、すなわち疾患関連分子を検索することは、血管炎の病因解明による新規治療法の開発と、診断あるいは治療モニタリングなど臨床経過把握において、重要である。本研究では、これまで技術的に顧みられることのなかった分子量約 5,000 以下の小ペプチドに着目し、疾患特異的小ペプチドの検出法の確立を試みた。強皮症における検討では疾患特異的ペプチドの存在が確認され、ペプチドのアミノ酸配列まで同定できた。また、血管炎患者血清による検討でも顕微鏡的多発血管炎患者血清、川崎病に特異的なペプチドが検出され、同定可能と考えられた。

E. 結論

ペプチドの網羅的解析法、すなわちペプチドミクスより得られた血管炎特異的血清ペプチドは、血管炎の病因関連分子として、診断あるいは治療モニタリングなど臨床経過把握分子として有用である可能性があり、血管炎の克服に貢献しうる。今後、得られたペプチドの病態的意義を探っていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1. 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.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Tanaka M, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K, Nakamura H. Suppressing effects of hyaluronan on MMP-1 and RANTES production from chondrocytes. *Rheumatol Int*. 2004 Dec 3 (in press)
8. Kato T, Xiang Y, Nakamura H, Nishioka K. Neo-antigens in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:604-608.
9. 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.