

抄 錄 集

能勢真人 (愛大・病理学)

石津明洋 (北大・病理学)

加藤智啓 (聖マ大・疾患プロテオーム・分子病態治療学)

鈴木和男 (千葉大・免疫発生学・炎症制御学)

岩月啓氏 (岡大・皮膚科学)

土屋尚之 (筑波大・生命システム医学)

長谷川均 (愛大・生体統御内科学)

鬼丸満穂 (九大・病理病態学)

城謙輔 (国立千葉東病院・臨床研究センター)

澤井高志 (岩手医大・病理学)

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：血管炎モデルマウスMRL/lprのゲノム解析により血管炎の発症・進展に関与する位置的候補遺伝子とその機序を明らかにする。
(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：血管炎モデルマウスの組換え近交系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を同定し、その病態的意義を明らかにする。(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

ラットにおけるT細胞の血管炎標的分子の同定、胸腺における自己血管反応性T細胞のネガティブセレクションからの逃避機構を明らかにする。(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- β -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産生機構について解析する。(鈴木)

⑤ 治療モデルの開発：ケモカインアンタゴニスト、血管新生関連分子を中心に血管病変の治療モデルの確立を図る。(長谷川、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同定し、その診断的意義と病態的意義を解析する。さらに、患者末梢血リンパ球のプロテオーム解析と血清ペプチドの解析から、血管炎の診断と治療に結びつく分子を探索する。(加藤) また、MCTDにおける抗血管内皮細胞抗体を探索する。(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、血管炎の重症度や治療反応性予測を目的とした遺伝子診断ツールの開発に展開させる。(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する。(土屋)

④ 血管炎の病理診断ガイドラインの開発：ANCA 関連腎炎に関する臨床・病理データベース構築に関する試案とそれによる臨床情報と組織病変パラメーターとの相関を解析し、診断、予後を規定する病理パラメーターを明らかにする。(城)

⑤皮膚血管炎アトラスの作成：関連皮膚科施設の協力を得て，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する。(岩月)

抄録 2

組換え近交系 MXH/lpr マウスを用いた血管炎関連自己抗体の対応抗原の同定

小森浩章¹⁾、澤崎達也²⁾、田中ゆき³⁾、曾我美子¹⁾、遠藤弥重太²⁾、能勢真人¹⁾

1)愛媛大学大学院医学系研究科 ゲノム病理学分野

2)愛媛大学 無細胞生命科学工学研究センター

3)愛媛大学 総合科学研究支援センター

昨年度までに我々は、無細胞蛋白質合成系と AlphaScreen 法を組合わせた high-throughput な自己抗体探索システムを確立した。このシステムを用いて 膠原病関連組換え近交系 MXH/lpr マウスを対象として解析を行った結果、血管炎病態と統計学的に有意な相関を示す自己抗体とその対応抗原を見いだした。また、無細胞蛋白質合成系を利用して、様々な蛋白質に対する ELISA system を迅速に立ち上げることができる capture ELISA system を確立した。これらを基盤として血管炎に関連する自己抗体とその対応抗原の病態的意義を明らかにする。

抄録 3

血管炎の発症機序解明と新しい分子標的治療法ならびに病態診断法の開発

石津明洋¹、外丸詩野²、岩崎沙理¹、飯沼千景¹、村井太一³、吉木 敬³

¹北海道大学大学院保健科学研究所

²北海道大学大学院医学研究科

³株式会社ジェネティックラボ

本研究計画では、血管炎の発症機序を解明し、発症機序に即した新しい分子標的治療法ならびに病態診断法を開発することを目的とする。そのため、2つの研究プロジェクトを展開する。第一に、結節性多発動脈炎類似の壊死性血管炎を発症するモデル動物である env-pX ラットを用いた血管炎発症機序の解明と、発症機序に即した新しい分子標的治療法を開発を目的とした研究を行う。第二として、顕微鏡的多発血管炎患者の末梢血を用いたトランスクリプトーム解析により、血管炎の病態診断や治療反応性の予測を目的とした新しい遺伝子診断ツールを開発する。さらに、上記により得られたデータを健常対照者や他の血管炎症候群患者、自己免疫疾患患者の末梢血単核球の遺伝子発現プロファイルと比較することにより、顕微鏡的多発血管炎の病因に関わる遺伝子群を抽出し、疾患発症におけるそれら分子の意義について明らかにする。

血管炎関連蛋白質の網羅的解析

加藤智啓

(聖マリアンナ医科大学 疾患プロテオーム・分子病態治療学)

これまで、プロテオミクスの手法を用いて、血管炎で診断的および病態的意義を持つ分子の探索を行ってきた。具体的には、1)血管炎で出現する抗内皮細胞抗体の対応抗原の網羅的検出と同定と、2)血管炎患者血中で増加する小ペプチドの検出と同定である。1)では、約150個の自己抗原候補を検出し、現在までに約半数を同定している。その中には抗Prx2抗体など大中型血管炎でも優位に出現する抗内皮細胞抗体も同定された。現在、順次組換え蛋白質を作製し、自己抗原性の確認と各種血管炎における出現頻度を検討している。今後これらを推進し、実用的価値を探っていく。2)においては、血管炎患者末梢血から高感度質量分析法を用いて小ペプチドのみを検出する方法を確立した。また、2D-HPLCと質量分析の組み合わせにより、ペプチドのアミノ酸配列を同定する方法も確立した。今後は、この方法を血管炎患者で優位に検出されるペプチド群に応用し、その診断的および病態的意義を探っていく。また、今後の計画として、3)血管炎患者末梢血リンパ球における発現蛋白のプロファイリングによる、臨床経過予測への応用を検討しており、このプロファイリングも進めていきたい。

血管炎誘発機序の解析

- Th₁₇活性化に関する好中球とサイトカイン -

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

ksuzuki@faculty.chiba-u.jp

協力：高橋 啓（東邦大医療センター大橋病院・病理）大野尚仁（東京薬大・薬学）

これまで、*C. albicans*由来の mannose-protein-1,3-β-glucan (CAWS) の誘発の冠状動脈炎モデルを開発し、その発症初期過程を解析してきた。CAWS 投与により、末梢血の好中球の活性化や ANCA 増加や血漿中の complement 3 の減少、IL-1β、IL-6、IL-12p70、IL-17、IL-23 の増加が認められた。一方、腹腔好中球を *in vitro* で CAWS および MPO 抗体により共刺激することで、IL-6、IL-17A と IL-23p19 の発現と産生が増加した。しかし、CAWS の代わりに補体によっても IL-17A と IL-23p19 の発現が上昇した(J. Autoimmune, 2008)。これらのことから、CAWS 投与により産生される MPO 抗体(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がわかってきた。このように自己免疫に関与する T 細胞: Th₁₇ が血管炎発症の初期プロセスに作用すると推定された。これとは別のモデルマウスで活性化 B 細胞の関与も確認できており、本年度は、好中球関与の Th₁₇ によって誘導される活性化 B-cell の ANCA 産生機構について解析する計画である。

抄録 6

皮膚血管炎・血管障害のスペクトラムと病態解析

研究分担者 岩月 啓氏（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科）

研究協力者 勝岡 憲生（北里大学皮膚科）

背景：皮膚病変から得られる情報は、血管炎・血管障害の診断と治療に重要であるが、そのスペクトラムと病態についてはいまだに十分な理解が得られていない。

研究目的：1）ガイドライン（作成中）に準拠して、皮膚病変の臨床・病理所見を解説したアトラスを作成して診断の手引きとする。

研究計画：1）関連皮膚科施設の協力を得て、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する。2年間で50症例（120ページ程度）を予定し、インターネットでの閲覧可能なデータベースとして、ガイドラインともリンクさせる。

2）十分に病態が解明されていない細胞傷害性T細胞（CTL）による皮膚血管炎・血管障害（CTL-mediated cutaneous vasculopathy：仮称）について、細胞傷害性分子の血管障害についての解析を進める。

大型血管炎の臨床研究分科会活動方針

分科会長 重松 宏

本研究班のこれまでの活動は、**Buerger** 病と高安動脈炎、いわゆる炎症性腹部大動脈瘤を主な対象疾患として、疫学、病因、診断法と診断基準、治療法について研究が進められてきた。研究の継続性から、今後の活動方針においても同様の視点から研究を継続し、下記のような全体計画を検討する。

1. **Buerger** 病と高安大動脈炎患者数の全国的推移について、治療歴のない症例についての実数及び重症度調査と経年的推移、大動脈炎については外科的治療例の現況を調査する。
2. **Buerger** 病については、原因の一つとして注目されている歯周病との関連をさらに検討するとともに、治療面では、**HGF** プラスミドを用いた遺伝子治療の有用性が既に閉塞性動脈硬化症における重症虚血肢で明らかにされたため、骨髄あるいは末梢血単核球を中心とした細胞治療の有用性と作用機序、遺伝子治療例との比較検討などについて研究を進める。
3. 血管新生療法例については、治療効果の判定には遠隔期成績が重要と考えられるため、主には **Buerger** 病を対象として、これまでの治療例について虚血肢の予後と生命予後、有害事象、増悪例についての危険因子解析などを調査する。
4. 高安大動脈炎については、厚生省基準及び **ACR** 分類基準の感度と特異度の比較検討を進めるとともに、臨床病像の変遷、外科的治療例の遠隔期

合併症の種類と発生頻度について調査研究を行う。

5. 腹部大動脈瘤治療の一つとして、ステントグラフト内挿術が保険適用されたことを踏まえて、炎症性腹部大動脈瘤に対する本治療法の有用性について、遠隔期推移を含めて調査する。

抄録 8

パージャーマ病における歯周病の関与—特に血小板凝集能の観点から—

演者名

東京医科歯科大学大学院 血管・応用外科学

井上芳徳

抄録

これまでパージャーマ病において、①歯周病罹患率が高く、*P. gingivalis* などの IgG 抗体価が有意に上昇していること、②歯周病細菌 DNA が PCR 法にて動脈に高率に検出されること、③DRB1*1501 陽性者および DPB1*0501 陽性者の頻度が有意に高く、CD14 多型は TT 遺伝子型頻度が有意に高いこと、④多血小板血漿に *P. gingivalis* を加えると血小板凝集を促進し、一部が血小板内に取り囲まれることを報告してきた。今後、①パージャーマ病症例における歯周病細菌に対する IgG 抗体価と DRB1*1501 や DPB1*0501 の HLA アリルとの関連を検討する。② *P. gingivalis* による血小板凝集は個人差があり、パージャーマ病と対照群では差が大きいと推定され、血小板凝集能、歯周病重症度、IgG 抗体価、HLA アリルの関連性を検討する予定である。

高安病の診断と予後：

MMP-3 と PET 診断の有用性自験例 83 人での検討

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 循環制御内科学

磯部 光章

研究の概要

高安病は特異的診断法のない難治性大血管炎である。今回、より特異性の高い診断法を確立し、予後診断、再燃の予知、治療効果の判定、免疫抑制剤の適応などに資する新しい画期的な診療体系の提言を行う。申請者は 100 例に及ぶ高安病患者の診療を単一施設内で継続しており、多数の新規患者の診療機会がある。その中で多くの患者が再燃を経験し、免疫抑制剤の使用を余儀なくされている。本研究の目的は、3 年間観察の中で MMP-3 など新しい血液マーカーや PET による病態診断の意義を確立し、それらをサロゲートマーカーとして免疫抑制剤の効果判定、製剤選択に結びつく診療体系を確立することにある。血管炎症、血管リモデリングの分子病態の解明の中で新たに開発された諸種の新しいマーカー (hsCRP、MMP-2、-9、PAI-1、IL-6、TNF- α 、ICAM-1、RAGE、血管平滑筋 SM2) を様々なステージで経時的に測定することにより新しい診断マーカーの開発と病態診断における意義を検討することも目的とする。1 年ごとにデータ解析を行い、3～5 年の経時的データを集積し解析する。検討項目は、血液所見、画像上の血管径、血管壁厚、心血管イベント、炎症再燃などの臨床所見・合併症であり、プレドニン使用量、免疫抑制剤の詳細 (製剤、量、期間) との関連において解析する。

本研究の特色の一つは単一診療科における多数例の継続的臨床研究である。本疾患の集学的診療を多科にわたって行っている東京医科歯科大学附属病院は本研究にふさわしい研究環境である。我々はすでに前任の沼野藤夫以来本症の病態解明、診断治療法の確立に努めてきた。PET、MRA についてデータを集積しており、FDG-PET による診断の意義について報告してきた。MMP-3 測定の意義については 2008 年日本循環器学会学術集会のシンポジウムにて発表する予定である。本研究は学内倫理委員会の承諾を得ており、全てのデータ取得はインフォームドコンセントのもと行われ、個人情報保護される。

本研究の結果期待される新たな診療体系の構築により患者の予後を改善できるばかりでなく、高額なバイパス手術やインターベンション治療、生物製剤使用の抑止につながることから医療経済やひいては国民の福祉に資する成果となる。さらに心サルコイドーシスなど多の難治性炎症性疾患の新たな診療体系確立にもつながると思われる。

研究の目的、必要性及び特色・独創的な点

高安病は本邦に多い難治性大血管炎である。特異的診断法はない。当グループから FDG-PET による画像診断 (J Nucl Med 2005;46:917) や他施設から血清 MMP-3 測定の意義 (Circulation. 108:1469:2003) が報告されているが、多数例での検討はない。予後診断や再燃の予知についても適切なマーカーがないことが臨床的な問題である。免疫抑制剤の使も必要とされるが適応、効果判定、製剤選択とも試行錯誤状況である。

本研究の目的は高安病を単一施設内で 3 年間観察する中で、1) MMP-3 など新しい血液マーカー

一や PET による病態診断の意義を確立し、2) それらをサロゲートマーカーとして免疫抑制剤の効果判定、製剤選択に結びつく診療体系を確立することにある。血管炎症、血管リモデリングの分子病態の解明の中で新たに開発された諸種の新しいマーカーを様々なステージで経時的に測定することにより、3) 新しい診断マーカーの開発と病態診断における意義を検討することも目的とする。マーカーと画像、臨床症状の長期的変化を見る中で、予後診断、再燃の予知、治療効果の判定、免疫抑制剤の適応において画期的な提言をしたい。

高安病は比較的希な疾患であり、多数の臨床例での検討は難しい。本研究の特色の一つは単一診療科における 100 名を超える患者の研究であり、新規発症患者、再燃を繰り返す患者の長期間にわたる観察を行う点である。東京医科歯科大学では血管外科、膠原病リウマチ内科、眼科などで高安病患者の診療・研究経験が豊富であり、集学的な診療を行っている。このような状況で血管炎症に伴う新しい諸マーカーを多数症例で検討することは独創的である。

当科前任者の沼野藤夫は多数例の高安病患者の診療研究を行い、病態解明、診断治療法の確立に努めてきた(Lancet 2000)。申請者は多数例の診療を続け、PET、MRA についてデータを集積してきた。当グループから FDG-PET による診断の意義について報告した。また MMP-3 を中心に診断、治療経過における意義を検討し 72 名を対象とした臨床研究により、最近診断された高安病患者の血管合併症が格段に減少していること、血清 MMP-3 値が再燃を繰り返す患者の予知マーカーになりうることを見出した。この成果は 2008 年日本循環器学会学術集会のシンポジウムにて発表する。

血管再生治療の開発

千葉大学大学院医学研究院 循環病態医科学

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

小室一成、舘野馨

パージャー病や閉塞性動脈硬化症などの末梢動脈病変により、安静時疼痛や皮膚潰瘍・壊疽を有する状態を慢性重症虚血肢（Critical limb ischemia; CLI）と呼ぶ。現在、CLIに対する薬物療法の有用性は限定的であり、速やかなる血行再建術（バイパス術・血管内治療）のみが、実質的に唯一の有効な治療法であるとされてきた。しかしCLIに対する血行再建の実施率はおおむね50%であり、ごく限られた、最も精力的な施設でようやく90%である。本邦でもこのような医学的、ないし医療資源的なno-option症例が多数存在し、閉塞性動脈硬化症症例を含めると、実際に年間5000人近い患者が下肢切断を余儀なくされている。

このようななか、骨髄および末梢血単核球細胞移植による血管再生治療が開発され、CLIに対する新しい治療戦略として注目を浴びている。単核球細胞には血管内皮前駆細胞や様々な血管増殖因子が豊富に含まれており、虚血組織に移植されると治療的な血管再生をもたらすと考えられている。世界で初めて細胞移植療法を臨床応用したのは、我が国の TACT 試験グループであった。彼らは、CLI 症例に対して自家骨髄単核球細胞移植を行い、その安全性および有用性を報告した。

一方我々は、CLI 症例に対する末梢血単核球細胞移植療法を 2002 年より開始

している。初期 42 例において、本治療法の救肢率は約 90.5%であり、また約 70%の症例に難治性皮膚潰瘍・壊疽および安静時疼痛の改善が得られている。また、平均 27 ヶ月の長期フォロー中、60%以上の症例は潰瘍や疼痛の再発を免れていた。一方、閉塞性動脈硬化症 28 症例中、9 症例に延べ 11 回の心血管イベントが生じ、11 症例が死亡している。これは既報のイベント発症率に比較して高いものではなく、本治療がこれらの予後を悪化させる所見は得られなかった。なおバージャー病 14 症例では、これらのイベント発生は全く見られなかった。現在、本法は先進医療として認可を受けており、当院ではこれまでに 70 症例を越える患者に治療を行っている。また重症間欠性跛行に対する二重盲検試験を開始し症例を集積しているほか、多施設間で治療成績を集積し、異なるプロトコルにおける有用性および安全性についての評価検討を開始している。このほか、より詳細な治療機序の解明と有効性の向上を目指して、臨床研究で得られたデータを基礎実験にて検証している。すでに、単核球移植の治療効果に重要な役割を果たす候補分子を同定し、動物実験において治療効果の増強を確認している。

しかし、これまでの臨床研究には次のような批判があるのも事実である。すなわち(1) CLI には病態や予後が大きく異なるいくつかの疾患が混在しているが、本邦には下肢虚血に対する十分な疫学的データの蓄積がなく、コホート選択に大きな支障がある、(2) CLI に対する既存の治療法や重症度の評価法が、必ずしも一般的に浸透しておらず、各研究のデータ解釈にバラつきを生じている、(3) CLI を呈する各疾患の病態や、細胞療法の治療機序が十分に解明されておらず、治療法選択の妥当性に疑問が生じ得る、などいくつかの重大な問題

点が指摘されている。本調査研究班がもたらす幅広い知見と視点は、より有益な臨床研究の立案と実施にあたり、非常に大きい役割を果たし得るものと期待される。

中・小型血管炎分科会の活動方針

分科会長 尾崎承一

難治性血管炎のうち中・小型血管を標的とする疾患（結節性多発動脈炎、ANCA関連血管炎、悪性関節リウマチ）を対象として臨床研究を展開する。榎野博史班長の全体方針に基づき、他の分科会と連携をはかりつつ、以下の計画で3年間の活動を行なう。

(1) 血管炎データベースの構築

全国規模の血管炎専門医ネットワーク（日本血管炎研究グループ：JVAS）を設立し、わが国における血管炎データベースの構築を目指す。初年度は他の分科会と共同で「臨床情報データ入力フォーマット」の作成を検討するとともに、研究分担者が所属する専門施設を拠点とした地域基幹病院との診療支援・連携システムを構築する。さらに、「疾患別入力フォーマット暫定案」を作成し、登録システムの運用・管理の問題点の検討を経て、専門医ネットワークにおける UMIN を利用した血管炎の患者登録システムの試験運用を開始する。また、欧州血管炎研究グループ（EUVAS）との連絡会を設置し、国際的な臨床情報の互換性についても検討する。

次年度以降に、試験運用された登録データの収集と解析、血管炎専門医ネットワーク参加施設への登録システムのアンケート調査、各分科会での登録システムの評価を通して、入力フォーマットの最終案を作成し、運用を本格的に開始する。最終年度には、登録システムによる血管炎の臨床疫学および治療実態のデータ解析を行い、データベースの長期的運用管理システムを構築する。

(2) 血管炎治療の標準化と新規治療法開発のための臨床試験

2002～2007年度の難治性血管炎調査研究班を中心として、2つの臨床試験

「MPO-ANCA 関連血管炎における重症度別治療プロトコルの有用性に関する前向きコホート研究（JMAAV）」および、「標準治療抵抗症例に対する抗 CD20 抗体（リツキシマブ）のオープンラベル試験（RiCRAV）」が行なわれた。そのデータ解析が、2008年度からは新たな厚生労働省研究班「ANCA 関連血管炎のわが国における治療法確立のための多施設共同前向き臨床研究」（班長：尾崎承一）で継続して行なわれる予定である。また、同研究班では「標準治療抵抗性に対する抗 IL-6 受容体抗体（トシリズマブ）のオープンラベル試験（ToCRAV）」も新たに企画・実施される予定である。

本分科会においては臨床試験推進委員会を設置し、これらの試験の遂行を支援するとともに、本研究期間内に、欧米の臨床試験および JMAAV 解析結果を踏まえた有効な標準的治療法を検証する多施設の前向き臨床試験を立案し実施する。また、現在使用可能となった各種生物学的製剤の中・小型血管炎への治療応用の可能性についても検討する。

本分科会においては JMAAV の 6 つの小委員会での解析結果の実地応用を展開する。具体的には、①わが国の患者に即した MPO-ANCA 関連血管炎の活動性指標と臓器傷害指標の臨床現場での応用、②治療合併症としての感染症の対策の実地応用、③ANCA 関連血管炎腎病理評価試案の前向き臨床検討、④肺限局型 ANCA 関連血管炎の実態調査、⑤治療開始直後の遺伝子発現を用いた予後予測因子の前向き臨床評価、⑥疾患特異的ペプチドの前向き臨床評価などである。

(3) 血管炎疫学の調査と解析

顕微鏡的多発血管炎、結節性多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、悪性関節リウマチについて、臨床個人調査票データの分析により、受給者の疫学的、臨床医学的特徴を明らかにし、その解析結果を血管炎データベースと比較する。特に、2006年度より実施されている顕微鏡的多発血管炎／結節性多発動脈炎の分離登録システムを用いて、わが国における両疾患の疫学的、臨床医学的特徴を明確にする。

治療研究対象疾患に属さない血管炎（アレルギー性肉芽腫性血管炎）について、特定疾患の疫学に関する調査研究班と共同で患者数や臨床像の全国調査を行なうとともに、本疾患の治療研究対象疾患への包含の妥当性を引き続き検討する。また、他の小型血管炎（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病および本態性クリオグロブリン血症）の患者数や臨床像の全国調査を企画する。

以上の疫学調査結果を海外調査結果と比較することにより、わが国のANCA関連血管炎の特徴を明らかにする。さらに、この血管炎疫学の違いに関与する環境要因と遺伝子背景の解析を、特定疾患の疫学に関する調査研究班および日欧血管炎疫学プロジェクトと共同で行なう。また、懸案となっている「悪性関節リウマチ」の呼称についても、グローバルな視点から妥当な疾患名を提唱する。

血管炎における HMGB 1 蛋白質の意義

聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科学
尾崎 承一

HMGB1 蛋白質は核内に存在し転写促進に作用するだけでなく、活性化された単球やマクロファージ、樹状細胞などの免疫担当細胞から能動的に分泌される。分泌された HMGB1 蛋白質は単球やマクロファージに作用し、炎症性サイトカインやケモカインの産生を引き起こし、炎症の増幅に関与する。また、HMGB1 はエンドトキシンによる敗血症の後期 mediator として働き、関節リウマチの滑膜炎にも関与することから、治療のターゲット分子として注目されている。我々はこれまで HMGB1/ HMGB2 が一部の P-ANCA の対応抗原であることを報告し、血管炎の病態への HMG 蛋白質の関与を示唆した。また最近 HMGB1 は血管の炎症性疾患である動脈硬化や血管新生に関与していることが知られている。

我々は本研究において、血管を病変の主座とするさまざまな難治性血管炎における HMGB1 の役割、血管炎における HMGB1 の役割を解析し、血管炎における HMGB 1 蛋白質の意義を明らかにする。