

200731009B

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17～19年度 総合研究報告書

平成20年(2008年)3月

主任研究者

尾崎 承一

目 次

| | |
|-----------------------------------|----|
| I. 平成17～19年度構成員名簿..... | 1 |
| II. 総合研究報告 | |
| 平成17～19年度総合研究報告..... | 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. 平成17～19年度研究成果に関する刊行物一覧..... | 47 |

〔 I 〕

平成 1 7 ~ 1 9 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 | 准教授 |
| | 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 | 教授 |
| | 井上 芳徳 | 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 | 講師 |
| | 岩井 武尚 | つくば血管センターおよび付属バーチャール研究所 | センター所長 |
| | 加藤 智啓 | 聖マリアンナ医科大学学生化学 | 教授 |
| | 小林 茂人 | 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科 | 准教授 |
| | 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 | 千葉大学大学院医学研究院免疫発生学・炎症制御学 国立感染症研究所 | 教授 科学技術特別研究員 |
| | 高野 照夫 | 日本医科大学 | 名誉教授・常任理事 |
| | 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 |
| | 宮本 正章 | 日本医科大学大学院器官機能病態内科学 | 准教授 |
| | 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 | 自治医科大学腎臓内科 | 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 | 准教授 | |
| 研究協力者 | 渥美 達也 | 北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科 | 講師 |
| | 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 | 助教 |
| | 遠藤 平仁 | 北里大学医学部膠原病・感染内科学 | 准教授 |
| | 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講座血管外科 | 教授 |
| | 兼岡 秀俊 | 福岡大学医学部看護学科 | 教授 |
| | 菊地 弘敏 | 帝京大学医学部附属病院内科 | 助教 |
| | 國原 孝 | 北海道大学病院循環器外科 | 助教 |
| | 熊谷 俊一 | 神戸大学大学院医学系研究科免疫・感染内科学 | 教授 |
| | 黒沢 美智子 | 順天堂大学医学部衛生学 | 准教授 |
| | 小池 隆夫 | 北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科 | 教授 |
| | 近藤 啓文 | 北里研究所メディカルセンター病院 | 院長 |
| | 笹嶋 唯博 | 旭川医科大学第一外科 | 教授 |
| | 椎谷 紀彦 | 北海道大学病院循環器外科 | 講師 |
| | 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 | 東邦大学医学部病院病理学講座 | 教授 |
| | 岳野 光洋 | 横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学 | 准教授 |
| | 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膠原病センター | 膠原病センター長 |
| | 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 |
| | 廣畑 俊成 | 北里大学医学部膠原病・感染内科学 | 教授 |
| | 宮田 哲郎 | 東京大学大学院医学系研究科血管外科学 | 准教授 |
| | 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 | 美唄労災病院 | 院長 |
| | 吉木 敬 | 株式会社ジェネティックラボ | 取締役会長 |

〔Ⅱ〕

総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

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、いくつかの成果を得た。

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（JMAAV 試験）」を行った。51 例の登録を完了し、平成 20 年 3 月まで経過観察した後、詳細に解析予定である。さらに標準治療抵抗例を対象とした難治性 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（RiCRAV 試験）も実施した。今後、わが国独自のエビデンスが確立することが期待される。大型血管炎では、Burger 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）の臨床試験が行なわれ有効性と安全性が確認された。難治性の大型血管炎への再生医療も本研究班でその有用性が明らかにされた。

前向き臨床試験のサブ解析として、試験期間に採取された患者試料を用いてアウトカムと関連する遺伝子群の同定に成功し、今後の臨床応用への道を開いた。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も、プロテオミクスの手法で同定された。これらの点は臨床研究グループと病理・基礎研究グループとの共同研究として展開され、トランスクリプトミクス／プロテオミクスによる網羅的探索の成果である。

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平成 18 年度から明確に区分できたのは、今後の臨床個人調査票の適正な活用にもつながるものであり、血管炎研究班 30 年の歴史の中でも画期的な改訂である。

血管炎モデル動物として、リコンビナントインブレッドマウス MXH/lpr、HTLV-I env-pX 遺伝子導入ラット、カンジダ成分 CAWS 誘導冠状動脈炎モデルマウスが樹立・解析された。これらは研究班独自のものであり世界に誇れるものである。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。

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、Burger 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行なった。

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教授 |
| 加藤智啓 | 聖マリアンナ医科大学 生化学教授 |
| 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 | 千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学・炎症制御学教授 |
| 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 |
| 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 | つくば血管センターおよび付属 バーチャル病研究所センター所長 |
| 井上芳徳 | 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 外科・血管外科講師 |
| 高野照夫 | 日本医科大学常任理事 |
| 宮本正章 | 日本医科大学大学院 器官機能病態内科学准教授 |
| 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 |
| 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・膠原病内科准教授 |
| 小林茂人 | 順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院内科准教授 |
| 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 | 自治医科大学腎臓内科教授 |
| 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・アレルギー内科准教授 |

A. 研究目的

本研究では、厚生労働科学研究であることに鑑み、難治性血管炎に関する本邦の臨床系・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。その上で重点的な臨床研究を展開し、日本人における診断・活動性評価・治療に関する EBM を確立するための前向き多施設共同臨床試験や、大型血管炎での遺伝子治療の臨床試験などを行なうとともに、実地医家への還元を目的として血管炎の診療と感染症対策に関するマニュアル、血管炎診療のための病理アトラスを作製する。さらに、従来の診断基準を見直してより実地診療に有用なものに改訂する。一方、基礎研究では、血管炎という稀少疾患患者由来の材料を有効利用したゲノミクス/プロテオミクスを用いた病因・病態の解明と治療反応性や予後予測因子の同定、血管炎関連分子の網羅的解析を行なうとともに、血管炎のモデル動物を樹立して血管炎の原因遺伝子や発症機構を解析する。

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、吉田雅治、小林茂人、天野、湯村、吉田俊治、槇野、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、井上および、内科医：浅原、森下、高野、宮本）、病理基礎研究グループ（能勢、居石、石津、鈴木、土屋、加藤）に分けて、研究の分担と協力体制を構築した。

(A) 中小型血管炎に関する研究

(1) 診断と治療の EBM の構築（中小型血管炎の臨床グループ分担、特定疾患の疫学に関する研究班（永井正規班長）と連携）：ANCA 関連血管炎について本邦における診断・治療に関する EBM の確立に向け、研究班を中心とした全国的な多施設共同前向き臨床試験を行う。具体的には 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多施設共同前向き臨床試験（JMAAV:UMIN 試験 ID=000000867）を遂行する。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研究組織

により展開する。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。主要評価項目は寛解導入率、死亡率、末期腎不全移行率である。

一方、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、標準的治療に抵抗性の症例に対する抗 B 細胞療法「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 (RiCRAV : UMIN 試験 ID=000000906)」を遂行し、そのアウトカム解析を行なう。

(2) 診断基準の見直しと寛解基準の検討 (臨床グループ) : 結節性多発動脈炎と顕微鏡的多発血管炎の定義、アレルギー性肉芽腫性血管炎や側頭動脈炎などの特定疾患上の位置付けの見直しを検討する。個々の血管炎につき、寛解の定義をする。

(B) 大型血管炎に関する研究

(1) 診断と治療のEBMの構築 (大型血管炎の臨床グループ) : 発症要因としての歯周病菌感染に関する研究を行なう。

(2) 遺伝子治療の展開 (大型血管炎の臨床グループ、特定疾患の疫学に関する研究班 (永井正規班長) との連携) : 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実施する。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。

(C) 血管炎(全般)に関する研究

(1) 病理診断の充実化と普及 (病理グループ、他) : 血管炎診断と治療のための病理アトラスの作製を目的とする。分担研究者の施設および血管炎病理研究の全国組織との協力を計りアトラス作製をすすめる。腎・皮膚の血管炎では中小型血管炎の臨床グループの一部も参加する

(2) 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 (基礎研究グループ、病理グループ、および、臨床グループの一部) : 血管炎の発症と進展に関わる因子について、トランスクリプトーム、プロテオームの変化を網羅的に探索するとともに、疾患感受性遺伝子の同定をも視野に入れたゲノミクス/プロテオミクスを用いた研究体制を構築する。具体的には、(a)患者由来の末梢血リンパ球、好中球、血清などにおける遺伝子や蛋白質の発現をアレイ等を用いて網羅的に解析し、血管炎の診断、病態、治療反応性、予後などに関連する遺伝子の発現プロファイルを明らかにする。(b)患者血清中の抗血管内皮細胞抗体の認識する対応抗原をプロテオミクスの手法を用いて網羅的に解析する。(c)血管炎の感受性遺伝子の探索を目的として、これまでに研究班で収集され連結不可能匿名化された患者検体を用い、HLA領域遺伝子およびHLA領域以外の候補遺伝子との関連を検討する。

(3) モデル動物の作製と解析 (基礎研究グループおよび病理グループの一部) : 分担研究者の解析中のモデル動物における血管炎発症機序を解析する。また、リコンビナントマウスモデルについては、ゲノムワイドに各系統の遺伝子型を解析し、その系統間分布表を作製した上で個々の系統の血管炎関連形質を解析し、系統間分布表との関連から個々の形質に関わる位置的候補遺伝子を同定する。

(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、主任研究者が承認を受けたプロトコールを各分担研究者の所属機関の倫理委員会にて審査・承認後に臨床研究を行う。

平成 19 年度までの厚生労働省特定疾患難治性血管炎調査研究班の期間中における血管炎患者の情報収集と検体採取に関しては、主

任研究者および一部の分担研究者の所属機関の倫理委員会にて既に承認済みのものがある。①聖マリアンナ医科大学臨床試験生命倫理委員会、研究課題：MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコールの有用性を明らかにする前向き臨床試験、研究責任者：尾崎承一、承認番号：第 820 号、承認期日：平成 16 年 6 月 7 日。②愛媛大学医学部遺伝子解析研究倫理委員会、研究課題：膠原病の疾患感受性遺伝子の解析、研究責任者：能勢眞人。また、ゲノム関連の試験では、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」（平成 13 年 3 月三省共通指針案）に適合するかたちでのインフォームドコンセントを得た症例を対象とする。動物実験に関しては、動管法（平成 12 年改正）に適合する各研究機関の動物実験指針に従って実施することとする。

C. 研究結果

各分野における研究結果は以下の通りである。

(A) 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 関連血管炎を対象とする前向き臨床試験の基礎的検討を行ない、厚生労働省の進行性腎障害研究班・免疫疾患合併症研究班との協議の結果、2004 年 12 月に病型別・疾患重症度別の標準的治療プロトコールの決定に至り、「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」（JMAAV 試験：UMIN 試験 ID=000000867）を共同で行なうことに合意が得られた。全国 21 施設が参加し、平成 18 年 9 月に登録を完了し、平成 20 年 3 月までの経過観察ののち、わが国の ANCA 関連血管炎に関する 6 つのテーマ、つまり、(a) 標準的治療法の有用性、(b) 腎臓病理所見、(c) 肺病変、(d) 合併症、(e) トランスクリプトミクス、(f) プロテオミクスにつき解析を進める。現在 51 例の登録を完了し、うち 50 例の解析では欧米の報告に匹敵する寛解率を認めた。平成 20 年 3 月まで経過観察した後に、全症例のデータに基づき 6 つのテーマについて解析に入る予定である。

「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 (RiCRAV)」にて、7 例登録し治療を行い、眼窩内肉芽腫に有効であった症例を認めた。平成 20 年 3 月まで経過観察した後に、有用性の解析に入る予定である

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、平成 18 年度より明確に区分した。アレルギー性肉芽腫性血管炎や側頭動脈炎などの治療研究対象疾患への包含を提言したが、実現に至っていない。

(B) 大型血管炎に関する研究

自家末梢血血管内皮前駆細胞移植が難治性 Buerger 病 21 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。

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。

Buerger 病と歯周病菌感染の関連についての解析において DRB1*1501, DPB1*0501, CD14 TT の因子を有する症例に、歯周病菌感染が発生することにより Buerger 病発症の危険性が高くなることと、口腔内感染とくに歯周炎の治療が Buerger 病の発症や増悪を抑制する可能性が示唆された。

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 10 例に対して長期の安全性・有効性の検討を行ない、うち 7 例で虚血性潰瘍の縮小や安静時疼痛の改善が認められ、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。

この結果をふまえて、HGF プラスミドの重症性潰瘍を有する Buerger 病に対する有用性が確認され、班員（森下）とともに開発に取り組んできた企業から製造販売承認申請が厚生労働省に提出される運びとなった。

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、血流増加作用、創傷治癒促進作用が小型動物で確認できた。

その他、Buerger 病に対し GCSF を併用した自家末梢血 CD34 陽性細胞を用いた一般臨床試験、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・抗菌作用、血管新生作用の検討がなされた。

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い、有効な症例を認めた。また高安動脈炎における自己抗体の対応抗原の解析が行われた

一方、Burger 病の病因としての歯周病菌の意義を解析し、患者の血管病変局所からの歯周病菌 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作用を明らかにした。

(C) 血管炎(全般)に関する研究

(1) 病理診断の充実化と普及

研究班の臨床グループ/病理グループの総力を結集して「血管炎病理アトラス」を作成した。記載疾患は臨床的に重要な主要血管炎をほぼ網羅し、原発性血管炎 10 疾患、続発性血管炎 8 疾患、血管炎類縁疾患 8 疾患の計 26 疾患であり、実地臨床の場に有用な画像・病理情報を提供できるように構成された。

(2) 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

血管病理分科会と基礎研究分科会を中心としてゲノミクス/プロテオミクスを用いた血管炎の病因・病態解析がなされ、特に3つの点で、重要な知見が得られた。

一つは、ANCA 関連血管炎患者の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。標準的治療を受けた患者はその治療反応性から寛解に至った群と予後不良で死亡した群に大別されたが、この2群間で相反する変動を示す一群の遺伝子が見い出された。死亡群で発現増加、軽快群で発現低下した遺伝子は *IFIT4*, *CD97*, *TNFAIP6*, *HLA-G2.2* の4遺伝子、逆に、死亡群で発現低下、軽快群で発現増強した遺伝子は *FBX07*, *NET-4* の2遺伝子であった。さらに症例を重ね検討を行った結果、有用なマーカー遺伝子 74 個を特定し、特許申請を終えた。74 個のうち 59 遺伝子は治療開始後に有意に発現が低下し、残りの 15 遺伝子は発現が有意に上昇した。

そのうち特に有意差の高い 44 個を用いたカスタムアレイを作成し、他の症例に応用した結果、その有用性を認めた。また質量分析の手法による網羅的解析で MPO-ANCA 関連血管炎患者血清中に末梢神経障害と腎障害など特定の症状と相関のあるペプチドが存在することを明らかにした。

2つ目の成果として、血管炎患者血清の認識する抗内皮細胞抗体 (AECA) の対応抗原のプロテオミクスの解析が行なわれた。血管内皮細胞株 HUVEC のライセートを用いた二次元 Western blotting により、新規な AECA 対応抗原の候補が 51 個推定された。これらの候補蛋白質に対して質量分析法による蛋白同定が試みられ、AECA 対応抗原の一つとして peroxiredoxin 2 (PRX2) という酸化還元酵素が同定された。抗 PRX2 抗体陽性患者群では D-dimer および TAT の有意な増加が見られ、血液凝固亢進や内皮細胞傷害と本自己抗体との関連が示唆された。

3つ目の成果として、これまでに研究班で収集され連結不可能匿名化された患者検体を用いた疾患感受性遺伝子解析により、日本人の ANCA 関連血管炎の疾患感受性遺伝子として、連鎖不平衡にある HLA-DRB1*0901 および DQB1*0303 が同定された。non-HLA 遺伝子についても解析され、KIR と HLA-B, HLA-C との組み合わせ、および、LILR A2 の第6イントロン・スプライス受容部位に位置する SNP と MPA との関連を明らかにした。

(3) 血管炎モデル動物の解析

本研究班に独自の3つの血管炎モデルに関して研究成果が得られた。壊死性血管炎のモデル動物である 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た。このラットを血管平滑筋細胞で免疫すると、非免疫対照群より高頻度に血管炎が誘導されることが明らかとなり、env-pX ラットにおける血管炎の発症に血管平滑筋に対する自己反応性 T 細胞が関与する可能性が示唆された。CD69-KO マウスを用いたカンジダ成分 CAWS 誘導冠状動脈炎モデルの解析により、血管炎発症における好中球 CD69 分子の関与を明らかにした。MRL/lpr マウスにおける血管炎好発系と嫌発系の遺伝背景の比較から、第4染色体の D4Mit4 の近傍に感受性遺伝子をマッ

ブした。MRL マウス血管炎の位置的候補遺伝子として同定した CD72 の領域を含む BAC (bacterial artificial chromosome) contig (B6 型 CD72) を MRL/lpr に導入して血管炎が抑制されることを明らかにした。

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た。

(4)その他

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、Burger 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行なった。

原発性血管炎に関する国際シンポジウム “International Symposium on Primary Systemic Vasculitides” を平成 19 年 9 月 29 日に東京で開催した。海外から 4 名の血管炎研究者を演者として招聘した。基礎研究、中小型血管炎、大型血管炎、生物学的製剤の有用性という 4 テーマで、研究班からの報告も含めて 15 の演題が発表された。会場の約 100 名の参加者からも熱心な討論がなされ、成功裡に終了した。なかでも一部の血管炎における日米欧の疫学・病態の差異が関心を集め、今後の国際共同研究の方向性が議論された。それらの内容は proceeding として発行予定である。

D. 考察

この 3 年間の研究班としての成果は、ANCA 関連血管炎の治療法確立のための前向き臨床研究の遂行と解析、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、難治性血管炎の治療に向けた再生医療の実施に大別される。

ANCA 関連血管炎は難治性で適切に治療されないと早期に死に至るが、ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法により寛解導入も可能となった。しかし、寛解導入後の再燃も多く、その防止のために長期にわたる免疫抑制療法が必要となり、それに伴う副作用が臨床現場では問題となってきた。これに対処するために欧米ではランダム化比較対照試験 (RCT) が行われ、CYCAZAREM 試験 (2003)、WGET 試

験 (2005)、NORAM 試験 (2005)、MEPEX 試験 (2007) などから、寛解の導入療法および維持療法に関しては優れたエビデンスが得られてきた。しかし、これらの臨床試験では PR3-ANCA 陽性の症例が大半を占めており、わが国で多い MPO-ANCA 関連血管炎の症例へ適用するには問題があった。それが、わが国における治療法のエビデンスが望まれてきた理由である。治療エビデンス構築のためには、当該患者集団における、(1) 標準的治療法の確立とその有用性の評価、(2) 標準的治療法に抵抗性または不耐性の症例を対象とした代替療法の有用性の評価、(3) 標準治療および代替療法の有用性の比較試験 (RCT) の順で、段階を経て安全に検証される必要がある。本研究では、第一段階臨床試験 (JMAAV 試験) および第二段階臨床試験 (RiCRAV 試験) の遂行を行なうことができた。今後、これらの試験の解析により、わが国初のエビデンスが得られることが期待される。その暁に、これを対照とした第三段階の臨床試験が初めて可能となる。

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、JMAAV 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関連遺伝子、血管炎関連ペプチドの網羅的探索が行なわれ、多くの成果が得られたことは意義深いものである。

その他、難治性血管炎に対する再生医療の臨床研究や、モデル動物における血管炎関連遺伝子や発症機構の解析でも画期的な成果が得られた。今後はこれらの臨床応用という点で一層の発展が期待される。

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、いくつかの成果を得た。

わが国に多い 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 (JMAAV 試験) が行なわれた。標準治療抵抗例を対象とした代替療法の前向き試験 (RiCRAV 試験) も行なわれ、今後、わが国独自のエビデンスが確

立することが期待される。大型血管炎では、Burger 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) の臨床試験が行なわれ有効性と安全性が確認された。難治性の大型血管炎への再生医療も本研究班でその有用性が明らかにされた。

前向き臨床試験のサブ解析として、試験期間に採取された患者試料を用いてアウトカムと関連する遺伝子群の同定に成功し、今後の臨床応用への道を開いた。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も、プロテオミクス的手法で同定された。これらの点は臨床研究グループと病理・基礎研究グループとの共同研究として展開され、トランスクリプトミクス/プロテオミクスによる網羅的探索の成果である。

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平成 18 年度から明確に区分できたのは、今後の臨床個人調査票の適正な活用にもつながるものであり、血管炎研究班 30 年の歴史の中でも画期的な改訂である。

血管炎モデル動物として、リコンビナントインブレットマウス MXH/lpr、HTLV-I env-pX 遺伝子導入ラット、カンジダ成分 CAWS 誘導冠状動脈炎モデルマウスが樹立・解析された。これらは研究班独自のものであり世界に誇れるものである。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. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. *Rheumatology*. 46:124-130, 2007.
2. Matsushita T., Hasegawa M., Fujimoto M., Hamaguchi Y., Komura K., Hirano T., Horikawa M., Kondo M., Orito H., Kaji K., Saito Y., Matsushita Y., Kawara S., Yasui M., Seishima M., Ozaki S., Kuwana M., Ogawa F., Sato S. and Takehara K.: Clinical evaluation of anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 34(5):1012-1018, 2007.
3. Nozaki T., Takahashi K., Ishii O., Endo S.,

- Hioki K., Mori T., Kikukawa T., Dimitrios T. Boumpas, Ozaki S. and Yamada H.: Development of an Ex Vivo Cellular Model of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 56(9):2875-2885, 2007.
4. Suzuki K., Kobayashi S., Yamazaki K., Gondo M., Tomizawa K., Arimura Y., Nakabayashi K., Ozaki S., Yoshida M., Yoshida T., Tsusaka N., Muso E., Okazaki T. and Hashimoto H.: Analysis of risk epitopes of anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in vasculitis in Japanese population. *Microbiol. Immunol.* 51(12):1215-1220, 2007.
5. Ozaki S.: ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergol. Int.* 56(2):87-96, 2007.
6. 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) P-595 2007.
7. 菅田文彦、尾崎承一: 結節性多発動脈炎 「今日の診断基準」(太田健、奈良信雄編集) 南江堂(東京) p664-666 2007.
8. 大矢直子、尾崎承一: 薬剤過敏性血管炎 「今日の診断基準」(太田健、奈良信雄編集) 南江堂(東京) p667 2007.
9. 尾崎承一: アレルギーの種類および機序 「臨床医学テキスト」(大野勲、柴崎敏昭、平井みどり、星恵子、三木知博、山下直美編集) 薬事新報社(東京) p346-347 2007.
10. 尾崎承一: 自己免疫疾患/膠原病 「臨床医学テキスト」(大野勲、柴崎敏昭、平井みどり、星恵子、三木知博、山下直美編集) 薬事新報社(東京) p349-347352 2007.
11. 永渕裕子、尾崎承一: 血管炎に対する抗 CD20 モノクローナル抗体(rituximab)治療 「腎疾患・透析最新の治療」(飯野靖彦、槇野博史、秋澤忠男) 南江堂(東京) p31-35 2007.
12. 尾崎承一: ウェグナー肉芽腫症 (山口徹、北原光夫、福井次矢、相沢好治) 「今日の治療指針 2008」医学書院(東京)p635-637 2008.
13. 尾崎承一: 自己免疫疾患・アレルギー疾患・免疫不全の分類 「わかりやすい内科学第 3 版」文光堂(東京) p378-380 2008.
14. 尾崎承一: 血管炎症候群 「新臨床内科学第 9 版」(高久史磨、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄他) 医学書院(東京) (印刷中)
15. 山崎宜興、山田秀裕、尾崎承一: 多発性動脈炎 総合臨床 56(3):537-542, 2007.
16. 山田秀裕、尾崎承一: ANCA 関連血管炎克服の歴史と展望 *ヴィジュアル・ダマトロジー* 6(5):522-526, 2007.
17. 尾崎承一: なんでも健康相談 Q&A 「パージャー病」の治療について教えてください。」NHK きょうの健康 8:121 2007.
18. 山崎宜興、山田秀裕、尾崎承一: 肺の血管炎 症候群 呼吸と循環 55(8):921-925 2007.

19. 尾崎承一: 診断と治療の実際 血管炎 日本内科学会雑誌 96(10):57-68 2007.
20. 尾崎承一: 難治性血管炎の分類と最新の知見 Heart View 11(11):55-59, 2007.
21. 山田秀裕、尾崎承一: ANCA 関連血管炎 呼吸器科 12(3):229-235, 2007.
22. 尾崎承一: 結節性多発動脈炎 からだの科学 256:51-56. 2007.
23. 尾崎承一: 臨床医学教育の現状と課題: 内科学 (リウマチ・膠原病・アレルギー内科) 聖マリアンナ医科大学雑誌 35 特集増刊号:59-63, 2007.
24. 木村健二郎、尾崎承一、山縣邦弘、野島美久、城謙輔: Round Table Discussion 「増加する ANCA 関連腎炎—臨床医は何に注意し、どのように対処したらよいか—」 Nephrology Frontier 7(1): (in press) 2008.
25. 尾崎承一: 血管炎症候群 内科疾患診療マニュアル (in press)
26. 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.
27. 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
28. 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.
29. Kimata T., Oka H., Ozaki S., Nakamura H., Nishioka K., Mori K., Sato H. and Shimao D.: X-ray refraction contrast imaging with in-line configuration on human and rat osteoarthritis of knee joints. 臨床リウマチ 18(1):72-80, 2006.
30. 尾崎承一: アレルギー性肉芽腫性血管炎 (山口徹、北原光夫、福井次矢、相沢好治) 「今日の治療指針 2006」医学書院(東京) p612-614 2006.
31. 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.
32. 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.
33. 尾崎承一: 血管炎を考える 内科医からみた最近の考え方 皮膚科の臨床 48(3):269-279, 2006.
34. 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.
35. 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):689-693, 2006.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 岡寛、尾崎承一: 関節リウマチの治療 薬物療法 クリニカルパス 「日本臨床増刊号関節リウマチ—成因研究から治療の新時代へ—」日本臨床社(大阪) P584-590, 2005.
46. 山田秀裕、尾崎承一: 血管炎症候群 「Guideline 膠原病・リウマチ—治療ガイドラインをどう読む—」診断と治療社(東京) P70-87, 2005.
47. 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!? 「シミュレーション内科 リウマチ・アレルギー疾患を探る」永井書店(東京) P143-147, 2005.
48. 尾崎承一: 血管炎の新分類とその診断 「リウマチ・膠原病 最新トピックス 変わり

- ゆく研究と診療」診断と治療社（東京）P123-128, 2005.
49. 尾崎承一：関節リウマチ A. 臨床症状・検査所見・診断 「リウマチ基本テキスト」財団法人日本リウマチ財団（東京）P225-236, 2005.
 50. 永渕裕子、尾崎承一：臨床症状 血管炎 日本臨床 63 (1) : 274-277, 2005.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 尾崎承一：血管炎—最近の考え方と治療 日本内科学雑誌 94 (3) : 100-105, 2005.
 54. 中野弘雅、尾崎承一：RA の鑑別すべき疾患—鑑別法と治療の進め方—リウマチ性多発筋痛症と RS₃PE Medical Practice 22 (3) : 441-444, 2005.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 尾崎承一：診断メモ Wegener 肉芽腫症 内科 95(6) : 1472-1473, 2005.
 58. 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.
 59. 尾崎承一：膠原病の病因 病理と臨床 臨時増刊号 23:7-17, 2005.
 60. 尾崎承一：血管炎症候群 日本医師会雑誌 134 特別号「わかりやすい免疫疾患」(1) : 188-194, 2005.
 61. 尾崎承一：血管炎症候群 免疫と疾患 (後編) —自己免疫と疾患— 60 6 月増刊号:163-174, 2005.
 62. 尾崎承一：血管炎 —その分類と疫学 医学のあゆみ 214(1) : 57-62, 2005.
 63. 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.
 64. 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 11:147, 2005.
 65. 尾崎承一：顕微鏡的多発血管炎 リウマチ科 34(1) : 12-21, 2005.
 66. Nose M. : A Proposal Concept of a Polygene Network in Systemic Vasculitis: Lessons from MRL Mouse Models. Allergol Int. 2007 56: 79-86, 2007.
 67. 能勢真人、小森浩章、宮崎龍彦、澤崎達也、遠藤弥重太. : 【無細胞生命科学の創成】 膠原病のゲノム解析に基づく疾病関連タンパク質の探索 無細胞タンパク質合成系の応用. 生化学 79: 287-295, 2007.
 68. 能勢真人、小森浩章：血管炎の機序-モデルマウスにおけるゲノムの仕組み-. 腎と透析 63 : 23-30, 2007.
 69. Ono M, Nose M. : Persistent expression of an unproductive immunoglobulin heavy chain allele with D_H-J_H-g configuration in peripheral tissues. APMIS. 115: 1350-1356, 2007.
 70. Oishi H, Mizuki S, Terada M, Kubo M, Araki K, Araki M, Nose M, Takahashi S. : Increased expression of soluble form of vascular cell adhesion molecule-1 aggravates autoimmune arthritis in MRL-Fas^{lpr} mice. Pathology International. 57:734-740, 2007.
 71. Yoshimoto S, Nakatani K, Iwano M, Asai O, Samejima K, Sakan H, Terada M, Harada K, Akai Y, Shiiki H, Nose M, Saito Y. : Elevated levels of fractalkine expression and accumulation of CD16+ monocytes in glomeruli of active lupus nephritis. Am J Kidney Dis. 50: 47-58, 2007.
 72. 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.
 73. 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.
 74. 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.
 75. 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.
 76. 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.
 77. 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.
78. 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.
 79. 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.
 80. 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.
 81. 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.
 82. 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.
 83. 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.
 84. Baba T, Iwasaki S, Maruoka T, Suzuki A, Tomaru U, Ikeda H, Yoshiki T, Kasahara M, Ishizu A. Rat CD4⁺/CD8⁺ macrophages kill tumor cells through an NKG2D- and granzyme/perforin-dependent mechanism. *J Immunol* (in press)
 85. 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* 83(1): 125-130, 2007.
 86. 馬場智久, 石津明洋. CD4/CD8 double positive (DP) macrophage の機能. Annual Review 免疫 2007 124-131 頁 (中外医学社) 2007.
 87. 齊藤真由子, 山本元久, 小原美琴子, 鈴木知佐子, 苗代康可, 山本博幸, 高橋裕樹, 篠村恭久, 石津明洋. 腹部 CT 上の大動脈壁肥厚を契機に診断しえた側頭動脈炎の 1 例. *日本内科学会雑誌* 96 (10): 2276-2278, 2007.
 88. 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.
 89. 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.
 90. 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 α_2 -microglobulin-associated, GPI-anchored glycoproteins that do not require TAP for cell surface expression. *J Immunol* 177(5): 3108-3115, 2006.
 91. 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.
 92. 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.
 93. 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.
 94. 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* 73(6):304-309, 2006.
 95. 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.
 96. 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.
97. 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.
 98. 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.
 99. 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.
 100. Nakamura, H. K. Masuko, K. Yudoh, T. Kato, T. Kamada and T. Kawahara. Effects of glucosamine administration on patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.*: 27(3): 213-218:2007.
 101. 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.
 102. Nakamura, H. K. Masuko, K. Yudoh, T. Kato, T. Kamada and T. Kawahara. Effects of celecoxib on human chondrocytes-enhanced production of chemokines. *Rheumatol Int*: 25(1):11-16:2007.
 103. Masuko, K. M. Murata, H. Nakamura, K. Yudoh, K. Nishioka and T. Kato. Sphingosine-1-phosphate attenuates proteoglycan aggrecan expression via production of prostaglandin E2 from human articular chondrocytes. *BMC Musculoskelet Disord*: 8:29:2007.
 104. Okunuki, Y. Y. Usui, M. Takeuchi, T. Kezuka, T. Hattori, K. Masuko, H. Nakamura, K. Yudoh, M. Usui, K. Nishioka, and T. Kato. Proteomic surveillance of autoimmunity in Behcet's disease with uveitis: Selenium binding protein is a novel autoantigen in Behcet's disease. *Exp Eye Res*: 84(5): 823-831: 2007.
 105. Xiang Y, Matsui T, Matsuo K, Shimada K, Tohma S, Nakamura H, Masuko K, Yudoh K, Nishioka K, Kato T. Comprehensive investigation of disease-specific short peptides in sera from patients with systemic sclerosis: Complement C3f-des-arginine, detected predominantly in systemic sclerosis sera, enhances proliferation of vascular endothelial cells. *Arthritis Rheum.*: 56(6): 2018-2030:2007.
 106. Nakamura, H. K. Masuko, K. Yudoh, T. Kato, K. Nishioka, T. Sugihara and M. Beppu. Positron emission tomography with (18)F-FDG in osteoarthritic knee. *Osteoarthritis Cartilage*: 15(6): 673-681:2007.
 107. Yudoh K., Shishido K., Murayama H., Yano M., Matsubayashi K., Takada H., Nakamura H., Masuko K., Kato T. Water-soluble fullerene (C60) prevents degeneration of articular cartilage in osteoarthritis (OA): C60 downregulates catabolic activity of chondrocytes and inhibits degeneration of articular cartilage during the development of OA. *Arthritis Rheum.*: 56(10): 3307-3318:2007.
 108. Yamakawa K, Yoshida K, Nishikawa H, Kato T, Iwamoto T. Comparative analysis of interindividual variations in the seminal plasma proteome of fertile men with identification of potential markers for azoospermia in infertile patien. *J Andrology*: 28(6): 858-865:2007.
 109. Masuko K, Murata M, Xiang Y, Nakamura H, Yudoh K, Nishioka K, Beppu M, Kato T. Tryptase enhances release of vascular endothelial growth factor from human osteoarthritic chondrocytes. *Clin Exp Rheumatol.*: 25(6):860-865:2007.
 110. 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.
 111. 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. *Microbiol Immunol.* 50(2): 117-126:2006.

112. Ishiyama M, Teramura M, Iwabe K, Kato T, Motoji T. Clonally expanded T-cells in the peripheral blood of patients with idiopathic Thrombocytopenic purpura and Helicobacter pylori infection. *Int J Hematol.* 83(2): 147-151:2006.
113. 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.
114. 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(39): 818-831:2006.
115. 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.
116. 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.* 26(11): 984-990:2006.
117. 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): 981-986:2006.
118. Xiang Y, Masuko-Hongo K, Sekine T, Nakamura H, Yudoh K, Nishioka K, Kato T. Expression of proteinase-activated receptors (PAR)-2 in articular chondrocytes is modulated by IL-1beta, TNF-alpha and TGF-beta. *Osteoarthritis Cartilage.:* 14(11): 1163-1173:2006.
119. Kosuke Matsuo, Yang Xiang, Hiroshi Nakamura, Kayo Masuko, Kazuo Yudoh, Koji Noyori, Kusuki Nishioka, Tomoyuki Saito, Tomohiro Kato. Identification of novel citrullinated autoantigens of synovium in rheumatoid arthritis using a proteomic approach. *Arthritis Research & Therapy:* 8(6): R175:2006.
120. 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.* 38(1):17-24:2005.
121. 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.* 340(1): 184-186:2005.
122. Yudoh K, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Catabolic stress induces expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 alpha in articular chondrocytes: involvement of HIF-1 alpha in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 7(4):R904-914:2005.
123. 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.* 13(8): 679-687:2005.
124. 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.* 26(1): 35-41:2005.
125. Kubo M, Hata J, Ninomiya T, Matsuda K, Yonemoto K, Nakano T, Matsushita T, Yamazaki K, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Sueishi K, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y: A nonsynonymous SNP in *PRKCH* (protein kinase C η) increases the risk of cerebral infarction. *Nature Genetics* 39(2): 212-217, 2007.
126. Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, Wight TN, Sueishi K: Early human atherosclerosis: Accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickening followed by macrophage infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27(5): 1159-1165, 2007.
127. Fujii T, Sumiyoshi S, Koga T, Nishizaka M, Matsukawa R, Kuwano H, Sueishi K: An autopsy case report of annuloaortic ectasia with cardiac tamponade ruptured from an aneurysm of the right Valsalva sinus. *Pathol Res Pract* 203(9): 671-675, 2007.
128. Tanaka S, Yonemitsu Y, Yoshida K, Okano S,

- Kondo H, Inoue M, Hasegawa M, Masumoto K, Suita S, Taguchi T, Sueishi K: Impact of deletion of envelope-related genes of recombinant Sendai viruses on immune responses following pulmonary gene transfer of neonatal mice. *Gene Ther* 14(13): 1017-1028, 2007.
129. Yoneyama Y, Ueda Y, Akutsu Y, Matunaga A, Shimada H, Kato T, Kubota-Akizawa M, Okano S, Shibata S, Sueishi K, Hasegawa M, Ochiai T, Yonemitsu Y: Development of immunostimulatory virotherapy using non-transmissible Sendai virus-activated dendritic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 355(1): 129-135, 2007.
130. M, Hasegawa M, Sueishi K: *In vivo* repopulation of cytoplasmically gene transferred hematopoietic cells by temperature-sensitive mutant of recombinant Sendai viral vector. *Biochem Biophys Res Commun* 361: 811-816, 2007.
131. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yomemoto K, Tanizaki Y, Tsuruya K, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Iida M, Kiyohara Y: Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: The Hisayama Study. *J Am Soc Nephrol* 18(7): 2135-2142, 2007.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. Nakano T, Nakashima Y, Yonemitsu Y, Sumiyoshi S, Chen Y-X, Akishima Y, Ishii T, Iida M, Sueishi K. Angiogenesis and lymphangiogenesis and expression of lymphangiogenic factors in atherosclerotic intima of human coronary arteries. *Human Pathol* 36(4):330-40, 2005.
137. Shikada Y, Yonemitsu Y, Koga T, Onimaru M, Nakano T, Okano S, Sata S, Nakagawa K, Yoshino I, Maehara Y, Sueishi K. Platelet-derived growth factor-AA is an essential and autocrine regulator of vascular endothelial growth factor expression in non-small cell lung carcinomas. *Cancer Res*;65(16):7241-8, 2005.
138. Baba H, Yonemitsu Y, Nakano T, Onimaru M, Miyazaki M, Ikeda Y, Sumiyoshi S, Ueda Y, Hasegawa M, Yoshino I, Maehara Y, Sueishi K. Cytoplasmic expression and extracellular deposition of an antiangiogenic factor, pigment epithelium-derived factor, in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(9): 1938-44. 2005.
139. Kiyamu Nakamura, K. Suzuki et al. Deoxynucleic acids from *Cryptococcus neoformans* activate myeloid dendritic cells via a TLR9-dependent pathway. *J. Immunol.*, in press, 2008.
140. K. Suzuki, Shigeto Kobayashi, Kazushige Yamazaki, Masaaki Gondo, Kazuo Tomizawa, Yoshihiro Arimura, Kimimasa Nakabayashi, Shoichi Ozaki, Masaharu Yoshida, Toshiharu Yoshida, Norimasa Tsusaka, Eri Muso, Tomio Okazaki, and Hiroshi Hashimoto. Analysis of risk epitopes of anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in vasculitis in Japan population. *Microbiol. Immunol.* 51: 1215-1220, 2007.
141. Shigehiro Uezono, Yuji Sato, Seiichiro Hara, Shuichi Hisanaga, Keiichi Fukudome, Shouichi Fujimoto, Hiroyuki Nakao, Kazuo Kitamura, Shigeto Kobayashi, Kazuo Suzuki, Hiroshi Hashimoto, Hiroyuki Nunoi. Outcome of ANCA-associated primary renal vasculitis in Miyazaki Prefecture. *Internal Medicine*, 46: 815-822, 2007.
142. Melissa Goedken, Sally McComick, Kevin G. Leidal, Kazuo Suzuki, Yosuke Kameoka, Joshua M. Astern, Meilan Huang, Artem

- Cherkasov, William M. Nauseef. Impact of two novel mutations on the structure and function of human myeloperoxidase. *J. Biol. Chem.* 282:27994-8003, 2007.
143. Akiyoshi Hoshino, Tomokazu Nagao, Toshiko Ito-Ihara, Akiko Ishida-Okawara, Kazuko Uno, Eri Muso, Noriko Nagi-Miura, Naohito Ohno, Kazuhiro Tokunaka, Shiro Naoe, Hiroshi Hashimoto, Masato Yasuhara, Kenji Yamamoto, Kazuo Suzuki. Trafficking of QD-conjugated MPO-ANCA in Murine Systemic Vasculitis and Glomerulonephritis model mice. *Microbiol. Immunol.* 51: 551-566, 2007.
 144. 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.* 82: 220-226, 2007.
 145. 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.
 146. 鈴木和男 血管炎の病態と好中球 臨床検査 51巻 1071-1080, 2007
 147. 鈴木和男 「好中球の機能調節」生体防御医学辞典 (鈴木和男 監修、朝倉書店) 164-169, 2007
 148. 大川原明子、長尾朋和、鈴木和男 血管炎の発症にかかわる分子と好中球」生体防御医学辞典 (鈴木和男 監修、朝倉書店) 309-312, 2007
 149. 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.
 150. 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.
 151. 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.
 152. 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.
 153. 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.
 154. 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* 13: 67-71, 2006.
 155. 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.
 156. 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/Kinjoh Mice. *J. Immunol.*, in press, 2006.
 157. 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.
158. 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.
 159. 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.
 160. H. Yasuda, N. Yoshizawa, K. Suzuki Modeling on social spread of immunity. *Jpn J Infect Dis*, 58, S14-S15, 2005.
 161. 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.
 162. 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.
 163. 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.
 164. 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.
 165. 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.
 166. 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.
 167. 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* 46: 776-782, 2007.
 168. 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* 69:242-249, 2007.
 169. 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* 25:219-224, 2007.
 170. 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* 14:421-439, 2007.
 171. Kyogoku C, Tsuchiya N. A compass that points to lupus: Genetic studies on type I interferon pathway. *Genes Immun* 8:445-455, 2007.
 172. Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Miyashita R, Hikami K, Kusaoi M, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Tsuchiya N. Association of interferon regulatory factor 5 (*IRF5*) polymorphisms with systemic lupus erythematosus in Japanese: Support for a crucial role of intron 1 polymorphisms. *Arthritis Rheum* (in press)
 173. Mamegano K, Kuroki K, Miyashita R, Matsuta K, Maenaka K, Colonna M, Ozaki S, Hashimoto H, Takasaki Y, Tokunaga K, Tsuchiya N. Association of *LILRA2* (*ILT1*, *LIR7*) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis. *Genes Immun* (in press)
 174. 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* 37:203-208, 2007.
 175. 京極千恵子, 土屋尚之. 全身性エリテマトーデスにおける *IRF5*多型の意義. *医学のあゆみ* 222:214-216, 2007.
 176. 土屋尚之. 関節リウマチ関連遺伝子解析に基づく新規治療法開発の可能性. *BIO Clinica* 22:894-897, 2007.
 177. 土屋尚之, 京極千恵子. SLE発症の分子機序-ゲノム解析による最新の知見. *リウマチ科*