

杉野圭史, 後町杏子, 石田文昭, 伊藤貴文, 鏑木教平, 太田宏樹, 岩田基秀, 山越志保, 佐藤大輔, 阪口真之, 佐藤敬太, 佐野剛, 磯部和順, 坂本晋, 高井雄二郎, 本間 栄	気腫を合併した特発性肺線維症の臨床的検討	臨床呼吸生理	42	91-93	2010
坂本 晋, 本間 栄	抗酸化薬、抗線維化薬	治療学	44	553-562	2010
本間 栄, 村松陽子, 杉野圭史	N-アセチルシステイン	呼と循	58	359-365	2010
Hata Y, Isobe K, Sasamoto S, Tamaki K, Takahashi S, Sato F, Mitsuda A, Okubo Y, Shibuya K, Homma S, Takagi K	Pulmonary hamartoma diagnosed by convex probe endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)	Intern Med	49	1171-1173	2010
磯部和順, 本間 栄	間質性肺炎合併肺癌へのアプローチ	Medical Practice	27	1151-1154	2010
Tanaka N, Kusunoki Y, Kaneko K, Yamamoto T, Kaburaki M, Muraoka S, Abe H, Endo H, Sato D, Homma S, Shibuya K, Kawai S	Systemic lupus erythematosus complicated by recurrent pneumothorax: case report and literature review.	Jpn J Clin Immunol (Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi)	33(3)	162-168	2010
畑中一仁, 杉野圭史, 本間 栄, 植草利公	線毛不動症候群の病理形態と問題点	Therapeutic Research	31	1097-1099	2010
佐藤敬太, 本間 栄	関節リウマチの肺病変	呼吸	29	917-921	2010
Hi-jikata M, Matsushita I, Tanaka G, Tsuchiya T, Ito H, Tokunaga K, Ohashi J, Homma S, Kobashi Y, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S, Keicho N	Molecular cloning of two novel mucin-like genes in the disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis.	Human Genetics		in press	2010
杉野圭史, 本間 栄	閉塞性細気管支炎とびまん性汎細気管支炎	呼と循	58	1139-1148	2010
杉野圭史, 磯部和順, 菊池 直, 阪口真之, 佐藤敬太, 佐野剛, 坂本 晋, 高井雄二郎, 本間 栄, 赤坂喜清	巨細胞性心筋炎・多発筋炎を合併した浸潤性胸腺腫の1剖検例	THE LUNG perspectives	18	330-335	2010
高崎芳成, 本間 栄, 土橋浩章, 伊藤 聡, 有村義宏	ANCA関連血管炎の新規治療の検討	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年度総括・分担研究報告書		102-104	2010
本間 栄, 高橋弘毅, 海老名雅仁, 稲瀬直彦, 吾妻安良太, 福田 悠, 萩原弘一, 酒井文和, 千田金吾, 井上義一, 谷口博之, 福岡順也, 長谷川好規, 田口善夫, 上甲 剛, 坂東政司, 杉山幸比古	「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」第2版	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 平成21年度研究報告書		p111-114	2010

本間 栄、高橋弘毅、梅老名雅仁、稲瀬直彦、吾妻安良太、福田 悠、萩原弘一、酒井文和、千田金吾、井上義一、谷口博之、福岡順也、長谷川好規、田口善夫、上甲 剛、坂東政司、杉山幸比古	特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 第2版-特発性間質性肺炎診断と治療の手引き改訂準備部会-	厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査 研究班平成21年度研究報告書	p41-43	2010
本間 栄、吾妻安良太、谷口博之、小倉高志、望月吉郎、杉山幸比古、工藤翔二	特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究班：早期特発性肺線維症に対するN-アセチルシステイン吸入療法に関する前向き多施設共同治療研究	厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査 研究班平成21年度研究報告書	p93-97	2010
杉野圭史、伊藤貴文、村松陽子、佐藤敬太、坂本晋、本間 栄	特発性肺線維症における日米重症度分類の比較	特発性肺線維症における日米重症度分類の比較	p141-146	2010
土方美奈子、松下育美、伊藤秀幸、大橋 順、徳永勝土、本間 栄、田口善夫、吾妻安良太、工藤翔二、慶長直人	びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子研究	厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査 研究班平成21年度研究報告書	p307-310	2010
本間 栄、菊池 直、杉野圭史	ARDSにおける血清KL-6、SP-D値と肺組織内の高在・分布-特発性間質性肺炎との比較-	厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「インフルエンザ(H5N1)の死因となる劇症型ARDSの病態解析と治療法の開発に関する研究」平成21年度総括・分担研究報告書	p19-23	2010
本間 栄、菊池 直	ARDSにおける有用な検査法ならびに有効な治療・予防法の開発と重症化要因の臨床的検討	厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「インフルエンザ(H5N1)の死因となる劇症型ARDSの病態解析と治療法の開発に関する研究」平成21年度総括・分担研究報告書	p23-26	2010
Hayashi T, Ito S, Goto D, Matsumoto I, Sumida T.	Elevated level of serum cystatin-C concentration is a useful predictor for myelosuppression induced by methotrexate for treatment of rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	548-555	2010
Horikoshi M, Suzuki T, Sugihara M, Kondo Y, Tsuboi H, Uehara T, Hama M, Takase K, Ohno S, Ishigatsubo Y, Yoshida Y, Sagawa A, Ikeda K, Ota T, Matsumoto I, Ito S.	Sumida T. Comparison of low-field dedicated extremity magnetic resonance imaging with articular ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	556-560	2010
Ito S.	Treatment of Mikulicz' s disease with mizoribine.	Intern Med	1313-1314	2010

1月10日	159(1)	Clin Exp Immunol	2010
Wang Y, Ito S, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Murata H, Tsutsumi A, Hayashi T, Uchida K, Usui J, Yamagata K, Sumida T.	Laser microdissection-based analysis of cytokine balance in the kidneys of patients with lupus nephritis.	J. Autoimmunity	2010
Lizuka M, Wakamatsu E, Tsuboi H, Nakamura Y, Hayashi T, Matsui M, Goto D, Ito S, Matsumoto I, Sumida T.	Pathogenic role of immune response to M3 muscarinic acetylcholine receptor in Sjogren's syndrome-like sialoadenitis.	Clin Exp Immunol	2010
Tsuboi H, Matsumoto I, Wakamatsu E, Nakamura Y, Iizuka M, Hayashi T, Goto D, Ito S, Sumida T.	New epitopes and function of anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjogren's syndrome.	Ann Rheum Dis	2010
Ito I, Kawasaki A, Ito S, Kondo Y, Sugihara M, Horikoshi M, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Takasaki Y, Hashimoto H, Matsuta K, Sumida T, Tsuchiya N.	Replication of association between FAM167A(C8orf13)-BLK and rheumatoid arthritis in a Japanese population.	Human Molecular Genetics	2010
Myouzen K, Kochi Y, Shimane K, Fujio K, Okamura T, Okada Y, Suzuki A, Atsumi T, Ito S, Takada K, Mimori A, Ikegawa S, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K.	Regulatory polymorphisms in EGR2 are associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus.	J Pharmacy Pharmacol	2010
Doki K, Homma M, Hori T, Tomita T, Hasegawa Y, Ito S, Fukunaga K, Kaneko M, Chiba S, Sumida T, Ohkohchi N, Kohda Y.	Difference in blood tacrolimus concentration between ACMI A and MEIA in samples with low hematocrit values.	Mod Rheumatol	2010
Suzuki T, Ito S, Handa S, Kose K, Okamoto Y, Minami M, Sugihara M, Horikoshi M, Tsuboi H, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Sumida T.	New low-field extremity MRI, compactScan: comparison with whole-body 1.5T conventional MRI.	J Biomed Biotechnol	2010
Kawasaki A, Ito I, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N.	Association of TNFAIP3 polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus in a Japanese population.	Arthritis Res Therapy	2010
Kawasaki A, Ito S, Furukawa H, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Kusaoi M, Ohashi J, Graham RR, Matsuta K, Behrens TW, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N.	Association of TNFAIP3 protein 1, TNIP1 with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study.	炎症と免疫	2011
伊藤 聡、住田孝之	ループス腎炎におけるサイトカインバランス	リウマチ科	2010
伊藤 聡	MTX以外の非生物学的抗リウマチ薬の位置づけ・使い方 ミソリペン	流	2010
伊藤 聡	リウマチとくすり 治療について詳しく知りたい		2010

伊藤 聡	膠原病に伴う神経・筋障害・診断と治療の進歩 III. 最近の話題 3. 生物学的製剤の使い方	日内会誌	99(8)	1871-1877	2010
伊藤 聡	ミゾリビンパルス療法	炎症と免疫	18(1)	75-86	2010
伊藤 聡	Sequential use of biologic therapy in rheumatoid arthritis. Buch MH.	Current opinion in rheumatology.	3 (2)	13-22	2010
Y. Yasuda, T. Shimoda, K. Unoa, N. Tateishi, S. Furuya, K. Yagi, K. Suzuki, S. Fujita.	The effects of MPIP on the activation of microglia/astrocytes and cytokine/chemokine levels in different mice strains.	J. Neuroimmunology.	in press		in press
Yasuda H, Yoshizawa N, Kimura M, Shigematsu M, Matsumoto M, Kawachi S, Oshima M, Yamamoto K, Suzuki K.	Preparedness for the spread of influenza: prohibition of traffic, school closure, and vaccination of children in the commuter towns of Tokyo.	J Urban Health	85(4)	619-635	
Nguyen T. L., N. Nakajima, Phuc P., Y. Sato, Hoang N. T., Pham V. H., Luong T. S., H. Katano, T. Kumasaka, T. Oka, S. Kawachi, T. Matsushita, T. Sata, K. Kudo, K. Suzuki.	H5N1-infected cells in lung with diffuse alveolar damage in exudative phase from a fatal case in Vietnam.	Jpn. J. of Infectious Dis	61	157-160	
Y. Ogasawara, H. Kaya, G. Hiraoka, F. Yumoto, S. Kimura, Y. Kadota, H. Hishinuma, E. Senzaki, S. Yamagoe, K. Nagata, M. Nara, K. Suzuki, M. Tanokura, K. Kuchitsu.	Synergistic Activation of Arabidopsis NADPH Oxidase AtrbohD by Ca ²⁺ and Phosphorylation.	J. Biol. Chem.	283	8885-8891	
橋本博史、小林茂人、藤元昭一、湯村和子、高橋 啓、猪原登志子、平橋淳一、鈴木和男	血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界 的動向 (後編)	日本医事新報	No. 4472	46-52	2010
T. Nagao, K. Suzuki, K. Utsunomiya, M. Matsumura, K. Saiga, P-C. Wang, H. Minamitani, Y. Aratani, T. Nakayama, K. Suzuki.	Direct activation of glomerular endothelial cells by anti-moesin activity of anti- myeloperoxidase antibody.	Nephrology Dialysis Transplantation	in press.		2011
T. Aoyagi, N. Yamamoto, M. Hatta, D. Tanno, A. Miyazato, K. Ishii, K. Suzuki, T. Nakayama, M. Taniguchi, H. Kunishima, Y. Hirakata, M. Kaku, K. Kawakami.	Activation of pulmonary invariant NKT cells lead to exacerbation of acute lung injury caused by lipopolysaccharide through local production of IFN- γ and TNF- α by Gr-1+ monocytes.	International Immunol.	33	442-455	2010

Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, Brogan P, Calabrese L, C Cid M, Cohen-Tervaert JW, Flores-Suarez LF, Fujimoto S, de Groot K, Guillevin L, Hatemi G, Hauser T, Jayne D, Jennette C, Kallenberg CGM, Kobayashi S, Little MA, Mahr A, McLaren J, Merkel PA, Ozen S, Puechal X, Rasmussen N, Salama A, Salvarani C, Savage C, Scott DGL, Segelmark M, Specks U, Sunderkotter C, Suzuki K, Tesar V, Wiik A, Yazici H, Luqmani R.	EULAR points to consider in the development of Ann Rheum Dis. 2010 Oct; 69:1744-50. Epub 2010 May 6. classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis.	Ann Rheum Dis.	69	1744-1750	2010
Tomizawa K, Nagao T, Kusunoki R, Saiga K, Oshima M, Kobayashi K, Nakayama T, Tanokura M, Suzuki K.	Reduction of MP0-ANCA epitopes in SCG/Kj mice by 15-Deoxyspergualin treatment restricted by IgG2b associated with crescentic glomerulonephritis	Rheumatology (Oxford)	49	1245-1256	2010
Suzuki Y, Takeda Y, Sato D, Kanaguchi Y, Tanaka Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Ozaki S, Horikoshi S, Tomino Y.	Clinicoepidemiological manifestations of RPGN and ANCA-associated vasculitides: an 11-year retrospective hospital-based study in Japan.	Mod Rheumatol.	20(1)	54-62	2010
K. Takahashi, T. Oharaseki, N. Nagai-Miura, N. Ohno, A. Ishida-Okawara, H. Yamada, Y. Kaneshiro, S. Naoe, K. Suzuki.	Administration of human immunoglobulin inhibited development of vasculitis in a murine model of vasculitis induced with CAWS, <i>Candida albicans</i> water soluble fraction.	Modern Rheumatol.	20	160-167	2010
Kobayashi S, Fujimoto S, Takahashi K, Suzuki K	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, large vessel vasculitis and Kawasaki disease in Japan	Kidney Blood Press Res	33	442-455	2010
Onimaru M, Yonemitsu Y, Suzuki H, Fujii T, Sueishi K.	An autocrine linkage between matrix metalloproteinase-14 and Tie-2 via ectodomain shedding modulates angiotensin-1-dependent function in endothelial cells.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	30	818-826	2010
Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, Miura N, Ohno N, Okawara A, Murata H, Naoe S, Suzuki K.	Administration of human immunoglobulin suppresses development of murine systemic vasculitis induced with <i>Candida albicans</i> water-soluble fraction: an animal model of Kawasaki disease.	Mod Rheumatol	20	160-167	2010
Yokouchi Y, Oharaseki T, Ihara F, Naoe S, Sugawara S, Takahashi K.	Repeated stent thrombosis after DES implantation and localized hypersensitivity to a stent implanted in the distal portion of a coronary aneurysm thought to be a sequela of Kawasaki disease: autopsy report.	Pathol Int	60	112-118	2010
Borden E, Ferrario F, Hagen E, Jayne D, Jennette J, Joh K, Neumann I, Noel L, Pusey C, Waidherr R, Bruijn J, Bajema I.	Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis.	J Am Soc Nephrol	21	1628-1636	2010

Tsuboi N, Ichinose M, Kawamura T, Joh K, Utsunomiya Y, Hosoya T.	Rapidly progressive cryoglobulinemic glomerulonephritis.	Clin Exp Nephrol	14	492-495	2010
Kawakami T, Yamazaki M, Takakuwa Y, Yamada H, Ozaki S, Soma Y.	Microscopic polyangiitis associated with antiphospholipid antibodies and immune complex mediated cutaneous vasculitis.	Acta Derm Venereol	90	639-641	2010
Kawakami T.	New algorithm (KAWAKAMI algorithm) to diagnose primary cutaneous vasculitis	J Dermatol	37	113-124	2010
Kawakami T, Shirai S, Kimura K, Soma Y.	Successful use of mizoribine to treat recurrent corticosteroid-resistant palpable purpura in a patient with Henoch-Schonlein purpura nephritis.	Arch Dermatol	146	212-213	2010
Kawakami T, Soma Y.	Therapeutic effect of clopidogrel on cutaneous polyarteritis nodosa.	Arch Dermatol	146	100-101	2010
Kawakami T, Soma Y.	Use of warfarin therapy at a target international normalized ratio of 3.0 for cutaneous polyarteritis nodosa.	J Am Acad Dermatol	63	602-606	2010
Takeuchi S, Soma Y, Kawakami T.	IgM in lesional skin of adults with Henoch-Schonlein purpura is an indication of renal involvement.	J Am Acad Dermatol	63	1026-1029	2010
Takamiya M, Fujita S, Niitsu H, Aoki Y, Kanno H, Sawai T.	A case of Takayasu arteritis complicated by right atrium perforation and injuries of the right common iliac artery and vein caused by cannulation for percutaneous cardiopulmonary support.	Am J Forensic Med Pathol	31	72-76	2010
Yamauchi K, Sasaki N, Niisato M, Kamataki A, Shikanai T, Nakamura T, Kobayashi H, Suwabe A, Kanno H, Sawai T, Inoue H.	Analysis of pulmonary allergic vasculitis with eosinophil infiltration in asthma model of mice.	Exp Lung Res	36	227-236	2010

V. プログラム・抄録

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班

平成 22 年度 第 1 回
難治性血管炎に関する調査研究班
プ ロ グ ラ ム

日時：平成 22 年 7 月 2 日（金）13:00～17:00
場所：都市センターホテル 6 階「606 会議室」
東京都千代田区平河町 2-4-1
TEL：03-3265-8211
FAX：03-5216-8819

研究代表者 槇野博史

難治性血管炎に関する調査研究班

平成22年度第1回班会議 プログラム

平成22年7月2日(金)

1. 厚生労働省より基調講演 13:00~13:10
厚生労働省健康局疾病対策課 中川 義章

2. 今年度の活動目標 13:10~13:20
研究代表者 槇野 博史

3. 今年度の研究計画
 - I. 病理・基礎研究分科会活動計画 13:20~13:50
分科会長 能勢 真人

 - II. 大型血管炎の臨床研究分科会活動計画 13:50~14:20
分科会長 重松 宏

 - III. 中小型血管炎の臨床研究分科会活動計画 14:20~14:50
分科会長 有村 義宏
 - ・ 研究進捗報告 14:50~15:05
 - Remit-JAV 進捗報告
 - 抗好中球細胞質抗体関連血管炎の genomic DNA 収集に関する研究

 - IV. 国際研究協力分科会活動計画 15:05~15:35
分科会長 鈴木 和男

4. 各分科会小委員会 15:40~17:00
 - (病理・基礎研究分科会 703 会議室)
 - (大型血管炎の臨床研究分科会 606 会議室)
 - (中小型血管炎の臨床研究分科会 606 会議室)
 - (国際研究協力分科会 704 会議室)

～ コーヒーブレイク ～

抄 録 集

抄録 3-I

平成22年度基礎・病理分科会活動計画

「血管炎の病因・病態の解明と診断・治療への展開 2010」

分科会長	能勢眞人	愛媛大学大学院医学系研究科ゲノム病理学
	石津明洋	北海道大学大学院保健学科病理形態機能学
	加藤智啓	聖マリアンナ医科大学大学生化学
	岩月啓氏	岡山大学大学院医歯薬総合研究科学皮膚科学
	勝岡憲生	北里大学医学部皮膚科学
	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
	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
	長谷川均	愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学

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
澤井高志	岩手医科大学医学部先進機能病理学
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
高橋 啓	東邦大学医学部付属大橋病院病理学

昨年度に引き続き、基礎・病理分科会を軸に、動物モデルを用いて、血管炎の新たな病理発生機序、関連ゲノム、遺伝子ならびにタンパク質、自己抗体の同定、および治療モデルの開発を行う。また、ヒト血管炎における病因・病態の解明、診断・治療への貢献を図るために、これらの動物実験の成果を反映させるとともに、血管炎関連タンパク質の網羅的解析、ANCA 関連血管炎の遺伝子発現ならびに感受性遺伝子の探索を行い、さらに、血管炎の病理診断システムの開発、皮膚血管炎アトラスの作成に取り組む。

1. 動物モデルを用いた血管炎の病因・病態の解明

- ①新たな血管炎抑制遺伝子の機能解析 (能勢) : 野生型マウスゲノム解析から見出したCd59が血管炎発症を抑制する機序について解析する。
- ②結節性多発動脈炎モデル発症機序 (石津) : 1. 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反応性血管炎惹起性 T 細胞クローンをを用いて、自己反応性 T 細胞により血管炎が発症する機序を明らかにする。2. 血管炎惹起性 T 細胞クローンの移入による血管炎誘導モデルを用いて、血管炎に対する新たな分子標的治療法を開発する。
- ③新たなANCA関連血管炎モデルの作製 (石津) : 抗甲状腺薬プロピオチルウラシル (PTU) 投与によるMPO-ANCA関連血管炎の新たな動物モデルを作製し、ANCAの産生機序ならびにANCAによる血管障害機序を明らかにする。

④モデルマウスの新知見から新たなヒト血管炎マーカーへの開発と新分類への展開(鈴木・高橋)：マウス系球体内皮細胞に存在するMPO-ANCAの標的分子Protein Mに対する抗体の新たなヒト血管炎マーカーとしての応用をめざし、ELISA測定系を確立する。

⑤CAWS誘発血管炎の発症・進展機序における血漿可溶性Tie-2の役割(鬼丸)：血管炎の発症・進展と血管新生機構に於けるTie-2可溶性変換によるAng/Tie-2システムに焦点をあて、マウスCAWS誘発冠動脈炎モデルを用いた解析を行う。

2. ヒト血管炎における病因・病態の解析

①抗好中球細胞質抗体対応抗原の翻訳後修飾に関する研究(加藤)：顕微鏡的多発血管炎等で出現するMPO-ANCA、ウェゲナー肉芽腫症等で出現するPR3-ANCAの産生機序解明を、MPOとPR3の翻訳後修飾の観点から解明する。

②ANCA関連血管炎関連遺伝子解析による遺伝子診断ツール開発(石津)：MPO-ANCA関連血管炎患者の治療前ならびに治療1週間後の末梢血についてトランスクリプトーム解析を行い、治療開始後の早期に予後を予測する遺伝子診断法を開発する。

③複数の自己免疫疾患に共通する疾患感受性遺伝子を候補遺伝子とした顕微鏡的多発血管炎感受性遺伝子探索(土屋)：厚生労働省「抗好中球細胞質抗体関連血管炎患者のgenomic DNA収集に関する研究」(針谷班)において収集中のゲノムDNAを対象として、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、全身性強皮症など、複数の自己免疫疾患に共通の感受性遺伝子であることが明らかになった*IRF5*, *STAT4*, *BLK* 遺伝子多型について解析する。

④ヒト制御性T細胞および寛容型樹状細胞への誘導を促進する物質を用いた血管炎治療への応用(長谷川)：ヒト制御性T細胞や寛容型樹状細胞への誘導を促進する物質を、核内受容体リガンド、神経ペプチドや生理活性脂質のライブラリーから、候補生理活性物質を単離しており、これらを用いて、ANCA抗原特異的な制御性T細胞の効率良い誘導を試みる。

3. ヒト血管炎の診断開発

①皮膚血管炎アトラス：皮膚血管炎・血管障害および鑑別疾患の診療に役立つアトラス集の作成(岩月・勝岡)：「皮膚血管炎・血管障害のスペクトラムと臨床・病理所見」(内容：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)を刊行する。

②血管炎の組織病理学的診断におけるプロトタイプの検討(澤井・能勢)：バーチャルスライドを利用したコンサルテーションシステムを設置する。

③ANCA関連血管炎病理診断開発(城)：ANCA関連血管炎における腎炎に関する診断、予後を規定する腎病理パラメーターを解析する。

4. 血管炎関連自己抗体の網羅的探索

①ヒトタンパク合成5000プロジェクト(能勢)：NCBI cDNAライブラリーより無細胞系

タンパク質合成のための転写鋳型の作製(2010年度無細胞系タンパク質合成クローン総数5000を予定)、細胞膜タンパク質・分泌タンパク質・サイトカインを優先的に合成する。

②自己抗体スクリーニング(能勢)：上記タンパク質を抗原としたAlphaScreen法を用いて、血管炎関連自己抗体をスクリーニングし、候補タンパク質を新たに確立したcapture ELISA法にて定量し、血管炎の診断、病態解析に役立てる。

③新たな血管炎関連自己抗体の解析(能勢)：血管炎が遺伝的に解離して発症する組換え近交系MXH/lprマウス11系統を用いて、上記のハイスループットな自己抗体探索法で血管炎発症とリンクして発現する新たな自己抗体を見出した。その対応抗原タンパク質の病態的意義を解析し、さらに、そのヒト相同タンパク質に対するヒト自己抗体について、ヒト血管炎での妥当性について解析する。

平成 22 年度大型血管炎の臨床研究分科会活動計画

(抄録)

本分科会では **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、病因と病態、診断法と診断基準、新しい治療法の開発について研究が進められてきた。本年度の研究においてもこれまでの研究を継続し、下記のような活動を計画する。

【Buerger 病】

1. Buerger 病の全国調査について

平成 17 年の重松らの「**Buerger** 病の長期予後および虚血肢評価に関する研究」、「潰瘍を有する **Buerger** 病症例の検討—全国アンケート調査から—」(主任研究者 尾崎承一教授) の報告、疫学的側面から稲葉らによる「電子入力された臨床調査個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書」(主任研究者 稲葉 裕教授) の報告は、調査手法の点で、いずれも全国患者数の実態を必ずしも反映したものではないことを踏まえ、今回は、各都道府県より提出された臨床調査個人票(財団法人難病医学研究財団 難病情報センターにあり)をもとに、新たに **Buerger** 病症例の疫学的、臨床的背景を分析することを本研究の目的とする。

2. 罹患動脈の病理学的解析

Buerger 病における炎症の主座は、内膜、特に内弾性板付近にあることが明らかになってきた。すなわち細胞性、液性免疫の両者が作用しているが、その中・外膜には炎症性細胞はほとんど浸潤していないことが明らかとなり、内弾性板において何らかの防御機構が働いている可能性が考えられた。これまでの研究にて PAI-1 が内弾性板に関与することが示唆され、そのことは内弾性板の保持に関わっていることが予想された。その結果、炎症が動脈壁の中・外膜に波及せず uPA、MMP-3 の発現が抑制されあその構造が保持されている可能性が示唆された。そこで、今後の展望としては、バージャー病の血栓形成、内膜増殖および血管平滑筋活性化のメカニズムを解析するため Notch シグナルの作用について免疫組織化学的アプローチを行い、Notch シグナル制御によるバージャー病治療法に迫る予定である。

3. 歯周病との相関に関する研究

Buerger 病は喫煙や歯周囲病がリスクファクターであることが知られている。Formyl peptid receptor(FPR)ファミリーは FPR1, FPR2, FPR3 があり、細菌など由来のホルミルペプチドと結合し自然免疫の重要分子である。最近、FPR1 遺伝子多型は重症侵襲性歯周

病と関連することが報告された。Buerger 病患者について検討したところ、FPR1 の exon に位置する多型 +301 C>G の GG genotype 頻度(20.7% vs. 33.6%, $P_c=0.026$, OR=0.52, 95%CI 0.34-0.63)が有意に低いこと、および FPR1 と FPR2 の境界部に位置する FPR1 -12915 C>T の CC genotype 頻度(44.8% vs. 31.8%, $P_c=0.016$, OR=1.74, 95%CI 1.42-2.11)が有意に高いことが明らかになったが、この二つの多型は連鎖不平衡が認められなかった。この二つの多型の機能はまだ不明であるが、FPR1 +301 C>G 多型は細胞膜の貫通部分にあり、細胞内のシグナル伝達に影響を与える可能性がある。一方、FPR1 -12915 C>T 多型は FPR2 のプロモーター領域に位置しており、今後 FPR2 の発現との関連を検討する予定である。

4. 血管新生療法

末梢血単核球は高度な血管新生効果を持つこと、その効果は骨髄由来の単核球と比較して、勝るとも劣らないことを見出した。重症末梢性動脈疾患（バージャー病・閉塞性動脈硬化症で安静時疼痛や虚血性潰瘍あり）を対象とした自家末梢血単核球移植を 70 例以上に対して行っている。その結果、約 60-70%の症例において治療効果を認め、末梢血単核球移植によって虚血肢の筋組織の再生がおこり、その再生過程において筋組織が分泌する血管増殖因子が持続的に虚血肢に作用し、血管再生を誘導することによって筋組織の再構築を促進しているという新しい作用メカニズムを明らかにした。今回は、末梢血単核球を用いた血管新生治療の有効性をさらに確認するため、重症間欠性跛行症例に対してプラセボをコントロールとした 2 重盲験試験を計画している。

【高安動脈炎】

1. 疫学調査と診断基準に関する研究

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、外科的治療例の現況を調査する。厚生労働省診断基準、ACR 診断基準の妥当性を再検討するために、本研究班に属する施設を中心にアンケート調査を依頼し、最近経験した 10 症例について約 90 項目の症例調査を行い解析を進めてきたが、今年度は調査施設を拡大し、抗 TNF 療法の有用性などについても併せて検討する予定である。

2. 病勢・病態に関する研究

これまでの研究で、高安動脈炎の炎症の程度をみるバイオマーカーとして、PTX3, MMP-3 and MMP-9 について検討し、PTX3 がステロイド投与による修飾を受けない最も良いマーカーであることが明らかとなった。本年度は、高安病の PET/CT による診断との相関、免疫抑制剤治療の合併症や予後との関連、血管内皮機能の解析、大動脈炎モデ

ルを用いた解析などを中心に研究を進める。

【炎症性腹部大動脈瘤】

日本心臓血管外科学会基幹施設、関連施設に登録されている 120 施設においてアンケート調査を行い、2006 年 1 月から 2009 年 9 月までに炎症性腹部大動脈瘤 (IAAA) と診断された症例 290 症例について検討し、IAAA 手術症例は腹部大動脈瘤症例全体の 2.7% (前回調査 2.2%) であること、診断には CRP 高値が 167 例(開腹群 O 群: 159 例 (56.8%)、血管内治療群 E 群: 8 例(80%))、マントルサインが 161 例(O 群: 152 例(56.8%)、E 群: 9 例(90%))と半数以上で認められ、鑑別診断に有用と考えられたこと、術死は O 群 : E 群 = 2.4% : 0% と前回調査(7.6%)から改善がみられたこと、などが明らかとなった。IAAA の周術期には消化管合併症、腎臓合併症の頻度が依然として高かった一方で、血管内治療は Open surgery に比してそれらの合併症頻度が少なく、有効な治療と期待されたが、IAAA に対する血管内治療の長期予後は不明であった。そこで、本年度は回答の未回収施設に加えて、血管内治療を積極的に行っている施設を検索してアンケート調査を実施し、観察中期成績を含め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検討する。

抄録 3-III

難治性血管炎に関する調査研究—中・小型血管炎臨床研究分科会

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 (新潟県立リウマチセンターリウマチ科)
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。しかし、これまでわが国で、ANCA 関連血管炎に関する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かった。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、昨年度に本分科会では、日本血管炎研究グループ（JVAS）の構築を行うとともに、「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」など、5つのプロジェクトを立案し、現在実施中である。

本年度は昨年度の実績を踏まえ、以下のプロジェクトを立案し、実施予定である。1) Remit-JAV 登録を継続し、登録終了後に解析する。さらに、登録症例に関して経過を追って観察し解析する。2) 新たな寛解導入前向き研究計画の策定（New Remit-JAV）。現在施行中の Remit-JAV 登録終了後に、新規症例で寛解導入に関する新たな前向き研究を行う。本研究では、登録者の遺伝子解析検体採取も含めて検討する。3) 維持療法に関する前向き研究計画の策定。Remit-JAV 登録終了後に、維持療法を施行中の症例について、維持療法に関する前向き研究を立案し、適切な維持療法を探索する。4) 昨年度実施されたアレルギー性肉芽腫性血管炎疫学調査の詳細をまとめるとともに、今後の診療指針作成に生かす。5) 昨年度実施された再燃に関する後ろ向き研究をまとめ、再燃のリスク因子を見出す。6) 臨床個人調査票の改訂計画：平成 25 年度に改訂予定である臨床個人調査票に関して時代に適応した改訂案を策定する。7) 血管炎に関連する3つの厚労省研究班合同で顕微鏡的多発血管炎の診療ガイドラインを策定する。なお、これらの研究は、国際協力分科会の ANCA 関連血管炎に関する研究動向も踏まえ進める予定である。

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。

難治性血管炎に関する調査研究班
国際研究協力分科会

22年度の事業計画

分科会長：鈴木和男¹

研究分担者：小林茂人²、藤元昭一³、平橋淳一⁴

研究協力者：高橋 啓⁵、湯村和子⁶、中島裕史⁷、猪原登志子⁸、長尾朋和¹

原淵保明⁹

千葉大院医¹免疫疫発生・炎症制御、⁷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、

⁶自治医大腎臓内科、⁸田附興風会医学研究所附属北野病院腎臓内科、⁹旭川医科大学・耳鼻咽喉科

1. DCVAS (新分類基準研究) について

1) 1月から Parma (2010年6月14日、イタリア) での会議までの状況報告

原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための EULAR/ACR 研究会議である DCVAS (Diagnosis and Classification Vasculitis)のこれまでの各国の議論を事務局 Prof. R. Luqmani, Oxford Universityらがまとめて、publishした。(以下)

Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, Brogan P, Calabrese L, Cid M, Cohen-Tervaert JW, Flores-Suarez LF, Fujimoto S, de Groot K, Guillevin L, Hatemi G, Hauser T, Jayne D, Jennette C, Kallenberg CGM, Kobayashi S, Little MA, Mahr A, McLaren J, Merkel PA, Ozen S, Puechal X, Rasmussen N, Salama A, Salvarani C, Savage C, Scott DGI, Segelmark M, Specks U, Sunderkötter C, Suzuki K, Tesar V, Wiik A, Yazici H, Luqmani R. **EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis.** *Ann Rheum Dis* 2010; published online May 6, doi: 10.1136/ard.2009.119032

これを受けて、各国の事情などもあるため、英国での倫理委員会申請書案の提示が各国の委員に配布された。日本の状況や問題点を国際研究協力分科会にて、中小血管炎分科会の協力を得て検討し、英国事務局に最終版にむけてコメントを出した。

【各国の登録参加状況】

Investigator	City	Country	WG	MPA	CSS	PAN	Control AAV
Europe							
Bajema	Leiden	Netherlands	3	5	1	0	10
Baslund	Copenhagen	Denmark	7	3	0	0	10
Basu	Aberdeen	UK	10	10	2	0	20
Blockmans	Leuven	Belgium	8	8	2	1	10
Chakravarty	Essex	UK	10	10	5	0	0
Cid	Barcelona	Spain	11	20	15	2	24
Cohen Tervaert	Maastricht	Netherlands	40	20	20	3	20
Dailkeler	Basel	Switzerland	13	5	3	2	24
de Groot	Offenbach/Main	Germany	3	2	1	1	0
Flores Suarez	Mexico City	Mexico	28	16	16	10	140
Gregorini	Brescia	Italy	5	15	2	3	15
Guillevin	Paris	France					
Hauser	Zurich	Switzerland	8	8	8	4	28
Holle	Bad Bramstedt	Germany	50	10	30	2	50
Jayne	Cambridge	UK	100	50	50	10	100
Kallenberg	Groningen	Netherlands	15	10	5	5	20
Luqmani	Oxford	UK	10	5	2	0	40
Salvarani	Reggio Emilia	Italy	8	8	8	8	24
Savage	Birmingham	UK	10	10	1	0	20
Scott	Norfolk	UK	20	20	10	0	
Segelmark	Lund	Sweden	20	20	2	2	40
Sunderkotter	Munster	Germany	10	6	6	8	25
Vaglio	Parma	Italy	7	7	7	2	24
Watts	Ipswich	UK	7	3	1	0	20

North America

Albert	Hanover, NH	USA					
Carette	Toronto	Canada	25	5	15	5	20
Chung	UCSF	USA	10	10	5	5	10
Jennette	Chapel Hill, NC	USA	11	20	15	2	24
Khalidi	Hamilton	Canada	13	13	7	7	39
Koening	Salt Lake City, UT	USA	20	8	8	2	30
Langford	Cleveland, OH	USA	20	13	13	5	39
Maksimowicz-McKinnon	Pittsburgh, PA	USA	20	15	10	3	40
Mattheson	Rochester, MN	USA	25	15	15	15	50