

B. 研究方法

ANCA-associated PRVの調査対象症例はEuropean Systemic Vasculitis Study Group (EUVAS)の診断基準に従った(表1)。症例は腎臓内科があり腎生検を施行している宮崎大学附属病院、宮崎県立宮崎病院、古賀総合病院、社保宮崎江南病院の4病院(宮崎県下で腎生検を施行している全て)の他、腎臓内科専門外来を持つ宮崎県下の全ての病院(宮崎県立延岡病院、宮崎県立日南病院、都城藤元早鈴病院、日向市千代田病院、延岡医師会病院)で調査を行った。さらに今回の調査では、膠原病病棟・外来を持つ宮崎大学附属病院、宮崎県立宮崎病院、市民の森病院、県立日南病院、宮永病院、池井病院の原発性血管炎(Primary Systemic Vasculitis; PSV)症例(腎症の有無を問わず)の収集も行った。なお、今回の調査でも倫理面では患者名が特定できないよう配慮した。

表1 Inclusion criteria:

(European Community Systemic Vasculitis Clinical Trial Study Group)

1. New patients with WG, MPA, CSS, or RLV, with or without histologic confirmation *
2. Renal involvement with or without other organ involvements, attributable to active WG, MPA, CSS, or RLV
3. Positive serology for ANCA **

* Findings of necrotizing vasculitis and pauci-immune necrotizing, crescentic glomerulonephritis

** ANCA negativity is allowed if the disease is confirmed histologically
(Kidney Int 62:1732, 2002)

C. 研究結果

ANCA-associated PRVとして登録された数は前回の4年間調査での総数50例に対し、今回の調査では2005年、2006年、2007年、2008年にそれぞれ11例、17例、16例、17例の総数61例で、男女比は前回の22:28に対し、33:28であった(図1, 2)。2004年までの4年間調査での平均年齢は70.4±11.1歳、今回の4年間の調査では71.3±

11.8歳と同等であり、65歳以上が47%、発症のピークは75~80歳であった(図3)。

図1 Distribution of the patients with PRV in Miyazaki prefecture:

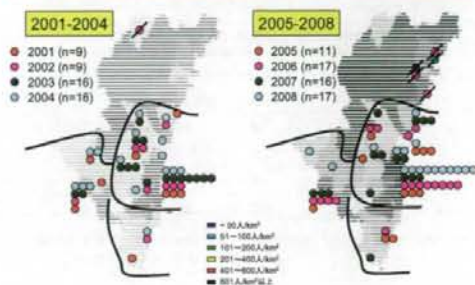


図2 Annual number of the patients with PRV:

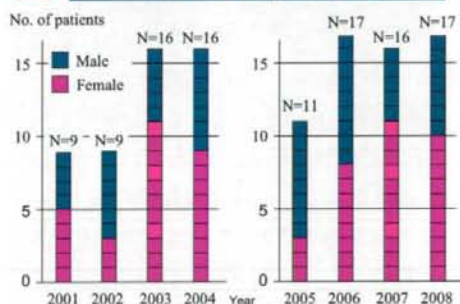
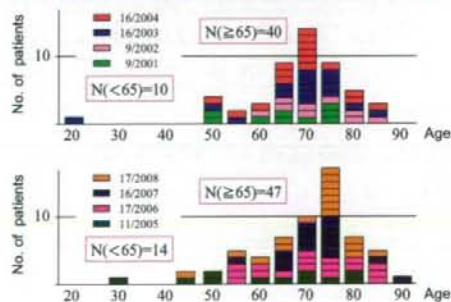


図3 Age distribution of the patients with PRV:



PRVの内訳ではMPA/RLV 54例、WG 3例、CSS

4例であり、ANCAはMPO陽性53例、PR3陽性3例であった(表2a)。WG症例は3症例ともPR3-ANCA陽性、CSS症例は4症例ともMPO-ANCA陽性であった。

表2 Classification and ANCA serology

(a) ANCA-associated Primary Renal Vasculitis (PRV)

	Number	MPO(+)/ PR3 (+)
MPA/RLV	54	49 / 0
WG	3	0 / 3
CSS	4	4 / 0
Total	61	53 / 3

(b) Primary systemic vasculitis (PSV) without renal involvement

	Number	MPO(+)/ PR3 (+)
MPA/IP	7	7 / 0
WG	4	2 / 2
CSS	5	3 / 2
Total	16	12 / 4

宮崎県の平成20年度(2008年)における患者発生状況から対象となった患者の分布する地域(宮崎県北部地区を除く)での15歳以上の成人人口および65歳以上の老人人口は各々76.1万人、21.8万人である(宮崎県資料による)。2005年から2008年の4年間の調査でPRVを発症された患者さんは対象地区では61名で、平成18年度の人口から計算すると、その発症頻度は成人(≥15歳)人口100万人当たり20.0±3.8(95% C.I 16.3-23.6)名、老人(≥65歳)人口100万人当たり50.5±10.5(95% C.I 41.8-63.8)名であった。同様に成人人口100万人当たりの発症頻度はMPA/RLV 17.0(95% CI 14.1-19.9)、WG 1.0(95% CI 0.3-1.6)、CSS 1.3(95% CI -0.5-3.1)と計算された。これらの数値を前回調査の4年間と比較して、表3に示した。なお、今回の調査では人口3万人以上の都市部と以下の地域での発症率に差はなく、発症時期にも一定の傾向は認めなかった。

表3 Incidence of PRV in Miyazaki prefecture

	2001-2004, n=50	2000-2004, n=61
Male : Female	22 : 28	33 : 28
Mean age (yr)	70.4	71.3
Incidence (/ million)		
Total	16.3 (11.1 - 21.4)	20.0 (16.3 - 23.6)
MPA / RLV	16.3 (11.1 - 21.4)	17.0 (14.1 - 19.9)
WG	0.0	1.0 (0.3 - 1.6)
CSS	0.0	1.3 (-0.5 - 3.1)
ANCA		
MPO-ANCA	44 (88.0%)	53 (86.9%)
PR3-ANCA	0 (0.0%)	3 (4.9%)
Negative ANCA	6 (12.0%)	5 (8.2%)

今回行なった新たな調査で腎症を伴わないPSV例が4年間で16症例登録され、WG 4例、CSS 5例、MPA/IP(肺限局型血管炎) 7例であり、ANCAはMPO陽性12例、PR3陽性4例であった(表2b)。上記のPRV症例と合わせた77症例で検討すると、臓器障害としての腎症は、WG例では7例中の3例、CSSでは9例中の4例とともに半数以下であった。なお、WG7例の中でPR3-ANCA陽性は5例のみで、他の2例はMPO-ANCA陽性であった。

D. 考案

宮崎県は人口100万人の県であり、人口の変動も少なく(5%以下)、特に65歳以上の老人人口で考えると0.8%とほとんど人口移動は認められず、疫学調査には適切な地区だと考えられる。宮崎県北での患者発生が少なく、他県への紹介などが考えられたので、患者分布から前回の調査と同様に県央、県南、県西地区に限った統計を行った。調査した患者は3/4以上の患者が65歳以上で、発症のピークは75~80歳と、前回の4年間の調査と比べて高齢となっていた(図3)。

今回の調査では宮崎地区でのPRVの発症頻度は年間成人人口100万人当たり20.0名、65歳

以上の老人人口100万人当たり50.5名であった。この数値は、英国など欧州の年間成人人口100万人当たり10-20名¹⁴⁾とほぼ同率の発症頻度であった。さらに前回の調査と合わせて計算すると、成人人口100万人当たりのPRV発症頻度は18.1 (95% CI 14.9-19.9)であった。しかし、宮崎地区ではPRVの多くはMPO-ANCA陽性のMPA/RLV患者であるのに対し、英国の同じ診断基準で検討したWatts RAらの報告¹³⁾ではPR3-ANCA陽性のWG患者が多い(表4)。さらに、臨床症状も異なり、特にENT症状を呈する血管炎患者は本邦では極端に少ない(表5)。

以上、今回の前方視的PRV患者の発症頻度調査でも前回の後方視的調査と同じくわが国のPRV患者の多くはMPO-ANCA陽性のMPA/RLVであることが確認された。なお、検査法についてはすでに欧州との比較研究により、感度や操作上に違いが無いことを確認されている¹⁴⁾。

なお、今回は新たに腎症を伴わないPSV症例も登録した。これらの症例と腎症を伴うPRV症例と合わせて欧州の報告と比較検討すると、わが国のWG症例は腎症を伴わない軽症例が多く、PR3-ANCA陽性の頻度も低い可能性も考えられた。

E. 結論

宮崎地区でのPRV (MPA/RLV, WG, CSSによる)の発症頻度は欧米とほぼ同率であるが、欧米と比べるとMPO-ANCA陽性のMPA/PRV患者が日本では極めて高率であることが、この4年間(2005~2008年)の例年調査でも確認された。さらに、今回新たに、わが国のWG症例は腎症を伴わない軽症例が多く、PR3-ANCA陽性の頻度も低い可能性も考えられた。

参考文献

- 1) Watts RA, Lane SE, Scott DG, et al: Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1156-1157.
- 2) Watts RA, Lane SE, Benthall G, et al: Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 414-419.
- 3) Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, et al: Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: Results from German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 93-99.
- 4) Gonzalez-Gay MA, Garcia-Pomua C, Guerrero J, et al: The epidemiology of the systemic vasculitides in northwest Spain: Implications of the Chapel Hill Consensus Conference Definitions. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 388-393.
- 5) 松本美富士、小林茂人、橋本博史、他：日本における難治性血管炎の全国疫学調査。In: 厚生省特定疾患に関する疫学調査研究班、1998年度研究報告書。1998, p15-23

表4 Comparison of epidemiology of PRV in Japan and UK:

	Japan (Miyazaki) 2001-2008, n=111	UK (Norfolk) 2000-2004, n=27
Male : Female	55 : 56	13 : 14
Mean age (yr)	70.9	63.5
Incidence (/ million)		
Total	18.1 (14.9 - 21.4)	12.2 (8.0 - 17.7)
MPA / RLV	17.0 (14.1 - 19.9)	5.0 (2.4 - 8.8)
WG	0.5 (0.02 - 0.96)	5.8 (2.9 - 9.4)
CSS	0.7 (-0.31 - 1.6)	1.4 (0.3 - 3.9)

表5 Comparison of clinical features of PRV in Japan and UK:

	Japan (Miyazaki) 2001-2008, n=111	UK (Norfolk) 2000-2004, n=27	
ENT	4 (3.8%)	18 (66.6%)	p < 0.001
Respiratory	37 (33.3%)	11 (40.7%)	ns
Nervous	10 (9.0%)	8 (29.8%)	p < 0.005
Gastrointestinal	4 (3.6%)	3 (11.0%)	ns
MPO-ANCA	97 (87.3%)	15 (55.5%)	p < 0.001
PR3-ANCA	3 (2.7%)	9 (33.3%)	p < 0.001
Negative ANCA	11 (9.9%)	2 (7.4%)	ns

- 6) 堺秀人, 黒川清, 小山哲夫, 他 (急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会): 急速進行性腎炎症候群の治療指針. 日腎会誌 2002;44: 55-83.
- 7) 山縣邦弘, 小山哲夫: ANCA 関連腎炎の概念と定義 疫学. 長澤俊彦 編, 新しい診断と治療のABC 31 ANCA 関連腎炎 (最新医学 別冊) 東京: 最新医学社, 2005:15-23.
- 8) Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, et al: Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 23-32.
- 9) Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, et al: Renal histology in ANCA-associated vasculitis: Differences between diagnostic and serologic subgroups. Kidney Int 2002; 61: 80-89.
- 10) Booth AD, Almond MK, Burns A, et al: Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: A 5-year retrospective study. Am J Kidney Dis 2003; 41: 776-784.
- 11) Tidman M, Olander R, Svalander C, et al: Patients hospitalized because of small vessel vasculitides with renal involvement in the period 1975-1995: organ involvement, ANCA patterns, seasonal attack rates and fluctuation of annual frequencies. J Intern Med 1998; 244: 133-141.
- 12) Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, et al: Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: The first population-based, retrospective, epidemiologic study in Japan. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1:1016-1022.
- 13) Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, Harabuchi Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H: Renal vasculitis in Japan and the UK-are there differences in epidemiology and clinical phenotype? Nephro Dial Transplant 2008; 23:3928-3931.
- 14) Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, Tamura N, Yamanishi Y, Fukatsu A, Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW, Suzuki K, Hashimoto H: A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA for the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies available in Japan and Europe. Clin Exp Rheum 2008; 26:1027-1033.
- G. 研究発表**
1. 論文発表
- 1) Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, Harabuchi Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H: Renal vasculitis in Japan and the UK-are there differences in epidemiology and clinical phenotype? Nephro Dial Transplant 2008; 23:3928-3931.
- 2) 藤元昭一: 透析導入を避けられますか? M.P. ワンポイントアドバイス. Medical Practice 25:535, 2008
- 3) 藤元昭一: RPGN、ANCA 関連血管炎の疫学. 特集 急速進行性糸球体腎炎. 日腎会誌 51 (2), 2009 (in press)
2. 学会発表
- 1) Fujimoto S, Nunoi H: Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis (PRV): comparison between two periods and Japan-UK. International symposium of vasculitis. 2009.1 (Tokyo, Japan)
- 2) 上園繁弘, 児玉圭子, 池田直子, 原誠一郎, 藤元昭一: ANCA 関連腎炎の外來管理における Mizoribine の効果. 第 51 回日本腎臓学会総会 2008.5 (福岡)
- 3) 原誠一郎, 藤元昭一, 上園繁弘, 久永修一, 稲垣浩子, 北村和雄: ANCA 関連原発性腎血管炎 (PRV) の腎生検所見と予後 RPGN、ANCA 関連血管炎の疫学. 第 51 回日本腎臓学会総会 2008.5 (福岡)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)**
- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

魚油による ANCA 関連血管炎治療法の開発

研究分担者 平橋 淳一 東京大学医学部附属病院 助教

研究要旨： ANCA 関連血管炎は急速進行性の多臓器障害を来し生命に危険が及ぶ重症疾患のひとつである。特に本邦では高齢化に伴い症例数が増加しており、現状ではステロイドや免疫抑制薬、血漿交換といった治療が中心となっているが、感染症などの副作用や治療過程での再発により致命的な転帰をとる場合も多く、より安全な治療法の開発が望まれている。

エイコサペンタエン酸（EPA）はドコサヘキサエン酸（DHA）と共に魚油の主要な成分であり、心血管イベント発症予防に有効であることが報告されている。そこで、我々は魚の長期摂取が心血管系のみならず免疫系のバランスを保持するのに重要なのではないかとこの仮説のもとに、EPA が自己免疫疾患の発症を抑制する可能性について検証した。ANCA 血管炎の自然発症型モデルである spontaneous crescentic glomerulonephritis forming mice/Kinjoh (SCG/Kj)に血管炎発症前から EPA（5%混餌）を長期投与したところ、急速進行性腎炎と肺血管炎が抑制され生命予後が著明に改善されることが判明した。さらに EPA 投与は MPO-ANCA 産生を明らかに抑制し、自己免疫制御効果を示唆した。また自己免疫を調節するとされる制御性 T 細胞関連遺伝子が腎臓において発現亢進していた。このことから EPA の自己免疫調節機能の一つとして炎症部位における制御性 T 細胞の誘導が示唆された。現在、制御性 T 細胞の同定とメカニズムの探索を行っている。

A. 研究目的

自己免疫疾患は症状のない例を含めて人口の約 5% が罹患していると考えられている。その中でも抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) 関連血管炎は急速進行性の多臓器障害を来し、集学的治療を要する最重症疾患のひとつである。現状ではステロイドや免疫抑制薬、血漿交換といった治療が中心となり、感染症などの副作用や治療過程での再発により致命的な転帰をとる場合も多く

より安全な治療法の開発が求められている。本研究において、我々は魚油の主要成分であるエイコサペンタエン酸(EPA)を用いた ANCA 関連血管炎の治療法の開発を目指す。従来から提唱されている EPA の抗炎症効果に加え、自己免疫制御効果の可能性に着目し制御性 T 細胞に焦点をあててそのメカニズムの解明を行う。

1990 年代から *in vitro* の系で ANCA が好中球を活性化する際に関与する受容体、細胞内シグナルの研究が精力的にすすめられ、

ANCA が好中球を活性化し細胞障害性のプロテアーゼや活性酸素を放出させることにより血管内皮細胞障害をもたらすことが証明された。しかし、実際に *in vivo* の系で ANCA が全身血管炎や半月体形成性腎炎のマーカーとしてだけでなく、疾患の原因となりうる事が示されたのは、2002 年の報告 (Xiao H et al. 2002 J Clin Invest) によってであった。この報告により ANCA の研究は新しい展開を迎えているが、ANCA という自己抗体が産生されるメカニズムについては依然不明であり、疾患の根本的治療の為にそのメカニズムの解明が急務とされている。

我々はこれまで血管炎における好中球活性化のメカニズムを解析してきた。自己免疫性血管炎の急性期においては好中球の細胞障害性により血管整合性が破壊され出血や血栓がもたらされることが多い。その過程に白血球接着因子 Mac-1 (CD11b/CD18, CR3) インテグリンが深く関与し、白血球が血管壁へ接着している段階でインテグリンの outside-in シグナルとして Src-family と Syk kinase を活性化し細胞障害性の好中球プロテアーゼの脱顆粒を促進することを *in vivo* の系で示した (Hirahashi et al. 2006. Immunity)。さらに好中球による血管内皮障害の結果血管整合性が破壊され、血栓と出血により臓器障害をもたらすモデルとして新規にマウス血栓性糸球体腎炎モデルを構築した。これは腎糸球体内血栓と血尿、急性腎不全および血小板減少を呈する好中球依存性腎炎モデルであり、Mac-1 KO マウスでは著明に発症が抑制された (Circulation in revision)。以上の研究過程から、好中球と血管内皮の接着を抑制する薬剤が本疾患の治

療薬として適していると考えた。その中でも魚油の主要成分である EPA が白血球の接着を抑制する (Sethi et al. 2002. Blood) ことに着目し、ANCA 血管炎/腎炎の自然発症型モデルである spontaneous crescentic glomerulonephritis forming mice/Kinjoh (SCG/Kj マウス) に血管炎発症前から EPA を長期投与してみたところ、急速進行性腎炎と肺血管炎を予防し生命予後を著明に改善することを見出した。さらに、EPA 投与群では自己抗体 ANCA の産生が顕著に抑制されることが判明した。以上の所見に基づき EPA の ANCA 関連血管炎治療薬としての可能性として、1. EPA の好中球活性化への効果 2. EPA の自己免疫制御効果-ANCA 産生抑制効果-の 2 点に焦点を絞って解析をすすめることとした。

エイコサペンタエン酸 (EPA) はドコサヘキサエン酸 (DHA) と共に魚油の主要な成分であり、心血管イベント発症予防に有効であることが報告されている (Yokoyama M et al. 2007 Lancet)。EPA という生体内に存在する不飽和脂肪酸が好中球活性化抑制などの抗炎症効果自己免疫制御効果をもつとしたならば、そのメカニズムとして脂質のバランスを変化させることによって、すなわち Omega-6/Omega-3 バランスを改善することに基づく可能性が考えられる。ANCA 血管炎は抗好中球細胞質抗体が好中球を活性化することが病因の一つと考えられており、ANCA の抗体価は臨床的に病勢と必ずしも比例しないものの ANCA 血管炎の大きな要因であるとされる。T 細胞の持続的活性化が本疾患の重症度と比例し、ANCA を産生する自己免疫機序に T 細胞が深く関わっている可能性が報告されている (Marinaki

S et. al 2006 Nephrol Dial Transplant)。また、ANCA 血管炎患者では、制御性T細胞の何らかの異常があることが報告されている (Marinaki S et. al 2005 Clin Exp Immunol)。そこで、本研究では SCG/Kj マウスモデルにおいて、制御性T細胞と自己免疫疾患のエフェクターT細胞である Th17 細胞の意義を解析し、そのバランスが EPA によりどのような修飾を受けるかを検討することにより、EPA の自己免疫制御薬としての可能性を探求する。

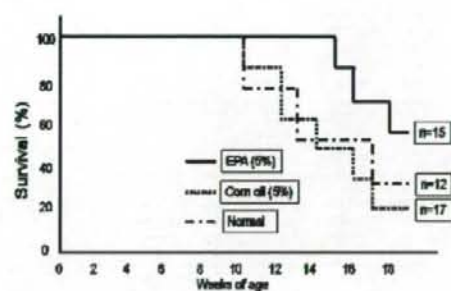
B. 研究方法

エイコサペンタエン酸 (EPA) はドコサヘキサエン酸 (DHA) と共に魚油の主要な成分であり、心血管イベント発症予防に有効であることが報告されている (Yokoyama M et al. 2007 Lancet)。EPA という生体内に存在する不飽和脂肪酸が好中球活性化抑制などの抗炎症効果や自己免疫制御効果をもつとしたならば、そのメカニズムとして脂質のバランスを変化させることによって、すなわち Omega-6/Omega-3 バランスを改善することに基づく可能性が考えられる。そこで、我々は SCG/Kj マウスを正常餌 (魚粉抜き) 群、コーン油 (Omega-6-rich) 群、EPA (Omega-3-rich) 群の 3 群に分け、生存率を観察するとともに、血漿および腎、肺、脾臓の脂質分析を行った。また、11 週齢における血漿 MPO-ANCA 値を ELISA 法で測定した。さらに急速進行性糸球体腎炎を評価するために血清 BUN, Cr および腎病理組織を PAS 染色で観察した。また、腎、肺、脾臓の各臓器における自己免疫関連遺伝子 (PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, IL-17, TGF- β , IL-6, ROR γ T, Foxp3, T-bet, GATA-3, IL-21, IL-23, IL-27, CCR4,

CCR7) の発現を real time PCR 法で解析した。

C. 研究結果

1. 生存率



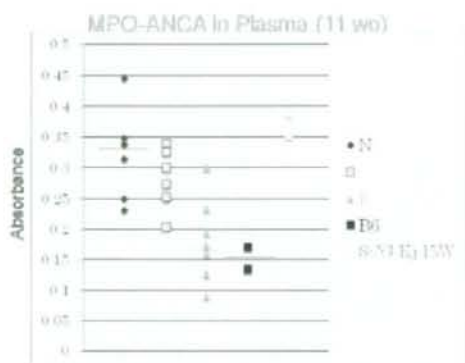
SCG/Kj マウスに正常餌 (魚粉抜き) および正常餌にコーン油 (5%混餌)、あるいは EPA (5%混餌) を第 7 週齢より投与し生存率を観察した。正常餌群とコーン油群には生存率の差を認めなかったが、EPA 投与群は著明な生存延長を認めた。

2. 脂質解析

SCG/Kj マウスの 11 週齢における血漿、および腎、肺、脾臓の脂質解析を行った。Omega-6 系の不飽和脂肪酸として DGLA (ジホモγリノレン酸)、AA (アラキドン酸)、Omega-3 系の不飽和脂肪酸として EPA (エイコサペンタエン酸)、DHA (ドコサヘキサエン酸) を測定した。DGLA および AA といった Omega-6 PUFA は正常餌群と比してコーン油群で増加し EPA 群で著明に抑制された。EPA 含量は正常餌およびコーン油群ではほとんど検出されず、EPA 投与群で高値を示したことから完全に食餌依存性であることがわかる。DHA は各群で有意差を認めなかった。腎臓および肺、脾臓の各臓器においても同様の脂質組成であった。

3. 血漿 MPO-ANCA

11 週齢における血漿 MPO-ANCA 値を ELISA 法で測定した。正常餌群およびコーン油群で抗体価は有意に上昇し、EPA 投与群ではこの上昇がほぼ完全に抑制された。14 週齢においても同様の結果であった。



4.半月体形成性腎炎

コーン油



EPA



正常餌、コーン油群では10週齢頃より死亡するマウスが出てくるが、1週間程前より血尿を来すものが多く腎組織および生化学的解析により半月体形成性腎炎と腎不全を呈することがわかった。EPA 投与群では全マウスが14週齢まで生存し腎病理組織や生化学検査においても半月体形成性腎炎や腎不全は認めなかった。EPA は腎炎や血管炎の発症を抑制することにより生命予後を改善している可能性が示唆される。

5.Real time RT-PCR

正常餌群と EPA 投与群を比較して遺伝子発現の有意差を認めたものは、腎臓における Foxp3 と CTLA-4 である。前者は制御性 T 細胞に特異的に発現する転写因子であ

り、後者は抑制性の共刺激因子で制御性 T 細胞の重要な機能を担う分子であると報告されている。従って、末梢臓器の腎臓において制御性 T 細胞が誘導されている可能性が考えられる。なお、肺および脾臓においては2群間で Foxp3 と CTLA-4 の遺伝子発現に有意差を認めなかった。今後、フローサイトメトリーにより直接各臓器における制御性 T 細胞の検出を行っていく。

D. 考案

本研究において、EPA の摂取が炎症局所において制御性 T 細胞を誘導し自己免疫の制御に EPA の単独投与が急性の自己免疫疾患、炎症性疾患に対する治療法として臨床応用に適切かどうかという点については、次の問題点が提起される。

- 我々が食餌や薬剤から実際に摂取できる量と、実験動物に効果のある量には格差があること。
- 即効性に欠けること。

そこで、実際の臨床現場で EPA をいかに有効利用すべきかという点について、次の方法を提案する。長期的に日常から EPA を十分に摂取し、細胞膜における脂質が ω -3 PUFA-rich な状態を維持しておく。その過程で自己免疫疾患に罹患した場合には、適量のアスピリンを追加内服し RvE1 などの ω -3 PUFA 系の活性代謝物を誘導することにより治療効果を期待するというものである。自己免疫疾患の治療のために用いられるステロイドや免疫抑制療法による副作用に数多くの患者が苦しみ、また副作用に対する医療処置にいかにも莫大な労力と医療費が費やされているかという思いを禁じえない。EPA とアスピリンの併用療法を寛解維持療法として臨床応用へと導くことを最終

目標に、EPA とその代謝産物である RvE1 の血管炎への抑制効果とその免疫学的メカニズムを探索する。この strategy には、

1. ステロイドにかわる新規抗炎症療法
2. ステロイドの減量をサポートする steroid-sparing 効果
3. ステロイド減量中の再発を抑制する寛解維持作用
4. ステロイドによる動脈硬化や血栓症を抑制する作用などの期待を持つことが可能であり、高齢化社会において既存薬を併用するという点で安全性が高いため臨床応用にも至近距離にある戦略である。まさに温故知新と表現できる本治療法により医療費の削減にも大きく寄与するものと考ええる。

E. 結論

EPA 投与は MPO-ANCA 産生を抑制し、自己免疫制御効果を示唆した。そのメカニズムの一つとして炎症局所（末梢臓器）における制御性 T 細胞の誘導が示唆された。現在、制御性 T 細胞の同定とメカニズムの探索を行っている。EPA は ANCA 関連血管炎の新しい治療法、特に寛解維持療法に安全に使用できる薬剤である可能性を示した。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Utomo A, Hirahashi J*, Mekala D, Ziffle JV, Xiao L, Saffaripour S, Wagner DD, Shapiro SD, Lowell C, Mayadas TN. Requirement for Vav proteins in post-recruitment neutrophil cytotoxicity in IgG but not complement C3-dependent injury. *J Immunol* 180:6279-87 (2008)*the 1st co-author

2. 学会発表

国際会議 アメリカ腎臓学会
2008 (ポスター発表)

国内会議

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

ANCA 関連血管炎治療薬 (出願日 2008. 8. 22)

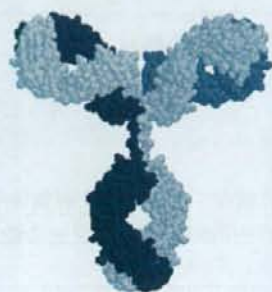
2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金
創薬基盤推進研究事業 政策創薬総合研究事業
(H18-創薬-一般-020)

「血管炎治療のための人工ポリクローナル グロブリン製剤の開発と安全性確保に関する研究」

平成20年度第一回班会議



2008年6月27日、6月28日

千葉大亥鼻イノベーションプラザセミナー室

研究代表者：鈴木和男（千葉大学大学院医学研究院）



プログラム
6月27日(金)

13:30-13:40

開催にあたって

- ・厚生労働省医薬食品局血液対策課
- ・鈴木和男(千葉大学院医学研究院免疫発生学・炎症制御学)

13:40-15:10

基礎分科会-1 人工ガンマグロブリンの開発

分科会会長:オーバerview及び座長:大野尚仁(東葉大)

1-1 人工ガンマグロブリンの必要性

鈴木和男(千葉大学院医学研究院)

1-2 人工ポリクローナル免疫グロブリンの開発

古谷昌弘¹、亀岡洋祐²、高橋啓³、荒谷康昭⁴、
大野尚仁⁵、長尾朋和⁶、鈴木和男⁶

(積水化学工業・開発研究所¹、医薬基盤研究所・遺伝子資源²、東邦大学・医・大橋³、
横浜市大⁴、東京薬科大学・免疫学⁵、千葉大学・医学研究院 免疫発生学⁶)

1-3 改良型人工ガンマグロブリンの多様性の検討

亀岡洋祐¹⁾、古谷昌弘²⁾、大島正道³⁾、鈴木和男⁴⁾

¹⁾独) 医薬基盤研究所 遺伝子資源研究室、²⁾ 積水化学工業 開発研究所、

³⁾ 国立感染症・免疫部、⁴⁾ 千葉大学院医学研究院 免疫発生学・炎症制御学

基礎分科会-2 in vitro の検査法の開発 (座長:宇野賀津子)

2-1 In Vitro におけるIVIg 治療の作用機序解析と判定法の確立

常賀、長尾朋和、中山俊憲、鈴木和男

(千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学)

2-2 免疫グロブリン: In vitro 評価系の検討と ANCA 腎炎に対するIVIg 療法のサイトカイン動態の変化

宇野賀津子¹、武曾恵理²、猪原登志子^{2,3}、鈴木和男⁴

(¹ (財) ルイ・パストゥール医学研究センター、² (財) 田附興風会北野病院腎臓内科、

³ 京大・探索医療センター、⁴ 千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学)

2-3 In vitro における免疫グロブリン製剤のヒト全血細胞への影響

三浦典子、山本 歩、大野尚仁、鈴木和男*

(東京薬科大学薬学部、* 千葉大学大学院医学研究院)

15:10-15:40 休憩

15:40-17:10

基礎分科会-3 トピックス (座長:高橋 啓)

3-1 DBA/2 系マウスにおける Candida 細胞壁ならびに可溶性多糖画分によって

惹起される血管炎の致死毒性の解析

平田尚人、石橋健一、多田 暎、三浦典子、安達禎之、鈴木和男*、○大野尚仁

(東京薬科大学薬学部、* 千葉大学大学院医学研究院)

3-2 IL-1 受容体 typeII-Ig と IL-1 受容体アクセサリー蛋白-Ig のヘテロダイマーは

強力な IL-1 抑制作用を呈する

堀 晴雄、相澤義房

(新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器分野)

3-3 魚油による ANCA 関連血管炎発症進展予防効果

平橋淳一 (東大附属病院)

臨床分科会:トピックス-1 (座長:小林茂人)

1-1 IVIg 療法の小児劇症型 ARDS (FARDS) に対する効果について

—ハノイ国立小児病院の症例から

河内正治 (国立国際医療センター)、鈴木和男 (千葉大大学院)、布井博幸 (宮崎大医・小児)

1-2 MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎の治療中に気胸・侵襲型肺アスペルギルス症を合併した 1 例

湯村和子, 伊藤千春, 高橋秀明, 秋元哲, 武藤重明, 草野英二 (自治医科大学腎臓内科)

1-3 EUAR/ACR による血管炎の定義・分類・診断に関する会議(2008年3月, Zurich) の報告、解説、問題点について

小林茂人 (順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科)

17:10-17:30

まとめ 岡崎富男 (国家公務員共済組合連合会 呉共済病院)

鈴木和男

2009年 ANCA Workshop の案内

(Lund-Copenhagen: スウェーデン・デンマーク)

・公開シンポジウム (11月14日 (金) 午後: 感染研)

・第二回班会議・国際シンポジウム (2009年1月中旬: 金・土曜日)

18:00 懇親会 レストラン「See Saw」

6月28日 (土)

09:00-10:15

臨床分科会

分科会会長(血管炎の臨床)

オーバビュー: MPO-ANCA 陽性顕微鏡的血管炎に伴う急速進行性糸球体腎炎に対する IVIg 治療の有効性のエビデンス確立と機序解明に向けて

武曾恵理 ((財)田附興風会医学研究所北野病院)

臨床分科会:トピックス-2 (座長:有村義宏、藤元昭一)

2-1 顕微鏡的多発血管炎における、血中サイトカイン・ケモカインの IgA 腎症とのレベルの差異と、臨床・病理所見に関連する特異性の検討

¹武曾恵理, ²城 謙輔, ³宇野賀津子, ⁴猪原登志子, ¹岩崎由佳子, ¹古宮俊幸, ⁴鈴木和男
¹(財)田附興風会北野病院医学研究所・腎臓内科, ²国立病院機構千葉東病院臨床研究センター
³ルイ・バスターール医学研究センター, ⁴千葉大学院医学研究科, 免疫発生学・炎症制御学

2-2 Endocardium complication in cytoplasmic-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA)-associated glomerulonephritis

長澤康行、岩谷博次、猪阪善隆、今井圓裕 (大阪大学大学院医学系研究科老年腎臓内科)

2-3 IVIgを施行したANCA関連腎炎6例の検討

萩原正大、樋渡 昭、坂井健太郎、田島麗子、甲斐平康、白井 一、森戸 直、
斎藤知栄、楊 景堯、鶴岡秀一、山縣邦弘
(筑波大学大学院人間総合科学研究科 臨床医学系腎臓内科)

2-4 ANCA 関連腎血管炎の発生率 ～ 宮崎県の 8 年間の検討と Norfolk(英国)との比較 ～

藤元昭一¹⁾、布井博幸^{2) 1)} 宮崎大学医学部循環体液制御学、²⁾ 宮崎大学医学部小児科学

2-5 長年持続する ANCA 著明高値例の検討

池谷紀子、有村義宏、岩澤彰子、要 伸也、山田 明 (杏林大学第一内科)

10:30-10:50 休憩

鈴木和男 2009 年 ANCA Workshop の案内
(Lund-Copenhagen : スウェーデン・デンマーク)

10:50-11:50

基礎・臨床合同:トピックス-3 (座長:中山俊憲)

3-1 MPO-ANCA による糸球体血管内皮細胞の好中球走化性因子の発現

長尾朋和¹⁾、松村実美子²⁾、荒谷康昭³⁾、中山俊憲⁴⁾、南谷晴之²⁾、鈴木和男¹⁾

¹⁾千葉大院医・免疫発生学・炎症制御学、²⁾慶大・院・理工学研究科、

³⁾横浜市大・国際総合科学研究科、⁵⁾千葉大院医・免疫発生学

3-2 半月体形成性抗基底膜型腎炎モデルマウスにおける補体レクチン経路の関与

上村和秀、鈴木智子、坂本興嗣、大塚秀隆、北村久代、小野孝彦

(静岡県立大・分子病態解析)

3-3 CAWS 誘発マウス血管炎モデルにおける TNF- α 阻害薬の効果

大原関利章、高橋 啓、横内 幸、山田仁美、直江史郎、佐地 勉*

(東邦大学医療センター大橋病院病理部、*東邦大学医療センター大森病院小児科)

3-4 不明熱・膠原病診断チップの作製と臨床応用

野島 博¹⁾、奥崎大介¹⁾、小林茂人²⁾

¹⁾大阪大学微生物病研究所・感染症DNAチップ開発センター

²⁾順天堂大学越谷病院

11:50-12:10

Closing

直江史郎 (桐蔭横浜大学先端医用工学センター)

橋本博史 (順天堂大学)

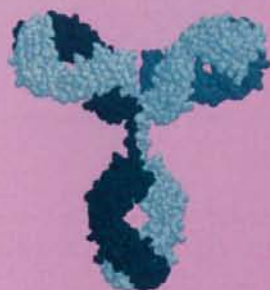
鈴木和男

- ・ 公開シンポジウム (11月14日(金)午後:感染研)
- ・ 第二回班会議・国際シンポジウム (2009年1月中旬:金・土曜日)

厚生労働科学研究費補助金
創薬基盤推進研究事業 政策創薬総合研究事業
(H18-創薬-一般-020)

国際炎症治療フォーラム

「血管炎治療のための人工ポリクローナル
グロブリン製剤の開発と安全性確保に関する研究」
平成20年度第一回班会議



2009年1月9日、1月10日

東邦大学医療センター大森病院 臨床講堂

研究代表者：鈴木和男（千葉大学大学院医学研究院）

国際炎症治療フォーラム
第2回「血管炎治療のための人工ポリクローナルグロブリン製剤の開発と
安全性確保に関する研究班」班会議 プログラム

会場：東邦大学医療センター大森病院 5号館
地下1階 臨床講堂

第1日
1月9日(金)

13:30-13:40

開催にあたって

- ・厚生労働省医薬食品局血液対策課
- ・鈴木和男（千葉大学院医学研究院免疫発生学・炎症制御学）

安全なガンマグロブリン製剤開発
—人工ガンマグロブリンの実用化をめざして—

鈴木和男（千葉大学院医学研究院）

Immunomodulatory therapy for vasculitis with synthetic IVIG

Kazuo Suzuki,

Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

13:40-14:00

1. 基礎分科会—1 座長：宇野賀津子（ルイ・パストゥール医学研究センター）

1-1 人工ガンマグロブリン開発のための In vitro 評価系の検討—まとめ—

大野 尚仁（東京薬科大学薬学部 免疫学教室）

Analysis of Cytokine Production by PBMC in Vitro Stimulated with Solid Phase IVIg

Naohito Ohno, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

14:00-15:00

2. 臨床分科会—1 座長：小林茂人（順天堂越谷病院）、本間 栄（東邦大学 大森病院）

2-1 MPO-ANCA陽性の顕微鏡的多発血管炎のIVIg治療

—わが国における治療効果のエビデンス確立に向けて—

武曾恵理（（財）田附興風会医学研究所北野病院）

IVIg therapy for MPO-ANCA positive MPA

—For further effort to establish the evidence in Japan—

¹Eri Muso and the Study Group for IVIg therapy on MPO-ANCA positive MPA¹: Division of Nephrology and Dialysis, Kitano Hospital The Tazukekofukai Medical Research Institute, Osaka, Japan

2-2 急性期川崎病に対する超大量単回免疫グロブリン療法の酸化ストレス抑制効果

—特に carbon monoxide への影響について—

佐地 勉、盛田俊介、高月晋一、監物 靖、池原 聡、中山智孝、松裏裕行
（東邦大学医療センター大森病院小児科）

Elevated carbon monoxide significantly decreased after high-dose IVIG treatment in responders with acute Kawasaki disease.

Saji T, Morita T, Tajkatsuki S, Kenmotsu Y, Shimada M, Ikehara S, Nakayama T, Matsuura H
Dep. of Pediatrics, Toho Univ, Medical Center, Tokyo, Japan

2-3 ANCA 関連血管炎における大量γグロブリン療法の適応と効果について

萩原 正大、樋渡 昭、坂井 健太郎、田島 麗子、鈴木 創、甲斐 平康、臼井 丈一、
森戸 直記、斎藤 知栄、楊 景堯、鶴岡 秀一、山縣 邦弘
(筑波大学大学院人間総合科学研究科 臨床医学系腎臓内科)

Indication and efficacy of intravenous high-dose immunoglobulins (IVIg) for cases of ANCA related Vasculitis.

Masahiro Hagiwara, Akira Hiwatashi, Kentaro Sakai, Reiko Tajima, Soh Suzuki, Hirayasu Kai, Joichi Usui, Naoki Morito, Chie Saito, Keigyo Yoh, Syuichi Tsuruoka, Kunihiro Yamagata
Department of Nephrology, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

2-4 小児劇症型 ARDS (FARDS) に対する IVIg 療法の有効性

一ハノイ国立小児病院の症例から一

河内正治^{1,2}、布井博幸⁴、鈴木和男^{2,3}

(¹ 国立国際医療センター 手術部麻酔科・ICU, ² 国立感染症研究所 免疫部

³ 千葉大学大学院 医学研究院 免疫発生学・炎症制御学

⁴ 宮崎大学医学部 生殖発達医学講座小児科学分野・小児科学)

Treatment of severe ARDS (including H5N1-FARDS) with IVIg -From the Cases of NHP-Hanoi-Shoji KAWACHI^{1,2}, Hiroyuki NUNOI², and Kazuo SUZUKI^{3,4}

¹International Medical Centre of JAPAN, Tokyo, ²Miyazaki University, Miyazaki

³National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, ⁴Chiba University, Chiba

15:00-15:20 休憩

15:20-16:00

3 International Symposium 座長:鈴木和男(千葉大学大学院医学研究院)

Keynote Lecture

3-1 New Classification of vasculitis-tentative-

Procedure for Diagnosis of WG and MPA in EUVAS (for education to Japanese Doctors)

David JAYNE (Cambridge, UK)

16:00-16:50

トピックスー1 座長:平橋淳一(東大附属病院)

3-2 血管炎の定義・概念・分類・診断基準に関する世界的な動向と問題点

小林茂人¹⁾、鈴木和男²⁾、藤元昭一³⁾

(順天堂越谷病院内科¹⁾、千葉大学大学院医学研究院免疫発生学²⁾、

New consensus, definition, classification and system for diagnosis
vasculitis from EULAR and ACR meeting held in Zurich

Shigeto Kobayashi, Kazuo Suzuki, Shouichi Fujimoto

3-3 ANCA 関連腎血管炎の発症率:時代における比較と欧米との差異

藤元昭一¹、布井博幸²

(¹宮崎大学医学部内科学講座、²宮崎大学医学部小児科学講座)

宮崎大学内科学講座循環体液制御学分野³⁾)

Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis (PRV):
comparison between two periods, and Japan-UK

Shouichi Fujimoto¹⁾, Hiroyuki Nunoi²⁾

¹)Department of Circulatory and Body Fluid Regulation, and ²)Department of Pediatrics,
Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan

3-4 自己抗体の polyreactivity と pathogenicity

小林茂人¹、春田和彦²、橋本博史³

(¹) 順天堂越谷病院内科、²) 全薬工業研究所、³) 順天堂大学)

Polyreactivity, affinity and pathogenicity of autoantibodies

: from results of monoclonal anti-cardiolipin react to thrombomodulin

Shigeto Kobayashi, Juntendo Koshigaya Hospital

Kazuo Haruta, Zenyakuogyo Research lab

Hiroshi Hashimoto, Juntendo University

3-5

16:50-17:30

トピックス-2 座長: 亀岡洋祐(独)医薬基盤研究所)

3-5 治療前後の MPO-ANCA のリスクエピソードの変動: 中間解析結果

富澤一夫¹、長尾朋和^{1,2}、大島正道¹、David Jayne³、Niels Rasmussen⁴、中山俊憲²、橋本博史⁵、鈴木和男^{1,2} (1) 国立感染症研免疫、² 千葉大大学院、³ Addenbrookes Hospital, ⁴ Copenhagen Univ. Hospital, ⁵ 順天堂大・医)

協力施設(班員名): 順天堂大(小林茂人)、北野病院(武曾恵理)、東邦大学・医(本間 栄)、広島市民病院(山西裕司)、東京女子医大(湯村和子: 現自治医大)、東北大・院医(佐々木 毅)、仙台社会保険病院(堀田 修)、旭川医大(原淵保明)

Decreased of Risk Episodes of MPO-ANCA with Remission: Preliminary Analysis

K. Tomizawa¹, T. Nagao^{1,2}, M. Osahima¹, D. Jayne³, N. Rasmussen⁴, T. Nakayama², H. Hashimoto⁴, K. Suzuki^{1,2}

¹ Dept. of Immunology, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, ² Dept of Immunology, Chiba University Graduate School of Med., Chiba, ³ Addenbrookes Hospital, UK, ⁴ Copenhagen Univ. Hospital, Denmark, ⁵ Juntendo Univ. School of Med., Tokyo, Japan

Cooperation: S. Kobayashi (Juntendo Univ.), E. Muso (Kitano Hosp.), S. Homma (Toho Univ.),

Y. Yamanishi (Hiroshima City Hosp.), W. Yumura (TMU, Jichi Med Univ), T. Sasaki (Tohoku Univ.),

O. Hotta (Sendai City Hosp.), Y. Harabuchi (Asahikawa Univ.)

3-6 不明熱・膠原病診断診断チップの作製と性能評価

野島 博¹、奥崎大介¹、小林茂人²

(¹) 大阪大学微生物病研究所・感染症DNAチップ開発センター、²) 順天堂大学越谷病院)

Performance test of focused DNA chip for FUO-vasculitis diagnostics

Hiroshi Nojima¹, Daisuke Okuzaki¹ and Shigeto Kobayashi²

¹ Department of Molecular Genetics (DDCID), Osaka University.

² Koshigaya Hospital, Juntendo University School of Medicine.

17:30-17:40

まとめ 岡崎富男 (国家公務員共済組合連合会 呉共済病院)

18:00 懇親会 1階 レストラン・BUONO

第2日
1月10日(土)

09:00-10:20

4. 基礎分科会-2 人工ガンマグロブリンの開発 座長:高橋 啓(東邦大学 大橋病院)

4-1 人工ヒトポリクローナル免疫グロブリンの開発

古谷昌弘¹、亀岡洋祐²、高橋啓³、荒谷康昭⁴、
大野尚仁⁵、長尾朋和⁶、鈴木和男⁶

(積水化学工業・開発研究所¹、医薬基盤研究所・遺伝子資源²、東邦大学・医・大橋³、
横浜市大⁴、東京薬科大学・免疫学⁵、千葉大学・医学研究院 免疫発生学⁶)

Synthetic polyclonal immunoglobulin

Masahiro Furutani¹, Yosuke Kameoka², Kei Takahashi³, Yasuaki Aratani⁴, Noriko Nagi-Miura⁵,
Naohito Ohno⁵, Tomokazu Nagao⁶, Kazuo Suzuki⁶

1. Sekisui Chemical Co. Ltd., 2. National Institute of Biomedical Innovation, 3. Toho Univ. Sch. Med.,
4. Yokohama City Univ., 5. Tokyo Univ. Pharm. Life Sci., 6. Chiba Univ. Grad. Sch. Med.

4-2 改良型人工ガンマグロブリンの多様性の検討

亀岡洋祐¹、古谷昌弘²、大島正道³、鈴木和男⁴

(¹) 独) 医薬基盤研究所 遺伝子資源研究室、²) 積水化学工業 開発研究所、
³) 国立感染症・免疫部、⁴) 千葉大学院・医学部・免疫発生学・炎症制御学)

Evaluation of variety of artificial poly-clonal gamma globulin.

Yosuke Kameoka¹, Masahiro Furutani² and Kazuo Suzuki³

¹Lab. of Genetic Resources, Nat'l Inst of Biomed. Innov., ² Sekisui Chem. Co. Ltd., ³Chiba Univ. Sch. of Med.

5. 基礎分科会-3 *in vitro* の検査法の開発 座長: 荒谷康昭(横浜市立大学大学院)

5-1 MPO-ANCA 腎炎、IgA 腎症患者、健康人の血漿中サイトカイン・ケモカイン及び
IFN- α 産生能の比較

宇野賀津子¹、武曾恵理²、猪原登志子^{2,3}、鈴木和男⁴

(¹) ルイ・パストゥール医学研究センター、²) 財) 田附興風会北野病院医学研究所・
腎臓内科、³) 京都病院、探索医療センター、⁴) 千葉大学院医学研究院、免疫発生学・
炎症制御学)

**Comparison of plasma cytokine/chemokine levels and IFN- α production capacity amongst
healthy subjects, MPO-ANCA nephritis patients, and IgA nephritis patients**

¹Kazuko Uno, ²Eri Mso, ²Toshiko Ito-Ihara, ³Kazuko Suzuki

¹Louis Pasteur Center for Medical Research

²Div. Nephrology Kitano Hospital The Tazuke Kofukai Medical Research Institute

³Dept. Clinical Innovative Med., Translational Research Ctr, Kyoto University Hospital

⁴Dept Immunology, Inflammation Program, Chiba University Graduate School of Medicine

5-2 *In Vitro* における IVIg 治療の作用機序解析

常賀、長尾朋和、中山俊憲*、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、*免疫発生学)

Modulation of endothelial cell functions by intravenous immunoglobulin *in vitro*

He Chang, Tomokazu Nagao, Toshinori Nakayama*, Kazuo Suzuki

Inflammation Program, *Dept. of Immunology, Chiba University Graduate School of Medicine

10:20-10:40 休憩

10:40-11:50

基礎分科会-4 座長：長尾朋和（千葉大学大学院医学研究院）

5-3 ザイモザン誘発性肺炎における食細胞 NADPH-オキシダーゼ欠損の影響

荒谷康昭(横浜市立大学大学院国際総合科学研究科)

Phagocyte NADPH-oxidase deficiency promotes zymosan-induced acute lung inflammation

Yasuaki Aratani, Yokohama City University

5-4 魚油による ANCA 関連血管炎治療法の開発

平橋淳一（東大附属病院）

Dietary enrichment with eicosapentanoic acid (EPA) prevents antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis

Hirahashi J, Kawahata K, Hishikawa K, Fujita T. (Faculty of Medicine, the University of Tokyo) Arita M (Faculty of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokyo) Nagao T, Suzuki K (Chiba University Graduate School of Medicine) Nakakuki M (Mochida Pharmaceutical CO.,LTD), Saiga K (Nippon Kayaku CO., LTD)

5-5 ラット自己免疫性心筋炎におけるサイトカインクロストーク

塙 晴雄、小玉 誠、相澤義房（新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器分野）

Cytokine crosstalk in rat autoimmune myocarditis

Hanawa H, Kodama M, Aizawa Y,

Division of Cardiology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

6. 臨床分科会-2 : 血管炎の臨床 座長：武曾恵理（北野病院）

6-1 糸球体腎炎と無菌性心内膜炎を合併する PR3-ANCA 関連血管炎

今井圓裕 長澤康行 岩谷博次 岡 一雅 猪阪善隆

(大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学)

Non-infective Endocarditis associated with PR3-ANCA glomerulonephritis

Enyu Imai, Yasuyuki Nagasawa, Hirotsugu Iwatani, Kazumasa Oka, Yoshitaka Isaka

Department of Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine

6-2 MPO-ANCA 陽性血管炎での治療法の方向性の提案

感染との戦いの治療の現状の打開に向けて—感染症で難治な症例から考える—

湯村和子、伊藤千春、武田真一（自治医科大学 腎臓内科）

Proposal towards treatment for MPO-ANCA vasculitis

For breakthrough and the current state of the therapy with infections. -considered from a intractable case-

Wako Yumura, Chiharu Ito, Shinichi Takeda

Jichi Medical University, Department of Medicine, Kidney Center

6-3 剖検統計からみた小児血管炎

高橋 啓¹、大原関利章¹、横内 幸¹、山田仁美¹、直江史郎²

(¹ 東邦大学医療センター大橋病院病理部、² 桐蔭横浜大学)

Child vasculitis from the perspective of autopsy statistics

K. Takahashi¹, T. Oharaseki¹, Y. Yokouchi¹, H. Yamada¹ and S. Naoe²

¹) Department of Pathology, Toho University Ohashi Medical Center,

²) Toin-Yokohama University

11:50-12:10

Closing

直江史郎（桐蔭横浜大学先端医用工学センター）

橋本博史（順天堂大学）

安全な ガンマグロブリン製剤 開発[人工ガンマグロブリン]

2008.11.14 [FRI]

12:30(受付開始)~18:00
国立感染症研究所共用第一会議室
定員100名

入場
無料

主催：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
オーガナイザー：鈴木和男（千葉大学大学院医学研究院）

問い合わせ先：bdi-admin@nih.go.jp FAX:043-221-0832
申し込み方法：住所、氏名、連絡先を明記の上、10月31日(金)までに
上記問い合わせ先へメールあるいはFAXにて事前登録を
お願い致します。

プログラム

はじめに 13:00-13:20

- ・あいさつ
林 憲一（厚生労働省医薬食品局血液対策課企画官）
- ・安全な免疫グロブリン開発の意義 —人工免疫グロブリンの開発の要望—
鈴木和男（千葉大医）

1. 人工化の開発動向と現状 13:20-13:40
座長：高橋 啓（東邦大医療センター）

- ・人工ポリクローナル免疫グロブリン
鈴木和男、古谷昌弘、荒谷康昭、亀岡洋祐、長尾朋和、高橋 啓
（千葉大医、積水化学工業、横浜市大、医薬基礎研、東邦大医療センター）

2. IVig治療の動向 13:40-15:00
座長：湯村和子（自治医科大学）

- ・MPO-ANCA陽性の顕微鏡的多発性血管炎の治療
武倉恵理（北野病院）
—追加発言：抵抗性への有効性—
山縣邦弘（筑波大医）
- ・急性期川崎病血管炎へのガンマグロブリン超大量単回数投与の有用性と
その不応例への治療選択
佐地 勉（東邦大学医療センター）

休憩 15:00-15:20

3. In vitro評価系 15:20-15:40
座長：平橋淳一（東大病院）

- ・In vitroでの評価系の確立と作用機序解析へのアプローチ
大野尚仁、三浦典子、長尾朋和、宇野賀津子、鈴木和男
（東京薬科大学、千葉大医、ルイバスツール医学研）

4. 血管炎の疫学調査 15:40-16:20
座長：鈴木和男

- ・疫学調査と国際会議 EUVAS/EULAR/ACRの会議報告
藤元昭一、小林茂人、鈴木和男（宮崎大医、順天堂越谷病院、千葉大学院医）
- ・概念・分類・診断基準の相違について
EULAR/ACRの分類基準、診断基準、疾患名の変更の動向
小林茂人（順天堂越谷病院）
- ・2009年—ANCA-Workshopの最新動向
鈴木和男（千葉大医）

5. トピックス 16:20-17:50
座長：有村義宏（杏林大学）

- ・血管炎の基礎および臨床研究の先端研究者によるトピックス
有村義宏、河内正治、塙 晴雄、常賀、他
（杏林大学、国際医療センター、新潟大学、千葉大医）

6. コメントとまとめ

橋本博史（順天堂大学・医）、直江史郎（桐蔭横浜大学）、岡崎富男（興共済病院）