

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18年度総括・分担研究報告書

平成19年（2007年）3月

主任研究者

尾崎 承 一

目次

I. 平成18年度構成員名簿.....	1
II. 総括研究報告	
平成18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 2006.	2 3
能勢 真人 (愛媛大学大学院医学系研究科医学専攻病態解析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細胞の解析と MPO-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 8
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 1
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. 「FGF-2 による機能的血管新生における非内皮間葉系細胞由来 MCP-1 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 7
鈴木 和男 (国立感染症研究所生物活性物質部第三室)	
5. 日本人顕微鏡的多発血管炎の疾患感受性遺伝子に関する研究.....	4 3
土屋 尚之 (筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学専攻)	
6. 膠原病関連組換え近交系 MXH/lpr マウスと AlphaScreen 法を組合わせた high-throughput な病態特異的新規自己抗体の検索.....	4 9
能勢 真人 (愛媛大学大学院医学系研究科医学専攻病態解析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 HGF プラスミドを用いた血管新生療法の治療成績.....	5 3
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調査研究	5 6
浅原 孝之 (東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学)	
2. バージャー病と歯周病感染との因果関係に関する研究	5 7
岩井 武尚 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科外科・血管外科)	
3. 血管新生における細胞内シグナル伝達機構の解析	5 9
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 2
高野 照夫 (日本医科大学内科学第1)	
5. 末梢性血管疾患に伴う難治性潰瘍に対する局所分子治療法の開発.....	6 5
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18年度研究報告書.....	67
中林 公正 (杏林大学医学部第1内科学教室)	

顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)のVascular damage indexに 関する研究 -Retrospective study-	70
小林 茂人 (順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科)	

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-	74
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)	

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 ～Infliximab が有用と考えられた巨細胞動脈炎患者2例.....	78
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. わが国のウェゲナー肉芽腫症の臨床症状に関する研究 -A preliminary study-	80
小林 茂人 (順天堂大学附属順天堂越谷病院内科)	
3. MPO-ANCA 関連血管炎に於ける毛細血管炎についての病理組織学的研究： 腎間質に於ける毛細血管炎について	83
中林 公正 (杏林大学医学部第1内科学教室)	
4. 皮膚型結節性多発動脈炎の疾患概念の確立に関する研究.....	86
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続報-	89
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 BVAS2003 を用いた病態の評価に関する研究.....	91
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の検討	96
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 関連血管炎の疾患活動性を反映する MPO-ANCA 抗体測定に関する研究....	100
吉田 雅治 (東京医科大学八王子医療センター腎臓内科)	
9. Wegener 肉芽腫症による難治性眼窩内肉芽腫に対するリツキシマブの有用性に 関する研究	104
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)	
10. 難治性血管炎(ビュルガー病)のH15年度臨床調査個人票電子化データの分析	111
黒沢美智子、稲葉 裕 (順天堂大学医学部衛生学)	

IV. 平成18年度研究成果に関する刊行物一覧.....	119
------------------------------	-----

V. 平成18年度第1回班会議プログラム.....	135
---------------------------	-----

VI. 平成18年度第2回班会議プログラム・抄録.....	137
-------------------------------	-----

VII. Rituximab の有用性の検討 前向きコホート研究プロトコール.....	171
---	-----

〔 I 〕

平成 1 8 年度構成員名簿

区分	氏名	所属等	職名
主任研究者	尾崎 承一	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科	教授
分担研究者	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
	岩井 武尚	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科外科・血管外科	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	筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学専攻	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	愛媛大学大学院医学系研究科医学専攻病態解析学講座ゲノム病理学分野	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
	遠藤 平仁	北里大学医学部膠原病・感染内科学	助教授
	大曾根 康夫	川崎市立川崎病院内科	内科部長
	太田 敬	愛知医科大学外科学血管外科	教授
	兼岡 秀俊	福岡大学医学部内科学第四	助教授
	菊地 弘敏	帝京大学医学部附属病院内科	助手
	國原 孝	北海道大学病院循環器外科	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	講師
	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
	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
	岳野 光洋	横浜市立大学リウマチ・血液・感染症内科	準教授
	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
	宮田 哲郎	東京大学大学院医学系研究科血管外科学	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	取締役会長

〔Ⅱ〕

総括研究報告

難治性血管炎に関する調査研究

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、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行い、52 例の登録を行った。現在治療を継続し、データを収集している。さらに難治性 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にて 7 例を登録し、治療を行い、現在データ集積中である。

大型血管炎では、Buerger 病を対象とした本邦発信の遺伝子治療（HGF 遺伝子プラスミド治療）の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、自己骨髄幹細胞移植や自己末梢血血管内皮前駆細胞移植による血管新生療法、DDS 徐放化 b-FGF ハイドロゲル筋肉内注入による血管新生療法において良好な治療成績を得た。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い、解析した。一方、Buerger 病の病因としての歯周病菌に着目し、患者の血管病変局所からの菌 DNA の同定、血栓部位での菌体の検出、および、ラットへの菌体移入実験による動脈血栓形成などを明らかにした。

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治療前後の末梢血における遺伝子発現を網羅的に解析し有用なマーカー遺伝子を特定した。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の共同研究の成果である。

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をもとに 5 疾患の受給者の疫学的・臨床医学的特性の分析を開始した。診断基準の見直しに関連して、結節性動脈周囲炎に内包されていた「結節性多発動脈炎」と「顕微鏡的多発血管炎」の臨床個人調査票を明確に区分した。

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。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。ゲノム解析により、受容体・リガンドの関係にある KIR と HLA-B, HLA-C との組み合わせと顕微鏡的多発血管炎 (MPA) との関連を明らかにした。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	愛媛大学大学院医学系研究科 医学専攻病態解析学講座 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 生物活性物質部第三室室長
土屋尚之	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 社会環境医学専攻教授
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
岩井武尚	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 外科・血管外科教授
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 Rituximab による新規治療の多施設共同前向き臨床試験の展開、Buerger 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、Buerger 病に対する自己末梢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展開、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、歯周病菌の病因論的関与の解析などを行なう。

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、岩井、内科医：森下、高野、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、石津)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：Buerger 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 Buerger 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ットを用いて、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。既に登録期間を終了し、

現在 52 例の登録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、病態の特徴のクローズアップとしての BVAS の活用を解析した(湯村)。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、「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」を行い、7 例登録した(山田、他)。米国において SLE (全身性エリテマトーデス) 患者治療において rituximab による Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) 発症による死亡例の報告があったことを受け、安全性検討委員会の決定を経て、現在臨床試験を中断している。本試験では日和見感染による死亡 1 例、網膜血管の血栓症によると考えられる視力障害 1 例を認めている。

診断基準に関して、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」の臨床個人調査票を見直し、結節性動脈周囲炎に内包されていた「結節性多発動脈炎」と「顕微鏡的多発血管炎」の臨床個人調査票を明確に区分した。

ANCA 関連血管炎の自己抗体 MPO-ANCA の親和性及び capture ELISA の反応性の相違が腎、肺を中心とする血管炎の活動性を反映する新しい血管炎のバイオマーカーとなる可能性を示した。(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、MPO-ANCA 関連血管炎の腎間質障害の発症における peritubular capillaritis の役割と毛細血管の内皮細胞表面抗原の喪失の関係(中林)、PWV を用いた動脈硬化の検討(榎野)が行なわれ、また、この他皮膚型結節性多発動脈炎(CPN)の解析(古川)、ウェゲナー肉芽腫

症の臨床症状に関する研究(小林)が行われた。

(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)。

徐放性 b-FGF ハイドロゲル筋注療法と自己骨髄幹細胞筋注療法による血管新生治療の有効性比較解析及び自己骨髄幹細胞筋注療法の下肢切断予測因子の解析を行った。(高野)。

Buerger 病と歯周病、喫煙との関係がさらに解明された。歯周病菌がどのようにして病変部に運ばれるのかについて血小板がその主役であろうことが判明した。

Buerger 病患者の歯周病罹患が顕著で高度であることが改めて証明され血清学的にも証明できた(岩井)。

Buerger 病における HGF 遺伝子治療のオープンラベル臨床試験の長期成績を検討するために 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は認めないことを明らかにした。HGF 遺伝子の血管新生作用を局所治療にも応用し、HGF 遺伝子・PGIS 遺伝子の局所皮膚への導入により、創傷治癒促進・皮弁生着率の向上を確認した(森下)。

その他、血管新生における細胞内シグナル伝達機構の解析(重松)、血管新生因子として新たにクローニングした抗菌ペプチド AG30 の潰瘍治療効果(森下)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の申請がなされた。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を申請し、今年度は Buerger 病について解析した。H15 年度の Buerger 病の新規・更新のデータの臨床症状、重症度、治療方

法などの特徴を示した（黒沢、稲葉）。また、難治性の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）。また高安病における自己抗体の対応抗原の解析（吉田俊治）が行われた。

(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ド (RI) 系マウス (MXH/lpr) を樹立した。MXH/lpr15 の系統は、血管炎を含め、それぞれ種々の異なった膠原病病態を示すが、個々の系統の血清中の自己抗体について、無細胞系による抗原タンパク質合成と AlphaScreen 法とを組み合わせた high through-put な新規検出法を確立した。その結果、30 種以上の新規自己抗体が検出でき、また、対応抗原のクラスタリング解析により、その一部に、特定の膠原病病態との関連が認められた（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 細胞株を樹立した。この自己血管反応性 T 細胞が出現するメカニズムを明らかにするため、env-pX ラットと wild-type ラットの胸腺フレームワークのトランスクリプトーム解析を行い、いくつかの候補遺伝子を見出した。（石津・吉木）。

糸球体内皮細胞に MPO-ANCA が直接作用し、ICAM-1 の発現を上昇させ、ケモカインを放出することが明らかにされた（鈴木）。

MRL/lpr マウスと MSM/Ms マウスとの交配を通じて、糸球体腎炎に抵抗性を示す位置的候補遺伝子 *Cd59* を同定した（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 52 例の内 20 例について解析され、59 遺伝子が治療後に減少し、一方 15 遺伝子が増加していた。これらの遺伝子についての ANCA 関連血管炎での病態への関与、および治療の効果判定における有意性を検討した。（石津・吉木）。

日本人顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 疾患感受性遺伝子の探索の中で感染制御、自己免疫の両面における機能的な重要性が指摘されている I 型インターフェロンの産生制御に関連する IRF5 の多型、また、KIR とともに leukocyte receptor complex に位置する多重遺伝子ファミリーである leukocyte immunoglobulin-like receptor (LILR) の LILRA2 と MPA との関連解析を行った（土屋）。

HUVEC 抽出タンパク質を抗原とし、2 次元ウエスタンブロッティングによる各種血管炎患者血清中の抗内皮細胞抗体の対応抗原の質量分析による同定を行い、MPA 患者血清中に存在する小ペプチドを、質量分析器を用いて網羅的に検出し、MPA で優位に存在するペプチドを同定した。（加藤）。無細胞系タンパク質合成法により、網羅的に自己抗体対応抗原の組換えタンパク質の合成を行うとともに、血管炎患者血清中の血管内皮細胞抽出タンパク質と反応する自己抗体の対応抗原の組換えタンパク質の合成を行った（能勢、加藤）。

虚血組織における FGF-2 の機能的血管新生機構に関して FGF-2 遺伝子導入を用いて angiogenesis に関与する VEGF、および inflammatory/arteriogenesis 経路に関与する Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の役割を明らかにした（居石）。

D. 考察

今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ブ

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 年以來、多施設共同の前向き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展開することができた。

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ルの有用性を明ら

かにする前向きコホート研究」を行った。登録期間終了し、計 52 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。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は既に 7 例の登録を行い、現在解析中である。

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期目の第2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、52例の組み込みを完了した。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を開始して7例の組み込みを完了した。

大型血管炎では、Buerger病を対象とした本邦発信の遺伝子治療(HGF遺伝子プラスミド治療)の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。Buerger病の病因としての歯周病菌の意義を解析した。

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、今年度はH15年度のBuerger病の新規・更新のデータの臨床症状、重症度、治療方法などの特徴を示した。

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

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において1例日和見感染による死亡が認められた。また同研究において1例網膜血管の血栓症によると考えられる視力障害が発生した。また米国においてSLE(全身性エリテマトーデス)患者治療においてrituximabによるProgressive multifocal leukoencephalopathy発症による死亡例の報告があった。

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. Kawakami T., Soma Y., Saito C., Ogawa H., Nagahuchi H., Okazaki T., Ozaki S. and Mizoguchi M.: Cutaneous manifestations in patients with microscopic polyangiitis: Two case reports and a minireview. *Acta Derm Venereol* 86(2):144-147, 2006.
2. Miyashita R., Tsuchiya N., Yabe T., Kobayashi S., Hashimoto H., Ozaki S. and Tokunaga K.: Association of killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes with microscopic polyangiitis. *Arthritis & Rheumatism*. 54(3):992-997, 2006.
3. 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.
4. Yamasaki Y., Yamada H., Yamasaki M., Ohkubo M., Azuma K., Matsuoka S., Kurihara Y., Osada H., Satoh M. and

- Ozaki S.: Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/ dermatomyositis. (in press)
5. 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) p2540-2547 2006.
 6. 尾崎承一: 血管炎症候群「EXPERT 膠原病・リウマチ 改訂第 2 版」(住田孝之編集)、診断と治療社(東京) p308-327 2006.
 7. 尾崎承一: リウマチ性多発筋痛症(山口徹、北原光夫、福井次矢、相沢好治)「今日の治療指針 2007」医学書院(東京)(印刷中)
 8. 尾崎承一: 血管炎症候群「新臨床内科学第 9 版」(高久 史麿、尾形 悦郎、黒川 清、矢崎 義雄他) 医学書院(東京)(印刷中)
 9. 尾崎承一: 血管炎を考える 内科医からみた最近の考え方 皮膚臨床 増大 48(3):269-279, 2006.
 10. 唐沢里江、尾崎承一: 血管炎における自己抗体 炎症と免疫 14(3):110-115, 2006.
 11. 岡寛、尾崎承一: 膠原病診療におけるクリニカルパス 内科 97(4):689-649, 2006.
 12. 尾崎承一: 血管炎症候群—ANCA 関連血管炎を中心に— Medical Practice. 23(4):681-686, 2006.
 13. 尾崎承一: なんでも健康相談 Q&A「抗リン脂質抗体症候群」による血栓症で入院中です NHK きょうの健康 5:113, 2006.
 14. 永淵裕子、尾崎承一: ダクリズマブ 自己免疫疾患の新しい治療法—生物学的製剤を中心に— 最新医学 61(5):987-992, 2006.
 15. 尾崎承一: Journal Club “Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.” “Etanercept plus standard therapy for Wegener’s granulomatosis.” 分子リウマチ 3(2):78, 2006.
 16. 尾崎承一: ANCA 関連血管炎に対する免疫抑制療法 慎重な立場から 内科 98(6):1115-1120, 2006.
 17. 尾崎承一: 血管炎症候群の診断と治療 Update アレルギー 55(12):1497-1503, 2006.
 18. 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 antinuclear autoantibody in murine lupus. Ann Rheum Dis 65: 495-500, 2006.
 19. Yoshida M, Saiga K, Hato T, Iwaki S, Niiya T, Arita N, Komori H, Tsubaki T, Furukawa H, Terada M, Maeyama K, Nemoto K, Nose M, Ono M.: Cappuccino mutation in an autoimmune-prone strain of mice suggests a role of platelet function in the progression of immune complex crescentic glomerulonephritis. Arthritis Rheum 54: 2934-43, 2006.
 20. Komori H, Furukawa H, Mori S, Ito MR, Terada M, Zhang MC, Ishii N, Sakuma N, Nose M, Ono M.: A signal adaptor SLAM-associated protein regulates spontaneous autoimmunity and Fas-dependent lymphoproliferation in MRL-Faslpr lupus mice. J Immunol 176: 395-400, 2006.
 21. Hasegawa H, Inoue A, Kohno M, Muraoka M, Miyazaki T, Terada M, Nakayama T, Yoshie O, Nose M, Yasukawa M.: Antagonist of interferon-inducible protein 10/CXCL10 ameliorates the progression of autoimmune sialadenitis in MRL/lpr mice. Arthritis Rheum 54:1174-83, 2006.
 22. Muraoka M, Hasegawa H, Kohno M, Inoue A, Miyazaki T, Terada M, Nose M, Yasukawa M.: IK cytokine ameliorates the progression of lupus nephritis in MRL/lpr mice. Arthritis Rheum 54: 3591-600. 2006.
 23. Baba T, Ishizu A, Iwasaki S, Suzuki A, Tomaru U, Ikeda H, Yoshiki T, Kasahara M. CD4/CD8 double-positive macrophages infiltrating at inflammatory sites: a population of monocytes/macrophages with a cytotoxic phenotype. Blood 107(5): 2004-2012, 2006.
 24. Miyatake Y, Ikeda H, Ishizu A, Baba T, Ichihashi T, Suzuki A, Tomaru U, Kasahara M, Yoshiki T. Role of neuronal IFN- γ in the development of myelopathy in rats infected with human T-cell leukemia virus type 1. Am J Pathol 169(1): 189-199, 2006.
 25. Kajikawa M, Baba T, Tomaru U, Watanabe U, Koganei S, Tsuji-Kawahara S, Matsumoto N, Yamamoto K, Miyazawa M, Maenaka K, Ishizu A, Kasahara M. MHC class I-like MILL molecule are β 2-microglobulin-associated, GPI-anchored glycoproteins that do not require TAP for cell surface expression. J Immunol 177(5): 3108-3115, 2006.
 26. Abe A, Ishizu A, Fugo K, Ikeda H, Yoshiki T. Articular tissues expressing the env-pX transgene are

- required for generation of arthritogenic T cells in human T cell leukemia virus type I transgenic rats. *Clin Exp Rheumatol* 24(3): 313-316, 2006.
27. Otsuka N, Miyatake Y, Ishizu A, Tanaka S, Yamamoto Y, Ikeda H, Yoshiki T. Expression of human endogenous retrovirus-R gene links to differentiation of squamous cells. *AIDS Res Hum Retroviruses* 22(11): 1148-1151, 2006.
 28. 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* 15(3) 153-156, 2006.
 29. Chen J, Zhao X, Lai Y, Suzuki A, Tomaru U, Ishizu A, Takada A, Ikeda H, Kasahara M, Yoshiki T. Enhanced production of p24 Gag protein in HIV-1-infected rat cells fused with uninfected human cells. *Exp Mol Pathol* (in press)
 30. Tsuji M, Ikeda H, Ishizu A, Miyatake Y, Hayase H, Yoshiki T. Altered expression of apoptosis-related genes in osteocytes exposed to high-dose steroid hormones and hypoxic stress. *Pathobiology* (in press)
 31. Masuko-Hongo K, Kato T. Recent developments in treatment of osteoarthritis. *Current Drug Inflammation and Allergy* (in press)
 32. 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* 26(3):185-190, 2006.
 33. Dai SM, Shan ZZ, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K, Yudoh K. Catabolic stress induces features of chondrocyte senescence through overexpression of caveolin 1: possible involvement of caveolin 1-induced down-regulation of articular chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 54(3):818-831, 2006.
 34. Tanaka Y, Nakamura M, Matsui T, Iizuka N, Kondo H, Tohma S, Masuko K, Yudoh K, Nakamura H, Nishioka K, Koizuka I, Kato T. Proteomic Surveillance of Autoantigens in Relapsing Polychondritis. *Immunol Microbiol* 50(2):117-126, 2006.
 35. Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Imajoh-Ohmi S, Fukuda H, Yudoh K, Masuko-Hongo K, Nishioka K, Kato T. Fibulin-4 is a target of autoimmunity predominantly in patients with osteoarthritis. *J Immunol* 176(5): 3196-3204, 2006.
 36. Nakamura H, Tanaka M, Masuko-Hongo K, Yudoh K, Kato T, Beppu M, Nishioka K. Enhanced production of MMP-1, MMP-3, MMP-13, and RANTES by interaction of chondrocytes with autologous T cells. *Rheumatol Int* 9:1-7, 2006.
 37. Murata M, Yudoh K, Nakamura H, Kato T, Inoue K, Chiba J, Nishioka K, Masuko-Hongo K. Distinct signaling pathways are involved in hypoxia- and IL-1-induced VEGF expression in human articular chondrocytes. *J Orthop Res* 24(7):1544-1554, 2006.
 38. Shimada S, Nakamura M, Tanaka Y, Tsutsumi K, Katano M, Masuko K, Yudoh K, Koizuka I, Kato T. CrossLinking of the CD69 Molecule Enhances S100A9 Production in Activated Neutrophils. *Microbiol Immunol* 51(1):87-98, 2007.
 39. Takahashi H, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Koibuchi T, Suzuki M, Kato T, Nakamura T, Iwamoto A, Nishioka K, Iino S, Koike K, Itoh F. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in metropolitan areas in Japan. *J Gastroenterol.* 41(10):981-6, 2006. Epub 2006 Nov 9.
 40. Nakamura H, Masuko K, Yudoh K, Kato T, Kamada T, Kawahara T. Effects of glucosamine administration on patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 27(3):213-8, 2007. Epub 2006 Sep 5.
 41. Tanii M, Yonemitsu Y, Fujii T, Shikada Y, Kohno R, Onimaru M, Okano S, Inoue M, Hasegawa M, Onohara T, Maehara Y, Sueishi K. Diabetic microangiopathy in ischemic limb is a disease of disturbance of the platelet-derived growth factor-BB/protein kinase C axis but not of impaired expression of angiogenic factors. *Circ Res* 6;98(1):55-62, 2006.
 42. Kaneko K, Yonemitsu Y, Fujii T, Onimaru M, Jin CH, Inoue M, Hasegawa M, Onohara T, Maehara Y, Sueishi K. A free radical scavenger but not FGF-2-mediated angiogenic therapy rescues myoneuropathic metabolic syndrome in severe hindlimb ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290(4):H1484-92, 2006.
 43. Sumiyoshi S, Nakashima Y, Chen YX, Itabe H, Sueishi K. Interleukin-10 expression is positively correlated with oxidized LDL deposition and inversely with T-lymphocyte infiltration in atherosclerotic intimas of human coronary arteries. *Pathol Res Pract.* 202(3):141-50, 2006.
 44. Fujii T, Yonemitsu Y, Onimaru M, Tanii M, Nakano T, Egashira K, Takehara T,

- Inoue M, Hasegawa M, Kuwano H, Sueishi K. Nonendothelial mesenchymal cell-derived MCP-1 is required for FGF-2-mediated therapeutic neovascularization: critical role of the inflammatory/arteriogenic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 26(11):2483-9, 2006.
45. Akiko Ishida-Okawara, Noriko Nagi-Miura, Toshiaki Oharaseki, Kei Takahashi, Akinori Okumura, Hitoshi Tachikawa, Shin-ichiro Kashiwamura, Haruki Okamura, Naohito Ohno, Hidechika Okada, Peter. A. Ward, Kazuo Suzuki. Neutrophil activation and induced by *C. albicans* water-soluble mannoprotein- β -glucan complex (CAWS). *Exp Mol Pathol* (in press)
46. Tomokazu Nagao, Mimiko Matsumura, Ayako Mabuchi, Akiko Ishida-Okawara, Osamu Koshio, Haruyuki Minamitani, and Kazuo Suzuki. Up-regulation of adhesion molecule expression in glomerular endothelial cells by anti-myeloperoxidase antibody. *Neprol Dialysis Transplant* 22: 77-87, 2007.
47. Shinohara Hiroyasu Nagai-Miura Noriko Ishibashi Ken-ichi, Adachi Yoshiyuki Akiko Ishida-Okawara, Toshiaki Oharaseki, Kei Takahashi, Shiro Naoe, Kazuo Suzuki, and Naohito Ohno. Beta-mannosyl linkages negatively regulate anaphylaxis and vasculitis in mice, induced by CAWS, fungal PAMPs composed of mannoprotein-beta-glucan complex secreted by *Candida albicans*. *Biol Pharm Bull* 29: 1854-1861, 2006.
48. Shouichi Fujimoto, Shigehiro Uezono, Shuichi Hisanaga, Keiichi Fukudome, Shigeto Kobayashi, Kazuo Suzuki, Hiroshi Hashimoto, Hiroyuki Nakao, Hiroyuki Nunoi. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in Miyazaki Prefecture: The first population-based, retrospective epidemiological survey in Japan. *Clinical Journal of American Society of Nephrology* 1: 1016-1022, 2006.
49. Yasuaki Aratani, Fumiaki Kura, Haruo Watanabe, Hisayoshi Akagawa, Yukie Takano, Akiko Ishida-Okawara, Kazuo Suzuki, Nobuyo Maeda, and Hideki Koyama. Contribution of the myeloperoxidase-dependent oxidative system to host defense against *Cryptococcus neoformans*. *J Med Microbiol* 55: 1291-1299, 2006.
50. 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* 13: 67-71, 2006.
51. 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, *Candida albicans* water-soluble fraction. *Atherosclerosis* 186: 310-320, 2006.
52. 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* 7:81-84, 2006.
53. 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* 54:992-997, 2006.
54. Okaji Y, Tsuno NH, Kitayama J, Sakurai D, Tsuchiya N, Saito S, Takegami K, Tsuchiya T, Kawai K, Yazawa K, Asakage M, Yoneyama S, Yamada J, Tokunaga K, Takahashi K, Nagawa H: Effects of Id (inhibitor of DNA binding / differentiation) gene down-regulation in human colorectal cancer cells on early steps of haematogenous metastasis. *Eur J Cancer* 42:668-673, 2006.
55. Tsuchiya N, Honda Z, Tokunaga K: Role of B cell inhibitory receptor polymorphisms for systemic lupus erythematosus: a negative times a negative makes a positive. *J Hum Genet* 51: 741-750, 2006.
56. Furuya T, Hakoda M, Ichikawa N, Higami K, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, Tokunaga K, Tsuchiya N, Kamatani N, Kotake S. Differential association of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with early rheumatoid arthritis in relationship to autoantibodies to cyclic citrullinated peptide. *Clin Exp Rheumatol* (in press)
57. Hitomi Y, Tsuchiya N, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Tokunaga K, Sato S: Association of human *CD22* gene polymorphism with susceptibility to limited cutaneous systemic sclerosis. *Tissue Antigens* (in press)
58. Kawasaki A, Tsuchiya N, Ohashi J, Murakami Y, Fukazawa T, Kusaoi M, Matsuta K, Hashimoto H, Tokunaga K. Role of *APRIL (TNFSF13)* polymorphisms in the susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese. *Rheumatology* (in press)
59. Tsuchiya N, Kyogoku C, Miyashita R,

- Kuroki K: Diversity of human immune system multigene families and its implication in the genetic background of rheumatic diseases. *Curr Med Chem* (in press)
60. 土屋尚之: TOPICS: TNF阻害薬抵抗性の関節リウマチに対する abatacept (CTLA4-Ig)の有効性 内科 97:735-737, 2006.
 61. 土屋尚之: 関節リウマチ重症度と関連する免疫系機能遺伝子多型 リウマチ科 36:294-298, 2006.
 62. 土屋尚之、宮下リサ: 顕微鏡的多発血管炎の疾患感受性とKIR-HLA遺伝子相互作用 リウマチ科 36:514-521, 2006.
 63. 土屋尚之: 全身性エリテマトーデスのゲノム医学 「臨床ゲノム科学入門」(永井良三監修、徳永勝士、大木秀一、田中紀子編) 杏林図書 pp.192-205, 2007.
 64. 土屋尚之: 全身性エリテマトーデス-疾患感受性遺伝子探索の最近の進歩- リウマチ科 印刷中
 65. 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* 113:1311-1325, 2006
 66. 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* 113:1311-1325, 2006.
 67. Iwakura A, Shastry S, Luedemann C, Hamada H, Kawamoto A, Kishore R, Zhu Y, Qin G, Silver M, Thorne T, Eaton L, Masuda H, Asahara T, Losordo DW. Estradiol enhances recovery after myocardial infarction by augmenting incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells into sites of ischemia-induced neovascularization via endothelial nitric oxide synthase-mediated activation of matrix metalloproteinase-9. *Circulation* Mar 28;113(12):1605-14, 2006.
 68. Kawamoto A, Iwasaki H, Kusano K, Murayama T, Oyamada A, Silver M, Hulbert C, Gavin M, Hanley A, Ma H, Kearney M, Zak V, Asahara T, Losordo DW. CD34-positive cells exhibit increased potency and safety for therapeutic neovascularization after myocardial infarction compared with total mononuclear cells. *Circulation* 14;114(20):2163-9, 2006.
 69. Chen Y, Iwai T, Umeda M, Nagasawa T, Huang Y, Takeuchi Y, Ishikawa I. Elevated IgG titers to periodontal pathogens related to Buerger disease. *Int J Cardio* 117: 257-290, 2007.
 70. Li X, Hirokawa M, Inoue Y, Sugano N, Qian S, Iwai T. Effects of acupuncture on lower limb blood flow for the treatment of peripheral arterial occlusive diseases. *Surg Today* 37: 103-108, 2007.
 71. Tsuchida H, Shigematsu H, Ishimaru I, Iwai T, Akaba N, Umezumi S. Effect of low-density lipoprotein apheresis on patients with peripheral arterial disease. Peripheral arterial disease LDL apheresis multicenter study (P-LAS). *Int Angio* 25: 287-292, 2006.
 72. 工藤敏文, 岩井武尚. 下肢のしびれ バージェー病 総合臨床 55: 2253-2255, 2006.
 73. 阿岸鉄三, 岩井武尚, 石丸 新, 天野泉, 東 仲宣, 非高脂血症下肢閉塞性動脈硬化症に対するアフエレシス治療研究会. 非高脂血症下肢閉塞性動脈硬化症に対するアフエレシス治療の他施設臨床評価. 日本アフエレシス学会雑誌 25: 42-51, 2006.
 74. Takagi Ikuyo, Nejima Jun, Takagi Genand Teruo Takano. Chronic Direct Stimulation of Adenylyl Cyclase Induces Cardiac Desensitization to Catecholamine and Beta-Adrenergic Receptor Downregulation in Rabbits *J Cardiovasc Pharmacol* 48, 223-229, 2006.
 75. Tara Shuhei, Miyamoto Masaaki, Asoh Sadamitsu, Takano Teruo et al Transduction of the anti-apoptotic PTD-FNK protein improves the efficiency of transplantation of bone marrow mononuclear. *JMCC* (in press)
 76. 藤本啓志 宮本正章 高木元 高野照夫 他 医療用ウジを用いた多剤耐性緑膿菌 (MDRP) 感染糖尿病性壊疽の治療 糖尿病 49, 517-523, 2006.
 77. 高木元 宮本正章 安武正弘 高野照夫 他 難治性虚血肢に対する自己骨髄幹細胞移植血管再生治療 リウマチ科 35(3), 276-281, 2006.
 78. Kunugiza Y, Tomita N, Taniyama Y, Tomita T, Osako MK, Tamai K, Tanabe T, Kaneda Y, Yoshikawa H, Morishita R. Acceleration of wound healing by combined gene transfer of hepatocyte growth factor and prostacyclin

- synthase with Shima Jet. Gene 13:1143-52, 2006.
79. Hayakawa S, Nakabayashi K, et al: Tubulointerstitial immune complex nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Nephrology 10:146-151, 2006.
 80. Endo T, Nakabayashi K, et al: Matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the peripheral blood of patients with various glomerular diseases and their implication in pathogenetic lesion: study based on an enzyme-linked assay and immunohistochemical staining. Clin Exp Nephrol 10: 253-261, 2006.
 81. Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Nakao H, Nunoi H. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. Clin J Am Soc Nephrol 1: 1016-1022, 2006.
 82. Miyashita R, Tsuchiya N, Yabe T, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, Tokunaga K. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes with microscopic polyangiitis Arthritis Rheum 54:992-997, 2006.
 83. 小林茂人, 田村直人, 橋本博史 Hereditary periodic fever syndrome リウマチ科 35:402-408, 2006.
 84. 石塚修悟, 小林茂人, 高崎芳成. リウマトイド因子. リウマチ・膠原病に見れる自己抗体, リウマチ科, 36:1-7, 2006.
 85. 小林茂人, 池田 真. 反応性関節炎. 膠原病・免疫・アレルギー. 内科疾患 最新の治療-専門家からのアドバイス-. 内科 97: 1240-1242, 2006.
 86. 小林茂人, 田村直人, 橋本博史. Hereditary periodic fever syndromes. リウマチ科 35:402-408, 2006.
 87. 小笠原倫大, 小林茂人, 高崎芳成. 抗リウマチ薬の使い方と副作用対策】疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) ・免疫調節薬, サラズスルファピリジン, アクタリット, ロベンザリット, リウマチ科 36: 462-465, 2006.
 88. 奥村 康, 橋本博史, 秋葉久弥, 小林茂人 監訳 カラー図解 臨床に役立つ免疫学 メディカル・サイエンスインターナショナル, 東京, 2006.
 89. 小林茂人. リウマチ専門医試験-例題と解説 改訂第2版, 日本リウマチ学会編集, メジカルビュー社, 東京, 2006.
 90. 小林茂人, 田村直人, 池田 真. HLA-B27 関連脊椎関節炎, Expert 膠原病・リウマチ, 改訂第2版, 住田孝之編, 診断と治療社, p350-370, 2006.
 91. 池田 真, 小林茂人, 中村 洋. 脊椎関節症. ハリソン内科学 第2版, 福井次矢, 黒川 清日本語監修, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2046-2055, 2006.
 92. 小林茂人 HLA-B27 関連リウマチ性疾患. 内科学. 金澤一郎, 北原光夫, 山口 徹, 小俣 政男 編, 医学書院, 2548-2552, 2006.
 93. 小笠原均, 小林茂人. 症状からみた血管疾患事典 血管疾患の鑑別診断, 色調異常 膠原病. Vascular Lab 3:1349-4023, 2006.
 94. 吉留嘉人, 森本真司, 田村直人, 小林茂人, 津田裕士, 高崎芳成, 橋本博史, 発症時に多発性筋炎所見を伴った筋無力症 クリーゼの一例. 関東リウマチ. 39: 194-199, 2006.
 95. 古川福実: 皮膚アレルギー, 南山堂医学大事典第19版, 南山堂, 東京, 2098, 2006.
 96. 古川福実: ループスエリテマトーデス, 皮膚科専門医テキスト集-2000年度-, 日本皮膚科学会研修委員会監修, 東京, 69-93, 2006.
 97. 古川福実, 吉益 隆: 薬剤性ループスとLE. 薬疹を極める, 塩原哲夫編, 文光堂, 東京, 201-205, 2006.
 98. 吉益 隆, 古川福実: ループスエリテマトーデス (LE) における光線過敏, 先端医療シリーズ38 皮膚科 皮膚疾患の最新医療, 斉田俊明, 飯塚一編集主幹, 先端医療技術研究所, 東京, 46-148, 2006.
 99. Ohtani T, Nakamura T, Toda K, Furukawa F. Cyclophosphamide enhances TNF- α -induced apoptotic cell death in murine vascular endothelial cell. FEBS Lett 580: 1597-1600, 2006.
 100. Ikeda T, Kanehara S, Ohtani T, Furukawa F: Endotoxin shock due to *Vibrio vulnificus* infection. Eur J Dermatol 16: 423-427, 2006.
 101. Hiroi A, Ito T, Seo N, Uede K, Yoshimasu T, Ito M, Nakamura K, Ito N, Paus R, Furukawa F. Male New Zealand Black/KN mice: a novel model for autoimmune-induced permanent alopecia? Br J Dermatol 155: 437-445, 2006.
 102. Kishi T, Yamamoto Y, Furukawa F: Case of fasciitis panniculitis syndrome. J Dermatol 34: 92-94, 2007.
 103. 古川福実: エリテマトーデス, 日本皮膚科学会雑誌, 116: 273-281, 2006.
 104. 古川福実: 皮膚科医からみた最近の考え方 (3) -感染症が関連した血管炎を加えて-, 皮膚科の臨床, 48: 299-306, 2006.
 105. 木村文子, 上出康二, 細隆信, 坪田ゆかり, 廣井彰久, 古川福実: 間質性肺炎, 難治性皮膚潰瘍, 縦隔気腫を合併した amyopathic dermatomyositis の1例, 臨床皮膚科, 60: 445-449, 2006.

106. Yumura W et al: A novel mouse for MPO-ANCA-associated glomerulonephritis *Microbiol and Immunol* 50:149-157, 2006.
107. Shigetake Sasayama, Toru Satoh, Tohru Izumi, Shunji Yoshida, Shingo Kyotani, Nobuhiro Tahara. Long-term trial of bosentan monotherapy for pulmonary arterial hypertension in Japanese patients. *Curr Med Res Opin* 23: 395-400, 2007.
108. Mihara T., Ueda A., Hirayama M., Takeuchi T., Yoshida S., Naito K., Yamamoto H., Mutoh T. Detection of new anti-neutral glycosphingolipids antibodies and their effects on Trk neurotrophin receptors. *FEBS Lett* 580: 4991-5, 2006.
109. 吉田俊治. ステロイドの新しい使い方 *Mebio* 23: 102-9, 2006.
110. 小野田覚、西野譲、吉田秀雄、長澤英治、大竹智子、小松八千代、加藤浩二、加藤賢一、深谷修作、吉田俊治. ANCA 関連血管炎に血球貪食症候群を合併し剖検で肺胞蛋白症が明らかとなった 1 例 *日内会誌* 95: 2087-9, 2006.
111. 深谷修作、小松八千代、吉田俊治. 膠原病に合併する肺高血圧症 *Heart View* 10: 866-9, 2006.
112. 小松八千代、深谷修作、吉田俊治. 混合性結合組織病 特に肺高血圧症の診断と治療を中心に *Medical Practice* 23: 691-6, 2006.
113. Yamasaki Y., Yamada H., Yamasaki M., Ohkubo M., Azuma K., Matsuoka S., Kurihara Y., Osada H., Satoh M., Ozaki S.: Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/ dermatomyositis : *Rheumatology*. (in press)
114. Akaogi J., Nozaki T., Satoh M., Yamada H. : Role of PGE2 and EP Receptors in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis and as a Novel Therapeutic Strategy. *Endocrine* 6:383-394, 2006.
115. Yamasaki Y., Yamada H., Nozaki T., Akaogi J., Coby N., Robert L., Anthony CL., Edward KL., Westley HR., Satoh M. : Unusually High Frequency of Autoantibodies to PL-7 Associated With Milder Muscle Disease in Japanese Patients With Polymyositis/Dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatism* 54: 2004-2009, 2006.
116. 山田秀裕 : 高齢者のリウマチ性疾患. 介護福祉: 1-5, 2006.
2. 学会発表
1. Tanaka M., Ozaki S., Xiao-Peng T., Murakami K., Kawabata D., Usui T., Fujii T., Umehara H. and Mimori T. : Cloning and analysis of the receptor molecule for a novel arthritis-modifying factor, follistatin-related protein (FRP)/TSC-36/FSTL1. The 70th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2006.11. Washington, DC, U.S.A.
2. Oooka S., Masuko K., Yudo K., Nakamura H., Ozaki S., Nishioka K. and Kato T. : Targets of anti-endothelial cell antibodies in patients with systemic vasculitis : Identification by the proteomic approach. The 70th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2006.11. Washington, DC, U.S.A.
3. 尾崎承一: 血管炎症候群の診断と治療 update 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2006 年 5 月 30 日 東京
4. 岡寛、尾崎承一、西岡久寿樹: 難治性関節リウマチに対するタクロリムス治療の試み 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2006 年 4 月 23-26 日 長崎
5. 小池彩華、上月雅子、大矢直子、山田秀裕、尾崎承一: ポセタンとステロイド治療が著効した多発性筋炎合併肺高血圧症の 1 例 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2006 年 4 月 23-26 日 長崎
6. 唐沢里江、大岡正道、増子佳世、遊道和雄、中村洋、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: プロテオミクスの手法を用いて 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2006 年 4 月 23-26 日 長崎
7. 岡寛、尾崎承一、中野弘雅、木俣敬仁、清水篤: インフレキシマブ投与中の 1→3 β-D glucan の測定意義 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2006 年 4 月 23-26 日 長崎
8. 山崎宜興、山田秀裕、山前正臣、大久保道子、東浩平、松岡伸、栗原泰之、長田博昭、佐藤実、尾崎承一: 皮膚筋炎/多発性筋炎の急性間質性肺炎に対するシクロホスファミド間歇注療法 第 27 回日本炎症・再生医学会 2006 年 7 月 11-12 日 東京
9. Karasawa R., Oooka S., Masuko K., Yudo K., Ozaki S., Nishioka K. and Kato T. : Targets of anti-endothelial cell antibodies in patients with systemic vasculitis-identification by the

- proteomic approach : Department of Bioregulation & Proteomics. 第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 2006 年 12 月 11-13 日 大阪
10. Tanaka M., Daisuke K., Ozaki S., Usui T., Fujii T., Jin Z. X., Umehara H. and Mimori T. : Gene expression profiles of affected joint tissues in the arthritic mice treated with follistatin-related protein (FRP)/FSTL1. 第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 2006 年 12 月 11-13 日 大阪
 11. 鎌田千晶、赤荻淳、大岡正道、山田秀裕、尾崎承一: 全身性エリテマトーデスに合併した血栓性微小血管予後因子解析 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2006 年 4 月 23-26 日 長崎
 12. 山川敦、中野弘雅、岡寛、柴田朋彦、山本直弘、尾崎承一: 右腓腹筋に限局性筋炎を発症した一例 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2006 年 4 月 23-26 日 長崎
 13. 高橋美緒、大岡正道、前田聡彦、鎌田千晶、小川仁史、赤荻淳、山田秀裕、尾崎承一: シクロホスファミド間歇静注療法にて救命し得た急性間質性肺炎を合併した成人 Still 病の一例 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2006 年 4 月 23-26 日 長崎
 14. 宮下リサ、土屋尚之、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 (MPA) の疾患感受性における KIR(killer cell lg-like receptor)-HLA 遺伝子間相互作用の検討 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2006 年 4 月 23-26 日 長崎
 15. 岡寛、尾崎承一、西岡久寿樹: 難治性関節リウマチに対するタクロリムスの治療 第 27 回日本炎症・再生医学会 2006 年 7 月 11-12 日 東京
 16. 山崎宜興、ホンカネン-スコット・ミナ、池田圭吾、山田秀裕、尾崎承一、リープス・ウエストリー、佐藤実: 蛍光抗体法での核小体染色は抗 RNA polymerase I/III 抗体のスクリーニングに有用か? 第 34 回日本臨床免疫学会総会 2006 年 10 月 2-3 日 東京
 17. 勝山直興、今村愉子、大久保道子、野崎俊子、前田聡彦、小川仁史、高木妙子、山田秀裕、尾崎承一: 免疫抑制療法中に肺ノカルジア症を併発した 5 例の臨床像 第 34 回日本臨床免疫学会総会 2006 年 10 月 2-3 日 東京
 18. 小川仁史、藤原圭亮、山崎宜興、上月雅子、大矢直子、山田秀裕、尾崎承一: PRLS (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) を生じた腎炎合併関節リウマチの一例 第 34 回日本臨床免疫学会総会 2006 年 10 月 2-3 日 東京
 19. 唐沢里江、大岡正道、増子佳世、遊道雄、中村洋、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: プロテオミクス的手法を用いて 第 34 回日本臨床免疫学会総会 2006 年 10 月 2-3 日 東京
 20. 菱山美絵、山田秀裕、尾崎承一: 膝関節の非定型抗酸菌症を合併した多発性筋炎の一例 第 34 回日本臨床免疫学会総会 2006 年 10 月 2-3 日 東京
 21. 緋田めぐみ、鎌田千晶、今村愉子、大久保道子、廣田浩一、木俣敬仁、鈴木健、山田秀裕、尾崎承一: 喀血で発症し、脳梗塞および四肢壊疽を生じた劇症型抗リン脂質抗体症候群の一例 第 34 回日本臨床免疫学会総会 2006 年 10 月 2-3 日 東京
 22. 島田恵子、大岡正道、伊藤宏、前田聡彦、鎌田千晶、上月雅子、赤荻淳、山田秀裕、尾崎承一: Wegener 肉芽腫症による治療抵抗性の眼窩内肉芽腫に rituximab が有効であった三例 第 34 回日本臨床免疫学会総会 2006 年 10 月 2-3 日 東京
 23. 尾崎承一: ANCA 関連血管炎の診断と治療 第 31 回広島膠原病症例検討会 2006 年 6 月 8 日 広島
 24. 尾崎承一: 血管炎と自己抗体 第 29 回関東・甲信越 MMC 研究会 2006 年 10 月 14 日 東京
 25. 尾崎承一: ANCA 関連血管炎の診療 update 第 12 回京都リウマチ・膠原病研究会 2006 年 10 月 31 日 京都
 26. 尾崎承一: 血管炎の診断と治療—最新の知見 血管炎に関する学術講演会 2006 年 11 月 3 日 鹿児島
 27. 小川仁史、藤原圭亮、山崎宜興、上月雅子、大矢直子、山田秀裕、尾崎承一: RPLS (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) を来した関節リウマチの一症例 2006 年 7 月 8 日 横浜
 28. 小川仁史、藤原圭亮、山崎宜興、上月雅子、大矢直子、山田秀裕、尾崎承一: RPLS (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) を来した関節リウマチの一症例 第 54 回神奈川リウマチ医会 2006 年 7 月 8 日 横浜
 29. 宮崎龍彦、小森浩章、小野栄夫、能勢真人. : 糸球体腎炎感受性遺伝子座特異的コンジェニックマウスにおける糸球体腎炎発症の解析、第 95 回日本病理学会総会、東京、2006. 4. 30-5. 2