

を集計して解析を進める。

2. 病勢・病態に関する研究

1) 再燃・寛解について、CRP よりも感度、特異度に優れるバイオマーカーを検索する(現在約 50 例で検討中)。2) FDG-PET の診断有用性について症例を重ねて検討する(現在 17 例)。3) 免疫学的活動性の長期的予後および免疫抑制剤の効果についての観察研究を始める。4) 内皮機能検査を FMD 法 (Endo-PAT) にて行い、介入研究を行うための基礎データとする。

【炎症性腹部大動脈瘤】

1. 疫学調査と治療成績に関する研究

心臓血管外科専門医認定機構認定の基幹施設及び関連施設を対象に、炎症性腹部大動脈瘤治療例について、非炎症性瘤と併せてアンケート調査し、現状を把握する。

2. 血管内治療例に関する調査研究

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3-III

分科会長

有村 義宏 (杏林大学第一内科)

研究分担者

天野 宏一 (埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科)
伊藤 聡 (筑波大学臨床免疫学・膠原病リウマチ学)
佐田 憲映 (岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学)
高崎 芳成 (順天堂大学医学部膠原病内科)
土橋 浩章 (香川大学 内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科)
針谷 正祥 (東京医科歯科大学薬害監視学)
藤井 隆夫 (京都大学免疫・膠原病内科)
本間 栄 (東邦大学医学部内科学講座(大森:呼吸器内科))
山田 秀裕 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科)
山村 正弘 (愛知医科大学リウマチ科)
和田 隆志 (金沢大学血液情報統御学)

研究教協力者

臼井 丈一 (筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野)
小川 法良 (浜松医科大学第三内科)
熊谷 俊一 (神戸大学大学院医学研究科免疫・感染内科学)
黒崎 敦子 (虎の門病院放射線診断科)
黒沢美智子 (順天堂大学医学部衛生学教室)
中村 好一 (自治医科大学公衆衛生学教室)
野島 博 (大阪大学微生物病研究所環境応答研究部門分子遺伝研究分野)
原淵 保明 (旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室)
坂野 章吾 (名古屋市立大学病院膠原病内科 輸血部)
松原 修 (防衛医科大学校 病態病理学講座)
武曾 恵理 (財団法人 田附興風会医学研究所北野病院 腎臓内科)
村川 洋子 (島根大学医学部内科学講座内科学第三内科)
湯村 和子 (自治医科大学腎臓内科)
吉田 雅治 (東京医科大学八王子医療センター腎臓内科)

中・小型血管炎の中で、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎は難治性・再発性の疾患である。この ANCA 関連血管炎には、顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) /Churg-Strauss 症候群 (CSS)、Wegener 肉芽腫症 (WG) の 3 疾患が含まれる。これらの ANCA 関連血管炎に関しては、厚労省難治性血管炎班におい

て、内外の研究成果をもとに我が国独自の診断基準、治療指針が作成され、本疾患の診断、予後改善に大きな役割を果たしてきた。しかし、その評価も含め、現在のところ ANCA 関連血管炎に関して十分なデータベースは構築されておらず、臨床所見、寛解導入治療の実態、再燃のリスクに関して不明な点が多い。また、ANCA 関連の各血管炎の診断に関しては各国間（欧州、米国、日本）で統一された基準はなく、また治療法に関しても、わが国と欧米では、血管炎のサブタイプの頻度の違い、発症年齢の相違などのため、欧米で提唱されている治療法をそのままわが国で用いるには多くの問題がある。

そこで、本分科会では、日本血管炎研究グループ（JVAS）の構築を行うとともに、以下のプロジェクトを立案した。1）ANCA 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究。本研究では新規に診断された ANCA 関連血管炎を対象とし前向き調査を行い生存率、死亡率、再燃率などについても検討する。2）MPA の寛解維持における再燃の危険因子に関する観察研究（後ろ向きコホート研究）。本研究は適切な寛解維持療法の選択につながるものである。3）AGA/CSS の臨床像の実態調査（全国アンケート調査）。本研究では、より正確な疫学的データを得るとともに ACR 分類基準と現在の厚労省診断基準の感度・特異度を検証する。4）臨床個人調査表を用いた ANCA 関連血管炎に対する治療実態に関する研究。本研究では ANCA 関連血管炎における分類や病態、ANCA のサブタイプの相違による治療選択との関連について検討する。5）ANCA 関連血管炎の新規治療法の探索：本研究では、本邦における ANCA 関連血管炎に対する新規治療を含め、臨床研究で考慮すべき注意点について検討する

以上の研究は、わが国における ANCA 関連血管炎の臨床像の解明、適確な診断、より有効な治療法の改良・開発に寄与するものと考えられる。

新 Classification, definition criteria 作成 EULAR/ACR の会議

の進捗状況とその後

分科会長：鈴木和男¹

研究分担者：小林茂人²、藤元昭一³、平橋潤一⁴

研究協力者：高橋 啓⁵、中島裕史⁶、長尾朋和¹、

千葉大院医¹免疫疫発生・炎症制御、⁶同・遺伝子制御、²順天堂越谷病院内科、
³宮崎大学・医・内科・循環体液制御学、⁴東京大学病院腎臓内科、⁵東邦大大橋医療センター病理

“EULAR/ACR endorse points to consider in the development of definitions and classification criteria in the systemic vasculitides”について検討された骨子は以下のようである。

はじめに：ACR の分類基準と CHCC 定義に限界があり、多くの機会で、「診断基準」として、専門家ではない医師や専門に近い医師にも誤って使用さる。

方法：「ガイドンス」「推奨（リコメンデーション）」ではなく、考慮すべき点（The points of consider）を、文献の検討(systemic review)や専門家のコンセンサスに基づいて、作成した。

文献のエビデンスは、the EULAR evidence hierarchy に基づき検討した。

結果：シェーマに取り上げられた項目は：1) 血管炎 vs 主として非炎症性血管障害、2) 抗リン脂質抗体症候群と感染症、3) 原発性と続発性血管炎、4) 「障害される血管の大きさ」で分類される群に、「障害される血管の口径に特異性がない群」が加えられた。5) 「分類未確定(unclassified)」、鑑別が出来ない状態、6) 診断の信頼性・確実性を以下の表現で定義した(Definite, Probable, Possible)。7) 二次性血管炎は、感染、薬剤、悪性腫瘍、膠原病の亜型にさらに分類した。8) 最終的には、すべての状態は、個別に区別された分類樹（“classification tree”）に分類された。

- **Possible**: 血管炎の診断を指示するいくつかの臨床症状が存在するが、検査所見では血管炎の診断を確定する所見が存在しない場合。
- **Probable**: 血管炎に特徴的な臨床症状は存在するが、血管炎を指示する適切な根拠が存在しない場合（特異的な所見とは、例えば、MPA で腎生検が陰性所見であることや、巨細胞性血管炎での生検所見が陰性である場合などである）。
- **Definite**: 特徴的な臨床症状とそれを指示する適切な検査所見、例えば、WG の鼻腔生検で肉芽腫が検出されること、典型的な臨床所見を有する高安動脈炎にて、大動脈の肥厚/浮腫や大動脈口径の狭小化などである。

結論：文献の広範な検討と専門家のコンセンサスにより、最新の定義や基準のなかで基本的に改善すべきこと明らかになった。多施設が参加する更新された定義の検証を行い、血管炎の新しい分類基準を作成すべきであると考えられた。

また、Wattsらによって提唱されたEMAアルゴリズムは、本Classificationとは区別されるものであり、ANCA Workshopにおいて、欧州でもわかりにくいので、解説版を送るとWattsから私的伝言があった。そして、欧州と米国で進められている臨床治験の拠点とプロトコルについてもEUVAS会議およびANCA Workshopでの話題を簡単に述べたい。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

難治性血管炎に関する調査研究

平成21年度 第2回班会議

プログラム 抄録集

日時：平成21年12月17日（木）10：00～17：00

場所：東京ガーデンパレス 高千穂B

〒113-0034 東京都文京区湯島1-7-5

TEL：03-3813-6211 FAX：03-3818-6060

研究代表者 榎野博史

1. 厚生労働省より基調講演 10:00~10:10
厚生労働省健康局疾病対策課 草西 俊
2. 研究班の活動報告 10:10~10:30
研究代表者 槇野 博史
3. 研究報告
- I. 病理・基礎研究分科会 10:30~11:50
分科会報告
分科会長 能勢 真人
- 各個研究報告
- ① 「野生型マウスゲノムに由来する血管炎抑制遺伝子の解析」
愛媛大学医学部ゲノム病理学分野 能勢 真人
- ② 「血管炎の発症機序解明と新しい病態診断法の開発」
北海道大学大学院保健科学研究院 病態解析学分野 石津 明洋
- ③ 「Anti-MPO 抗体と anti-LAMP2 抗体を利用した新しい糸球体腎炎モデルマウスの作製」
千葉大学免疫発生学・炎症制御学 鈴木 和男
- ④ 「血管炎治療モデル」
(1) 血管炎好発系McH5/lprマウスの血管炎に対するCXCL16アンタゴニストの抑制効果
(2) ヒト制御性T細胞の分化誘導を促進させる生理活性物質の同定と血管炎
愛媛大学大学院生体統御内科学 長谷川 均
- ⑤ 「ANCA の対応抗原の翻訳後修飾の検討」
聖マリアンナ医科大学 疾患プロテーム・分子病態治療学 加藤 智啓
- ⑥ 「顕微鏡的多発血管炎と *BLK* 領域多型の関連」
筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻 土屋 尚之
- ⑦ 「皮膚血管炎・血管障害のスペクトラムと臨床・病理所見」
岡山大学大学院皮膚科学 岩月 啓氏
北里大学医学部皮膚科 勝岡 憲生

II. 大型血管炎の臨床研究分科会

11:50~13:10

分科会報告

分科会長 重松 宏

各個研究報告

① 「Buerger 病の全国調査について」

愛知医科大学血管外科 太田 敬

② 「重症虚血肢を呈した Buerger 病の臨床的特徴について」

名古屋大学大学院血管外科 古森 公浩

③ 「Formyl peptid receptor (FPR) 遺伝子多型はバージャー病と関連する」

東京医科歯科大学大学院血管・応用外科学 井上 芳徳

④ 「末梢血単核球移植による血管新生療法」

千葉大学大学院医学系研究院循環病態医科学 小室 一成
南野 徹

⑤ 「高安動脈炎に関する調査研究」

川崎医科大学心臓血管外科 種本 和雄

⑥ 「New biomarkers for assessing the activity of Takayasu's arteritis: Pentraxin3 and metalloproteinases」

東京医科歯科大学大学院循環制御内科学 磯部 光章

⑦ 「炎症性腹部大動脈瘤に対する血管内治療に関する調査研究」

東京医科大学外科学第二講座 重松 宏
櫻井 学
川口 聡

昼食 13:10~14:00

III. 中・小型血管炎の臨床研究分科会

14:00~15:00

分科会報告

分科会長 有村 義宏

各個研究報告

① 「ANCA 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究」

愛知医科大学リウマチ科 山村 昌弘
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学 針谷 正祥
京都大学医学部付属病院免疫・膠原病内科 藤井 隆夫
岡山大学大学院腎・免疫・内分泌代謝内科学 佐田 憲映

② 「顕微鏡的多発血管炎の寛解維持療法における再燃の危険因子に関する観察研究」

杏林大学第一内科 有村 義宏
金沢大学大学院医学系研究科血液情報統御学 和田 隆志

③ 「アレルギー性肉芽腫性血管炎の全国調査結果」

埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 天野 宏一

④ 「臨床個人調査票を用いた難治性血管炎治療における診療行動解析」

岡山大学大学院腎・免疫・内分泌代謝内科学 佐田 憲映

⑤ 「ANCA 関連血管炎の新規治療の検討」

東邦大学医学部内科学講座大森呼吸器内科 本間 栄
順天堂大学医学部膠原病内科 高崎 芳成
筑波大学臨床免疫学・膠原病リウマチ学 伊藤 聡
香川大学 内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科 土橋 浩章

⑥ 「抗好中球抗体関連血管炎患者の genomic DNA 収集に関する研究」 検体収集方法について」

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学 野々村美紀

IV. 国際研究協力分科会

15:00~15:50

分科会報告 「新 Classification, definition criteria 策定をめぐる状況と年間の活動」

分科会長 鈴木 和男
順天堂越谷病院内科 小林 茂人
宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 藤元 昭一
東京大学病院腎臓内科 平橋 淳一

抄 錄 集

I. 基礎・病理分科会報告

「血管炎の病因・病態の解明と診断・治療への展開 2009」

分科会長 能勢真人（愛大・病理学）

- 研究分担者
- 石津明洋（北大・病理学）
 - 岩月啓氏（岡大・皮膚科学）
 - 勝岡憲生（北里大・皮膚科学）
 - 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・免疫発生理学・炎症制御学）
 - 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）
- 研究協力者
- 鬼丸満穂（九大・病理病態学）
 - 澤井高志（岩手医大・病理学）
 - 城謙輔（国立千葉東病院・臨床研究センター）
 - 高橋 啓（東邦大・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 野生型マウスゲノムに由来する血管炎抑制遺伝子の解析（能勢、他）
- 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（能勢、他）
- ③ 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細胞の標的分子の解析（石津）
- ④ Anti-MPO抗体とanti-LAMP2抗体を利用した新しい糸球体腎炎モデルマウスの作製（鈴木、高橋、他）
- ⑤ CAWS誘発冠動脈炎モデルマウスにおける血管炎と可溶性Tie-2との関連（鬼丸）
- ⑥ 血管炎好発系McH5/lprマウスの血管炎に対するCXCL16アンタゴニストの抑制効果（長谷川）

2. ヒト血管炎における病因・病態の解析

- ① ヒト制御性T細胞の分化誘導を促進させる生理活性物質の同定と血管炎治療への応用（長谷川）
- ② ANCAの対応抗原の翻訳後修飾の検討（加藤）
- ③ MPO-ANCA関連血管炎症例の治療前末梢血遺伝子発現プロファイルの解析（石津）

- ④ 顕微鏡的多発血管炎と *BLK* 領域多型の関連 (土屋)
- ⑤ 新規血管新生因子 Bv8 の関節リウマチ滑膜における発現に関する研究 (澤井)
- ⑥ ANCA 関連血管炎の腎病理診断ガイドラインの開発 (城)
- ⑦ 皮膚血管炎・血管障害のスペクトラムと臨床・病理所見 (岩月、勝岡、他)

I-①

野生型マウスゲノムに由来する血管炎抑制遺伝子の解析

能勢真人¹⁾、寺田美穂¹⁾、路靈敏¹⁾、中谷公彦¹⁾、宮崎龍彦¹⁾
古川宏²⁾、小野栄夫²⁾

1 愛媛大学大学院医学系研究科ゲノム病理学分野

2 東北大学大学院医学系研究科病理形態学分野

内なる必然ともいふべき膠原病のゲノム的しくみを明らかにする上で近交系マウス間交配による感受性遺伝子の解析は極めて有用であるが、従来解析されてきたモデルマウスの大部分は、*Mus musculus* 群の一亜群である *M.m.domesticus* であり、そのゲノム多型のプールは小さく、この亜群間交配での膠原病感受性遺伝子の探索はごく限られた遺伝子しか把握し得ない。膠原病モデルマウス MRL/lpr マウスもこの亜群に入る。そこで *M.m.domesticus* とは約 100 万年前に分岐したと考えられている *M.m.molossinus* から我が国で開発された近交系マウス MSM/Ms マウスと MRL/lpr マウスとの交配実験を行った結果、新たに糸球体腎炎感受性遺伝子座 3 座 (*Agnmr1*, *Agnmr2*, *Agnmr3*) を同定し、これらのいずれにおいても MSM アレルが優性遺伝様式を示す抑制遺伝子であることを見出した。そのうち第 2 染色体上の *Agnmr2* の位置的候補遺伝子として、量的形質、プロモーター多型の解析に基づき、従来補体の膜侵襲複合体を阻害するとされている GPI 結合タンパク質 *Cd59a* を同定した。ついでそのプロモーター多型をマーカーとして MRL/lpr マウスの *Cd59a^{MSM}* リコンビナントコンジェニックマウスを作製したところ、*Cd59a^{MSM}* が糸球体腎炎のみならず血管炎にも抵抗性を示すことを見出した。

I-②

血管炎の発症機序解明と新しい病態診断法の開発

石津明洋

北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野

血管炎を発症する env-pX ラットより、血管内皮細胞依存的に増殖亢進を示す細胞株 PC4 を得た。さらに、PC4 から限界希釈法により T 細胞クローン 1B8 を単離した。1B8 を同系野生型ラットに静注することにより、肺やその他の臓器に血管炎を誘導できたことから、1B8 は血管炎惹起性 T 細胞と考えられた。1B8 の認識抗原を検索することにより、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 12 症例の治療前末梢血についてトランスクリプトーム解析を行った。12 症例の重症度は、軽症 6 例、重症 5 例、最重症 1 例であり、治療後の経過は、寛解維持 9 例、寛解後再燃 2 例、非寛解 1 例であった。MPO-ANCA 関連血管炎症例の治療前末梢血遺伝子発現プロファイルは、重症度よりはむしろ治療後の経過と相関した。

I-③

Anti-MPO 抗体と anti-LAMP2 抗体を利用した新しい糸球体腎炎モデルマウスの作製

鈴木和男¹⁾、高橋 啓²⁾、長尾朋和¹⁾

¹ 千葉大学大学院医学研究院 免疫発生・炎症制御

² 東邦大医療センター大橋病院病理

MPO-ANCA 関連血管炎のモデルマウスとして、我々が解析してきている SCG/Kj マウスなどの自然発症型のモデルマウスが利用されてきている。しかし、発症機序の解析や薬理効果を検討する上で、より有用な「誘導型」のモデルマウスが望まれてきている。そこで我々は、近年報告されている anti-MPO 抗体や anti-LAMP2 抗体の投与によって発症するモデルマウスをより有用になるモデルマウスとして作製を試みた。MPO ノックアウトマウスにマウス MPO で免疫することによって得た anti-mouse MPO ポリクローナル抗体 (anti-MPO)、もしくは anti-LAMP2 モノクローナル抗体 (anti-LAMP2) を lipopolysaccharide と同時に C57BL/6 マウスへ投与し、その後経時的に尿検査を行い、さらに屠殺後に HE 染色、蛍光免疫染色にて腎組織の観察を行った。Anti-LAMP2 投与群においては、投与 2 時間をピークとして急激な血尿、蛋白尿が観察された。Anti-MPO 投与群においては、投与 2 日後をピークとして血尿、蛋白尿が観察された。また両抗体投与群において、半月体形成、白血球浸潤が観察され、これらのモデルマウスが誘導型の糸球体腎炎モデルとして有用であることが示された。

I-④

血管炎の治療モデル

長谷川 均

愛媛大学大学院生体統御内科学

1. 血管炎好発系 McH5/lpr マウスの血管炎に対する CXCL16 アンタゴニストの抑制効果

【目的】血管炎の発症・進展にケモカインの関与が指摘されている。我々は、McH5/lpr マウス腎に好発する肉芽腫性多発動脈炎における CXCL16 の発現を解析するとともに、CXCL16 アンタゴニスト (CXCL16-AT) の治療効果について検討した。【方法】N 末端を削除し、さらに分泌型にし、遊走能を持たない CXCL16-AT を発現ベクターに組み込み後導入した非転移性繊維芽細胞株を、マウスの皮下に接種し、経過を観察した。【結果】N 末端から 4 アミノ酸以上を削除した分泌型 CXCL16 は遊走能がなくなることが明らかになった。McH5/lpr マウス腎では、8-10 週齢から、主に、血管内皮細胞、上皮細胞や血管周囲の浸潤マクロファージに CXCL16 の発現が認められた。CXCL16-AT 投与群では、血管壁の破壊や肉芽形成は有意に抑制された。【結語】CXCL16-AT は血管炎の新しい治療薬になる可能性がある。

2. ヒト制御性 T 細胞の分化誘導を促進させる生理活性物質の同定と血管炎治療への応用

【目的】血管炎などの自己免疫疾患の制御に制御性 T 細胞 (Treg) が重要な役割を演じているが、Foxp3 の誘導メカニズムは十分解明されていない。そこで、ヒト Foxp3 の発現を増強させ、安定させる物質があれば自己免疫疾患の抑制に役立つと考え、生理活性脂質や核内受容体リガンドなどのライブラリーから、スクリーニングした。12 種類単離され、今回は PPAR α および γ アゴニストのヒト Treg の分化誘導機序について解析した。【方法】PPAR α および γ アゴニストを添加した iTreg の Foxp3 発現およびサイトカイン量、抑制試験、Foxp3 プロモータ領域のメチル化などを検討した。【結果】nTreg に対しては、これらの物質を添加しても、Foxp3 の発現増強や抑制機能の増強は起こらなかった。一方これらの物質を添加した iTreg は、Foxp3 が高発現で維持され、抑制機能を持った。これは Foxp3 プロモータ領域の脱メチル化を促進することによる。【結語】PPAR α および γ アゴニストは抑制機能を持ったヒト iTreg を誘導し、血管炎の治療に応用できる可能性が示唆された。

I-⑤

ANCA の対応抗原の翻訳後修飾の検討

永井宏平、佐藤利行、加藤智啓

聖マリアンナ医科大学 疾患プロテーム・分子病態治療学

顕微鏡的多発血管炎等における MPO-ANCA、およびウェゲナー肉芽腫症等における PR3-ANCA は重要な診断的自己抗体であるが、その産生機序は不明である。一般に自己抗体産生機序のひとつとして、自己蛋白の修飾による抗原性獲得が提唱されているが、詳細は不明である。本研究では、MPO および PR3 について、自己抗体陽性者特異的な翻訳後修飾の有無を、方法論を含め検討した。好中球顆粒画分のタンパク質を二次元電気泳動展開後、抗体により MPO および PR3 のスポットを特定した。両者ともに、分子量と pI の異なる 10 個以上のスポット群として検出され、一部は質量分析により、MPO あるいは PR3 であると同定された。これにより患者 - 健常者間での差異を検出する方法が確立した。現在、二次元電気泳動での MPO と PR3 のスポット群の位置および発現量、また質量分析により微細な修飾の差異について、患者 - 健常人間の比較を試みている。

I-⑥

顕微鏡的多発血管炎と *BLK* 領域多型の関連

土屋尚之¹、伊東郁恵¹、小林茂人²、橋本博史³

¹筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻、²順天堂越谷病院内科、³順天堂大学医学部

【目的】近年、*PTPN22*, *IRF5*, *STAT4* など、複数の自己免疫疾患に関連する遺伝子が予想外に多いことが明らかになってきた。われわれはこれまでに、*BLK*(B lymphoid tyrosine kinase)および隣接する *FAM167A* 遺伝子領域に位置する SNP と全身性エリテマトーデス(SLE)、全身性強皮症(SSc)および関節リウマチ(RA)との関連を報告してきた。今回、顕微鏡的多発血管炎(MPA)患者における *BLK* 領域多型の関連を検討した。

【方法】日本人 MPA 患者 50 例において、SLE および SSc において関連が検出された SNP rs13277113 の遺伝子型を決定し、健常者 768 例を対照群とする関連研究を施行した。

【結果】MPA 群において、SLE、SSc におけるリスクアレルである rs13277113A アレル頻度の有意な増加を認めた(MPA 0.78, 健常対照群 0.68, オッズ比[OR] 1.68, $P=0.034$)。遺伝子型頻度の比較では、劣性モデルにおいて、MPA における A/A 遺伝子型の有意な増加が認められた(MPA 0.62, 健常対照群 0.46, OR 1.91, $P=0.029$)。

【結語】*BLK* 領域は、SLE, SSc, RA 同様、MPA においても遺伝要因として寄与することが示唆された。

I-⑦

皮膚血管炎・血管障害のスペクトラムと臨床・病理所見

岩月啓氏¹⁾、勝岡憲生²⁾、古川福実³⁾

¹⁾岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野、²⁾北里大学医学部皮膚科、

³⁾和歌山医大皮膚科

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。

研究目的：診断の手引きとして重要な血管炎の皮膚病変のアトラス集作成

- 1) 皮膚血管炎ガイドラインに準拠した皮膚病変の臨床・病理所見
- 2) 鑑別として重要な皮膚血管炎・血管障害の臨床・病理学所見

研究計画：

- 1) 関連皮膚科施設の協力を得て、皮膚血管炎・血管障害の症例収集.
- 2) 皮膚所見，病理所見，検査所見を商業誌に連載しつつ，アトラス集作成.
- 3) 2年間で50症例（120ページ程度）を目標
- 4) インターネットでの閲覧可能なデータベースの構築を予定

平成21年度成果：

- 1) 第1回を「医薬の門」に掲載した（見開き2ページのカラー版）.
- 2) 第3回掲載分（計15症例）までの編集作業を完了.
- 3) 現在までに20症例分の入稿
- 4) アトラス集は，最終年度に金原出版から単行本として発刊予定.

II. 大型血管炎の臨床研究分科会報告

分科会長 重松 宏 東京医科大学外科学第二講座 (血管外科)

当分科会では、Buerger 病、高安大動脈炎、炎症性腹部大動脈瘤を主な対象疾患として、間歇性跛行や潰瘍・壊死を有する虚血肢に対する血管新生療法を含めて、病態・診断・治療を中心に研究を進めている。

Buerger 病について、全国調査の実施が試みられている。難病情報センターを通じた調査が可能であるが、倫理委員会での審査を必要としており、主任研究者及び分担研究者の協力の下で、センターへの申請を行っている (太田)。臨床的特徴について、病理学的観点からの解析と臨床像、遠隔期の重症虚血肢の予後について研究が進められている (古森)。病態について歯周病との関連が指摘されているが、Formyl peptid receptor ファミリー遺伝子多型について検討が行われている (井上)。治療について、虚血性潰瘍を有するものについては HGF プラスミドを用いた遺伝子治療が行われてきたが、本年度は重症間歇性跛行症例を対象に、末梢血単核球移植による血管新生療法が開始されている (小室)。

高安大動脈炎について、本研究班参加施設を中心に、直近の 63 症例について臨床データを集録し、病型や重症度、治療法、予後などについて検討が行われた (種本)。病態・病勢診断について、バイオマーカーとして pentraxin3 と matrix metalloproteinases(MMPs) を取り上げて検討を行っている (磯部)。

炎症性腹部大動脈瘤に対する治療について、2004 年に行われたアンケート調査結果で 7.3% に 30 日以内の手術死亡例が認められ、極めて不良な治療成績であったことから、2007 年に保険償還が可能となったステントグラフトを用いた治療についてアンケート調査を行い、成績を検討した。2006 年 1 月から 2009 年 9 月までに治療が行われた腹部大動脈瘤 8000 例が主な対象で、218 例の炎症性瘤が報告されたので解析を行った。