

- 2008
75. 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—病因抗原のプロテオーム探索—：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
76. 加藤智啓：Analysis of Brain Proteome in SART Rat's, a Model of Hyperalgesia：APLAR 2008：Fibromyalgia:Therapeutic Strategies：2008
77. Kurokawa S M, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Suzuki N, Kato I：Comprehensive analysis of protein expression in peripheral blood mononucleocytes from patients with Behcet's disease：APLAR 2008：2008
78. 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
79. 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 1P-0390：2008
80. 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 1P-0390：2008
81. 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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

1. 特許申請中 (出願番号：2007-253402、2008-240155. 出願日：2007.9.28 発明者：尾崎承二、石津明洋、外丸詩野、吉木敬、村井太一 特許出願人：学校法人聖マリアンナ医科大学、国立大学法人北海道大学、株式会社ジェネティックラボ 発明の名称：「自己免疫疾患の被験者に対する治療効果の予測方法」)
2. 出願日：2008.06.05. 出願番号：特願 2008-148223 発明者：加藤智啓、唐澤里江「高安動脈炎の診断方法およびそれに用いられる診断キット」

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

〔Ⅲ〕

委員会報告

#### 研究要旨

ANCA 関連血管炎の疾患活動性の評価に、Birmingham vasculitis activity score (BVAS) 評価を用い検討することは、疾患の治療による変化に知ること有用である。また障害程度評価に Vasculitis activity index (VDI) を用いて、治療による障害臓器の改善度を知ることが出来、同時にこのような評価法を用いることで、本邦に特徴的な ANCA 関連血管炎の病態・障害臓器が明らかになった

腎臓が最も多く、肺、神経の順であった。

#### A. 研究目的

わが国に多い MPO-ANCA 関連血管炎の治療効果判定法を模索するために、欧州の標準的活動性の基準である BVAS2003 と障害度 VDI を実際前向きコホートで使用し、その成績をもとに MPO-ANCA 血管炎に適した評価法を開発する。

#### B. 研究方法

対象は前向き臨床研究に登録された 50 名 (男性 16 名、女性 34 名) の ANCA 関連血管炎の患者を対象とした。年齢は 36 歳から 80 歳までであった。男性、女性とも平均年齢は 65 歳であり差はなかった。男性より女性の患者数が多かった。

(倫理面への配慮)

本臨床研究は患者の同意を得て、個人を同定することのない状況で検討を行っている。

#### C. 研究結果

治療開始時の BVAS : new/worse は 10.5 点であった。BVAS : new/worse 0 点の患者もあり、この評価での活動性はなしで、治療開始となっていた。BVAS の再上昇は再燃と考えられたが、ANCA 値は様々であった。治療後、死亡例 5 例認め、BVAS が高い例もあったが、必ずしも関連性はなかった。VDI に関しては、BVAS 高値と関係有るが、BVAS : new/worse 0 点の症例もあり、この意味が現時点十分解析ができなかった。BVAS で解る障害臓器別では、

#### D. 考察

BVAS2003、VDI の評価法の記載が、不備もあり、確認中である。得られたデータより、BVAS : new/worse が低い疾患として診断される場合がある事も解った。この様な症例は BVAS2003 : persistent つまり、4 週間以前より、疾患が惹起されていることが考えられた。早期に診断がすることが困難であったのか、本邦における MPO-ANCA 関連血管炎の特徴なのかは不明である。BVAS を用いた評価により、この様な疾患活動の状況がわかる可能性がある。経時的に BVAS 評価を用いて病態の変化や再燃の評価に用いた報告はないが、今後 ANCA 上昇などとの関連も十分考えながら再燃に有用かを判断していく予定である。

#### E. 結論

MPO-ANCA 関連血管炎は様々な病態の出現が特徴であるが、9 項目の活動性の評価も行い、本邦における MPO-ANCA 関連血管炎の治療による病態の改善も評価できる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 湯村和子：臨床医学の展望 2008 腎臓病学 3 ANCA 関連腎炎。日本医事新報 (4373) : 66-66, 2008

2. 湯村和子：慢性腎臓病と高齢者の腎障



- 害. 日本老年医学会雑誌 45 (1) : 1-8, 2008
3. Nagai Y, Itabashi M, Mizutani M, Ogawa T, Yumura W, Tsuchiya K, Nitta K : ○A case report of uncompensated alkalosis induced by daily plasmapheresis in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther Apher Dial* 12 (1) : 86-90, 2008
  4. Oishi T, Iida A, Otsubo S, Kamatani Y, Usami M, Takaei T, Uchida K, Tsuchiya K, Saito S, Ohnishi Y, Tokunaga K, Nitta K, Kawaguchi Y, Kamatani N, Kochi Y, Shimane K, Yamamoto K, Nakamura Y, Yumura W, Matsuda K : A functional SNP in the NKK2.5-binding site of ITPR3 promoter is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese population. *J Hum Genet* 53 : 151-162, 2008
  5. 伊藤千春, 湯村和子 : ANCA関連血管炎の評価法においてBVASの意義と問題点. *リウマチ科* 40(1) : 17-25, 2008
  6. Kamatani Y, Matsuda K, Oishi T, Otsubo S, Yamazaki K, Iida A, Hosono N, Kubo M, Yumura W, Nitta K, Katagiri T, Kawaguchi Y, Kamatani N, Nakamura Y : Identification of a significant association of a single nucleotide polymorphism in TNXB with systemic lupus erythematosus in Japanese population. *J Hum Genet* 53 : 64-73, 2008
  7. 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 : 277-291, 2008
  8. 戸澤亮子, 湯村和子 : パラプロテイン腎症. *腎と透析* 64 (6) : 958-962, 2008
  9. 板橋美津世, 湯村和子, 塚田三佐緒, 代田さつき, 武井卓, 小川哲也, 芳田工, 内田啓子, 土谷健, 新田孝作 : MPO-ANCA関連血管炎の臨床病理学的アプローチによる腎病態の解析. *日本腎臓学会誌* 50(7) : 927-933, 2008
  10. Tougan T, Oda A, Okuzaki D, Kobayashi S, Hasimoto H, Nojima H. Focused microarray analysis of peripheral mononuclear blood cells from Churg-Strauss syndrome patients. *DNA Research* 2008 15(2) : 103-14.
  11. Mamegano K, Kuroki K, Miyashita R, Kusaoi K, Kobayashi S, Matsuta K, K Maenaka K, Colonna M, Ozaki S, Hashimoto H, Takasaki T, Tokunaga K, Tsuchiya N Association of L1LRA2 (L1L, L1R7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis. *Genes and Immunity* 2008, 1-10, Feb7 {Epub ahead of print}, 2008, 9:214-223.
  12. Seta N, Tajima M, Kobayashi S, Kawakami Y, Hashimoto H, Kuwana K. Autoreactive T cell responses to myeloperoxidase in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and healthy individuals. *Mod Rheumatol* 2008;18(6) : 593-600.
  13. Watts RA, Scoydt DG, Jayne DR, 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 clonal phenotype? *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23(12) : 3928-31.
  14. Kobayashi S, Ito A, Okuzaki D, Onda H, Yabuta N, Nagamori I, Suzuki K, Hashimoto H, Nojima H. Expression profiling of PBMC-based diagnostic gene markers isolated

- from vasculitis patients. *DNA Res* 2008;15(4):253-65.
15. 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 systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan and Europe. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26 (in press).
  16. Ishii W, Ito S, Kondo Y, Tsuboi H, Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sumida T, Okoshi Y, Hasegawa Y, Kojima H, Sakashita S, Aita K, Noguchi M. Intravascular large B-cell lymphoma with acute abdomen as a presenting symptom in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Oncol*. 26:1553-5, 2008
  17. Wang Y, Ito S, Chino Y, Iwanami K, Yasukochi T, Goto D, Matsumoto I, Hayashi T, Uchida K, Sumida T. Use of Laser Microdissection in the Analysis of Renal-infiltrating T cells in MRL/lpr Mice. *Mod Rheumatol* 18:385-393, 2008
  18. Matsumoto I, Zhang H, Yasukochi T, Iwanami K, Tanaka Y, Inoue A, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Therapeutic effects of antibodies to TNF alpha and IL-6 and CTLA-4 Ig in mice with glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis. *Arthritis Res Ther* (in press)
  19. Ito I, Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Geoffrey Hom, Robert R. Graham, Takasaki Y, Hashimoto H, Ohashi J, Timothy W. Behrens, Sumida T, Tsuchiya N. Replication of the Association between C8orf13-BLK Region and Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Population. *Arthritis Rheum.* (in press)
  20. Kawasaki A, Ito I, Hikami K, Ohashi J, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Koga M, Arinami T, Graham R R, Hom G, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens T W, Sumida T and Tsuchiya N. Role of STAT4 polymorphisms in systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study of STAT1-STAT4 region. *Arthritis Res Ther* (in press)
  21. Tanaka-Watanabe Y, Matsumoto I, Iwanami K, Inoue A, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. B cell play crucial role as antigen presenting cells and collaborating with inflammatory cytokines in glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* (in press)
  22. 坪井 洋人, 伊藤 聡: 高齢膠原病患者の薬物療法. *リウマチ科* 39 (2): 178-187, 2008
  23. 伊藤 聡, 住田 孝之: 血管炎症候群. *内科* 102 (6): 1370-1380, 2008
2. 学会発表
    1. 湯村和子: MPO-ANCA陽性血管炎での治療法の方角性の提案. 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」第2回班会議 2009. 1. 10, 東京 プログラム集
    2. 湯村和子: ANCA 関連腎炎・血管炎の発症機序と病態. 高知県腎・血管炎学区術講演会 2008. 9. 10, 高知
    3. 湯村和子: MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎の治療中に気胸・侵襲型肺炎スベルギルス症を合併した1例. 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1回班会議

2008. 6. 27, 千葉 プログラム集, 2008
4. 湯村和子: 活動性評価委員会. 平成 20 年度 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班第 1 回班会議 2008. 6. 20, 東京, 2008
  5. 湯村和子: 難治性血管炎に対する治療戦略 (オーバービュー). 第 38 回日本腎臓学会東部部会 2008. 10. 12, 東京
  6. Kobayashi S: Outpatient diagnosis and management of vasculitis, Rheumatology Minisymposium. PB403 Queen Mary Hospital, The University of Hong Kong, June 6th, 2008
  7. 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.
  8. 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

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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



## 腎臓病理検討委員会 研究報告書

筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻腎臓病態医学 山縣邦弘

### 研究要旨

厚生労働省科学研究費補助金「ANCA関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究」研究班腎臓病理検討委員会では、ANCA関連血管炎、特に本邦の代表的疾患であるMPO-ANCA関連血管炎における腎臓病理の評価法の作成に取り組んでいる。これまでに欧州研究グループおよび厚生労働省「進行性腎障害」研究班の腎臓病理評価法を再検討し新たな評価表を作成している。現在、研究班にて実施されている「MPO-ANCA関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート調査研究」の登録症例において、新規に作成した腎臓病理評価表を用い、ANCA関連血管炎の腎病変の評価法の確立を目指し検討した。

### A. 研究目的

ANCA 関連血管炎 (MPO-ANCA 型) の腎病変に関して、RPGN 臨床重症度分類および治療指針を補佐することが可能な腎病変の客観的評価指針を作成することである。その意義として 1. 高い普及率, 2. 治療効果の判定に有効, 3. 腎予後の判定に有効, 4. わが国の ANCA 関連腎炎の腎病変の特徴の把握等の達成が挙げられる。

### B. 研究方法

この目標達成のためには前向き検討が必須な作業と考えられ、「MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート調査研究」の登録症例 50 症例の検討を行う。1. 登録症例における腎病変の有無の確認を行う。2. 腎病変を有した症例を対象とした腎生検の実施状況を確認する (二次調査)。3. 腎生検プレパラートを回収し、新規作成した病理評価表を用いた症例個々の評価を行う。4. 評価表の解析結果を元に、治療効果、腎

予後の判定に有効なパラメーターを抽出する。また、わが国の腎病変の特徴に関しても検討する。

(研究の倫理面への配慮)

尚、本前向き研究に当たっては、「疫学研究に関する倫理指針」に則り、各施設の倫理委員会により、承認を受けた後に実施された。

### C. 結果

登録症例 50 例中重症型である RPGN 型は 19 例であった。また、50 症例中 38 例に尿異常を含めた腎病変が認められ、腎病変は最も高頻度な臓器病変であることが判明した。本年度の追加調査により、腎病変を有した 38 例中 23 例にて腎生検が施行されていることが明らかとなり、現在それらの腎生検光学顕微鏡プレパラートの回収作業を行っている。

### D. 考察

当委員会では、諸外国を代表する欧州血管炎グループと厚生労働省「進行性腎障害」研究班にて作成した分類とを融合

した腎病理評価表を作成し公表している (Joh K et al. Clin Exp Nephrol 2008)。今後、日本腎臓学会腎病理標準化委員会との共同作業にて、この評価表を用いた登録症例の解析を実施し、腎病理の客観的評価指針の作成を目指すとともに、わが国の ANCA 関連血管炎の腎病変の特徴の把握に努める。

## E. 結論

前向き検討による MPO-ANCA 関連血管炎の腎臓病理の客観的評価指針を作成中である。今後、各腎臓病理検討グループとの共同作業を進め、評価方法を作成、公表する予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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, Ozaki S, Tomino Y, Hashimoto H, Yamagata K. Pathology of ANCA-related vasculitis: Proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol 12(4): 277-291, 2008
2. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. Clin Exp Nephrol 12(5): 339-347, 2008
3. 山縣邦弘, 白井丈一. 難治性 Wegener におけるリツキシマブの効果. リウマチ科 40(1): 53-57, 2008

4. 山縣邦弘, 白井丈一. 急速進行性腎炎. 総合臨床増刊号 57: 1257-1259, 2008
5. 山縣邦弘. 4 急速進行性糸球体腎炎: 管外性増殖性糸球体腎炎. 専門医のための腎臓病学第 2 版 2009 in press
6. 山縣邦弘, 白井丈一. 4 急速進行性糸球体腎炎: 抗糸球体基底膜抗体型急速進行性糸球体腎炎と Goodpasture 症候群. 専門医のための腎臓病学第 2 版 2009 in press
7. 山縣邦弘, 白井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎: 1) Goodpasture 症候群. エキスパートのための腎臓内科学 2009 in press
8. 山縣邦弘, 白井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎: 2) ANCA 関連腎炎. エキスパートのための腎臓内科学 2009 in press
9. 山縣邦弘, 白井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎: 3) MRSA 関連腎炎. エキスパートのための腎臓内科学 2009 in press
10. 山縣邦弘, 白井丈一. 急速進行性糸球体腎炎は、どういう疾患ですか? かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド 2009 in press
11. 山縣邦弘, 白井丈一. 急速進行性糸球体腎炎の食事療法と薬物療法は、どうするのですか? かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド 2009 in press

### 2. 学会発表

1. 山縣邦弘. 分科会長報告: RPGN 診療指針改訂にむけて. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班平成 20 年度研究成果発表会 2009 年 1 月



2. 山縣邦弘. 腎臓病理検討委員会報告. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班平成 20 年度第二回班会議 2008 年 12 月
3. 樋渡昭, 萩原正大, 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. 高齢者 ANCA 関連血管炎に対し大量ガンマグロブリン静注療法を施行した 2 症例. 第 38 回日本腎臓学会東部学術大会 2008 年 10 月
4. 臼井丈一, 山縣邦弘. 治る腎炎, 治らない腎炎: point of no return はどこにあるか? ANCA 関連腎炎. 第 38 回日本腎臓学会西部学術大会シンポジウム 2008 年 9 月
5. 飯塚正, 荒川洋, 山縣邦弘. 血球貪食症候群を合併した ANCA 関連症候群透析患者の一例. 第 53 回日本透析医学会学術集会・総会 2008 年 6 月
6. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性糸球体腎炎の診療指針: 2007 年における検討. 第 51 回日本腎臓学会学術総会シンポジウム 2008 年 5 月
7. 臼井丈一, 相田久美, 長田道夫, 山縣邦弘. MPO-ANCA 関連血管炎腎病変の評価: 重松分類の問題点とその改良. 第 51 回日本腎臓学会学術総会 2008 年 5 月

萩原正大、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯、鶴岡秀一。筑波大学大学院人間総合科学研究科基礎医学系病理：長田道夫)

#### G. 知的所有権の出現登録状況

該当なし

(なお、本研究は以下の協力者とともに行われた。

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：臼井丈一、甲斐平康、

**研究要旨**

MPO-ANCA 関連血管炎における肺病変の頻度、臨床像、予後を明らかにすることを目的として、厚労省難治性血管炎に関する調査研究班を中心として行われた多施設共同前向き臨床試験 JMAAV に登録された50症例を解析した。我が国での MPO-ANCA 関連血管炎には間質性肺炎の合併例が高頻度に見られることが再確認された。その中に、肺限局型と亜分類される症例がみられ、今後、その臨床像や予後に関する大規模な疫学調査が必要と考えられた。

**A. 研究目的**

MPO-ANCA 関連血管炎における肺病変の頻度、臨床像、予後を明らかにすることを目的とした。

**B. 研究方法**

厚労省難治性血管炎に関する調査研究班を中心として行われた多施設共同前向き臨床試験 JMAAV に登録された50症例の症例記録表から、肺病変に関するデータを抽出し、解析した。

本臨床試験は、各施設における生命倫理委員会の承認の上、登録患者からの文書同意を得て、行われた。

**C. 研究結果**

表1に50症例の病型分類と肺病変の内訳を示す。間質性肺炎(ILD)が23例46%にみられた。このうち、間質性肺炎以外の重要臓器病変のない症例、いわゆる「肺限局型」が、9例、18%にみられた。浸潤影、結節影、肺胞出血などの病変は見られなかった。間質性肺炎合併例と非合併例との間には、年齢、疾患活動性(BVAS)、MPO-ANCA 値、血清クレアチニン値などに有意な差が見られなかった(図1)。一方、肺限局型は、ILDを合併したMPAに比べ、BVASや血清クレアチニン値が有意に低値であり、MPO-ANCA 値も低い傾向にあった(図2)。治療内容を比較すると、肺限局型ではシクロホスファミドの使用が2例22%、PSL40mg以上の使用例が見られず、ILD合併MPAのそれぞれ10例77%、12例92%と

有意に少なかった(表2)。

寛解導入率に差はなかったが、肺限局型に死亡例は見られず、予後が良好であった(図3)。

**D. 考察**

MPO-ANCA 関連血管炎を対象とした我国の多施設共同前向き臨床試験には、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎が多く登録された。全ての肺病変が「ANCA 関連血管炎」といえるかは今後の検討課題であるが、腎限局型 MPO-ANCA 関連血管炎と対比的に肺限局型として、一つの亜分類に加えた疫学調査が今後必要と考えられた。

本臨床試験では、厚労省のMPAの診断基準の1項目である肺胞出血が1例も見られなかった。この理由として、ANCA 測定の普及により早期診断が可能となり、肺胞出血を呈する重症例の頻度が低下した可能性も否定できない。しかし、臨床試験登録の際の症例選択に関するバイアスも否定できない。すなわち、本臨床試験は、我が国の MPO-ANCA 関連血管炎の全体像を必ずしもとらえることはできなかったと考えられる。この点で、今後、多施設共同の全例登録制による疫学調査が必要と考えられた。

さらに、MPO-ANCA 関連血管炎の広い疾患スペクトラムを考慮した新しい疾患分類基準の作成が必要と考えられた。

**E. 結論**

我が国での MPO-ANCA 関連血管炎には間質性肺炎の合併例が高頻度に見られることが再確認された。その中に、肺限局型

と亜分類される症例がみられ、その臨床像や予後に関する大規模な疫学調査が必要と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Ooka S, Maeda A, Ito H, Omata M, Yamada H, Ozaki S. Treatment of refractory retrobulbar granuloma with rituximab in a patient with ANCA-negative Wegener's granulomatosis: a case report. Modern Rheumatol 2009, 19:80-83.

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし



表1. MPO-ANCA関連血管炎の肺病変  
前向き臨床試験JMAAV 50症例の解析

病型	例数	肺病変		
		ILD	Pleuritis	AH
合計	50	23	2	0
最重症型	1	1		
全身型	8	4	1	
	3	2	1	
腎限局型	10	0		
	10	2		
肺腎型	5	5		
肺限局型	9	9		
その他	4	0		

図1. MPO-ANCA関連血管炎: ILD群とNo-lung群との比較

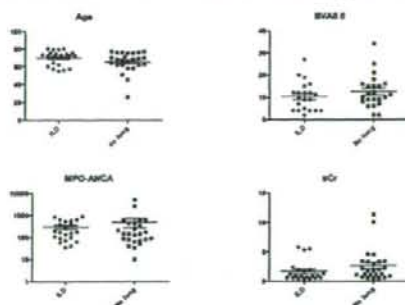


図2. 肺限局型とILD合併MPAの比較

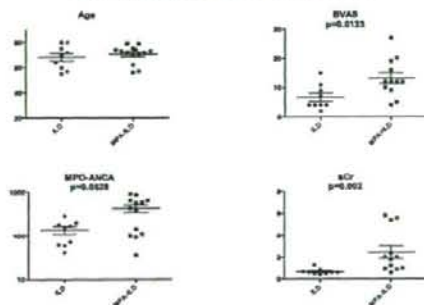
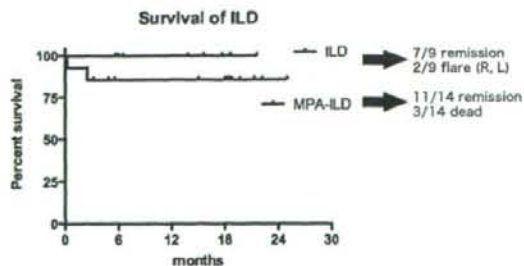


表2. ILD合併MPO-ANCA関連血管炎の治療

	Lung-limited n=9	MPA+ILD n=13
mPSL-pulse + PSL +IVCY	0	6
PSL 40 or more + IVCY	0	3
PSL 30 or less + IVCY	1	1
PSL 30 +CY	1	0
PSL + IS (MZ, MTX, AZ)	3	0
mPSL-pulse + PSL	0	1
PSL 40 or more	0	2
PSL 30 or less	4	0

図3. ILD合併MPO-ANCA関連血管炎の転帰



神戸大学大学院医学研究科免疫・感染内科学 熊谷俊一  
東京医科大学八王子医療センター腎臓内科 吉田雅治  
北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科 瀧美達也

研究要旨

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において、合併症について検討した結果、合併症の現状およびその危険因子の一部が明らかになった。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のために、治療中の合併症の実際とその危険因子を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

対象は、「ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究」に登録し、調査可能だった 50 例。これらについての「有害事象報告書」「VDI 報告書」および二次アンケートにより合併症に関する情報を抽出し、これらを解析した。感染症合併のリスク因子の解析のために、候補リスクとして年齢・性別・臨床病型（治療開始前に登録する重症度分類）・eCCr・糖尿病の有無・CY 投与の有無を挙げ、感染症合併群対非合併群との比較について、ロジスティック回帰分析を行った。さらにステップワイズ変数選択法を用いて解析した。

（倫理面への配慮）

本研究全体として、各施設の倫理委員会の承認および ID 番号による匿名化。

C. 研究結果

心血管系イベント 1 例、脳血管イベント 3 例、糖尿病 10 例、脊椎圧迫骨折を含む骨折 4 例、感染症 19 例・29 件（軽微なものを除く）を認めた。シクロホスファミド（CY）使用によって危惧された合併症である骨髄抑制・出血性膀胱炎について Grade3 以上のものの発症はなかった。重症感染症 Grade4 が 2 件、死亡例（Grade5）が 1 例あった。CY を併用した群 27 例中 14 例（51.9%）・17 件に感染症合併があり、Grade4～5 の感染症を合併した症例はいずれも CY 併用例であった。CY 非併用例 23 例中 5 例（21.7%）・11 件に感染症の合併があったが、い

ずれも Grade3 であった。感染症について、その病原体による分類をしたところ、細菌感染症 11 件、真菌感染症 6 件、ニューモシスチス肺炎（PCP）3 件、ウイルス感染症 7 件、その他 2 件であった。合併した感染症の発症時期について検討したところ、寛解導入時期と思われる 120 日までの間に 12 件、残る 17 件は 120 以降の寛解維持療法期に相当する時期に生じていた。これらに一定の傾向は認められず、治療開始 1 ヶ月以内～1 年以降まで幅広く分布することが分かった（図 1）。感染症合併リスク因子を検討したところ、ロジスティック回帰分析にてオッズ比 4.39 p 値 0.067 をもって CY 使用により感染のリスクが示唆された。さらにステップワイズ変数選択法により、今回掲げた候補リスク因子のなかで「CY 使用」のみが有意な項目として挙げられ（p 値 0.033）3.877 倍のリスク上昇が示唆された（表 1. 2）。

D. 考察

重篤な合併症は少なからずあり、そのリスク因子を捻出できたことには価値がある。また、感染症合併時期が広範であること、感染症の合併頻度についても提示できたことも評価に値する。しかし、感染リスク解析においてステロイド投与量や既存の合併の有無などが入っておらず、また基礎疾患の重症度分類が見直しを必要とするものであることを併せると、今回の解析は十分なものとは言えない。これらの残された問題点を解析し、更なる詳細な検討が必要と考えられる。

E. 結論

ANCA 関連血管炎のわが国における治療法を確立するにあたり、合併症の解析は本治療の妥当性を検証する重要な材料である。今回合併症の現状とそのリスク因子の候補を挙げることで



できたが不完全なものであり、更なる検討により、これらを明確なものとし、ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立の際には合併症を最小限にするためのガイドラインを提案することが責務と考える。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Bohgaki T, Atsumi T, Koike T: Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Autoimmun Rev* 7 198-203 2008
2. Kon Y, Atsumi T, Hagiwara H, Furusaki A, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amengual O, Takao K: Thrombotic microangiopathy in patients with phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 26 129-32 2008
3. Oku K, Atsumi T, Amengual O, Koike T: Antiprothrombin antibody testing: detection and clinical utility. *Semin Thromb Hemost*. 34 335-9 2008
4. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M, Kameda H, Hirohata S, Kondo H, Kumagai S, Tanaka Y: Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. *Rheumatology* 47 1373-8 2008
5. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T: Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. (in press)
6. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T: Clinical Features of Haemophagocytic Syndrome in Patients with Systemic Autoimmune Diseases: Analysis of 30 Cases. *Rheumatology* 47 1686-91 2008
7. 吉田雅治: ANCA 関連血管炎の最近の知見 日本アレルギー57(1)32-36 2008
8. 吉田雅治 他: 単神経炎、下肢網状皮斑、慢性腎炎症候群にて発症し、非典型的腎組織像を呈した MPO-ANCA 関連腎炎の1例: 腎と透析 64(5)別冊 841-849 2008
9. 吉田雅治: 腎炎に伴う AKI: 内科 102(1)21-25 2008

10. 吉田雅治: 顕微鏡的多発血管炎の腎病変の病態と治療: リウマチ科 40(6)613-620 2008
11. K Henmi, M Yoshida, et al. P-Glycoprotein Functions in Peripheral-Blood CD4+ cells of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Biol. Pharm. Bull.* 31(5) 873-878 2008
12. Tamaki K, Nakazawa T, Mamehara A, Tsuji G, Saigo K, Kawano S, Morinobu A, Kumagai S: Successful treatment of pyoderma gangrenosum associated with myelodysplastic syndrome using high-dose intravenous immunoglobulin. *Intern Med.* 47(23) 2077-81 2008
13. Wang B, Morinobu A, Horiuchi M, Liu J, Kumagai S: Butyrate inhibits functional differentiation of human monocyte-derived dendritic cells. *Cell Immunol.* 253(1-2)54-8 2008
14. Hayashi N, Koshiba M, Nishimura K, Sugiyama D, Nakamura T, Morinobu S, Kawano S, Kumagai S: Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod Rheumatol*. 18(2)153-60 2008
15. Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatachi S, Kageyama G, Nishimura K, Morinobu A, Kumagai S: Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 35(1)114-9 2008

### 2. 学会発表

1. 玉置健一郎、古形芳則、杉山大典、中澤隆、蔭山豪一、旗智さおり、西村邦宏、森信曉雄、熊谷俊二: 自己免疫疾患患者においての全身細菌感染症診断「プロカルシトニンの有用性」第52回日本リウマチ学会 2008.4
2. 辻剛、中澤隆、林宏樹、川人豊、河野正孝、坪内康則、石野秀岳、佐野統、松井聖、橋本尚明、北野特康、東直人、吉田周造、庄田武史、竹内徹、横野茂樹、三崎健太、河野誠司、森信曉雄、熊谷俊二: 活動性増殖性ループス腎炎に対する寛解導入療法の実験-多施設共同研究による検討- 第52回日本リウマチ学会 2008.4
3. 笠木伸平、森信曉雄、河野誠司、熊谷俊二: Involvement of IFN- $\gamma$  Producing CD4+ PD-1 high T cells in lupus-prone NZB/W F1 mice. 第72回米国リウマチ学会 2008.10



4. Horiuchi M, Morinobu A, Kumagai S: Expression and function of Histone Deacetylases in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblast. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 2008.12

1. 特許取得  
該当無し
2. 実用新案登録  
該当無し
3. その他  
無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

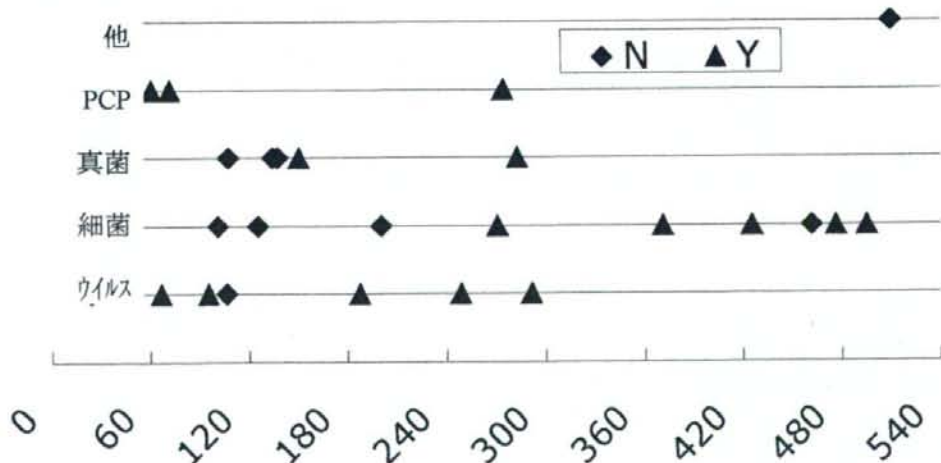
表.1 ロジスティック回帰分析を用いた感染症リスク因子解析

	オッズ比	95%CI 下限	95%CI 上限	p 値
年齢	1.039	0.971	1.133	0.312
男性 vs 女性	1.855	0.443	8.024	0.396
病型 2 vs 1	1.104	0.035	34.740	0.950
病型 3 vs 1	2.011	0.315	15.450	0.473
eCCr	0.992	0.961	1.021	0.577
糖尿病あり	0.596	0.095	3.208	0.555
<b>CY 投与あり</b>	<b>4.390</b>	<b>0.980</b>	<b>25.219</b>	<b>0.067</b>

表.2 ステップワイズ変数選択法を用いた感染症リスク因子解析

	オッズ比	95%CI 下限	95%CI 上限	p 値
<b>CY 投与あり</b>	<b>3.877</b>	<b>1.167</b>	<b>14.575</b>	<b>0.033</b>

図.1



治療開始日を0日として、横軸に時間(日) 縦軸には病原体別感染症の発症日をプロットした。病原体別にみて、ある一定の時期に感染症が集まる傾向はなく、時期別にみて、ある病原体による感染症が多い傾向もない。N=CY非使用群、Y=CY使用群を表す。

**研究要旨**

治療前および治療開始後 1 週間で末梢血の遺伝子発現を網羅的に解析した MPO-ANCA 関連血管炎 20 症例について、その後の臨床経過を調査し、治療後の予後を反映する遺伝子の抽出を行った。寛解した 13 例について検討したところ、Charcot-Leyden crystal protein をはじめとする 59 遺伝子の発現が有意に減少し、また ADAM 28 をはじめとする 15 遺伝子の発現が増加した。一方、死亡または増悪した 5 例については、治療後に有意な発現変化を示す遺伝子は認められなかった。次に、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) を作製した。治療後の予後を把握できた 24 症例について解析を行ったところ、LDA は Gene chip の結果を良く再現した。さらに、LDA の結果をもとに重回帰分析を行い、治療後の予後を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。

**A. 研究目的**

MPO-ANCA 関連血管炎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**

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プルとし、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)**

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を得た。

**C. 研究結果**

MPO-ANCA 関連血管炎 20 症例のうち、寛解した 13 症例について末梢血におけ

る遺伝子発現を検討したところ、Charcot-Leyden crystal protein (CLC) をはじめとする 59 遺伝子が治療後に有意に発現低下を示し、また ADAM28 をはじめとする 15 遺伝子が発現増強を示した。一方、死亡または増悪した 5 症例については、治療後に有意な発現変化を示す遺伝子は認められなかった。MPO-ANCA 関連血管炎の患者と健常者との間で末梢血における CLC および ADAM28 の遺伝子発現を検討したところ、CLC には両者に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。

次に、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 症例について解析を行ったところ、LDA は Gene chip の結果を良く再現した。さらに、LDA の結果をもとに重回帰分析を行い、治療後の予後を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。

**D. 考察**

寛解した症例で、治療後に発現が低下した遺伝子には MPO-ANCA 関連血管炎の病態増悪に関与する遺伝子が、また治療後に発現が低下した遺伝子には病態抑制に関与する遺伝子が含まれている可能性

がある。治療前の MPO-ANCA 関連血管炎患者では健常者に比べて、末梢血における ADAM28 の発現が低かった。今後、ADAM28 の発現低下と病態の関連について、さらに解析を行う必要がある。

治療前と治療開始後早期の末梢血における 16 個の遺伝子の発現変化を測定することにより、治療後の予後を精度良く推定することができると考えられる。今後は新規症例に対して前向きに予後予測を行い、16 個の遺伝子を用いた病態診断法の精度を検証する必要がある。

## E. 結論

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、MPO-ANCA 関連血管炎の病態や治療予後に関連する遺伝子群を明らかにした。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Baba T, Iwasaki S, Maruoka T, Suzuki A, Tomaru U, Ikeda H, Yoshiki T, Kasahara M, Ishizu A. Rat CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> macrophages kill tumor cells through an NKG2D<sup>-</sup> and granzyme/perforin-dependent mechanism. *J Immunol* 180(5): 2999-3006, 2008.

### 2. 学会発表

- 1) Ishizu A, Tomaru U, Murai T, Nishihira J, Yoshiki T, Ozaki S. Gene expression profiling of peripheral blood before and after treatment of patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: transcriptomics in JMAAV study. APLAR, Yokohama, 2008
- 2) Ishizu A, Tomaru U, Iwasaki S, Iinuma C, Baba T, Sasaki N, Kasahara M, Yoshiki T. The mechanism of vascular injury induced by T-cells

autoreactive with endothelial cells. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 京都 2008

- 3) Tomaru U, Ishizu A, Miyatake Y, Murata S, Suzuki S, Takahashi S, Kazamaki T, Ohara J, Tanaka K, Kasahara M. Preferential expression of proteasome subunit  $\beta 5t$  in the human thymus. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 京都 2008
- 4) Iwasaki S, Baba T, Masuda S, Katsumata K, Tomaru U, Kasahara M, Ishizu A. CD8<sup>+</sup> monocytes in human peripheral blood. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 京都 2008
- 5) 石津明洋, 外丸詩野, 村井太一, 西平 順, 吉木 敬, 尾崎承一. MPO-ANCA 関連血管炎患者末梢血のトランスクリプトーム解析. 第 97 回日本病理学会総会, 金沢 2008
- 6) 石津明洋, 外丸詩野, 岩崎沙理, 飯沼千景, 佐藤亜矢, 佐々木直美, 馬場智久, 笠原正典, 吉木 敬. 自己血管内皮細胞反応性ラット T 細胞の解析. 第 97 回日本病理学会総会, 金沢 2008
- 7) 外丸詩野, 石津明洋, 宮武由甲子, 高橋里美, 小原次郎, 村田茂穂, 田中啓二, 笠原正典. 胸腺プロテアソームの発現と T 細胞分化に関する検討. 第 97 回日本病理学会総会, 金沢 2008
- 8) 外丸詩野, 石津明洋, 宮武由甲子, 鈴木小百合, 風巻 拓, 村田茂穂, 田中啓二, 笠原正典. ヒト組織におけるプロテアソームサブユニット  $\beta 5t$  の発現に関する検討. 第 97 回日本病理学会総会, 金沢 2008
- 9) 馬場智久, 岩崎沙理, 外丸詩野, 池田 仁, 吉木 敬, 笠原正典, 向田直史, 石津明洋. CD4/CD8 double positive マクロファージの発見と自



然免疫系における新しいエフェクター細胞としての展開. 第 97 回日本病理学会総会, 金沢 2008

- 10) 岩崎沙理, 馬場智久, 勝俣一晃, 外丸詩野, 笠原正典, 石津明洋. ヒト末梢血における CD8 陽性単球の解析. 第 97 回日本病理学会総会, 金沢 2008
- 11) 石津明洋, 外丸詩野, 飯沼千景, 岩崎沙理, 佐々木直美, 馬場智久, 笠原正典, 吉木 敬. 自己血管内皮細胞反応性ラット T 細胞の解析. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会札幌 2008
- 12) 石津明洋, 外丸詩野, 村井太一, 吉木 敬, 尾崎承一. 顕微鏡的多発血管炎患者末梢血のトランスクリプトーム解析. 第 54 回日本病理学会秋期特別総会, 松山 2008
- 13) 斎藤永秀, 岩崎沙理, 外丸詩野, 石津明洋. 顕微鏡的多発血管炎の肺病変について. 第13回血管病理研究会, 東京 2008

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願 (2007-253402, 2008-240155)  
発明者: 石津明洋, 外丸詩野, 村井太一, 吉木 敬, 尾崎承一  
「自己免疫疾患の被験者に対する治療効果の予測方法」
2. 実用新案登録  
該当なし。
3. その他  
該当なし。

### 研究要旨

MPO-ANCA 関連血管炎の病態解明と早期診断に有用なペプチドを検出することを目的とし、質量分析法を用いて血中の小ペプチドを網羅的に検出する手法を確立した。顕微鏡的多発血管炎患者の血清を解析した結果、治療前でイオン強度が高値を示し治療により減弱するペプチド群、および治療前ではイオン強度が低く治療により増強するペプチド群を検出した。治療前で高値のペプチド中に対照の SLE 患者血清からは殆ど検出されないものが認められ、MPA の疾患マーカーとなる可能性が示唆された。このうち 1 つは apolipoprotein A1 (ApoA1) の C 末端 13 アミノ酸残基であった。このペプチドを合成して血管内皮細胞株に投与すると IL-6 および IL-8 の産生が増加し、この ApoA1 由来ペプチドは血管炎の増悪および局所への好中球の遊走を来す可能性が示された。

### A. 研究目的

顕微鏡的多発血管炎 (MPA) やアレルギー性肉芽腫性血管炎など MPO-ANCA 関連血管炎は原因不明の難治性疾患群である。本研究では分子量が 10kD 程度以下の血清小ペプチドを検索同定する手法を確立し、MPO-ANCA 関連血管炎の病態解明と早期診断に有用なペプチドを検出することを目的とした。小ペプチドは、これまでの蛋白質解析手法では分子量が小さすぎて探索の対象にならなかったが、我々は疎水性担体および質量分析法を用いて小ペプチドを検出し、さらに 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手法を確立した。

### B. 研究方法

本調査研究班における多施設共同研究で収集された MPA 患者 26 例の血清 52 検体 (治療前、および治療後 1 週間または 6 週間) について解析した。対照として、全身性エリテマトーデス (SLE) 患者 27 例の血清を用いた。各血清より疎水性担体を用いてペプチドを濃縮・精製し、質量分析器を用い分子量 10kD 以下の血清ペプチドを網羅的に検出した。ClinProt プログラムによる統計処理後、MPA と SLE の結果を比較し、MPA 特異的に出現し

た血清ペプチドを選定した。このペプチドのアミノ酸配列を、2D-HPLC により血清を分画した後 MS/MS 法を施行することにより同定した。同定されたアミノ酸配列を用いて蛋白質のデータベース探索を行い、このペプチドの由来する蛋白質を同定した。また血管内皮細胞の培養系に合成した当該ペプチドを添加し、各種サイトカインの産生に及ぼす影響を検討した。

なお、本研究は所属大学の生命倫理審査委員会の承認を得て行われている。

### C. 研究結果

MPA 患者血清を解析した結果、治療前でイオン強度が高値を示し治療により減弱する 1523m/z、1738m/z、2503m/z、7771m/z のペプチド群、また治療前ではイオン強度が低く治療により増強する 1624m/z、2116m/z、7160m/z のペプチド群を検出した。1523m/z および 1738m/z のペプチドは殆どの SLE 患者血清では検出されなかった。1523m/z のペプチドのアミノ酸配列は apolipoprotein A1 (ApoA1) の C 末端 13 アミノ酸残基の配列と一致した。血中 ApoA1 濃度をサンドイッチ ELISA 法にて測定したところ、治療前の MPA 患者では低下しており、治療後 6 週間で健常範囲に回復していた。合成した 1523m/z のペ

プチド(ApoA1 の C 末 13 アミノ酸残基)を血管内皮細胞の培養系に添加すると、IL-6 および IL-8 の産生が増加した。

#### D. 考察

MPA 患者血清中より治療前後で量の変化を示すペプチド群を複数認めた。治療前に高値を示し治療後に減少するペプチド群は病勢の悪化に、逆に治療前では低値で治療により増加するペプチド群は疾患の抑制に関わっている可能性がある。今後健常人の血清も解析して評価していきたい。このうち 1523m/z および 1738m/z のペプチドは、MPA 患者の特に治療前群において大部分の症例で検出されたが、対照の SLE 患者血清からは殆ど検出されず、MPA の病態に特異的なペプチドであり、MPA の疾患マーカーとなる可能性が示された。

1523m/z のペプチドは、アミノ酸配列解析の結果 ApoA1 の C 末端 13 アミノ酸残基であると同定された。ApoA1 は HDL-コレステロールの代謝に関わる蛋白質であり、抗炎症作用および慢性炎症疾患において治療前に血中濃度が減少すること等が報告されている。この ApoA1 の血中濃度を測定したところ、MPA の治療前では減少しており、治療後に健常人と同程度まで回復していた。1523m/z ペプチドは治療前に高値であることより、MPA の発症時に ApoA1 からの切断が亢進して増加したものと考えられた。

1523m/z ペプチドを添加した培養血管内皮細胞では、炎症性サイトカインである IL-6、および好中球の遊走作用をもつ IL-8 の産生が増加しており、このペプチドは炎症の増悪および局所への好中球の遊走を来す可能性が示された。今後 1738m/z 等、他のペプチドの同定および機能検索も進めていきたい。

#### E. 結論

MPA 患者血清ペプチドの網羅的検索を行い、治療前後に量の変化を示し診断あるいは病勢のマーカーとなり得るものを複数検出した。治療前で高値であった ApoA1 C 末 13 アミノ

酸残基(1523m/z ペプチド)は、炎症性サイトカインの産生亢進を来し MPA の病態に関与する可能性が示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Katano M, Okamoto K, Arito M, Kawakami Y, Kurokawa S M, Suematsu N, Shimada S, Nakamura H, Xiang Y, Masuko K, Nishioka K, Yudoh K, Kato T. : Implication of GM-CSF Induced neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pathogenesis of rheumatoid arthritis revealed by proteome analysis. : Arthritis Res & Ther: in press
2. Minako M, Yudoh K, Nakamura H, Chiba J, Okamoto K, Suematsu N, Nishioka K, Kato T, Masuko K. : Hypoxia upregulates the expression of angiopoietin-like-4 in human articular chondrocytes: Role of angiopoietin-like-4 in the expression of matrix metalloproteinases and cartilage degradation. : J Orthop Res. : 27(1):50-57: 2009
3. Duc PA, Yudoh K, Masuko K, Kato T, Nishioka K, Nakamura H. : Development and characteristics of pannus-like soft tissue in osteoarthritic articular surface in rat osteoarthritis model. : Clin Exp Rheumatol: 26(4): 589-595: 2008
4. Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Hattori T, Masuko K, Nakamura H, Yudoh K, Goto H, Usui M, Nishioka K, Kato T, Takeuchi M. : Proteomic surveillance of retinal autoantigens in endogenous uveitis: implication of esterase D and brain type creatine kinase as novel autoantigens. : Molecular Vision: 14: 1094-1104: 2008
5. Fujisawa H, Ohtani-Kaneko R, Naiki M,