

- 佳世、末松直也、黒川真奈絵、松下礼子 2)、加藤智啓: プロテオミクスを用いた、ルーブス精神病における抗神経細胞抗体の認識エピトープの検出: 日本プロテオーム機構第 6 回大会 一創薬、バイオマーカー探索に向けて一: 大会要旨集: P21 (S8-3): 7/29-7/30: 2008: 2) 北里大学医学部大学院医療系研究科膠原病感染内科学
- 24) 黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、鈴木登、加藤智啓: ベーチェット病末梢血単核球における発現蛋白の網羅的検討: 日本プロテオーム機構第 6 回大会 一創薬、バイオマーカー探索に向けて一: 大会要旨集: P25 (P-13): 7/29-7/30: 2008
- 25) 金城永幸、岡本一起、有戸光美、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、木村健二郎、加藤智啓: IgA 腎症の扁桃を用いた病因抗原のプロテオーム探索: 日本プロテオーム機構第 6 回大会 一創薬、バイオマーカー探索に向けて一: 大会要旨集: P25 (P-14): 7/29-7/30: 2008
- 26) 片野雅淑、松尾光祐、黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、加藤智啓: 関節リウマチ滑膜細胞のリン酸化プロテオーム解析: 日本プロテオーム機構第 6 回大会 一創薬、バイオマーカー探索に向けて一: 大会要旨集: P27 (P-24): 7/29-7/30: 2008
- 27) Xiang Yang, Matsui T, Arito M, Suematsu N, Yudoh K, Kato T: Disease-Specific Serum Peptides In Patients With Systemic Sclerosis: HUP02008: 2008
- 28) Kurokawa M, Mtsuo K, Nakamura H, Masuko K, Okamoto K, Kato T: Arthritis-Inducible Protein, Annexin VII: High Phosphorylation In Rheumatoid Arthritis: HUP02008: 2008
- 29) 飯塚進子、廣畑俊成、岡本一起、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、松下礼子、加藤智啓: ルーブス精神病における抗神経細胞抗体の対応抗原のプロテオーム解析: 第 6 回北里疾患プロテオーム研究会: 要旨集 P52 ポスター番号 21: 8/31: 2008
- 30) 金城永幸、岡本一起、黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、木村健二郎、加藤智啓: IgA 腎症の血清と特異的に反応する扁桃タンパク質の網羅的解析 一病因抗原のプロテオーム探索一: 第 6 回北里疾患プロテオーム研究会: 要旨集 P53 ポスター番号 22: 8/31: 2008
- 31) 加藤智啓: Analysis of Brain Proteome in SART Rat's, a Model of Hyperalgesia: APLAR 2008: Fibromyalgia: Therapeutic Strategies: 2008
- 32) Kurokawa S M, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Suzuki N, Kato T: Comprehensive analysis of protein expression in peripheral blood mononucleocytes from patients with Behcet's disease: APLAR 2008: 2008
- 33) 加藤智啓: 膠原病研究におけるプロテオミクスの有用性: 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会: シンポジウム 8「膠原病の病態解明と新しい治療戦略」: 2008
- 34) 岡本一起、末松直也、増子佳世、黒川真奈絵、有戸光美、遊道和雄、加藤智啓: 細胞内導入配列を付加した核内受容体コアクティベーター (MTI-II) の細胞内への取り込みと転写促進活性: 第 31 回日本分

- 子生物学会 第 81 回日本生化学会大会
合同大会：抄録 P209 ポスター番号
IP-0390：2008
- 35) 有戸光美、松尾光祐、末松直也、増子佳
世、黒川真奈絵、岡本一起、加藤智啓：
関節リウマチ関連分子アネキシン VII の
機能解析：第 31 回日本分子生物学会 第
81 回日本生化学会大会 合同大会：抄録
P482 ポスター番号 IP-0390：2008
- 36) 深澤雅彦、岡本一起、中村学、有戸光美、
黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、肥塚
泉、加藤智啓：片側内耳破壊後の前庭代
償におけるラット小脳片葉タンパク質の
プロテオーム解析：第 31 回日本分子生物
学会 第 81 回日本生化学会大会 合同大
会：抄録 P656 ポスター番号 3P-1124：2008
- 37) 鈴木和男 感染と血管炎を結ぶ機序 第
32 回日本腎臓学会東部学術集会 2008
年 10 月 11-12 日 東京
- 38) 鄒軍、志賀由佳、鈴木和男、ARDS 病態モ
デルの肺組織傷害に連動するサイトカイン
ストーム開始時の TNF- α の役割 第 14
回 MPO 研究会 2008 年 10 月 24-25 日 東
京
- 39) 常賀、鈴木和男、In Vitro における IVIg
治療の作用機序解析 第 14 回 MPO 研究会
2008 年 10 月 24-25 日 東京
- 40) 宇野賀津子、鈴木和男、MPO-ANCA 腎炎、
IgA 腎症患者、健常人の血漿中サイトカイン
・ケモカインと IFN- α 産生能の比較
第 14 回 MPO 研究会 2008 年 10 月 24-25
日 東京
- 41) 亀岡洋祐、鈴木和男 MPO リーダーペプチ
ドは活性制御に関与するか II 第 14 回
MPO 研究会 2008 年 10 月 24-25 日 東
京
- 42) 長尾朋和、鈴木和男、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 第 14 回 MPO 研究会 2008 年 10 月
24-25 日 東京
- 43) 富澤一夫、鈴木和男、SCG/Kj マウスにお
ける MPO-ANCA リスクエピトープと
CD24+CD41+の発現について 第 14 回 MPO
研究会 2008 年 10 月 24-25 日 東京
- 44) 楠怜奈、鈴木和男、SCG/Kj mice に対する
15-deoxyspergualin 治療による
CD3+B220+CD69+細胞の減少 第 14 回 MPO
研究会 2008 年 10 月 24-25 日 東京
- 45) 鈴木和男 好中球 Myeloperoxidase ホモ
ログと川崎病 第 14 回 MPO 研究会 2008
年 10 月 24-25 日 東京
- 46) 常賀、鈴木和男 QD 標識 TNF- α を使った
免疫グロブリン治療の作用解析 第 17 回
バイオイメージング学会 2008 年 10 月
30-11 月 1 日 千葉
- 47) 鈴木和男 わたしたちの体の中を見るバ
イオイメージングと新技術—からだの中
をみるバイオイメージング 第 17 回バ
イオイメージング学会 2008 年 10 月 30-11
月 1 日 千葉
- 48) 鈴木和男 「バイオイメージング」と「化
学工学」の融合学理：2002 年から未
来への橋渡し—めざしてきたもの 第 17
回バイオイメージング学会 2008 年 10 月
30-11 月 1 日 千葉
- 49) 常賀、長尾朋和、鄒軍、中山俊憲 鈴木
和男 In vitro における IVIg 治療の作用
機序解析と判定法の確立 第 38 回日本免
疫学会 2008 年 12 月 1-3 日 京都
- 50) Tomizawa Kazuo, Nagao Tomokazu, Ohshima
Maamichi, Kobayashi Kazuo, Suzuki
Kazuo MPO-ANCA specific IgG2b subclass

- decrease by treatment with 15-Deoxyspergualin in SCG/Kj mice 第38回日本免疫学会 2008年12月1-3日 京都
- 51) 楠怜奈、長尾朋和、中山俊憲、鈴木和男
Reduction of CD3+B220+CD69+ cell population by treatment with 15-deoxyspergualin SCG/Kj mice 第38回日本免疫学会 2008年12月1-3日 京都
- 52) 長尾朋和、荒谷康昭、中山俊憲、鈴木和男
Secretion of oxidase antibody of neutrophil chemotactic factors from glomerular endothelial cells by anti-myeloperoxidase antibody 第38回日本免疫学会 2008年12月1-3日 京都
- 53) K. Suzuki Xiamen University Medical School Xiamen University Medical School Meeting (アモイ大学会議) 2008/11/19-20 Xiamen, China
- 54) K. Suzuki Imaging of Vasculitis 2nd International Symposium for Bioimaging in Queenstown (第二回国際バイオイメージング学会) 2008/11/26-28 Queenstown, New Zealand
- 55) K. Suzuki Steering Meeting on EUVAS/EULAR Steering Meeting on EUVAS/EULAR 2008/12/1-2 Zurich, Switzerland
- 56) K. Suzuki Immunomodulatory therapy for vasculitis with synthetic IVIG International Forum on Inflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG' (国際炎症フォーラム 2009, 人工グロブリンによる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo)
- 57) Chang He, K. Suzuki et al
Modulation of endothelial cell functions by intravenous immunoglobulin in vitro International Forum on Inflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG' (国際炎症フォーラム 2009, 人工グロブリンによる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo)
- 58) K. Tomizawa, K. Suzuki et al
Decreased Risk of Epitopes of MPO-ANCA with Remission: Preliminary Analysis International Forum on Inflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG' (国際炎症フォーラム 2009, 人工グロブリンによる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo)
- 59) S. Kawachi, K. Suzuki, et al.
Treatment of severe ARDS (including H5N1-FARDS) with IVIG -From the Cases of NHP-Hanoi- International Forum on Inflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG' (国際炎症フォーラム 2009, 人工グロブリンによる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo)
- 60) S. Kobayashi, K. Suzuki, et al.
New consensus, definition, classification and system for diagnosis of vasculitis from EULAR and ACR meeting held in Zurich International Forum on Inflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG' (国際炎症フォーラム 2009, 人工グロブリンによる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo)
- 61) M. Furutani, K. Suzuki, et al.

- Synthetic polyclonal immunoglobulin
International Forum on
nflammation-2009, 'IVIg treatment and
development of synthetic IgG' (国際
炎症フォーラム 2009, 人工グロブリンに
よる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo
- 62) K. Uno, K. Suzuki, et al. Comparison
of plasma cytokine/chemokine levels
and IFN- α production capacity amongst
healthy subjects, MPO-ANCA nephritis
patients, and IgA nephritis patients
International Forum on
nflammation-2009, 'IVIg treatment and
development of synthetic IgG' (国際
炎症フォーラム 2009, 人工グロブリンに
よる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo
- 63) Y. Aratani, K. Suzuki Phagocyte
NADPH-oxidase deficiency promotes
zymosan-induced acute lung
inflammation International Forum on
nflammation-2009, 'IVIg treatment and
development of synthetic IgG' (国際
炎症フォーラム 2009, 人工グロブリンに
よる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo
- 64) J. Hirahashi, K. Suzuki et al.
Dietary enrichment with
eicosapentanoic acid (EPA) prevents
antineutrophil cytoplasmic antibody
(ANCA)-associated vasculitis
International Forum on
nflammation-2009, 'IVIg treatment and
development of synthetic IgG' (国際
炎症フォーラム 2009, 人工グロブリンに
よる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo
- 65) Iwatsuki K. Virus-related lymphomas.
Asian Dermatology Congress, Seoul, Oct
2, 2008
- 66) Iwatsuki K. Staphylococcal virulence
factors and atopic dermatitis. 5th
International Society for Atopic
Dermatitis, Kyoto, May 12, 2008
- 67) Highlight Lecture: Gene Therapy in
Vascular Disease: Results from
randomized, double-blind,
placebo-controlled, phase III clinical
trial of hepatocyte growth factor gene
therapy for critical limb ischemia. The
9th Congress of the Asian Society for
Vascular Surgery, Bangkok, Oct. 29,
2008.
- 68) シンポジウム: 血管新生療法アップデート: Therapeutic angiogenesis for
patients with critical limb ischemia by
hepatocyte growth factor plasmid.、7
月11日、2008、筑波、第40回日本動脈
硬化学会総会
- 69) 磯部光章、上石哲生、前嶋康浩: 高安動
脈炎の診断と治療—連続83症例の検討
—日本循環器学会学術集会、福岡、2008
年3月
- 70) 磯部光章: 教育講演「高安病 Update」、日
本脈管学会、東京、2008年10月25日
- 71) Kamiishi T, Isobe M: Role of serum MMP-3
measurement in diagnosis and
assessment of Takayasu's arteritis:
A sensitive and specific marker for
diagnosis of recurrence. 日本循環器
学会学術集会、大阪、2009年3月
- 72) Kamiishi T, Isobe M, et al: Novel
Approaches to the Diagnosis and
Assessment of Takayasu's Arteritis:

- Serum MMP-3 Determination and Fluorodeoxyglucose PET/CT. 58th Annual Scientific Session, The American College of Cardiology, New Orleans, 2008年3月
- 73) 李 向峰: A periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis, may play an important role in vascular diseases. 日本脈管学会総会、東京、2008年10月24日
- 74) Tateno K, Moriya J, Miura K, Minamino T, Komuro I. In situ activation of constituent platelets enhances the therapeutic capacity of peripheral blood mononuclear cell implantation 5th Annual Symposium of the American Heart Association's Council on Basic Cardiovascular Sciences 2008/7/30-8/2 Keystone, CO, USA Abstract book page 53.
- 75) 南野 徹、小室一成: 再生医療の最前線 血管再生療法の臨床研究と次世代の再生治療を目指した基礎研究 第24回日本医工学治療学会 シンポジウム 2008/4/18-20 千葉 医工学治療 (1344-1221)20 卷 Suppl. Page82.
- 76) 南野 徹、小室一成: Therapeutic neovascularization using peripheral mononuclear cells. 第40回日本動脈硬化学会総会シンポジウム 2008/07/10-11 つくば プログラム・抄録集 page139.
- 77) Ozaki S.: Tocilizumab (IL-6 inhibition) in Takayasu's arteritis. Fourth International Conference on Giant Cell Arteritis & Polymyalgia Rheumatica. July 31-August 4, 2008, New York.
- 78) Ozaki S.: Recent advance in ANCA-associated vasculitis. 2nd International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus. 2008.5.11-13. Kyoto, Japan.
- 79) Tong Xiaopeng, Tanaka M., Ozaki S., Sawaki T., Kawanami T., Jin Zhe xiong, Masaki Y. and Umehara H.: Prevalence and Relevance to Disease Manifestation of Autoantibodies to RBP1-like Protein (Rbik) in rheumatoid arthritis. The Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 2008.12.1-3. Kyoto. Japan.
- 80) Maeda A., Okazaki T., Inoue M., Kitazono T. and Ozaki S.: Angiotensin II type 1 receptor (AT1R) inhibitor has an immunosuppressive effect on CTLs in mice. The Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 2008.12.1-3. Kyoto. Japan.
- 81) 尾崎承一: 血管炎の診断—新規自己抗原の探索。第205回日本内科学会東海地方会。2008年6月28日。浜松。
- 82) 尾崎承一: わが国の血管炎エビデンス—JMAAVの成果。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
- 83) 加藤智啓、唐沢里江、遊道和雄、増子佳世、尾崎承一: プロテオミクス・ペプチドミクスを用いた血管炎関連自己抗体および血清ペプチドの探索。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
- 84) 唐沢里江、遊道和雄、村田三奈子、尾崎承一、西岡久寿樹、加藤智啓: プロテオミ

- クスを用いた血管炎患者における抗血管内皮細胞抗体の対応抗原の同定。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
- 85) 林彩子、永潤裕子、伊藤一明、廣田浩一、吉野充輝、尾崎承一:全身性エリテマトーデス(SLE)における抗HMGB1(High mobility group box 1)抗体の関与。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
- 86) 中野弘雅、山田秀裕、大岡正道、柴田朋彦、赤荻淳、尾崎承一:ミコフェノール酸モフェチルによる増殖性ループス腎炎の治療経験(3症例)。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
- 87) 井上誠、高桑由希子、山崎宜興、中野弘雅、柴田朋彦、山田秀裕、尾崎承一:パセドウ病に対してPropylthiouracil投与中に、顕微鏡的多発血管炎を発症した1例。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
- 88) 伊東宏、柴田朋彦、小俣正美、井上誠、大岡正道、山田秀裕、尾崎承一:進行性の筋力低下を来した難治性再発性皮膚筋炎に免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)が有効であった1例。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
- 89) 内田貞輔、東浩平、北菌貴子、高桑由希子、大岡正道、山田秀裕、尾崎承一:免疫抑制薬抵抗性成人スティル病に対しインフリキシマブとシクロスポリンの併用療法が奏効した1例。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
- 90) 高桑由希子、大岡正道、山田秀裕、尾崎承一:難治性皮膚潰瘍に対するボセンタンの有用性の検討。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
- 91) 小俣正美、山崎宜興、岡崎貴裕、永潤裕子、山前正臣、大岡正道、柴田朋彦、中野弘雅、東浩平、大矢直子、小川仁史、高桑由希子、山田秀裕、尾崎承一:膠原病に合併した肺高血圧症に対するボセンタン26例の使用経験。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
- 92) Murakami K, Fujii T, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer at the first visit is correlated with the next 2 years' disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. The 72nd Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, San Francisco, October 2008.
- 93) Sato T, Fujii T, et al. Characterization of monoclonal anti-U1RNP-70K antibodies derived from lupus-prone mice. The 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, Yokohama, September 2008.
- 94) Murakami K, Fujii T, et al. Correlation between anti-CCP antibody titer and disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. The 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, Yokohama, September 2008.

- 95) 井村 嘉孝、藤井 隆夫、ほか、tRNA 関連抗原を認識する新規自己抗体 - 抗 Wa 抗体. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 札幌、2008 年 4 月.
- 96) 山川 範之、藤井 隆夫、ほか、インフリキシマブが有効であった難治性 Wegener 肉芽腫症の 1 例. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 札幌、2008 年 4 月.
- 97) 武田 菜穂、藤井 隆夫、ほか、SLE 患者の結核診断における QuantiFERON TB-2G の有用性. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 札幌、2008 年 4 月.
- 98) 村上 孝作、藤井 隆夫、ほか、早期関節リウマチにおける抗 CCP 抗体価と疾患活動性との相関の検討. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 札幌、2008 年 4 月.
- 99) 寺尾 知可史、藤井 隆夫、ほか、日本人 RA 患者を用いた TRAF1/C5 遺伝子の多型と疾患感受性の検討. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 札幌、2008 年 4 月.
- 100) 湯川 尚一郎、藤井 隆夫、ほか、関節リウマチに対する白血球除去療法による末梢血制御性 T 細胞の変化. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 札幌、2008 年 4 月.
- 101) 中嶋 蘭、藤井 隆夫、ほか、ステロイド抵抗性ループス腎炎に対するタクロリムスの有効性に関する検討. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 札幌、2008 年 4 月.
- 102) 佐藤 毅、藤井 隆夫、ほか、ループスマデルマウス由来の抗 U1-70K モノクローナル抗体に関する研究.
- 103) 秋月 修治、藤井 隆夫、ほか、当科で経験した膠原病性肺高血圧症 18 例の臨床的特徴. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 札幌、2008 年 4 月.
- 104) Kobayashi S: Outpatient diagnosis and management of vasculitis, Rheumatology Minisymposium, PB403 Queen Mary Hospital, The University of Hong Kong, June 6th, 2008
- 105) Kobayashi S. ANCA-associated vasculitides: results of Japan-UK study in recent 3 years and plans in very near future. International Conference Regulation of Inflammatory Diseases-Vasculitis and Asthma -2008 in Chiba, Jan 18-19, 2008, Chiba University of Medicine, Chiba.
- 106) Kobayashi S. ANCA-associated vasculitides: results of Japan-UK study in recent 3 years and plans in very near future. International Conference Regulation of Inflammatory Diseases-Vasculitis and Asthma -2008 in Chiba, Jan 18-19, 2008, Chiba University of Medicine, Chiba.
- 107) Kobayashi S, Suzuki K, Fujimoto. Development EULAR/ACR endorsed of points of consideration in the diagnosis, definition and classification of systemic vasculitis (by Watts R, Luqumani R). EULAR House, Zurich, March 3-4th, 2008.
- 108) Kobayashi S, Suzuki K, Fujimoto. Development EULAR/ACR endorsed of points of consideration in the diagnosis, definition and classification of systemic vasculitis (by Watts R, Luqumani R). EULAR House,

Zurich, Dec 1st-2nd, 2008.

- 109) 小林茂人、大型血管炎に関する問題提起、「大型血管炎をもう一度考える」、ラウンドテーブルディスカッション、第14回MPO研究会、10月25日、東邦大学医療センター大橋病院、2008年
- 110) 小林茂人 血管炎症候群、内科一病棟の医療連携：内科（膠原病内科）の立場から、第54回日本病理学会秋期特別総会ワークショップ「血管炎研究の最前線、」平成20年11月20日、松山市総合コミュニティーセンター、日本病理学会会誌、97(2)：22, 2008.

F. 知的所有権の出現登録状況

なし

Ⅲ. 分担研究報告

【基礎・病理分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

基礎・病理研究分科会報告書

血管炎の病因・病態の解明と診断・治療への展開 2008

分科会長	能勢真人	愛媛大学大学院医学系研究科ゲノム病理学	教授
	石津明洋	北海道大学大学院保健学科病理形態機能学	教授
	岩月啓氏	岡山大学大学院医歯薬総合研究科学皮膚科学	教授
	加藤智啓	聖マリアンナ医科大学学生化学	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

研究協力者

	鬼丸満穂	九州大学大学院医学研究院病理病態学	助教
	勝岡憲生	北里大学医学部皮膚科学	教授
	澤井高志	岩手医科大学医学部先進機能病理学	教授
	城謙輔	国立病院機構千葉東病院臨床研究センター腎病理研究部	部長
	高橋 啓	東邦大学医学部附属大橋病院病理学	教授
	土屋尚之	筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学	教授
	長谷川均	愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学	准教授

研究要旨

2008-2010年度3年間の活動計画で、「動物モデルを用いた血管炎の病因・病態の解明」においては、以下の5項目についての成果を挙げた。即ち、①血管炎感受性遺伝子の探索では、MRL/lprマウスと野生型マウスMSMとの交配実験およびリコンビナントコンジュニックマウスの作製により、腎炎、血管炎抵抗性遺伝子*Cd59a*を見出し、②無細胞タンパク質合成系を用いた血管炎関連自己抗体の探索では、MRL/lprとC3H/lprマウスとのリコンビナントインブレッドマウスMXH/lprを用いて、血管炎に特異的な自己抗体対応抗原タンパク質の定量的測定法を確立した。また、③結節性多発動脈炎モデルにおける発症機序の解明では、壊死性血管炎発症env-pXラットに由来する血管内皮細胞反応性T細胞の標的分子を解析し、④冠状動脈血管炎モデルの発症機構の解明では、*C. albicans*由来のmannose-protein-1,3-b-glucan (CAWS) による冠状動脈炎誘発モデルマウスにおけるTh17活性化ならびにANCA産生機構を解析した。⑤治療モデルの開発においては、MRL/lprマウスモデルにおいてMCP-1、FKNアンタゴニストが腎炎、血管炎の発症および進展を抑制すること、また、FGF-2を軸とする治療的血管新生機序を明らかにした。「ヒト血管炎における病因・病態の解析」においては、以下の5項目についての成果を挙げた。①血管炎関連タンパク質の網羅的解析では、血管炎での抗内皮細胞抗体の

対応抗原を解析する中で、高安動脈炎に感度、特異度ともに高い抗cyclophilin A抗体を見出し、また、MCTDにおける抗肺小血管内皮細胞抗体を探索した。② ANCA関連血管炎の遺伝子発現解析では、治療前後の末梢血単核細胞のDNAアレイによる遺伝子発現プロフィールを解析し、寛解例で治療後に発現が低下する遺伝子としてCharcot-Leyden crystal proteinを、増加する遺伝子としてADAM28を同定し、また、これらを含むLow Density Arrayを作製した。③日本人集団におけるMPA感受性遺伝子の探索では、MPA感受性遺伝子についてMHC領域における原因的多型を探索した。さらに、④血管炎の病理診断ガイドラインの開発においては、MPO-ANCA 関連腎炎における腎生検時の臨床と病理パラメータの相関に関する解析を行い、6つの臨床病理学的亜型に分類した。⑤皮膚血管炎アトラスの作成では、皮膚血管炎・血管障害および鑑別疾患の症例収集を行い、診療に役立つアトラス集を作成中である。

A. 研究目的

基礎・病理分科会の目的は、血管炎の病因・病態解明の基礎ならびに臨床研究を推進し、その成果を診断、治療に役立てることにある。そのため本分科会は血管炎の先端的研究に取り組む研究者で構成し、2008-2010年度3年間の活動計画として「動物モデルを用いた血管炎の病因・病態の解明」と「ヒト血管炎における病因・病態の解析」の二つのミッションを設定した。その中で血管炎関連遺伝子、分子の同定を行い、また、その機能の解析と病態との関連を明らかにすること、さらに、班全体での横断的研究を通じて、これらを臨床応用に役立てることを目的とした。

「動物モデルを用いた血管炎の病因・病態の解明」については、①血管炎感受性遺伝子の探索、②無細胞タンパク質合成系を用いた血管炎関連自己抗体の探索、③結節性多発動脈炎モデルにおける発症機序の解明、④冠状動脈血管炎モデルの発症機構の解明、⑤治療モデルの開発

に取り組む。「ヒト血管炎における病因・病態の解析」については、①血管炎関連タンパク質の網羅的解析、② ANCA 関連血管炎の遺伝子発現解析、③日本人集団における MPA 感受性遺伝子の探索、④血管炎の病理診断ガイドラインの開発、⑤皮膚血管炎アトラスの作成に取り組む。これらの中で、今年度遂行した成果の概要を下記にまとめた。詳細は、各分担研究者、研究協力者報告の項に記載した。

B. 研究方法

各分担者報告の項参照

(倫理面への配慮)

各分担者報告の項参照

C. 研究結果

1. 動物モデルを用いた血管炎の病因・病態の解明

①血管炎感受性遺伝子の探索：MRL/lprマウスと、MRL/lprマウスからの遺伝距離が100万年とされる野生型マウスMSMとの交配実験において、腎炎抵抗性遺伝子座3座を同定した。そのうち第2染色体の遺

伝子座の候補遺伝子として*Cd59a*を同定し、そのリコンビナントコンジュニクマウスの作製した結果、MSMの*Cd59a*は腎炎および血管炎に抵抗性を示すことを見出した。(能勢)

②無細胞タンパク質合成系を用いた血管炎関連自己抗体の探索：血管炎を含める様々な自己免疫病態・病理を種々の組み合わせで発症するMRL/lprとC3H/lprマウスとのリコンビナントインブレッドマウスMXH/lprの15系統を作製し、血管炎に特異的な自己抗体対応抗原タンパク質を探索した。無細胞蛋白質合成系を用いて特定の位置的候補遺伝子のタンパク質を120種類合成し、これらを抗原としてAlphaScreen法によりスクリーニングした。その結果、複数個の反応性の高い自己抗体を同定した。このうちparalemmeninについて、昨年確立した無細胞蛋白質合成系を用いた抗体価を定量的に測定しうるcapture ELISA法を用いて解析した。(能勢)

③ 結節性多発動脈炎モデルにおける発症機序の解明：壊死性血管炎発症env-pXラットより血管内皮細胞依存的に増殖亢進を示すオリゴクローナルなTh1タイプのCD4陽性T細胞クローンPC4を得た。血管内皮細胞から抽出した蛋白をHPLCにより分画し、PC4に添加してクラスター形成の有無の解析から、特定のペプチドサイズの分画に対して反応が認められ、血管炎の標的分子を明らかにする手がかりを得た。(石津)

④ 冠状動脈血管炎モデルの発症機構の解明：*C. albicans*由来のmannose-protein-1,3-b-glucan (CAWS)による冠状動脈炎誘発モデルマウスにおいて、CAWS投与により産生されMPO-ANCAと補体を經由して、好中球からのIL-6、IL-23とIL-17の発現・放出が促進されることを明らかにした(鈴木・高橋)

⑤治療モデルの開発：MRL/gldマウスより得られた線維芽細胞株MRL/N-1から、MCP-1、FKNアンタゴニストを持続的に産生し得るトランスフェクターマウスを作出した。これらをMRL/lprマウスへ移植することにより、MRL/lprマウスの腎炎、血管炎の発症および進展を抑制することを明らかにした。(長谷川) 臓器虚血に対する機能的血管新生治療の実現を探求する中で、血管新生誘導プロセスに於ける時空間的・空間的分子機構の概念を打ち立て、その中でFGF-2が重要な治療因子であることを見出した(鬼丸)

2. ヒト血管炎における病因・病態の解析

①血管炎関連タンパク質の網羅的解析：血管炎での抗内皮細胞抗体の対応抗原を2次元電気泳動とウェスタンブロットにて検出し、ついで質量分析によりその分子同定を行う中で、新たに、高安動脈炎に感度、特異度ともに高い、抗cyclophilin A抗体の存在を明らかにした。今までの高安動脈炎の全症例で疾患活動性と相関することを見出しており高安動脈炎の疾患特異的マーカーとしての期待

が持てる。(加藤) また、MCTDにおける抗血管内皮細胞抗体を探索する中で、肺微小血管内皮細胞由来蛋白質を二次元電気泳動、ウエスタンブロットを行い、MCTD患者血清と強く反応したスポットを質量分析することで、抗原候補蛋白質の約20個を同定した。(澤井)

② ANCA 関連血管炎の遺伝子発現解析:治療前後の末梢血単核細胞の DNA アレイによる遺伝子発現プロファイルを解析し、寛解例で治療後に発現が低下する遺伝子として Charcot-Leyden crystal protein を、増加する遺伝子として ADAM28 を同定した。さらにこれらを含む Low Density Array を作製し、その結果をもとに重回帰分析を行い、治療予後を的確に予測しえる組み合わせとして 16 個の遺伝子を抽出した。(石津)

③日本人集団における MPA 感受性遺伝子の探索:MPA 感受性遺伝子について *DRB1*0901* ハプロタイプに載った MHC 領域における原因的多型を探索した。(土屋)

④血管炎の病理診断ガイドラインの開発:MPO-ANCA 関連腎炎における腎生検時の臨床・病理パラメータの相関に関する解析を行い、6つの臨床病理学的亜型に分類した。血尿は早期の細胞性半月体と係蹄壊死を、蛋白尿と sCr の上昇は線維性半月体、癒着、球状糸球体硬化を、CRP 上昇 と eGFR の低下は尿細管炎と尿細管基底膜の破壊を、貧血と腎機能低下は、間質線維化と尿細管上皮の萎縮を、血

尿・蛋白尿を伴わない CRP 上昇は、糸球体病変なしの動脈炎を予測した。MPO-ANCA 値はどの組織病変パラメータとも相関しなかった。(城)

⑤皮膚血管炎アトラスの作成:皮膚血管炎の解説書の作成を目的として、関連皮膚科施設の協力を得、皮膚血管炎・血管障害および鑑別疾患の症例収集を行い、その皮膚所見、病理所見、検査所見を統一のページ構成にまとめ、診療に役立つアトラス集を作成中である。(岩月、勝岡)

D. 考察

当分科会の二つのミッションのうち、「動物モデルを用いた血管炎の病因・病態の解明」では、いずれも動物モデルを用いた上記5つの計画を立案し遂行した。新たな概念の提唱、新たな血管炎感受性遺伝子、血管炎関連蛋白質の発見、さらに新たな治療法の開発であり、今後のヒト PN や、川崎病、ANCA 関連血管炎の解析、治療へのアプローチに重要な概念を提供している。そのひとつとして、MRL/lpr 血管炎モデルマウスのゲノム解析による血管炎感受性遺伝子の探索では、以前明らかにした、抗原刺激下での B 細胞に増殖抑制シグナルを伝達する CD72 に加えて、今回、補体制御因子 CD59 が見出された。CD59 は補体の膜侵襲複合体の形成を阻害する GPI-anchored glycoprotein である。以前能勢らはヒト CD59 が腎糸球体を含む血管内皮細胞に constitutive に発現していることを明ら

かにしているが、血管壁での補体の過剰な活性化を抑制していると考えられる。MRL/lpr マウスと MSM マウス間では *Cd59a* の多型がそのプロモーター領域にあることを見出しており、その転写活性が MSM マウスで高いことをルシフェラーゼアッセイで認めているところから、CD59 の量的差異が血管炎の感受性を支配している可能性が示唆される。今後、ヒト血管炎での *CD59* の質的量的多型の解析が必要とされる。

また、コムギ胚芽による無細胞蛋白質合成系を用いて合成した蛋白質を抗原とし、AlphaScreen 法と capture ELISA 法との組み合わせによるハイスループットな自己抗体スクリーニングシステムの確立は、今後、ヒト血管炎関連蛋白質のスクリーニング、定量に有用であると考えられる。今後、血管炎関連蛋白質アレイの開発がのぞまれる。

ヒト血管炎における病因・病態の解析においては、上記5つの計画を遂行した。なかでも、高安動脈炎に感度、特異度ともに高い抗 cyclophilin A 抗体の存在の発見は特筆すべき成果である。cyclophilin A は cyclosporin A の結合蛋白質であり、その抗体価は診断マーカーのみならず、臨床病態、病理発生と関連する可能性も考えられ、今後の解析が期待される。また、ANCA 関連血管炎の治療前後の末梢血単核細胞の DNA アレイによる遺伝子発現プロファイルの解析から、寛解例で治療後に発現が低下する遺伝子

として Charcot-Leyden crystal protein を、増加する遺伝子として ADAM28 が同定され、さらにこれらを含む Low Density Array のデータにもとづく重回帰分析の結果から、治療予後を的確に予測しえる遺伝子プロファイルの策定へと進行中である。

腎生検の組織病理所見は MPO-ANCA 関連血管炎の診断のみならず、治療方針に極めて重要であるが、今回、臨床データと組織病理所見パラメータとの相関についての結果が提示された。その中で、少なくとも6つの臨床病理学的亜型分類が提唱され、今後は症例数を拡大するとともに、予後判定、治療判定への応用が期待される。

E. 研究発表

1. 論文発表
各分担者報告の項参照
2. 学会発表
各分担者報告の項参照

F. 知的財産権の出願・登録状況

- 各分担者報告の項参照
1. 特許取得
各分担者報告の項参照
 2. 実用新案登録
各分担者報告の項参照
 3. その他
各分担者報告の項参照

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

無細胞蛋白質合成系を用いた効率的な血管炎関連新規自己抗体検索法の確立

分担研究者 能勢真人 愛媛大学大学院医学系研究科 ゲノム病理学分野 教授

研究協力者 小森浩章、曾我美子（愛媛大学大学院医学系研究科 ゲノム病理学分野）

田中ゆき（愛媛大学統合科学研究支援センター）

澤崎達也、遠藤弥重太（愛媛大学無細胞科学生命科学工学研究センター）

研究要旨

MRL/lpr マウスは *Fas* 遺伝子の欠損マウスで、4~5 ヶ月齢で spontaneously にリンパ節腫脹と免疫グロブリン値および各種自己抗体化の上昇などの自己免疫現象、ならびに血管炎、糸球体腎炎、関節炎などの自己免疫病態を同一個体で自然発症する自己免疫病モデルマウスである。我々は、この自己免疫病自然発症モデルマウスである MRL/lpr マウスと、同じ *lpr* 遺伝子を持ちながら自己免疫病を発症しない C3H/lpr マウスから、組み換え近交系 MXH/lpr 系統群を 15 系統作成し、病理形態と相関する自己抗体の候補を無細胞蛋白質合成系を用いて特定の染色体遺伝子座に関して AlphaScreen 法により網羅的にスクリーニングした。その結果、複数個の合成蛋白質に関して、統計学的に有意に正の相関を示し、なおかつ反応性の高い (=titer が高い) 自己抗体の存在を同定することができた。しかし、AlphaScreen 法では測定された抗体価の定量性について検討の余地がある。本年度は、昨年報告した、無細胞蛋白質合成系を用いた簡便かつ迅速に試料中の抗体価を定量的に測定しうる capture ELISA 法を用い、AlphaScreen 法により血管炎関連自己抗体の候補として挙げられた蛋白質について、血管炎病態との関連を詳細に検討した

A. 研究目的

自己免疫病では様々な自己抗体が産生され、そのうちいくつかは診断や治療効果判定などの目的で臨床応用されている。しかしこのような有用な自己抗体の数はまだ少なく、さらに、自己免疫病病態の理解に寄与する新規自己抗体の検索が必要とされている。

また、自己免疫病は複数の遺伝的要因と環境要因とが組み合わさって発症にいたる「polygene」系と考えられており、遺伝的背景が多様なヒトでは病態の発症機構の解明に困難が付きまわっている。そこで分担者らは自己免疫病自然発症モデルマウスに着目し、自己免疫病発症の遺伝的基盤について解析してきた。

本年度は昨年までの研究に引き続き、AlphaScreen 法により血管炎病態との関連が示唆された新規自己抗体に関して、定量性

の高い CaptureELISA 法による自己抗体価の測定を行い、血管炎病態と自己抗体価との関連を検討した。

B. 研究方法

自己免疫病関連組換え近交系 (RI 系)MXH/lpr マウスは多彩な自己抗体の産生や、腎炎や関節炎、血管炎など様々な自己免疫病を自然発症する自己免疫病好発系マウス MRL/lpr と嫌発系マウス C3H/lpr の雑種第 2 世代を出発点に、兄妹交配を 20 世代以上繰り返し作出された 15 系統の近交系からなるマウスの系統群で、遺伝学的性質に基づき、系統ごとに様々な組合せの自己抗体、自己免疫病の出現が見られる。そしてこの病態の組合せは系統ごとに遺伝的に保存されているため、自己抗体価の推移と病態発症との関連を経時的に観察できる。

また、小麦胚芽を利用した無細胞タンパク

質合成系は PCR base で Tag を融合させた合成タンパク質を大量に、容易に産生しうる。この方法により合成されたビオチン融合合成タンパク質と AlphaScreen 法を組み合わせることで血清中の自己抗体を高感度、high-throughput に検出するシステムを用い、MXH/lpr および両親系統 計 17 系統について、感受性遺伝子座情報に基づき網羅的に合成した 120 個のビオチン融合合成タンパク質に対する血清中の自己抗体価を経時的に測定し、自己免疫病態との関連を検討した。その結果、複数個の血管炎病態関連自己抗体が候補として挙げられた。

一方、AlphaScreen 法は定量性に問題が残されており、ELISA 法などによる測定結果の再現性の確認が必要である。この ELISA 法を簡便に行うため、無細胞タンパク質合成系で作成した GST Tag 融合タンパク質を用いた capture ELISA system を確立した。本年度は AlphaScreen 法によって候補として抽出された蛋白質の中から、5 ヶ月齢雄、雌においてともに病態ともっとも強い相関を示すことから、paralemmen を選び出した。この paralemmen (paralemmen-1) は主に神経細胞の膜表面に存在し神経系の分化、成熟に必要とされている。また、糸球体ポウマン囊表面に存在するとの報告もみられる。本年度は AlphaScreen 法による screening 結果のみからこの paralemmen に着目し、capture ELISA system により定量的に測定し血管炎病態との関連を検討した

(倫理面への配慮)

動物実験は愛媛大学動物実験指針に基づき倫理面に配慮して行った。

ヒトの検体を対象とする解析は行っていない。

C. 研究結果

AlphaScreen 法の結果と CaptureELISA 法の結果を図 1,2 に示す。結果として両者の測定結果には有意な相関はみられなかった。また CaptureELISA 法による自己抗体の測定値と血管炎スコアとの間には有意な相関

関係は認められなかった。新規自己抗体の解析のためには両者を併用し病態との関連を解析する必要があると考えられた。今後、新規自己抗体の解析のためには両測定法のメリットを生かして併用し、血管炎病態との関連を解析する必要があると考えられた。

来年度は CaptureELISA 法による検証実験を他の候補蛋白質にも広げて行う予定である。

F. 研究発表

論文発表

1. Hasegawa H, Inoue A, Kohno M, Lei J, Miyazaki T, Yoshie O, Nose M, Yasukawa M. Therapeutic effect of CXCR3-expressing regulatory T cells on liver, lung and intestinal damages in a murine acute GVHD model. *Gene Ther.* 15(3): 171-182, 2008.
2. Fujikado N, Saijo S, Yonezawa T, Shimamori K, Ishii A, Sugai S, Kotaki H, Sudo K, Nose M, Iwakura Y. DcIR deficiency causes development of autoimmune diseases in mice due to excess expansion of dendritic cells. *Nature medicine.* 14(2): 176-180, 2008.
3. Mori S, Tanda N, Ito R. M, Oishi H, Tsubaki T, Komori H, Zhang MC, Ono M, Nishimura M, Nose M. Novel recombinant congenic mouse strain developing arthritis with enthesopathy. *Pathology Int.* 58(7): 407-414, 2008.
4. Saiga K, Yoshida M, Nakamura I, Toyoda E, Tokunaka K, Morihashi H, Abe F, Nemoto K, Nose M. Evaluation of the ameliorative effects of immunosuppressants on crescentic glomerulonephritis in SCG/Kj mice. *International Immunopharmacology.* 8(9): 1183-1189, 2008.
5. Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, Yumura W, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi M, Koyama A, Usui J, Hashimoto H, Ozaki S, Tomino Y, Yamagata

K. Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 12(4): 277-291, 2008.

6. Soga Y, Nose M, Arita N, Komori H, Miyazaki T, Maeda T, Furuya K. Aneurysms of the renal arteries associated with segmental arterial mediolysis in a case of polyarteritis nodosa. *Pathology Int.* in press.

学会発表

1. Soga Y, Komori H, Terada T, Miyazaki T, Nose M.: Genetic basis of autoimmune pancreatitis induced by the stimulation through the toll-like receptor 3 signaling. 6th International Congress on Autoimmunity, Sep. 10-14, 2008, Porto, Portugal.

2. Kamao T, Miyazaki T, Soga Y, Komori H, Terada M, Nose M.: Common and different gene loci susceptible to sialoadenitis and dacryoadenitis in a Sjögren's syndrome mouse model. 6th International Congress on Autoimmunity, Sep. 10-14, 2008, Porto, Portugal.

3. 自然免疫系刺激により誘導される自己免疫性膵炎の疾患感受性遺伝子解析。小森浩章、曾我美子、能勢真人 第97回日本病理学会総会、金沢、2008.5.15-17

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

図 1 AlphaScreen 法による解析結果

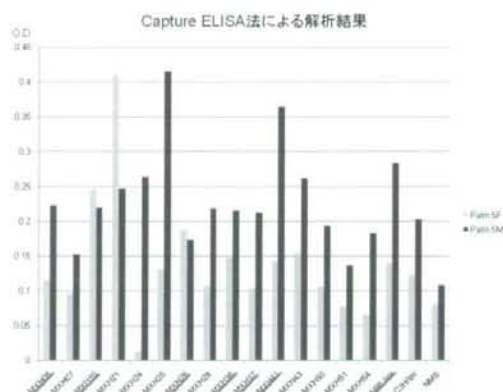
AlphaScreen法による測定結果が腎血管炎病態と相関する合成蛋白質

5ヵ月齢腎血管炎と5ヵ月齢血清による結果

系統		MX106	MD0107	MX110	MX121	MD124	MX125	MX126	MX129	MX136	MD137	MX141	MX143	MD150	MX151
腎血管炎スミア(5ヵ月齢)		1.25	0.2	0.8	0.1	0.05	0.15	1	0.25	1	0.8	0.8	0.05	0	0
5ヵ月齢 血清	protein 1	50	0	0	0	0	0	0	0	50	150	0	0	0	0
	paralemmin	350	0	100	0	0	0	0	0	100	100	0	0	0	0
	protein 3	300	50	200	100	150	0	50	0	300	650	50	200	100	150
	protein 4	0	0	150	50	0	200	0	0	100	50	100	0	0	0
	protein 5	50	70	50	650	50	220	550	50	700	150	150	650	600	600
	protein 6	50	0	100	650	0	400	0	300	50	50	0	0	0	0
	protein 7	50	50	0	50	50	0	250	50	50	50	50	150	650	50
5ヵ月齢 血清	paralemmin	350	0	100	0	0	0	0	0	100	100	0	0	0	0

測定値700以上
 測定値204-699
 測定値1-200
 測定値0以下

図 2 capture ELISA 法による paralemmin の測定結果



Palm: paralemmin

血管炎の発症機序解明と新しい病態診断法の開発に関する研究
研究分担者 石津 明洋 北海道大学大学院保健科学研究院 教授

研究要旨

血管炎を発症する env-pX ラットより、血管内皮細胞（EC）依存的に増殖亢進を示す T 細胞株 PC4 を得た。PC4 はオリゴクローナルな Th1 タイプの CD4 陽性 T 細胞で、血管炎惹起性 T 細胞であった。PC4 に EC 抽出物を添加することにより、PC4 はクラスターを形成した。EC 抽出物を膜分画と核分画に分けて採取した場合、PC4 のクラスター形成は膜分画の添加に比べて核分画の添加で強く起こった。EC の核抽出物を HPLC により分画し、PC4 のクラスター反応を指標として各分画に含まれる蛋白質を同定することにより、PC4 の認識抗原、すなわち血管炎の標的分子を明らかにすることができると考えられる。

また、MPO-ANCA 関連血管炎患者の末梢血トランスクリプトーム解析を行い、治療予後を反映する 74 遺伝子を抽出した。その中には、寛解症例で治療後に発現が減少する遺伝子として Charcot-Leyden crystal protein (CLC) をはじめとする 59 遺伝子が、治療後に発現が増加する遺伝子として ADAM 28 をはじめとする 15 遺伝子が含まれていた。患者群と健常者との間で末梢血の遺伝子発現を定量的に解析したところ、CLC には有意差は認めなかったが、ADAM28 は治療前の患者群で発現の有意な減少が観察された。今後、ADAM28 の発現低下と MPO-ANCA 関連血管炎の病態の関連を検討する必要がある。次に、74 遺伝子の中から有意性の高かった 44 遺伝子を選定し、Low Density Array (LDA) を作製した。LDA の結果をもとに重回帰分析を行い、治療予後をも最も正確に予測する組み合わせとして、16 個の遺伝子を抽出した。治療前と治療開始後の早期におけるこれら 16 個の遺伝子の発現変化を測定することにより、治療予後を精度良く推定することができると考えられる。

A. 研究目的

モデル動物を用いて血管炎の発症機序を解明する。また、MPO-ANCA 関連血管炎の患者末梢血を用いて、本疾患の病態や治療予後に関連する遺伝子群を明らかにする。

B. 研究方法

血管炎を発症する env-pX ラットから抽出した自己血管内皮細胞（EC）反応性 T 細胞株（PC4）と培養 EC を用いて、PC4 の対応抗原を同定する。PC4 に EC 抽出物を添加すると PC4 がクラスター形成することを指標として、EC 抽出物を分画し、どの分画に PC4 の対応抗原が存在するかを明らかにする。

MPO-ANCA 関連血管炎 20 症例の治療前および治療後 1 週間の末梢血をサンブ

ルとし、Affimetrix 社 Gene chip を用いて網羅的な遺伝子発現解析を行った。治療後の予後を調査し、寛解した 13 症例と増悪または死亡した 5 症例について、治療前後での遺伝子発現の変動を解析した。また、上記検討において有意性の高かった 44 遺伝子を選定し、Low Density Array (LDA) を作製して、治療予後の判明した新規 24 症例についても解析を行った。

（倫理面への配慮）

動物実験は北海道大学の動物実験指針に基づいて行った。

検体採取にあたっては、文部科学省・厚生労働省・経済産業省の掲げる遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき、各々の検体採取機関の倫理委員会の承認を受け、全例インフォームドコンセント