

基礎・病理研究分科会

分科会長 能勢真人 愛媛大学プロテオ医学研究センター 教授

研究分担者

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
勝岡憲生	北里大学医学部皮膚科学	教授
加藤智啓	聖マリアンナ医科大学大学生化学	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
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
川上民裕	聖マリアンナ医科大学大学生化学皮膚科学	准教授
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	仙台社会保険病院病理部	部長
高橋 啓	東邦大学医学部附属大橋病院病理学	教授

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、⑥新たな動物モデルの作出、に取り組んだ。「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んだ。以下にその研究成果の概略をまとめた。

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 との交配実験を通じて、腎炎抵抗性遺伝子として補体制御因子 *Cd59a* を同定し、そのリコンビナントコンジュニクマウス MRL/lpr-*Cd59a*^{MSM} を樹立した。その結果、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、この血管炎では補体の活性化が重要であること、あるいは最近注目されてきた *Cd59a* の免疫応答における制御機能が、血管炎の発症に係わっている可能性が示唆された。
(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組み換え近交系マウスMXH/lpr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膠原病の位置的候補遺伝子のタンパク質109種類を合成し、これらを抗原としてAlphaScreen法によりハイスループットに自己抗体をスクリーニングし、複数個の反応性の高い自己抗体を同定した。また、無細胞蛋白質合成系とリンクして抗体価を定量的に測定しうるcapture ELISA法を確立し、これらを用いて、血管炎に関わる新たな自己抗体を見出した。(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。さらにこのPC4からT細胞クローン1B8を単離し、それが肺に血管炎を誘導することを示し、その免疫細胞学的特性またそのTCRレパートアについてTCRVβ鎖のCDR領域の解析を行った。また、この細胞クローンの細胞マーカーとサイトカイン、ケモカインプロファイルを解析した。(石津) また、このenv-pXラットにおけるLAMP-2の解析を行った結果、皮膚血管炎をおこしたラット中抗LAMP-2抗体が高値である個体を見出し、さらにその皮膚血管炎浸潤細胞にLAMP-2発現を認めた。(川上)

④ 冠状動脈血管炎モデルの発症機構の解明：

1) 川崎病の動物モデルとされる*C. albicans*由来のmannose-protein-1,3-b-glucan (CAWS) による冠状動脈炎誘発マウスにおいて、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)

2) CAWS 誘発冠動脈炎モデルマウスにおいて血漿可溶性 Tie-2 の濃度が減少することを見だし、Ang-2/Tie-2 system と

の関連性に焦点をあて、血漿 sTie-2 の血管炎の診断、治療標的としての有用性について検討した。(鬼丸)

⑤ 治療モデルの開発：

1) 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トーマを作出し、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が抑制されることを明らかにした。(長谷川)

2) 血管炎好発系McH5/lprマウスにおいて、CXCL16が高発現していることを見出し、CXCL16アンタゴニストの治療効果をMRL/N-1を用いて検討した結果、顕著に血管炎の発症を抑制することを見出し、この血管炎の治療薬として有用性であることを示唆した。(長谷川)

3) 血管炎好発系McH5/lpr血管炎マウスを用いて、新たにFTY720により末梢のdouble negative T cellの減少に伴う血管炎抑制効果を見出した。(能勢)

4) 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)

5) 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スクリーニングを通じて、iTreg 細胞の誘導、安定化に有効な PPARα および PPARγ アンタゴニストを同定し、その分子機構に Foxp3 プロモーター領域の脱メチル化の関与を明らかにし、これらの血管炎の治療への可能性を示した。(長谷川)

⑥新たな動物モデルの作出：

1) Anti-MPO 抗体と anti-LAMP2(lysosomal-associated membrane protein 2) 抗体を用い、LPS を共投与するなどして、半月体形成性腎炎や白血球浸潤を来す新しい糸球体腎炎モデルマウスを作出し、ANCA 関連血管炎モデルとしての有用性について検討した。(鈴木、高橋)

2) マウス糸球体内皮細胞に存在する MPO-ANCA の標的分子 Protein M に対する抗体の存在を見出し、さらに新たなヒト血管炎マーカーとしての応用をめざして ELISA 測定系を確立し、MPA 患者血清を解析した。(鈴木・高橋)

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：

1) 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。(加藤)

2) MPO-ANCA の産生機序として MPO 自己抗原の翻訳後修飾が関与している可能性を明らかにするため、MPO-ANCA 関連血管炎患者における自己抗原 MPO の翻訳後修飾を解析し、患者群で翻訳後修飾が健常者と異なる可能性を見出した。(加藤)

3) 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タンパク質を二次元電気泳動、ウェ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、

約20種類の抗原候補蛋白質を同定した。

(澤井)

4) ヒト自己抗体リアクタントタンパク質として、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を作製し、自己免疫疾患の位置的候補遺伝子に基づくタンパク質、細胞膜タンパク質、分泌タンパク質、サイトカインを合成した。(能勢)

5) ヒト皮膚型結節性多発動脈炎の抗リソソーム関連タンパク質抗体を解析する中で、74 症例中、MPO-ANCA、PR3-ANCA は direct ELISA、capture ELISA とも全例陰性であったが、ANCA 間接蛍光法で 62 例 (83.8%) が陽性を示し、LAMP-2 が 15 例 (20.3%) で陽性、組織でも血管炎浸潤細胞に陽性であることを見出した (川上)。

②ANCA 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、治療後に発現が減少する IFIT family や CCR family を含む遺伝子 13 個と、発現が増加する ANCA 対応抗原を含む遺伝子 3 個を同定した。(石津)

③日本人集団における MPA 感受性遺伝子の探索：

1) 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)

2) SLE、RA、SSc 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 *BLK*, *STAT4*, *IRF5* 遺伝子多型が ANCA 関連血管炎とも関連する傾向を見出し、これらの疾患の発症あるいは進展機構に共通性がある可能性が示唆された。(土屋)

④血管炎の病理診断ガイドラインの開發：

1) MPO-ANCA 関連血管炎における腎生検時の臨床・病理パラメーター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。(城)

2) MPO-ANCA 関連血管炎の病理パラメーターを腎生検時ならびに腎機能予後の臨床パラメーターと比較してその相関性を解析し、MPO-ANCA 関連腎炎の国際組織分類の作成に参与した。(Berdn AE, et al. *J Am Soc Nephrol*. 21:1628-36. 2010) (城)

3) 血管炎の組織病理学的診断のための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検討した。(澤井)

⑤皮膚血管炎アトラスの作成：

血管炎の診断糸口になる皮膚病変を収集し、同時に、厚労省研究班の診断基準、重症度基準と治療指針を組み入れて、一般診療の手引きとなるアトラス集を編纂した。(岩月・勝岡・川上)

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、上記6つのプロジェクトを遂行した。新たな血管炎概念の提唱、新たな血管炎感受性遺伝子、血管炎関連

蛋白質の同定、さらに新たな血管炎モデル、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た。

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から、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、補体制御因子 CD59 を見出した。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恒常的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への展開が期待される。

また、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から、各系統で自己免疫病態を異にする組み換え近交系マウス MXH/lpr を用いて、新たな血管炎関連自己抗体を同定した。このシステムは今後、ヒト血管炎関連タンパク質のスクリーニング、定量に有用であると考え

られる。

結節性多発動脈炎のモデル env-pX ラットにおいては新たな特性を有する血管炎惹起性 T 細胞クローンが同定され、川崎病モデルとしての CAWS 誘導冠状動脈炎誘発マウスにおいても、新たに MPO-ANCA と補体を經由した好中球由来炎症性サイトカインの重要性、また、Ang-2/Tie-2 system との関連性など、血管炎発症機構における新たな概念が提唱された。

治療モデルにおいては、ケモカインアンタゴニストを用いた血管炎発症抑制、治療法の開発は大きな成果であり、FTY720 による血管炎の発症抑制の発見も含めて、ヒト血管炎治療への展開が期待される。また、機能的血管新生における FGF-2 の作用機構の解析やヒト抑制性 T 細胞の誘導、安定化の基礎研究も、臨床応用への展開のための価値ある課題である。さらに、血管炎モデルで血管内皮細胞に新たに見出された MPO-ANCA の標的分子に対する抗体の存在はヒト顕微鏡的多発血管炎の診断マーカー、治療標的ともなり得る。

「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。特に、血管炎関連タンパク質の解析では、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が可能となった。

新たな方法論的試みとして、MPO-ANCA 関連血管炎患者における自己抗原 MPO の翻訳後修飾を解析し、患者群で翻訳後修飾が健常者と異なる可能性を見出しており、未だ未解決である MPO-ANCA の産生機序に MPO 自己抗原の翻訳後修飾が関与している可能性を示した。

また、ANCA 関連血管炎の日本人での感受性遺伝子の探索を進めて来たが、その中で、SLE、RA、SSc 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 *BLK*, *STAT4*, *IRF5* 遺伝子多型が ANCA 関連血管炎とも関連する傾向を見出しており、ANCA 関連血管炎がこれらの疾患の発症あるいは進展機構に共通性がある可能性を示した。

血管炎の病理学的診断は臨床実践上重要な課題である。その中で、ANCA 関連血管炎における糸球体腎炎の組織病理学的パラメーターを明らかにし、またそれと腎機能予後の臨床的パラメーターとの関連について解析した。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場所である。

また、血管炎と皮膚病変との関連についての解説、症例についてのアトラス集を編纂し、一般診療の手引きとして貢献することになった。一方バーチャルスラ

イドを利用した血管炎のコンサルテーションシステムは技術的には可能となったものの、個々の症例の倫理面での諸問題をクリアするための規定策定に問題を残しており、次年度の課題となった。

E. 結論

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、特に以下の成果を挙げた。①血管炎感受性遺伝子の探索では、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、無細胞タンパク質合成系を用いた網羅的な血管炎関連自己抗体のスクリーニング法ならびに capture ELISA 法を基盤として、新たな血管炎関連自己抗体を見出した。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、T 細胞クローンの免疫学的、病理学的特性を明らかにし、また、抗 LAMP-2 抗体の関与を示した。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、ANCA 産生機構、Ang-2/Tie-2 system との関連性を解析した。⑤治療モデルの開発においては、ケモカインアンタゴニスト、FTY720 の血管炎発症抑制、治療における有用性、また、機能的血管新生における FGF-2 の治療因子としての重要性を明らかにした。さら

に、将来的に ANCA 関連血管炎特異的制御性 T 細胞の誘導を展開すべく、iTreg 細胞の誘導、安定化に有効な生理活性物質を見出し、その機序を明らかにした。⑥新たな血管炎モデルの作出においては、特に、MPO-ANCA の標的分子として新たに見出したマウス糸球体内皮細胞に存在する分子に対する抗体の存在は、今後新たなヒト血管炎の自己抗体マーカーとしての有用性が期待された。

「ヒト血管炎における病因・病態の解析」については、特に、①血管炎関連タンパク質の網羅的解析において、高安動脈炎に抗 cyclophilin A 抗体の存在を明らかにし、また、MPO-ANCA 関連血管炎患者における自己抗原 MPO の翻訳後修飾の存在を見出した。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タンパク質中、患者血清と強く反応した約 20 種類の抗原候補タンパク質を同定した。また、網羅的に、ヒト自己抗体リアクタントタンパク質として、NCBI cDNA ライブラリーより無細胞系にてタンパク質を合成した。さらに、ヒト皮膚型結節性多発動脈炎における抗リソソーム関連タンパク質抗体を解析した。②ANCA 関連血管炎の遺伝子発現解析では、MPO-ANCA 関連血管炎症例の治療前後の末梢血遺伝子発現プロファイルの解析により、治療後に、発現が減少する IFIT family や CCR family を含む遺伝子、発現が増加する ANCA 対応抗原を含む遺伝子を同定した。③日本人集団における MPA 感受性遺伝子の探索では、SLE、RA、SSc 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

BLK, *STAT4*, *IRF5* 遺伝子多型が ANCA 関連血管炎とも関連する傾向を見出した。④血管炎の病理診断ガイドラインの開発では、MPO-ANCA 関連血管炎の病理パラメーターを腎生検時ならびに腎機能予後の臨床パラメーターと比較する中で策定した MPO-ANCA 関連腎炎の新たな国際組織分類案に貢献した。また、血管炎の組織病理学的診断のための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検討した。⑤皮膚血管炎アトラスの作成では、皮膚血管炎・血管障害のスペクトラムと臨床・病理所見を集大成するかたちで、アトラス集を編纂した。

国際研究協力分科会

分科会長 鈴木和男 千葉大院医 免疫疫発生・炎症制御 教授

研究分担者 小林茂人 順天堂越谷病院内科 先任准教授

藤元昭一 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授

平橋淳一 東京大学医学部附属病院 腎臓内分泌内科 助教

研究協力者：高橋 啓¹，湯村和子²，原淵保明³，中島裕史⁴，猪原登志子⁵，長尾朋和⁶

¹東邦大大橋医療センター病理、²自治医大腎臓内科、³旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科、⁴千葉大院医遺伝子制御・⁶同免疫疫発生・炎症制御、⁵田附興風会医学研究所附属北野病院腎臓内科

A. 研究目的

血管炎の概念・分類基準に関する国際的な広がりの中で、欧米はもとより、遺伝子背景や環境や生活習慣の異なる地域での比較が重要である。日英での議論の中で、血管炎の違いが浮かび上がり、厚労省ヒューマンサイエンス橋本博史班での本格疫学調査が開始された。その調査と平行して日英での基準に関する討論がはじまった。日本の血管炎と欧米の血管炎の疫学調査から、臨床症状・ANCA型別の頻度など相違点が多いことが報告され、この差異の原因には、1)疾患概念、2)診断方法、3)分類/診断基準の相違などの影響などが考えられた。また、診断方法のひとつのMPO-ANCA測定のエリザキットが日本と欧米での相違がないことが最近明らかにされた(T. Ito-Ihara, *et al.*, Clin. Exp. Rheumatol. 2008 Nov-Dec;26(6):1027-1033)。しかし、その打ち合わせや会議だけでは、その違いなどを説明するには壁があった。一方、これまでの診断基準や分類基準はだいぶ古くなっており、見直しをすべきとの意見が欧州を中心としてひろがり、EULAR/ACR を中心に見直しの討論が開始された。2008年3月と12月にチューリッヒにおいて、EULAR/ACRによる概念・診断名・分類基準・診断基準などの会議(Development EULAR/ACR endorsed of points to consider in the diagnosis, definition and classification of systemic vasculitis EULAR House, Zürich, March 3rd-4th 2008)が開催さ

れた。その中で、文献の広範な検討と専門家のコンセンサにより、最新の定義や基準の中で基本的に改善すべき点について検討され、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いうことが提唱された。

このように、血管炎に関する海外の研究の状況・方向、研究成果を国内の臨床および基礎研究者に伝え、日本の研究の状況・方向、研究成果を欧米、アジアなどの海外の研究者に伝えることが重要である。さらに、国際共同研究に参加し、日本と欧米の血管炎の異同を知ることによって、血管炎の原因、疫学、臨床症状、新しい治療法など内外の理解を深めることが目的である。また、国内の臨床実地医の血管炎に関する知識の普及をめざして、「血管炎のプライマリケア・フォーラム」を開催することを目的とした。

B. 方法

新 Classification, definition criteria 策定の検討

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。

登録: 国際会議への参加を依頼され、出席・討議に参加。日本での検討事項は当研究班に報告・発表する。論議すべき事項は当研究班にて決定される。日本での倫理委員会用申請書類の作成、臨床記録票の作成、登録症例の暗号化は当分科会が行うことにした。

(倫理面への配慮)

登録にあたっては、研究代表者の所属機関の倫理委員会にて承認を得た後、登録参加施設の倫理委員会の承認を得て登録を開始した。

C. 結果:

1. **討論内容:** 文献の広範な検討と専門家のコンセンスにより、最新の定義や基準のなかで基本的に改善すべきことが明らかになった。多施設が参加して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いうことになった。そのまとめの論文は、EULAR/ACR の Classification 事務局を中心に、論文となった (Neil Basu, Raashid Luqmani *et al.*, Ann

Rheum Dis, 2010)。尚、Watts らによって提唱された EMA アルゴリズムは、本 Classification の提案とは区別されるものである。

2. DCVAS { **Development of Classification and Diagnostic Criteria in Systemic Vasculitis:** 欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会主導による原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための研究 (多施設国際共同研究) } への対応状況

現在行われている診断のための検査を考慮に入れた上で、前向きコホートから得られたデータを用いて、分類基準と診断基準を作成することとなり本研究が策定された。国際的な研究においても診療においても使用可能な **criteria** を作成することを目標とする本プロジェクトは、EULAR と ACR により構成された調査特別委員会である “EULAR/ACR endorsed points to consider in the diagnosis of the systemic vasculitides” から発展した DCVAS において行われる (図1)。欧州および米国に加え、本調査研究班「国際研究協力分科会」として、国際研究の一員として参画することで、国内組織について国際事務局 (Oxford) に提出した (表1)。

表 1. 日本の登録予定施設

-

【研究組織】(敬称略)

統括責任者：槇野博史

検証研究日本事務局：鈴木和男

難治性血管炎班国際研究協力分科会メンバー (藤元・小林・平橋)

難治性血管炎班中小型血管炎分科会 (有村・高崎・天野)

ANCA 関連血管炎臨床研究班 (尾崎・山田・渥美)

進行性腎障害 RPGN 分科会 (山縣)

* 2009 年 8 月：英国事務局: Oxford に提出

動性評価(BVAS) や、血管炎による臓器障害の指標(CDA[VDI])を用いて criteria を改良する。

- c) 臨床徴候をクラスタリングすることにより Reference Standard (図2)を作成することで、専門家が臨床徴候によりそれぞれの疾患を区別する限界を同定する。参照基準と鑑別に有用な臨床兆候から専門委員会が個々の患者に対して下す診断を Consensus diagnosis とする。
- d) 日常診療に使用可能な診断基準を作成。

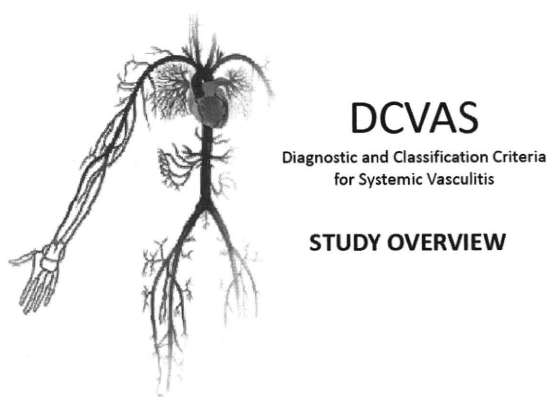


図1. DCVAS の表紙のデザイン

【DCVAS の目的】

- a) 現行の classification criteria を臨床試験に用いるために、MPA の概念を PAN とは異なった存在として導入し、さらに血管炎の新しい分類を作成する。
- b) 診断のための検査 (ANCA など)、疾患活

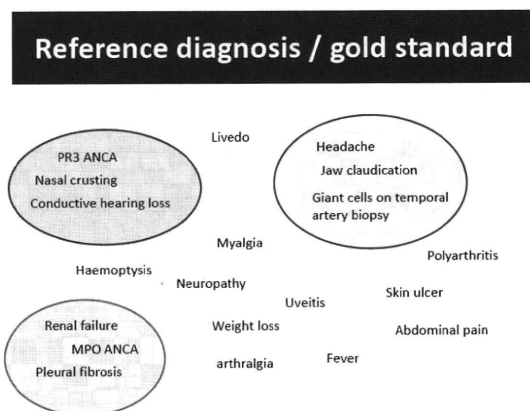


図2. 血管炎の主要徴候のクラスタリング

1) 日本の組織と参加施設

当分科会では、研究代表者班長および中小血管炎分科会と協力して登録の開始と解析の準備を進めている。参加施設では、倫理委員会に申請中あるいはすでに承認されている (表2)。

表 2. 日本の研究参加施設

研究責任医師	参加施設
横野 博史	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
有村 義宏	杏林大学医学部
高崎 芳成	順天堂大学医学部
藤元 昭一	宮崎大学医学部附属病院
天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センター
尾崎 承一	聖マリアンナ医科大学
山田 秀裕	
渥美 達也	北海道大学医学部
山縣 邦弘	筑波大学大学院人間総合科学研究科
和田 隆志	金沢大学大学院医学系研究科
土橋 浩章	香川大学医学部
武曾 恵理	財団法人田附興風会医学研究所 北野病院
平橋 淳一	東京大学医学部附属病院
小林 茂人	順天堂大学越谷病院
中島 裕史	千葉大学医学部
湯村 和子	自治医科大学

2) DCVAS 会議

a) 当初の会議

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 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 (Basu N, Watts R, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; *Ann Rheum Dis* 69(10):1744-50)ことを受けて、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。

b) Philadelphia での運営委員会

2009年10月17(土) Riz-Carlton Hotel

3カ国(地域)の合意が得られ、Registrationの準備が整った。会議の後、事務局の Luqmani からは、3月ごろまでに NIH に Grant 申請し、採択されれば、倫理委員会への申請書を策定し、それを元に各施設への倫理委員会の承認を経て Registration の開始の見込みであるとのことであった。

c) Parma 会議

2010年6月14日、イタリア・パルマ:国際研究協力分科会出席:鈴木和男、小林茂人、藤元昭一、平橋淳一、EUVAS の本会議の前日、DCVAS が開催された。Raashid Luqmani (英)、Peter Merkel (米)、Richard Watts (英) を chair として行われ、以下の順序で説明があった。

Introduction: Raashid Luqmani, Richard Watts, UK (EULAR)

Overview of study: Ravi Suppiah, UK (EULAR)

Practicalities (language, control groups, sample collection, authorship) Raashid Luqmani, UK (EULAR)

Vignettes/gold standard: Peter Grayson, USA (ACR)

The role of the expert panel: Peter Merkel, USA (ACR)

Item review: 5グループに分かれて discussion された。

関連検査項目の国際協力: EUVAS 血清委員会にて採択された ANCA エピトープ解析の協力と推進

- MPO-ANCA: Suzuki ら(Chiba University)の解析パネル

- 遺伝子、環境要因情報などについても

EUVAS から要望がでた。

d) Atlanta 会議

2010年11月7日(日)、米国 Atlanta
会場：Hilton Atlanta (Northern Court
Room-2nd Floor), Atlanta, GA, USA.、国際研
究協力分科会出席：小林茂人、平橋淳一

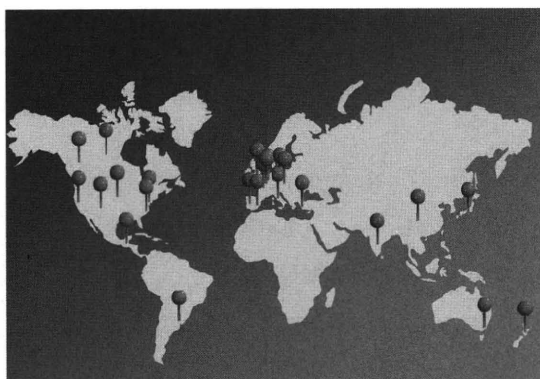
【会議の概要】

1. Luqmani と Merkel から DCVAS project
の説明、ACR と EULAR の協調体制。参加
国の紹介 (図3)

2. 現在進行中の国際臨床試験の紹介
abatacept, REMAIN, MYCYC, PEXIVAS,
Behcet

3. 現在計画中の国際臨床試験
Gusperimus for ANCA, Leflunomide for GCA
など、<http://www.vasculitis.org/>

図3. DCVASの参加国・参加施設(都市)



3. その他の活動

a)国際研究交流分科会・血管炎の国際情報 普及フォーラム

フォーラムを以下のように開催した。

『プライマリーケア医が血管炎を見つける！』

第1回

平成21年9月20日(日)

フォーラム世話人：湯村和子(自治医科大学)

湯村和子(自治医大・腎臓内科)

「新国際分類をめぐる話題」

1. 新分類の概要と問題点：

小林茂人(順天堂越谷病院)

2. 血管炎国際会議の基礎と臨床の話題：

猪原登志子(京大病院・北野病院)、

平橋淳一(東大病院・腎臓内科)

3. ANCA関連血管炎の多彩な病態

湯村和子(自治医大・腎臓内科)

血管炎調査に対するコメント中村好一
(自治医大・公衆衛生学)

4. まとめ：鈴木和男(国際研究交流分科 会分科会長・千葉大・大学院医学研究院)

第2回

フォーラム世話人：湯村和子(自治医科大学)

『プライマリーケア医が血管炎を見つける！』

日時：平成22年10月7日(木)18~20

時

会場：広島市民病院 講堂（参加費無料）

プログラム

開会にあたって 榎野博史（研究代表者）

（岡山大院医・腎臓-免疫-内分泌-代謝）

「難治性血管炎の調査研究の現状」

1. 新分類の概要と問題点

藤元昭一（宮崎大病院・腎臓内科）

2. 血管炎国際会議の基礎と臨床の話題

猪原登志子（京大病院・北野病院）

3. ANCA関連血管炎の多彩な病態

湯村和子（自治医大・腎臓内科）

4. 小児血管炎：川崎病は今

岡崎富男（呉共済病院）

5. まとめ

鈴木和男（国際研究協力分科会長・

千葉大院医・免疫発生炎症制御）

b) 川崎病（第15回MPO研究会での討論

会：11月7-8日、自治医大）

わが国における川崎病登録患者は増加を続け罹患率も過去最高を示している。季節変動、流行の移動、家族および地区集積性から感染が何らかの形で関与すると推測される一方、日本はじめアジア系の人に好発する人種特性は発症に遺伝的要因が関係することを示唆する。

c) グローバルネットワーク臨床治験情報

European Vasculitis Study Group

(EUVAS)では、

・ Diagnosis and Evaluation 診断と評価

・ Remission Induction 寛解導入

・ Remission Maintenance 寛解維持

・ Long-term Follow-up 長期フォローア

ップにわけて、Clinical Trial を実施したまとめを ANCA Workshop の前の EUVAS 討議などで発表している（非公開）。また、米国では、ACR のボストン大学を中心とし NIH グラントにて Clinical Trial を実施し、ANCA Workshop の直前の EUVAS-ACR 会議（ルンド）にて発表していた（非公開会議）。

d) 臨床に向けた基礎研究のトピックス

2009年スウェーデン（ルンド）およびデンマーク（コペンハーゲン）で開催された ANCA ワークショップに参加し、ANCA 血管炎の臨床および基礎研究の国際動向の把握と海外研究者や臨床家との国際交流を行った。会議での内容については、第一回および第二回の難治性血管炎に関する調査研究班の合同班会議において発表した。また、15回 MPO 研究会において、Prof. Ken Smith による Genom-wide study などのトピックスがあった。

e) ANCA 関連血管炎の疫学—国際間の比較との関連・宮崎県で疫学調査

宮崎県下での ANCA 関連腎血管炎 (ANCA-associated primary renal vasculitis ; PRV) の 2005~2008 年の 4 年間の疫学調査

を施行した(分担者の項参照)。英国のPRVの疾患内訳やMPO-/PR3-ANCA比とは明らかに異なることが再確認された(研究分担者:宮崎大学 藤本昭一)。

・欧州との疾患の頻度の違いについての検討

耳鼻咽喉科におけるウェゲナー肉芽腫症症例の全国調査への協力依頼:耳鼻咽喉科において本疾患と診断された症例、診断基準に当てはまらない症例であったが、臨床的にウェゲナー肉芽腫症として扱った症例を集積し、新しい診断基準策定の資料として本研究を実施する運びとなった。本研究は厚労省難治性血管炎研究班の一端として実施される予定(研究協力者:旭川医科大学 原渕保明)

f) 情報発信と国際会議

1) JUEVAS-NETによるネット配信

JUEVAS-NETによる情報のネット配信をも行った。(昨年度の報告も含む)

【第1報】EULAR/ACRによる血管炎の定義・分類基準・診断基準に関する会議(2008年3月3-4日、Zurich)

【第2報】EULAR/ACRによる血管炎の定義・分類基準・診断基準に関する情報

【第3報】EULAR/ACRによる血管炎の定義・分類基準・診断基準に関する会議(2008年12月1-2日、Zurich)の情報

【第4報】EULAR/ACR Zurich 会議(Dec.

1-2)の終了。第14回ANCA-Workshopの案内

【第5報】EULAR/ACR Zurich 会議(Dec. 1-2, 2008)の終了。その議事録

【第6報】国際研究協力分科会として情報による送信。

2) 国際会議の開催

The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012 (AP-VAS,2012) が提案され、国内組織委員会設立会議(日時・会場 2009.12.18 13:00-13:50:都市センターホテル 707 会議室)にて開催され、以下の会議とその国内組織委員が決定した。

会期:2012年3月28日(水)~31(土)

会場:東京・品川

会長:鈴木和男(千葉大学大学院医学研究院)

副会長:楨野博史(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)、尾崎承一(聖マリアンナ医科大学)

顧問:安倍 達(埼玉医科大学総合医療センター 名誉所長)、長澤俊彦(杏林大学学長)、橋本博史(順天堂大学 名誉教授)、直江史郎(桐蔭横浜大学 教授)、吉木 敬(株式会社ジェネティックラボ)

実行委員会:有村義宏(委員長:杏林大・医)、能勢真人(愛媛大・院医)、磯部光章(東京医科歯科大・院医)、小林茂人(順天

堂越谷病院)、山田秀裕(聖マリアンナ医大)、山縣邦弘(筑波大・院医)、武曾恵理(北野病院)、岡崎富男(呉共済病院)、岩倉洋一郎(東大医科研)

小委員会:湯村和子(自治医大)、今井圓裕(名大・院医)、中島裕史(千葉大・院医)、高橋 啓(東邦大・医)、亀岡洋祐(基盤研)、野島 博(阪大・微研)、荒谷康昭(横浜市大・総合)、大野尚仁(東京薬大)、猪原登志子(京大・探索)、平橋淳一(東大病院)、長尾朋和(千葉大・院医)、宇野賀津子(パツール研)、濱野慶朋(自治医大)

プログラム委員会:石津明洋(委員長:北大・院医)、山村昌弘(愛知医大)、高崎芳成(順天堂大・医)、藤元昭一(宮崎大・医)、吉田雅治(東京医大)、相澤義房(新潟大・院医)、佐地 勉(東邦大・医)、澤井高志(岩手医大)、土屋尚之(筑波大・院医)、稲葉カヨ(京大・生命)、中山俊憲(千葉大・院医)、田畑泰彦(京大・再生研)、小櫃由樹生(東京医大)、勝岡憲生(北里大・医)、鈴木啓之(和歌山医大)、寺川 進(浜松医大)、新田孝作(東京女子医大)、本間 栄(東邦大・医)、松尾清一(名古屋大院医)、松本俊治(順天堂大・医)、和田隆志(金沢大・医)

3) 国際会議の準備委員会への参画

(1) 15th ANCA work shop and Vasculitis Meeting

2011年5月15日-18日:米国 Chapel Hill (2) Asia Pacific ANCA workshop and Vasculitis Meeting, 2012の準備(図4)。

第1回 実行委員会 1月31日(有村委員長、千代田区)

第1回 プログラム委員会 5月15日(石津委員長、横浜)

EUVAS 会議(Parma)にて AP-VAS, 2012 のリーフレットをプリントして受付に配布した。

第2回 実行委員会 平成22年7月2日(金) 12:05~12:55

会場: 都市センターホテル

第3回 実行委員会

開催日: 平成22年12月18日(土曜日) 12:05~13:00

会場: 都市センターホテル 601 会議室

第2回 プログラム委員会

平成22年12月18日(土曜日) 13:45~15:00

会場: 都市センターホテル 601 会議室

D. 考察

多くの研究者によって血管炎の分類が発表されてきた¹⁾。一般的な分類は、1990年のACRの分類基準²⁾であるが、発表から20年経ている。この分類にはMPAやANCAは含まれていない。1994年のCHCCの提唱³⁾により初めてMPAの概念が確立された。これは病理学の見地から見た疾患概念・定義であり、分類基準ではない。このため、臨床研究や臨床の現場において、整合性が得られない不都合が生じている。そこで、疾患概念・定義を確認し、命名の再確認、分類基準の検討、臨床診断の診断基準作成へのア

ブローチが、2006年からはじまったEULAR/ACRの基本作業の目的である。

日本がDCVASに参加する意義は重要である。日本には、高安動脈炎、川崎病など日本に特有な、発見者の氏名を冠した血管炎がある。ANCA関連血管炎も欧米と異なった頻度・臨床病態を呈していることが我々の国際研究で明らかになった。このため、DCVASには日本の多施設での症例を提示して、国際的な疾患概念・分類基準・診断基準の要素や項目の中に、日本の成績を反映する必要がある。

数年前のZurichでの会議において、最初の報告者の氏名を冠した血管炎に関して、氏名を使わない命名法が提案された。会議に出席した鈴木、小林、藤元が、高安病、川崎病の名称に対する変更については、強く反対する意見を事務局(Drs. Laqmani, Watts)に申し入れた。その後、ウェゲナー肉芽腫症を報告したFriedrich Wegener(1907-1990)がナチスに加担したことから、現時点ではWegenerの名称は使用しないことが決定され、班会議にて報告した。近いうちにWGに変わる命名が変更になり論文発表される予定である。

E. 結論

EULAR/ACRの新しい血管炎の概念・定義・分類の提案が行われ、分類基準および診断基準作成のための前向き試験(DCVAS)が開始され、当研究班および他の研究班の協力のもとに参加することになった。血管炎に関する国際会議(Asia Pacific ANCA workshop and Vasculitis Meeting, 2012、3月28-31日、品川)が予定されている。

参考文献

- 1) Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis: plus ça change, plus c'est la même chose. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2):181-6
- 2) Hunder G, Arend WP, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1065-7.
- 3) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al.
- 4) Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37(2):187-92.

The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012

Date: March 28 (Wed) - 31 (Sat), 2012
Venue: Shinagawa, Tokyo, Japan
 Tokyo Conference Center Shinagawa

President:
 Kazuo Suzuki, Chiba University Graduate School of Medicine

Vice President:
 Hirofumi Makino, Okayama University Graduate School of Medicine
 Shoichi Ozaki, St. Marianna University School of Medicine

Secretary:
 Chiba University Graduate School of Medicine
 International Division of Project of Intractable Diseases

International Faculty members:

Asian-Pacific

Japan : Kazuo Suzuki (Chiba University Graduate School of Medicine)

Australia : Judith Anne Savage (Melborne),
 Chen Au Peh (Vasculitis co-ordinator),
 Paul A Gatenby AM (ANU)

China : Ming-hui Zhao (Peking University, 1st Hospital)

Hong Kong : TM Chan (University of Hong Kong)

Korea : Yeong-Wook Song (Seoul National University College of Medicine)

New Zealand : Janak de Zoysa

India : Paul Bhasin

Turkey : Seza Ozen (Hacettepe University)

Vietnam : Pham Huu Hoa (National Hospital of Pediatrics)

Malaysia : Hooi LS, Johor Bahru (Kuala Lumpur)

Singapore : Anita Lim

Mexico : Flores-Suarez, Luis, Felipe (Universidad Panamericana)

Canada : Michal Walsh (University of Calgary)

US : Peter Merkel (Boston, U.S Vasculitis Clinical Research Network),
 Ulrich Specks (Mayo Clinic),
 Ronald Falk and Charles Jennette (Chapel Hill)

EUVAS : David Jayne (UK), Niels Rasmussen (Denmark),
 Cees Kallenberg (The Netherlands),
 Wolfgang Gross (Germany), Loic Guillevin (France),
 David Scott (UK), Richard Watts (UK),
 Kerstin Westman (Sweden)

図4. Asia Pacific ANCA workshop and Vasculitis Meeting, 2012

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamagata K, Makino H, Akizawa T, Iseki K, Itoh S, Kimura K, Koya D, Narita I, Mitarai T, Miyazaki M, Tsubakihara Y, Watanabe T, Wada T, Sakai O; Advisory Committee for FROM-J. Design and methods of a strategic outcome study for chronic kidney disease: Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan. Clin Exp Nephrol 2010;14:144-151,
2. 松本佳則, 佐田憲映, 榎野博史:【"高安病"発見から1世紀 研究と診療のあゆみ】難治性血管炎研究の進歩, 医学のあゆみ 2010;233(4):269-273
3. 高野真理子, 佐田憲映, 榎野博史: 難治性血管炎の最新の分類, 新・心臓病診療プラクティス 15 P340-344 小室一成編集 文光堂 2010年9月 東京
4. 山村昌弘, 佐田憲映, 針谷正祥, 藤井隆夫, 有村義宏, 榎野博史: RemIT-JAV 研究: わが国の ANCA 関連血管炎の診察実態の把握を目指して. 脈管学 (印刷中)
5. 小西文春, 渡邊沙也花, 大塚貴子, 軽部美穂, 要伸也, 狩野葉子, 有村義宏, 川嶋聡子, 福岡利仁, 吉原堅, 山田明: 広範囲の血疱・下腿皮膚潰瘍を生じた ANCA 陽性 Churg-Strauss 症候群の1例. 臨床リウマチ 2010;22(2):229-235,
6. 有村義宏: 特集 膠原病と腎障害 血管炎による腎障害の up date. Nephrology Frontier 2010;9(3):44-49
7. 有村義宏: ANCA 関連血管炎: 腎炎治療と腎予後. リウマチ科 2010; 44(3): 314-321
8. Kurata A, Arimura Y, Iwasawa A, Kawashima S, Ikegaya N, Kojima K, Fujioka Y, Nakabayashi K, Yamada A. Identification of MPO-positive capillaries of the pleura by immunohistochemistry in MPO-ANCA associated vasculitis. Pathol Int. 2010; 60(9): 626-9
9. 能勢真人.: 総説第3章 血管病変の成因と病理 B.血管炎 5.膠原病. 脈管専門医のための臨床脈管学 日本脈管学会編: 23-24, 2010.
10. Tanaka Y, Komori H, Mori S, Soga Y, Tsubaki T, Terada M, Miyazaki T, Fujino T, Nakamura S, Kanno H, Sawasaki T, Endo Y, Nose M. Evaluating the role of rheumatoid factors in the development of rheumatoid arthritis in a mouse model with a newly established ELISA system. Tohoku J Exp Med. 220(3): 199-206, 2010.
11. Furukawa H, Tohma S, Kitazawa H, Komori H, Nose M, Ono M. Role of SLAM-associated protein in the pathogenesis of autoimmune diseases and immunological disorders. Arch Immunol Ther Exp. 58(1): 37-44, 2010.
12. Mizuki S, Oishi H, Zhang M-C, Kamogawa J, Miyazaki T, Ono M, Takahashi S, Yamamoto H, Nose M.

- Genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis mouse models induced by extrinsic and intrinsic factors. *Pathology Int.* 60(6): 430-437, 2010.
13. Matsuoka K, Komori H, Nose M, Endo Y, Sawasaki T. Simple screening method for autoantigen proteins using the N-terminal biotinylated protein library produced by wheat Cell-Free synthesis. *J Proteome Res.* 9: 4264-4273, 2010.
 14. Watanabe S, Takahashi T, Fujibuchi T, Komori H, Kamada K, Nose M, Yamamoto H. Synovial hemangioma of the knee joint in a 3-year-old girl. *J Pediatr Orthop B.* 19: 515-520, 2010.
 15. S. Kobayashi, S. Fujimoto, K. Takahashi, K. Suzuki. ANCA-associated vasculitis, large vessel vasculitis and Kawasaki disease in Japan. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33:442-455
 16. 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; 69:1744-1750.
 17. Tomizawa K, Nagao T, Kusunoki R, Saiga K, Oshima M, Kobayashi K, Nakayama T, Tanokura M, Suzuki K. Reduction of MPO-ANCA epitopes in SCG/Kj mice by 15-Deoxyspergualin treatment restricted by IgG2b associated with crescentic glomerulonephritis *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49: 1245-1256.
 18. 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.* 2010; 20:54-62.
 19. 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, *Candida albicans* water soluble fraction. *Modern Reumatol.* 2010; 20:160-167
 20. T. Nagao, K. Suzuki, K. Utsunomiya, M. Matsumura, K. Saiga, P-C. Wang, H.