

病期間（表1）：これらは、3集団で類似した。10大学例では、LN罹病（観察）期間がやや短く、したがって観察時年齢も若い傾向があった。外来症例の収集というバイアスがかかった可能性がある。

SLE発症から遅発LN発症までの平均年数も、3集団で類似し7-9年だった。これらの平均年数は、自施設集団での遅発LN発生曲線（図1）にみられる「遅発LNの発生速度がほぼ一定で、約半数が10病年までに生じる」観察事実と矛盾しない。

初期発症LN、初回治療後の無再発率（図2）：3集団のKaplan-Meier曲線は、極めてよく類似し、50-55%の症例がLN無再発を達成することが示された。また10病年以後のLN再発は、低頻度と算定された。

LN治療介入後の5年寛解率：定義、および初期発症LNと遅発LNでの比較（図3）：初期発症LNの第1回再発に対する治療と、遅発LNのLN初回治療は、ともにSLE再発時の治療という点で比較する意味がある。ただしこの再々発パターンを、再発時を出発点とした観察期間不均一なKaplan-Meier法で分析するのは適切でない。そこで治療介入から5年間で区切って評価した。この期間にLN再発なし、持続ネフローゼなし、慢性腎不全（主治医の記載または血清Cr>1mg/dlのデータ）なし、をすべて満たすものを5年寛解と定義した。観察時までに5年経過していない例、再発時に治療介入がなされなかった例は、計算から省いた。

図3のように、初期発症LNは再発時の再治療においても初回治療時と類似の寛解率を示し、遅発LNの寛解率より有意に高かった（友の会；18/29=62% vs 12/34=35%、10大学；18/33=55% vs 9/37=24%）。（自施設；5/6=83% vs 15/45=33%は症例不足で有意差なし）

最終観察時の腎病態（表2）：最終LN再発から（無再発者ならLN初発時から）、最終観察までの平均期間は、最も短かった10大学調査集団においても、初期発症LN群で12.0±8.0年、遅発LN群で8.5年±4.9年と十分長かったため、定常状態に近い観察と考えられた。最終観察近接3年未満のLN新規発症例は、

予め集計から除外してある。

初期発症LN群は、腎寛解者71-74%、不可逆的腎障害者6-8%と、3集団で極めて類似し、良好な予後が示された。遅発LN群では不可逆的腎障害者が51%、48%、27%と高率であった。10大学集団での値が27%と相対的に低い理由の考察は、後述する。

最終観察時の腎病態とLN初回治療前の生検腎病理の関係（図4a, b）：自施設、10大学の全調査例の結果を示した。IV+Vは、図でIVとした。

初期発症LN群（図4a）において、不可逆腎障害（持続ネフローゼまたはCRF）に至った率は、10大学調査でII型1/19、IV型7/47（15%）、自施設病歴でIV型0/14であり、IV型に多い傾向があるが、3つの数値間に有意差がない。（自施設II型から透析に至った例では、TTPによる腎不全と同定された。）

遅発LN群（図4b）では、10大学・自施設ともにIV型の半数が、不可逆腎障害に至ったが、その率は型による有意差がなく、自施設集団では、ほかの型から不可逆腎障害に至った率と類似した。

以上のことは、腎生検が腎予後に関係しないことを意味するわけではなく、少なくとも自施設遅発LN群で、IV以外から2度目の生検でIVへの移行が確認された6例中、5例が不可逆腎障害に至ったので、IV型の予後が悪いのは明らかである（18年度報告書に記した：そこでは無治療で初診時CRFの例も記載し、ネフローゼをMPDに区分していたが、本稿では改訂してある）。

すなわち本結果は、初回治療前の腎生検が必ずしも長期的な腎予後を予測しない、という周知の経験事実を統計的に再確認したといえるのであるが、図4a、図4bを比較すれば、初期発症LNと遅発LNの区分に、強い予後予測価値があることが分かる。

D. 考察

LN発症時期による、治療方針の区分：

初期発症LNは、初回治療後の無再発Kaplan-Meier確率が50-55%であり、再発しても再治療後の5年寛解率が、遅発LNの初回治療後のそれより高い、集計時の持続ネフローゼ+CRFの率は、初期発症LNに低く、遅発LNに高い、という結果は、3つの調査集団

で一致したので信頼性が高い。

したがって、免疫抑制治療の内容を上記2種のLNで区分し、遅発LNに対して治療を強化するのが妥当と思われる。SLEの外来管理中に、わずかな尿所見が初めて出現した場合、ほかのデータ異常がなければ経過観察、あれば腎生検、というのが一般的な対応と想像される。しかし、本結果からは、腎生検またはほかのデータ異常によらず、警戒すべきことが示唆される。

初期発症LN群の腎予後がよい理由について、SLE初発時のステロイド治療が遅発LN群より高用量だったことが、自施設集団から推定されたが、友の会集団では用量に有意な群間差がなかった(10大学集団は未解析)。

ステロイド中止基準：

初期発症LN群における、LN無再発率 \sim 50%、不可逆腎障害率6 \sim 8%という結果は、この群の寛解者が、ステロイドを安全に減量ないし中止できる候補であることを示唆している。逆に、LNのないSLEに不可逆腎障害を生じる確率は、50%以上(図1) x 27 \sim 51%(表2)から14 \sim 25%以上と算定され、LN遅発は20病年後も続くので、この群はステロイド中止可能な群とはいえない。

遅発LNから不可逆腎障害に至った比率：

10大学集団で11/41=27%、自施設集団で25/49=51%($p < 0.05$; 図4b)の差があった理由は、治療内容による可能性がある。自施設病歴においては、腎所見悪化時の治療介入が不十分な(IV型に対し、PSL20mg/dなどの)履歴をもつ症例が同定された(18年度報告書では、これらを除いたものを真のステロイド抵抗性LNと区分したが、区分には恣意性があり、またアンケート調査集団と比較しにくいので、本稿では区分していない)。図4bに示したように、LNに対する初回治療にIVCYが併用された例が、10大学集団で多かった(LN再発時に併用された例は、図に示していない)。

ほかの理由として、自施設集団は、死亡18人、透析15人を含む全例調査であり、明らかに重症SLEが集積しているので、その影響も考えられる。アンケ

ート群(外来通院者)に死亡例は入らず、透析例の収集は1例のみだった。

3集団における初期発症LN/遅発LNの集計比：

表1のように、自施設31/49(0.63)、友の会89/33(2.7)、10大学125/41(3.0)であった。重症例が集積する調査法で遅発LNの比率が増加したことは、遅発LNが予後不良群であることの裏付けと考えられる。

E. 結論

ループス腎炎に対する免疫抑制薬併用の必要性、経過中の治療強化の必要性、ステロイドを中止してよいSLE症例は、いずれも腎炎の発症時期に基づいて判別できる可能性があり、新規の診療指針になりうる。

G. 研究発表

1. 論文発表

国内

1. 高橋裕子、森口正人、住永佳久、長汐千秋、狩野俊和、鈴木暁岳、国松淳和、浅尾りん、山下裕之、伊藤健司、三森明夫：Arterial mediolysis の一例。日臨免会誌 30(3):193-197, 2007.

海外

1. Nagatani K, Itoh K, Nakajima K, Kuroki H, Katsuragawa Y, Mochizuki M, Aotsuka S, Mimori A: Rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes express BCMA and are stimulated by APRIL. Arthritis Rheum. 56:3554-3563, 2007.
2. Nakajima K, Itoh K, Nagatani K, Okawa M, Fujii T, Kuroki H, Katsuragawa Y, Aotsuka S, Mimori A: Expression of BAFF and BAFF-R in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 36:365-372, 2007.
3. Okawa-Takatsuji M, Nagatani K, Nakajima K, Itoh K, Kano T, Nagashio C, Takahashi Y, Aotsuka S, Mimori A: Recruitment of immature neutrophils in peripheral blood following leukocytapheresis therapy for rheumatoid arthritis. J Clin Apheresis. 22:323-329, 2007.
4. Soejima M, Sugiura T, Kawaguchi Y, Kawamoto M, Katsumata Y, Takagi K, Nakajima A, Mitamura T,

Mimori A, Hara M, and Kamatani N: Association of the diplotype configuration at the N-acetyltransferase 2 gene with adverse events with co-trioxazole in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 9: R23, 2007.

2. 学会発表

国内

1. 高橋裕子, 国松淳和, 浅尾りん, 山下裕之, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: 高安病に伴った難治性反復性多関節炎の1例. 第542回内科学会関東地方会 東京, 2月, 2007
2. 浅尾りん, 高橋裕子, 国松淳和, 山下裕之, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: TNF 遮断治療中の関節リウマチ患者における非定型抗酸菌症. 第51回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007年4月
3. 国松淳和, 伊藤健司, 浅尾りん, 高橋裕子, 山下裕之, 鈴木暁岳, 三森明夫: リウマチ性多発筋痛症と繊維筋痛症における脳血流低下所見. 第51回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007年4月
4. 国松淳和, 伊藤健司, 浅尾りん, 高橋裕子, 山下裕之, 鈴木暁岳, 三森明夫: 不明熱の疾患スペクトラムの再評価. 第51回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007年4月
5. 山下裕之, 浅尾りん, 国松淳和, 高橋裕子, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: 遺伝背景が推定された自己免疫性 TTP 合併シェーグレン症候群の1例. 第51回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007年4月
6. 山下裕之, 浅尾りん, 国松淳和, 高橋裕子, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: 抗 TNF 抗体治療中の関節リウマチ1例に生じた, ニューモシステイ肺炎の異例な病像. 第51回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007年4月
7. 鈴木暁岳, 山下裕之, 浅尾りん, 国松淳和, 高橋裕子, 伊藤健司, 三森明夫: 抗 CD20 抗体とシクロフォスファミドパルス療法 (IVCY) により治療に成功した SLE による反応性難治性血球貪食症候群の一例. 第51回日本リウマチ学会総会,

横浜, 2007年4月

8. 高橋裕子, 杉山温人, 狩野俊和, 鈴木暁岳, 国松淳和, 浅尾りん, 山下裕之, 吉田佳宏, 伊藤健司, 三村俊英, 三森明夫: 顕微鏡的多発動脈炎におけるシクロフォスファミドの適応 (第2報) 第51回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007年4月
9. 高橋裕子, 鈴木暁岳, 国松淳和, 山下裕之, 浅尾りん, 狩野俊和, 伊藤健司, 三森明夫: ループス腎炎の予後決定因子, 病歴データベースによる検討 第51回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007年4月
10. 柳井敦, 高橋裕子, 山下裕之, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: シクロフォスファミドパルス療法 (IVCY) により軽快した SLE による反応性難治性血球貪食症候群の一例 第18回日本リウマチ学会関東支部会, 横浜, 12月, 2007
11. 高橋裕子, 柳井敦, 山下裕之, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: 成人発症 Still 病による髄膜炎の一例 第18回日本リウマチ学会関東支部会, 横浜, 12月, 2007
12. 柳井敦, 高橋裕子, 山下裕之, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: 成人発症 Still 病に合併した眼瞼炎の一例 第551回内科学会関東地方会, 東京, 2月 2008年

海外

1. Takahashi Y, Suzuki A, Kunimatsu J, Yamashita H, Asao R, Kano T, Itoh K, Mimori A: Prognostic factors of lupus nephritis other than renal pathology. 75th American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, Boston, November, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表 1 SLE 発症年齢 LN 発症年齢 LN 観察年数

自施設・全病歴 LN: 85 例

I-LN (n = 34)	29 ± 15 才		20 ± 9 年
L-LN (n = 51)	25 ± 11 才	34 ± 12 才	13 ± 8 年

友の会・外来通院 LN: 125 例

I-LN (n = 91)	30 ± 12 才		18 ± 9 年
L-LN (n = 34)	27 ± 12 才	34 ± 14 才	12 ± 8 年

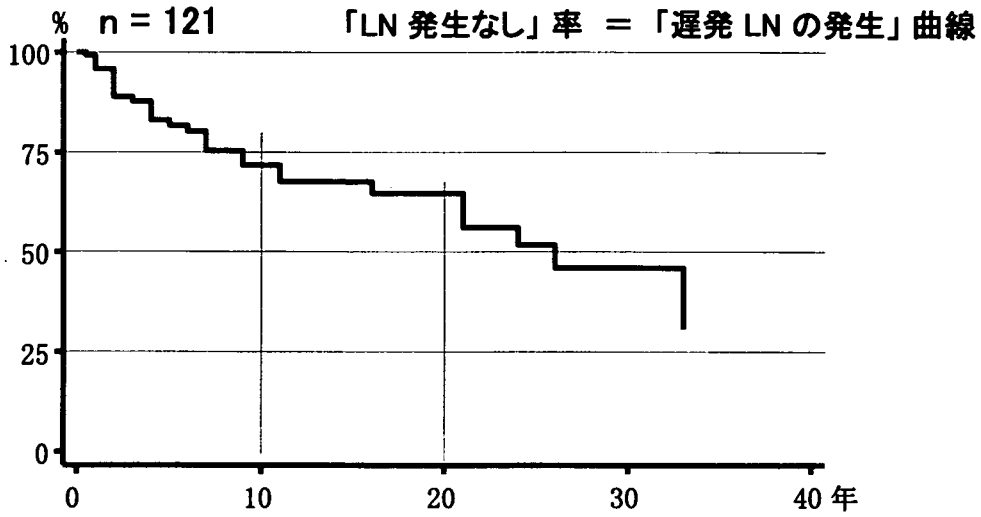
10 大学・外来通院 LN: 171 例

I-LN (n = 123)	28 ± 13 才		14 ± 8 年
L-LN (n = 41)	23 ± 10 才	31 ± 11 才	11 ± 6 年

表 2 最終観察時〜近接3年間一の腎病態

R (renal remission) 、 MPD (mild persistent disease ; 尿蛋白持続) N (持続ネフローゼ) 、 CRF (Cr>1mg/dl)								
	n	R (or SACQ)	MPD	Flare	N	CRF	HD	無治療で悪化 除外例
自施設								
I-LN	31	22 (71%)	7	0	0 +	0 +	2 (6%)	3
L-LN	49	14 (29%)	8	2	4 +	11 +	10 (51%)	2
友の会								
I-LN	89	65 (73%)	7	10	0 +	4 +	2 (7%)	3
L-LN	33	11 (33%)	5	3	6 +	4 +	4 (48%)	1
10 大学								
I-LN	125	93 (74%)	16	6	3 +	7 +	0 (8%)	7
L-LN	41	16 (39%)*	9	6	3 +	7 +	1 (27%)*	1

図1 自施設: SLE 発症時 LN 無し、の群における



「LN の無い SLE」の過半数に、LN が後発する

後発の半数は、10 年以後に生じ、20 年以後も発生が続く

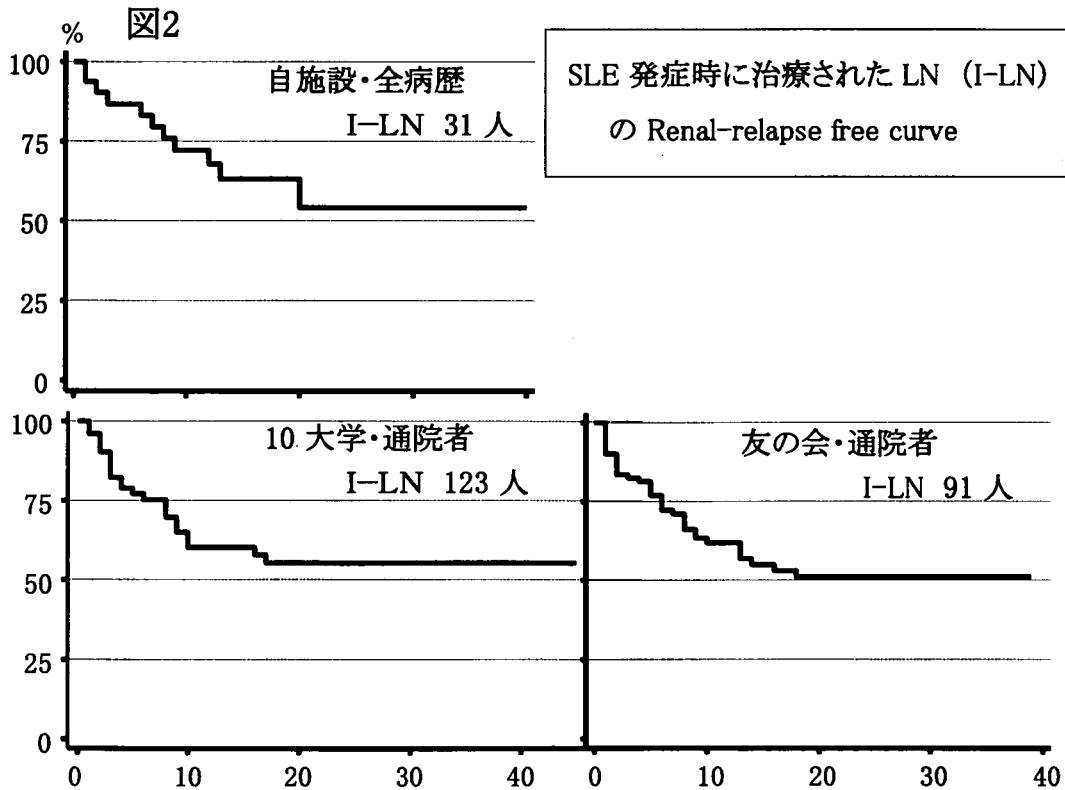


図4a 初期発症LN
remission (& SACQ)
10 大学・通院者

	MPD	N	CRF	HD
II	○		○	
III				
IV	◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎ ○○○○○○○○○○○○○○○○	◎◎◎◎◎◎◎◎	◎◎◎ △◎◎◎	(IV の15%)
V	○			
ND	◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎ ○○○○○○○○	○○○	◎△	
自施設病歴				
II				△
III				
IV	○○○○○○○○○○○○○○○○	○○		
V	○○○○○	○		
ND	○○○○○	○○○○		○

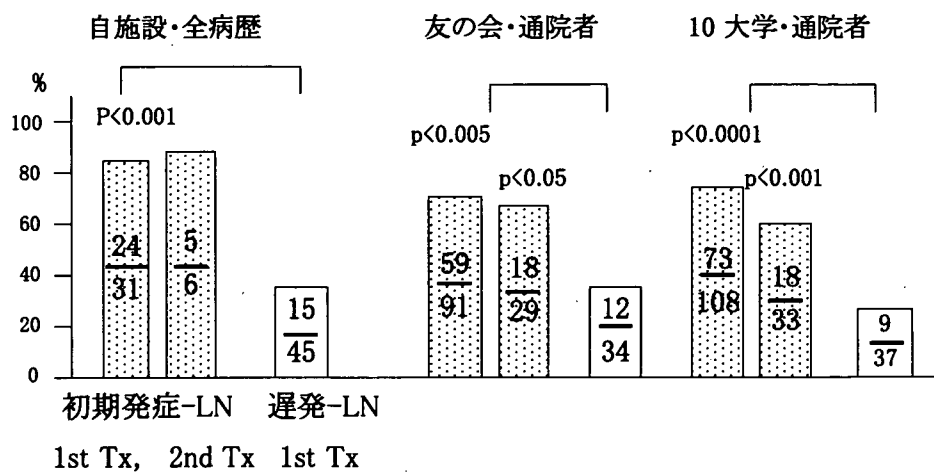
◎ LN初期治療にIVCYを併用した症例 △ TTP合併

図4b 遅発LN
remission (& SACQ)
10 大学・通院者

	MPD	N	CRF	HD
II	○			
III			○	
IV	◎◎◎	○○	◎◎◎	○
V	○	○○		
ND	◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎	◎◎◎◎	○ ◎◎◎	
11/41= 27%				
自施設病歴				
II	○○		△	○○
III	○			
IV	○○○○○○	○○○○	○ △○○○○○○	○○○○
V	○○○	○○	○○	○○
ND	○○	○○	○ ◎◎	○○
25/49= 51% (P<0.05)				

◎ LN初期治療にIVCYを併用した症例 △ TTP合併

図3 LN 治療反応性：治療介入 (Tx) 後の、5年寛解率



筋炎特異自己抗体の免疫遺伝学的特徴に関する研究

分担研究者 平形 道人 慶應義塾大学医学部内科 講師

研究要旨 多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM)患者血清には種々の細胞成分に対する自己抗体が検出され、それぞれ特徴的臨床像と密接に関連することが報告されている。本研究は代表的な筋炎特異自己抗体の免疫遺伝学的特徴を明らかにするため、抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) (Jo-1= 10; PL-7= 4; PL-12= 8; EJ= 10; OJ= 4; KS= 8) 抗体陽性 44 例、抗 SRP 抗体陽性 20 例の HLA クラス II 遺伝子を検討した。その結果、筋炎を高頻度に持つ抗 Jo-1 抗体/抗 PL-7 抗体は DR4、間質性肺炎を高頻度に持つ抗 PL-12 抗体/抗 KS 抗体は、DR2(DRB1*1501/1502)と関連していた。一方、治療抵抗性筋炎と関連する抗 SRP 抗体陽性例では DR8(DRB1*0802/08032)が高頻度であった。筋炎特異自己抗体の関連臨床像と HLA クラス II との密接な関連が示唆された。

A. 研究目的

多発性筋炎/皮膚筋炎(polymyositis/dermatomyositis; PM/DM)は骨格筋の炎症を主徴とする全身性炎症性疾患である。PM/DMの原因は未だ不明であるが、本疾患に特異的な自己抗体(myositis specific autoantibodies; MSA)が見出され、その診断、病型分類、臨床経過の予測など臨床的に有用である。多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM)患者血清には種々の細胞成分に対する自己抗体が検出され、それぞれ特徴的臨床像と密接に関連することが報告されている。本研究は代表的な筋炎特異自己抗体である、抗アミノアシル tRNA 合成酵素(ARS)抗体と抗 SRP 抗体と関連する臨床・免疫遺伝学的特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 対象：当院・共同研究施設で自己抗体を検索した膠原病患者 15,000 例中、抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) (Jo-1= 10; PL-7= 4; PL-12= 8; EJ= 10; OJ=4; KS= 8) 抗体陽性 44 例、抗 SRP 抗体陽性 20 例を対象とした。

2) 自己抗体はアイソトープ標識 HeLa 細胞抽出物を用いた免疫沈降法により検索した。3)HLA クラス II 遺伝子は患者末梢血白血球より抽出した genomic DNA を用い、PCR-RFLP 法などにより同定した。

C. 研究結果

1)抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体陽性 14 例中 10 例(71%) が DRB1*0405-DQA1*0303-DQB1*0401 ハプロタイプを持ち、健常人コントロール 22% に比べ、高頻度であった (odds ratio (OR)=9、P=0.001)。14 例中 13 例 (93%) が DR4 陽性であった。2)抗 PL-12 抗体陽性 8 例中 5 例(63%) が DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 ハプロタイプを持ち、健常人コントロール 9% に比べ、高頻度であった (OR=17.5、P=0.002)。抗 KS 抗体陽性 8 例中 7 例(88%)例が DR 2 (DRB1*1501/1502)を持ち、健常人コントロール 33% に比べ、高頻度であった (OR=15.4、P=0.009)。4)抗 SRP 抗体陽性 20 例中 9 例 (45%) が DR 8 (DRB1*0802/08032)を持ち、健常人コントロール 20% に比べ、高頻度であった (OR=3.4、P=0.03)。

D. 考察

PM/DM と HLA との関連はこれまで一定の成績が得られていない。その要因として、疾患が臨床的に必ずしも均質でなく、個々の症例の臨床像がきわめて多彩なことが考えられる。筋炎特異自己抗体を用いることにより、より均質なサブセットを得ることができ、HLA との相関がより明確となることが推測される。米国人では、抗 Jo-1 抗体と DR3(DR*0301)、抗 SRP 抗体と DR5 との関連が報告されているが、日本人では抗 Jo-1 抗体と DR4、抗 SRP 抗体と DR8 と関連し、人種差による相違と考えられた。また、抗 ARS 抗体の中でも、間質性肺炎と関連する抗 PL-12/抗 KS 抗体は DR2 (DRB1* 1501/1502) と密接に関連し、特異臨床症状の発症に免疫遺伝学的背景の関与が示唆された。

E. 結論

筋炎を高頻度に持つ抗 Jo-1 抗体/抗 PL-7 抗体と間質性肺炎を高頻度に持つ抗 PL-12 抗体/抗 KS 抗体は、異なる免疫遺伝学的背景と関連していた。一方、治療抵抗性筋炎と関連する抗 SRP 抗体陽性例では DR8(DRB1 *0802 /08032) が高頻度であった。筋炎特異自己抗体の関連臨床像と HLA クラス II との密接な関連が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hirakata M, Suwa A, Takada T, Sato S, Nagai S, Genth E, Song YW, Mimori T, Targoff IN. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum.* 56:1295-1303, 2007.
2. Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatology.* 46:842-845, 2007.
3. Sato S, Takada T, Katsuki Y, Kimura N, Kaneko Y, Suwa A, Hirakata M, Kuwana M. Longterm effect

of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 7-year followup. *J. Rheumatol.* 2007

4. 白井悠一郎, 小泉加奈子, 小川理絵, 鈴木貴博, 小井戸則彦, 大曾根康夫, 秋月哲史, 高田哲也, 平形道人, 石原傳幸: 抗 signal recognition particle (SRP)抗体が検出されたステロイド療法抵抗性多発性筋炎の一例. *日本内科学会雑誌* 96:2522-2524, 2007.
5. 平形道人: Journal Club (a novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis./ cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease.) *分子リウマチ*, 4:94, 2007.
6. 平形道人, 金子祐子: 診断ピットフォール-症例から学ぶ-IV 膠原病/筋痛. *内科*, 99:1293-1300, 2007.
7. 平形道人: 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体と発症機序. *分子リウマチ*, 4:69-76, 2007.
8. 平形道人: 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体とその臨床的意義. *リウマチ科* 38:478-485, 2007.
9. 金子祐子, 平形道人: 多発性筋炎に対するタクロリムスの効果. *リウマチ科* 38:556-560, 2007.
10. 平形道人: 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体とその臨床免疫学的意義. *日本臨床免疫学会雑誌* 30:444-454, 2007.

2. 学会発表

1. Hirakata M, Suwa A, Takada T, Kaneko Y, Sato S, Kuwana: Clinical Features of Japanese Patients with Anti-Asparaginyl tRNA synthetase autoantibodies. The Immunogenetic Backgrounds. 71st annual meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
2. Takada T, Hirakata M, Katsuki Y, Yaneko Y, Kaneko Y, Sato S, Kuwana M, Suwa A, Ishihara T: Myositis-Specific Autoantibodies Are Associated with Specific Histopathological Characteristics on Muscle Biopsies. 71st annual meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
3. Suwa A, Hirakata M, Hasegawa N, Kaneko Y, Sato S,

- Saito E, Wakabayashi T, Suzuki Y: Whole blood Interferon-gamma assay is useful to assess the risk of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. 71st Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
4. Suwa A, Hirakata M, Sato T, Kaneko Y, Sato S, Kuwana M, Saito E, Wakabayashi T, Suzuki Y: N-Terminal Pro-Brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of pulmonary artery hypertension in connective tissue disease. 71st Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
5. 平形道人, 高田哲也, 香月有美子, 金子祐子, 木村納子, 古屋善章, 花岡洋成, 佐藤慎二, 桑名正隆: 筋炎特異自己抗体の臨床および免疫遺伝学的特徴に関する研究. 第51回 日本リウマチ学会総会, 2007年4月, 横浜
6. 金子祐子, 平形道人, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 香月有美子, 木村納子, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 桑名正隆: 多発性筋炎に対するタクロリムスの効果. 第51回 日本リウマチ学会総会, 2007年4月, 横浜
7. 佐藤慎二, 平形道人, 金子祐子, 諏訪 昭, 桑名正隆: 筋炎特異および関連自己抗体を用いた皮膚筋炎の病型分類の検討. 第51回 日本リウマチ学会総会, 2007年4月, 横浜
8. 花岡洋成, 木村納子, 古屋善章, 香月有美子, 高田哲也, 金子祐子, 佐藤慎二, 平形道人, 桑名正隆: 関節リウマチにおけるインフリキシマブ無効・効果減弱例に対する治療法の検討. 第51回 日本リウマチ学会総会, 2007年4月, 横浜
9. 香月有美子, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 木村納子, 金子祐子, 佐藤慎二, 平形道人, 桑名正隆: 関節リウマチに対するタクロリムスの効果を規定する因子の検索. 第51回 日本リウマチ学会総会, 2007年4月, 横浜
10. 諏訪 昭, 平形道人, 金子祐子, 佐藤慎二, 桑名正隆, 斎藤栄子, 若林孝幸, 鈴木康夫: 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症(CPH)における Na 利尿性ペプチドの意義に関する研究. 第51回 日本リウマチ学会総会, 2007年4月, 横浜
11. 谷口義典, 公文義雄, 高田浩史, 香川 亨, 井上真理, 有井 薫, 橋本浩三, 金子祐子, 平形道人: 当科で経験した嚥下障害を合併した多発筋炎皮膚筋炎の3例の臨床的特徴. 第51回 日本リウマチ学会総会, 2007年4月, 横浜
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの有用性の検討

分担研究者 高田 和生 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 講師

研究要旨 皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ副腎皮質ステロイド薬の有効性は極めて低く、臨床の現場では免疫抑制薬が限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされないまま適応外で治療開始時より併用されているのが現状である。本疾患の病態には肺胞・間質に多数浸潤している T リンパ球の強い関与が示唆されており、T リンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスが新規治療薬候補として注目されている。しかし不採算性などのため製薬会社主導開発の可能性はなく、我々は研究者主導でその開発を進めており、この度効能追加申請のためのデータ取得を目的とした GCP 準拠第 II/III 相多施設共同治験を計画した。本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例を対象とし、生存率を主要評価項目としたタクロリムス（基準開始用量として 0.075mg/kg/日、血中濃度 5~10ng/mL の範囲で投与量調節可）および糖質コルチコイド（プレドニゾン 1mg/kg/日で開始後漸減）併用の単群によるオープンラベル臨床試験（目標解析対象例 20 例、評価観察期間 52 週）（パート A）、および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータ抽出（パート B）よりなる第 II/III 相治験を計画し、医薬品医療機器総合機構との対面助言における議論にもとづき計画を進め、全 11 参加医療機関における IRB 承認の上 2007 年 6 月に治験届提出、2007 年 7 月より被験者登録を開始した。2008 年 2 月 15 日現在 6 例登録（うち 2 例脱落）となっている。希少疾患であること、および疾患の性質から、治験計画において治験の科学性および倫理性を維持するために様々な配慮が必要であった。医師主導治験の計画・実施にはまだ様々な障害が存在するが、日本医師会治験促進センターによる協力とともに、本研究班の分担研究者および所属医療機関の積極的な参加を得て、予定研究期間内に治験届提出・被験者登録開始された。予後不良で現在限られたエビデンスのもと免疫抑制薬が適切な用法用量設定も行われていないまま適応外使用されている本疾患において、注目されている新規治療法候補の有用性とそれを裏付ける質の高いエビデンスの提供が期待されている本治験の完遂が待たれる。

A. 研究目的

多発性筋炎・皮膚筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ糖質コルチコイドの有効性は極めて低く、短期死亡率が極めて高く予後不良である。一方、糖質コルチコイドによる初期治療開始後早期に免疫抑制薬を併用した場合には短期死亡率が改善されることが示唆されており、臨床の現場ではシクロスポリンやシクロホスファミドなどの免疫抑制薬が、限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされない

まま適応外で糖質コルチコイド開始時より併用されているのが現状である。本疾患の病態には、肺胞・間質に多数浸潤している活性化 T リンパ球の強い関与が示唆されており、T リンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスの本疾患における有効性を示唆する報告が蓄積されてきており、新規治療薬候補として期待されている。しかし不採算性などのため製薬会社主導開発の可能性はなく、従って我々は多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの有効性及び安全

性を検討することを目的とし、研究者主導でその開発を進めている。

B. 研究方法

効能追加申請のためのデータ取得を目的としたGCP準拠の多施設共同臨床試験を行うべく、日本医師会治験促進センター（治験推進研究事業採択課題）のサポートを受けながら計画を進めた。

治験の概要：

本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例を対象とし、生存率を主要評価項目としたタクロリムス（基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5~10ng/mLの範囲で投与量調節可）および糖質コルチコイド（プレドニゾン1mg/kg/日で開始後漸減）併用の単群によるオープンラベル臨床試験（目標解析対象例20例、評価観察期間52週）（パートA）、および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなるHistorical control群のデータ抽出（パートB）し、両パートのデータを比較することにより、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討するとういものである。

(1) 治験審査委員会審査

2007年3月より、各実施医療機関における治験審査委員会にての審査が行われ、全実施医療機関における治験審査委員会の承認を得た。

(2) 治験届提出

2007年6月、治験計画届書を医薬品医療機器総合機構に提出した。

(3) 被験者登録開始

2007年7月より、被験者登録を開始した。

（倫理面への配慮）

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」（平成18年3月31日公布、厚生労働省令第72号、「GCP省令」）に準拠し、治験に参加することによって生じる被験者への不利益を最小限にとどめ、被験者の得る利益を最大限にするよう治験計画において配慮し、また被験者には倫理審査委員会の承認を得た同意文書及びその他の説明文書を使用して十分説明した後、自由意志による試験参加の同意を本人から文書で得る

こととした。

C. 研究結果

2007年7月より被験者登録を開始した。2008年2月15日までで計6例登録された（皮膚筋炎3例、clinically-amyopathic dermatomyositis2例、多発性筋炎1例）。本治験においては症例登録期間18ヶ月において計20例の登録を計画しており、7ヶ月半経過した2月15日現在では予定8.3例に対して実績6例と集積率で予定を下回っている。全実施医療機関治験責任医師に対して2007年末に行った調査によると、症例登録開始後全11施設にて計17例の筋炎合併間質性肺炎症例が入院しており、そのうち12例で登録に至らなかった。その理由については、除外基準抵触がほとんどであった。

6例のうち2例が治験薬投与開始後脱落した。1例は治験薬投与開始5日目に呼吸症状・動脈血酸素分圧・胸部CT所見にて増悪を認め、原病の増悪の可能性とともに治験薬との関与も否定できないため治験責任医師により治験薬投与中止・治験中止の判断が下された。なお本件は重篤な有害事象として扱われ、その厚生労働大臣への報告対象に該当するかいなかにつき全治験責任医師と協議を行ったが、既知の事象でありまた重篤と判断した理由が「死亡」または「死亡につながるおそれのある症例」ではなかったことなどから報告対象には該当しないと判断された。またもう1例は治験薬投与開始28日後の胸部CT所見にて増悪を認め、治験薬投与開始28日後以降は併用禁止である糖質コルチコイドパルス療法が必要であると治験責任医師が判断し、よって治験中止とされた。

D. 考察

予定症例集積率を下回っており、その原因としては除外基準抵触が最も多かった。前治療や治験薬による副作用の観点からの基準への抵触が多かったが、これらについては本治験の科学的・倫理的妥当性に影響するものであることから止むを得ないと考察された。

既に2例において経験されたが、本治験参加中

に肺病態が増悪する患者においては、(1) 原病の増悪、(2) 感染症、(3) 治験薬を含む薬剤に起因する肺病態の出現など複数の原因が考えられ、各症例ごとに検討されなければならない。そして(3)の可能性が否定できない症例では厚生労働大臣への報告対象となる場合がある。

2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

E. 結論

不採算性などのため製薬会社主導開発の可能性のない希少疾患における新規治療法候補の臨床開発を研究者主導で進め、GCP 準拠多施設共同治験を計画・実施している。希少疾患であること、および疾患の性質から、治験実施計画において、治験の科学性および倫理性を維持するために様々な配慮が必要であった。また、希少疾患における医師主導治験は本研究班のような組織の協力なくしては実現不可能であることも強く認識された。

予後不良で現在限られたエビデンスのもと免疫抑制薬が適切な用法用量設定も行われていないまま適応外使用されている本疾患において、注目されている新規治療法候補の有用性とそれを裏付ける質の高いエビデンスの提供が期待されている本治験の完遂が待たれる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Takada K, J Kishi, N Miyasaka, "Step-up versus primary intensive approach to the treatment of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis/polymyositis: a retrospective study". Mod Rheumatol. 17: 123-30, 2007.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

全身性エリテマトーデスモデルマウスにおけるFcレセプターと単球サブセットに関する研究

分担研究者 天野 浩文 順天堂大学医学部膠原病・リウマチ内科 准教授

研究要旨 【目的】BXSBマウスは、SLE類似の腎症発症に伴い末梢血で単球増加と単球分画の変化が生じる。我々は、刺激性Fcレセプターを欠くBXSB γ 鎖欠損マウス（BXSB $\gamma^{-/-}$ ）での末梢血単球について解析した。【方法】1)末梢血のGr-1+とGr-1-単球分画についてフローサイトメトリーで解析した。2)Gr-1+単球分画細胞を分離しGM-CSF存在下で培養した。3)OVA特異的T細胞の増殖反応について解析した。【結果】BXSB $\gamma^{-/-}$ マウスでは、1)明らかな単球増加抑制を認め、Gr-1-分画で顕著であった。2)Gr-1+からGr-1-単球分画へ、更に樹状細胞(DC)への分化が抑制された。3)OVA特異的T細胞の増殖反応が抑制された。【結論】BXSB $\gamma^{-/-}$ マウスでは、末梢血のGr-1-分画の増加が抑制され、更にDCへの分化とT細胞の増殖反応を抑制することで、SLEの病態を制御していると考えられた。

A. 研究目的

BXSBマウスは、全身性エリテマトーデス(SLE)類似の自己免疫疾患の発症に伴い末梢血において単球増加と単球サブセットの変化が生じる。Linらは、刺激性(Fc γ RIとFc γ RIII)と抑制性のIgG Fcレセプター(Fc γ RIIB)がBXSBマウスにおける自己免疫疾患の発症とその抑制に重要であることを報告している(J. Immunol. 2006)。今回我々は、刺激性IgG Fcレセプターを欠くBXSB γ 鎖欠損マウス(BXSB $\gamma^{-/-}$)と抑制性IgG FcレセプターがC57BL/6由来であるBXSBマウス(BXSB. IIB^{B6/B6})における末梢血での単球増加と単球サブセットの変化について解析し、BXSBマウスの樹状細胞(DC)への分化におけるFcレセプターの関与について調べた。

B. 研究方法

- 1) BXSB、BXSB $\gamma^{-/-}$ 、BXSB. IIB^{B6/B6}の各マウスにおける月齢毎の末梢血中の単球と単球サブセットについてCD11b、CD11c、Gr-1の各モノクローナル抗体を用いてフローサイトメトリーで解析した。
- 2) BXSBマウス、BXSB $\gamma^{-/-}$ マウス末梢血単核球から磁気細胞分離システムを用いてCD11b⁺細胞を分離後、Gr-1⁺とGr-1⁻の単球分画細胞に分けGM-CSF

の存在下でCD11b⁻の細胞と共培養した。

- 3) BXSBマウス、BXSB $\gamma^{-/-}$ マウスの末梢血からCD11b⁺細胞を分離し、GM-CSF存在下で10日間培養。培養液にOVAを添加後、OVA特異的T細胞受容体を有するOT-IIマウスのT細胞を分離し混合培養した。OT-IIマウスT細胞の増殖をBrdUで染色し解析した。

(倫理面への配慮)

今回の研究で用いたマウスは順天堂大学疾患モデル研究センターで飼育し、「順天堂大学医学部動物実験に関する指針」もとづき、動物福祉の観点から実験を行っており、実験動物委員会にて審査、承認を受けている。

C. 研究結果

- 1) BXSBマウスでは、Gr-1⁻の単球サブセットが6ヶ月齢から著明に増加するのに対し、BXSB $\gamma^{-/-}$ マウス、BXSB. IIB^{B6/B6}マウスではこの単球サブセットの増加は有意に抑制されていた。
- 2) BXSB $\gamma^{-/-}$ マウスでは、Gr-1⁺からGr-1⁻単球サブセットへ、更にDCへの分化がBXSBマウスと比較明らかに抑制されていた。

3) BXS_BマウスのCD11b⁺細胞は、GM-CSF存在下で培養後、OVA添加によりOVA特異的T細胞の増殖を促したのに対し、BXS_B. $\gamma^{-/-}$ マウスでは抑制されていた。

D. 考察

SLEのモデルマウスの一つであるBXS_Bマウスにおいて、その病態を抑制する2系統の変異マウスであるBXS_B. $\gamma^{-/-}$ マウス、BXS_B. IIB^{B6/B6}マウスで末梢血の単球増加、特にCD11b⁺Gr-1⁺のサブセットの増加が有意に抑制されており、更にBXS_B. $\gamma^{-/-}$ マウスで単球サブセットとDCへの分化成熟が抑制されたことより、BXS_Bマウスの病態におけるFcレセプターの重要性が示唆された。

E. 結論

SLEのモデルマウスである、BXS_Bマウスにおける単球サブセットの変化とFcレセプターの関与が示された。今後更に解析を進めることで、将来的にヒトのSLE治療に応用されることが期待される。

F. 健康危機情報

今回の実験では、ウイルス、放射性物質等を用いず、健康面での危機は極めて少ないと思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Amano H, Furuhashi N, Tamura N, Tokano Y, Takasaki Y. Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis with Jaccoud's Arthropathy and Valvular Heart Disease (case report and review of the literature) Lupus. 2008 in press
- ・ Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Takasaki Y. Role of pathogenic auto-antibody production by Toll-like receptor 9 of B cells in active systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 47:145-9, 2008.
- ・ Watanabe T, Suzuki J, Mitsuo A, Nakano S, Tamayama Y, Katagiri A, Amano H, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Striking alteration of some populations of T/B cells in systemic lupus

erythematosus: relationship to expression of CD62L or some chemokine receptors. Lupus. 17:26-33, 2008.

- ・ Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Mitsuo A, Nakiri Y, Katagiri A, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y. Down-regulation of CD72 and increased surface IgG on B cells in patients with lupus nephritis. Autoimmunity. Feb;40:9-15, 2007.
- ・ Morimoto S, Nakano S, Watanabe T, Tamayama Y, Mitsuo A, Nakiri Y, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Kobata T, Takasaki Y. Expression of B-cell activating factor of the tumour necrosis factor family (BAFF) in T cells in active systemic lupus erythematosus: the role of BAFF in T cell-dependent B cell pathogenic autoantibody production Rheumatology. 46:1083-6, 2007.
- ・ Nakiri Y, Minowa K, Suzuki J, Mitsuo A, Amano H, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Expression of CD22 on peripheral B cells in patients with rheumatoid arthritis: relation to CD5-positive B cells. Clin Rheumatol. 26:1721-3, 2007.

2. 学会発表

- ・ BXS_Bマウスの単球由来の樹状細胞は抗原特異的T細胞の増殖を誘導する
日本リウマチ学会総会(第51回)
- ・ BXS_Bマウスの末梢血単球増加におけるFc γ レセプターの役割
日本臨床免疫学会総会(第35回)
- ・ IgG Fc Receptor Contribution to the Development of Monocytosis in Lupus Prone BXS_B Mice
日本免疫学会総会(第36回)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

NKT細胞の活性化とSLE病態との関連に関する研究

分担研究者 広瀬 幸子 順天堂大学医学部分子病態病理学 准教授

研究要旨 全身性エリテマトーデス(SLE)におけるNKT細胞の役割については不明の点が多い。本研究では、SLEモデルマウス系であるNew Zealand (NZ)マウス系を用いて、SLE病態とNKT細胞機能との関連について遺伝的に解析を行った。その結果、NKT細胞の活性化によるサイトカイン産生能の亢進が、ループス腎炎や血中自己抗体産生能に遺伝的に相関していること、NKT細胞の活性化によるサイトカイン産生能は、第11染色体テロメア領域の遺伝子により規定されている可能性が示された。従って、SLE治療を考える上で、NKT細胞の活性化をきたす可能性のある薬剤投与は望ましくないと考えられる。

A. 研究目的

NKT細胞は臓器特異的な自己免疫疾患の発症を抑制することが知られている。しかしながら、自己抗体産生を病因とするSLEにおけるNKT細胞の役割については不明な点が多く、抑制機能の報告に加え、促進効果を持つとする、相反する報告がなされている。本研究では、SLEモデルマウスを用いて、NKT細胞の病態発症における役割を遺伝学的観点から解析することを目的とした。

B. 研究方法

1. 脾臓細胞あるいは肝臓の単核球細胞を、 α -galactosylceramide (α GC)の存在下、非存在下で2日間培養し、上清中のIL-4およびIFN γ の値をELISAにて測定した。
2. NKT細胞の同定は、 α GC-CD1d-dimerにmouse IgGを結合させた試薬をリンパ球に反応させ、FITC結合抗mouse IgG抗体で染色して、flow cytometryで行った。必要に応じて、CD3, B220, CD11c, CD11b, CD1dに対する単クローン抗体で多重染色し、flow cytometry解析を行った。
3. 蛋白尿の程度、血中IgG抗DNA抗体のレベルを、8ヵ月齢の262匹の(NZB x NZW) F1 x NZB 退交配マウスを用いて解析した。
4. In vitroでの α GC刺激によるIL-4産生レベルを規定する遺伝子解析は、2ヵ月齢の205匹の(NZB x NZW) F1 x NZW 退交配マウスを用い

て、マイクロサテライト多型を利用したゲノムワイドなQTL解析によった。

(倫理面への配慮)

マウスの実験は、本研究施設の定める動物実験指針に基づいて行った。

C. 研究結果

1. NZB, NZW, (NZB x NZW) F1 (B/W F1)マウスの脾臓細胞および肝臓の単核球細胞を種々の濃度の α GCの存在下で2日間培養し、培養上清中のIL-4およびIFN γ の産生量を比較した。その結果、NZWではいずれのサイトカイン産生能も高かったが、NZBではその産生能が極めて低かった。B/W F1では中間の値を示した(図1)。

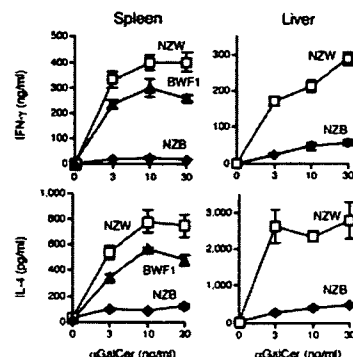


図1 NZB, NZW, B/W F1 2ヵ月齢マウスの α GC刺激脾臓細胞および肝臓の単核球細胞によるin vitroでのIFN γ およびIL4産生能の比較。

2. NZB および NZW でのサイトカイン産生能の差が、NKT 細胞の数、 α GC との結合能の差、抗原提示細胞上の CD1d 発現量の差による、NKT 細胞への α GC の提示能の差、などに起因するかを調べる為に、まず、脾細胞および肝臓の単核球細胞を抗 CD3 抗体と α GC-CD1d-dimer で染色して flow cytometry 解析を行った。その結果、NZB、NZW、B/W F1 マウスの中に、NKT 細胞の比率に有意な差はなく、また、 α GC-CD1d-dimer 結合能にも差を認めなかった (図 2)。

さらに、CD3⁺T 細胞、CD11c⁺樹状細胞、B220⁺B 細胞、CD11b⁺マクロファージの各細胞群における CD1d 分子の発現量に差は見られなかった (図 3)。従って、NZB の NKT 細胞によるサイトカイン産生能の低下は、NKT 細胞の内在的な異常によるものであり、その異常は遺伝的に規定されていると考えられた。

3. そこで、2 カ月齢の 205 匹の (NZB x NZW) F1 x NZW 退交配マウスを用いて、 α GC 刺激脾細胞による *in vitro* での IL-4 産生量についての

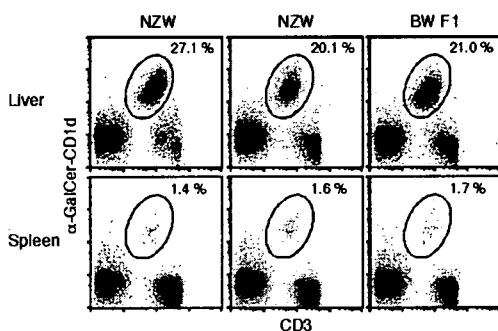


図 2 NZB、NZW、B/W F1 マウスの脾細胞および肝臓の単核球細胞の α GC-CD1d dimer および抗 CD3 抗体による flow cytometry 解析。NKT 細胞を囲み、全有核細胞数に占める NKT 細胞の割合を示した。

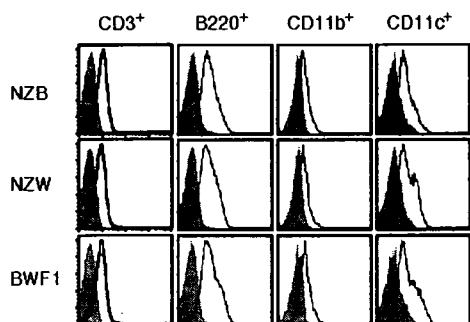
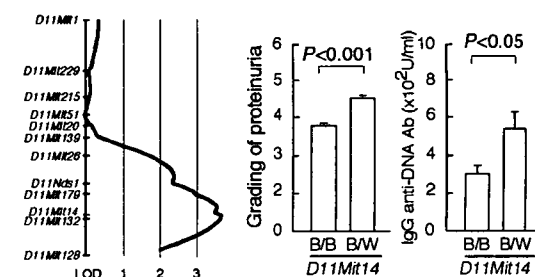


図 3 NZB、NZW、B/W F1 マウスの脾臓細胞中の CD3⁺T 細胞、B220⁺B 細胞、CD11b⁺マクロファージ、CD11c⁺樹状細胞上の CD1d 分子の発現レベルの比較。

マイクロサテライト多型を利用したゲノムワイドな QTL 解析を行った。その結果、図 4 左に示すように、第 11 染色体テロメアの *D11Mit14* のマーカーに近接して、NZB と NZW の差を規定する遺伝子が存在する可能性を得た。この遺伝子が、SLE 病態と相関するか否かを調べるために、262 匹の (NZB x NZW) F1 x NZB 退交配マウスを、*D11Mit14* のマーカーが NZW 由来の遺伝型を持つ B/W 型か、これを持たない B/B 型かに分類して、8 カ月齢の尿タンパク量、および血中 IgG 抗 DNA 抗体価を比較した。その結果、図 4 右に示すように、B/W 型マウスで、B/B 型マウスに比較して有意に高度の蛋白尿の出現と自己抗体産生を示すことが



明らかとなった。

図 2 左：205 匹の 2 カ月齢 B/W F1 x NZW 退交配マウスの α GC 刺激脾細胞による *in vitro* の IL-4 産生量に関する第 11 染色体の QTL 解析結果。右：262 匹の B/W F1 x NZB 退交配マウスの 8 カ月齢における蛋白尿の程度と血中 IgG 抗 DNA 抗体価を、*D11Mit14* マーカーの遺伝子型を NZB/NZB (B/B)型および NZB/NZW (B/W)型のマウス群に分けて、比較した結果。

D. 考察

第 11 染色体テロメアの遺伝子は、NKT 細胞のサイトカイン産生を規定しており、この遺伝子が高サイトカイン産生型であることと SLE 病態の増悪が相関している。この相関のメカニズムならびに原因遺伝子の解明が、今後に残された重要な研究テーマである。

E. 結論

NKT 細胞の活性化は、SLE 病態を増悪させると考えられる。SLE 患者で NKT 細胞数や機能の低下が観察される事実から、NKT 細胞は SLE 病態を抑制する細胞群であるとした従来の報告は、慎重に見直される必要が有る。

F. 健康危機情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Tsukamoto H, Ohtsuji M, Shiroiwa W, Lin Q, Nakamura K, Tsurui H, Jiang Y, Sudo K, Nishimura H, Shirai T, and Hirose S. Aberrant genetic control of invariant TCR-bearing NKT cell function in New Zealand mouse strains: possible involvement in SLE pathogenesis. *J. Immunol.* 2008, in press.

・ Nakamura K, Hirai H, Torashima T, Miyazaki T, Tsurui H, Xiu Y, Ohtsuji M, Qing Shun Lin Q, Tsukamoto K, Nishimura H, Ono M, Watanabe M and Hirose S. CD3 and IgG Fc receptor regulate cerebellar functions. *Mol. Cell. Biol.* 27:5128-5134, 2007.

2. 学会発表

・ 阿部康治、大辻希樹、須藤カツ子、広瀬幸子 (BXSb x NZB) F1 雄マウスに誘発される硬直性関節症 第54回日本実験動物学会総会 講演要旨集 124頁 2007/5/23-25 東京

・ Hirose S, Tsukamoto K, Ohtsuj M, Lin Q, Tsurui H, Nishimura H, Shirai T. Association of NKT cell function with systemic lupus erythematosus. 第37回日本免疫学会・学術集会記録 143頁 2007/11/20-22 東京

・ Lin Q, Ohtsuji M, Amano H, Amano E, Tsurui H, Nishimura H, Shirai T, Hirose S. Protection from autoimmune disease by restoration of impaired FcγRIIB expression. 第37回日本免疫学会・学術集会記録 142 2007/11/20-22 東京

・ Ohtsuji M, Lin Q, Tsurui H, Kadowaki N, Nishimura H, Shirai T, Hirose S. Genetic control of neutrophil count and its possible contribution to lupus nephritis. 第37回日本免疫学会・学術集会記 143 2007/11/20-22 東京

・ Tsurui H, Hirose S. Phagocytotic behavior of macrophages and dendritic cells in peripheral organs based on the autofluorescence specific for phagocytosis. 第37回日本免疫学会・学術集会記録 113頁 2007/11/20-22 東京

・ 軸丸由梨、藤井琢磨、池田賢一、大木麻紀子、吉澤侑也、小寺洋、広瀬幸子、白井俊一、西村裕之。末梢性の免疫寛容誘導における抑制性 Fc 受容体 FcγRIIB の役割。第37回日本免疫学会・学術集会記録 113頁 2007/11/20-22 東京

・ Kitabayashi M, Igarashi H, Toda T, Ohtsuji M, Tsurui H, Hirose S, Sakaguchi N. Role of G5PR in the development of autoimmune disease. 第37回日本免疫学会・学術集会記録 142 2007/11/20-22 東京

・ 天野浩文、天野恵理、安藤誠一郎、仲野総一郎、森本真司、戸叶嘉明、林青順、西村裕之、広瀬幸子、高崎芳成。BXSb マウスの末梢血単核球増加における IgG Fc レセプターの役割。第37回日本免疫学会・学術集会記録 144頁 2007/11/20-22 東京

H. 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

複合遺伝性疾患としての自己免疫疾患とその基礎となる自己免疫現象の 遺伝因子解析の理論研究とその実践的活用

分担研究者 山田 亮

東京大学 医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター ゲノム機能解析分野 准教授

研究要旨 自己免疫疾患の代表である全身性エリテマトーデスの発病リスク遺伝子多型をゲノムワイドに探索するために克服すべき課題である、マルチプルテスト補正につき、世界最先端のスタディ規模での使いやすい統計解析ツールの開発上の克服課題を明らかにするとともに、実用的ツールの開発を行った。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデスを標的に、ゲノムワイド関連解析を行うための解析手法・ツールを開発する。

B. 研究方法

シミュレーションデータを用いて、大規模データ処理フロー上の問題点を明らかにし、解決手法の効果を判定する。

（倫理面への配慮）

遺伝子多型データを解析するツールとして情報セキュリティを満足するため、隔離された機器で独立して動作するツールを開発する。

3. 研究結果及び考察

マーカー数100万以上、サンプル数2万以上のSNPジェノタイプデータにつき、個別SNP関連検定に関する考察結果を発表し、それを実装したjavaツールを完成した。

C. 研究結果

一昨年度・昨年度においては、SLEを含む複合遺伝性疾患のゲノムワイドSNP連鎖不平衡マッピング解析を実施するための、標準的解析環境の構築と、そのための実験データ管理環境の整備を行った。また、解析統計手法を小-中規模に運用する環境を構築した。

今年度は、ここ数年間に、さらに大規模化をしているゲノムワイドSNP連鎖不平衡マッピングデータのハンドリングに耐えうる解析体制への移行

を行うとともに、スタディの大規模化に伴って、深刻化しているマルチプルテスト補正のための手法の検討と実用的ツールの開発を進めた。同開発にあたっては、SLEを標的疾患とし、疾患側形質因子(多様な臨床情報)とゲノムワイドSNPジェノタイプデータ(単純なデータ構造であるが、大量かつ相互に非独立な因子情報)を用いた疾患関連遺伝子解析手法構築上の課題を補足しその構築を目指した。

大きく分けて、疾患側形質因子は、疾患亜分類、臨床マーカーに分けられ、その内訳は非常に多様である。SNPジェノタイプは個々のマーカーに関する限り、非常に単純なデータ(3カテゴリ)であるが、マーカー間には、連鎖不平衡・集団構造化に伴う相互非独立性が存在し、また、遺伝子-遺伝子相互作用、遺伝子-環境相互作用を視野に入れるとさらに複雑なマーカー間相互作用の検討が必要である。さらに、マーカー数が10万超であるなど、計算機によるデータハンドリングにあたって、量的に解決する課題もある。

本研究では、主にこの3点につき、バランスをとって検討し、実用的な解析手法の構築を志向する。

本分担研究開始時と比較し、疾患遺伝子解析の規模は予想を超える速度で大規模化したが、その大規模化に対応する解析ツールの実装に成功した。

D. 考察

解析手法としての新規性を有し、解析ツールとして利便性のあるツールを開発できた。

E. 結論

全身性エリテマトーデス関連遺伝子解析はその成果が強く期待されているが、それを遂行するための、統計解析ツールの開発に成功した。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Yamamoto, K. & Yamada, R. Lessons from a Genomewide Association Study of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 357: 1250-1251, 2007.

・ Yamada, R. & Yamamoto, K. Mechanisms of disease: genetics of rheumatoid arthritis--ethnic differences in disease-associated genes. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3: 644-50, 2007.

・ Suzuki, A., Yamada, R. & Yamamoto, K. Citrullination by peptidylarginine deiminase in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1108: 323-39, 2007.

・ Yamada R, Matsuda F. A novel method to express SNP-based genetic heterogeneity, Ψ , and its use to measure linkage disequilibrium for multiple SNPs, D_g , and to estimate absolute maximum of haplotype frequency. *Genetic Epidemiology*. 31: 709-726, 2007.

2. 学会発表

・ Ryo Yamada SNP-pair Tetrahedron: Geometric Presentation of Haplotype Space of Pairwise SNPs International Genetic Epidemiology Meeting (2007) York, Great Britain

・ 岡田随象・山本一彦・山田亮 集団構造化補正、Genomic Control法のフィッシャー正確率検定への応用 日本人類遺伝学会(2007) 東京
廣澤 桂 山田 亮 松田文彦 一塩基多型(SNP)を用いた有意検定における、観測ジェノタイプ情報の組み込みに関する検討 日本人類遺伝学会(2007) 東京

3. 成果公開

研究室ウェブサーバにて、ツール公開(平成19年度より)

H. 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