

## E. 結論

PET-CT 検査は、高安病をはじめとした血管炎や膠原病に伴う炎症性眼病変の検出に有用である可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1) 論文発表

- Ishii A, Hoshii Y, Nakamura H, Nakashima T, Umemoto S, Tanaka N, Matsuzaki M, Ikeda E: A case of sarcoidosis with pulmonary hypertension exacerbated by Takayasu-like large vessel vasculitis. *Pathology International*. 61, 546-550, 2011.
- Ono H, Nakamura H, Matsuzaki M: A NADH dehydrogenase ubiquinone favoprotein is decreased in patients with dilated cardiomyopathy. *Internal Medicine*. 49: 2039-2042, 2010.

### 2) 学会発表

- 中村浩士、松崎益徳：ウイルス性心筋炎に対するグルコシルチコイドの心筋保護効果の検討(第II報). 第2回 Molecular Cardiovascular Conference II (北海道/2011年9月3日)
- 中村浩士、松崎益徳：心臓サルコイドーシスにおけるマクロファージ浸潤とステロイド反応性の検討. 第59回日本心臓病学会学術集会(神戸/2011年9月24日)
- Nakamura H, Niioka H, Hashimoto M, Matsuzaki M. New approach for viral myocarditis by MCT diet. The 1<sup>st</sup> International Symposium in Triglyceride Deposit Cardiomyopathy & Neutral Lipid Storage Diseases. Kyoto University Clock Tower Centennial Hall (2011.11.26)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

①広範囲心筋梗塞病態モデル動物及びその作成方法並びにそのモデル動物を用いて行う薬物のスクリーニング方法. 中村浩士、松崎益徳、吉田勉、山口 TLO (特開：2002-209473)。

②An extensive myocardial infarction model animal, method for preparation thereof, and application for drug screening and regenerative medicine.

Hiroshi Nakamura, Masunori Matsuzaki, Tsutomu Yoshida.

(米国特許：10/141608)

③分離心筋梗塞モデルを応用した心筋再生方法  
中村浩士、松崎益徳、山口 TLO (特開 2005-229927)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究年度終了報告書

研究分担者 磯部光章 東京医科歯科大学大学院循環制御内科学 教授

分担した研究項目 難治性血管炎に関する調査研究

研究タイトル 近年の高安病における予後の改善：連続 106 症例についての包括的な研究

#### 研究要旨

高安病は近年その画像診断法や治療法の進歩が報告されているが、予後の変化についての報告は少ない。本研究では当院に通院している高安病と診断された連続 106 症例について、発症時期が 1999 年以前か 2000 年以降か、発症年齢が 39 歳以前か 40 歳以降か、再発の有無、HLA-B52 の有無で 2 群に分類しその臨床的特徴について比較検討した。発症時期が 2000 年以降の近年に発症した群においては画像診断法の進歩により早期診断が可能となり、免疫抑制剤や生物製剤といった薬物療法の進歩と併せて病変重症度の軽減を認めた。発症年齢が 40 歳以降の高齢発症群においては冠動脈病変および高血圧の合併の増加、中等度以上の大動脈閉鎖不全症の減少を認めたものの、その他臨床的特徴に大きな差は認めなかった。再発の有無での検討では、プレドニンの減量速度と再発の関連が示された。HLA-B52 の有無では臨床的特徴に明らかな差を認めなかった。

#### A. 研究目的

高安動脈炎は稀な非特異的大型動脈炎であり、発症機序は未だ不明である。大動脈およびその主要分枝、肺動脈等を侵して動脈狭窄・閉塞・拡張を生じ、その病変部位や広がりにより多彩な臨床所見を示す。近年、非侵襲的な画像診断法や免疫抑制剤などの治療法の進歩が報告されているが、その予後の変化に関するデータは少ない。本研究では、日本における高安病の近年の変化や、高齢発症群における特徴、再発する群における特徴、また HLA-B52 の有無における特徴について検討した。

#### B. 方法

2000 年から 2010 年の間で東京医科歯科大学循環器内科に通院した高安病患者連続 106 症例を対象とした。高安病を 1999 年までに発症した群と 2000 年以降に 2 群に分け、患者背景、症状、身体所見、血液検査所見、画像検査所見、治療法、予後について比較検討した。その他 40 才以前と以降発症群での比較および再発の有無、HLA-B52 の有無で同様の項目につき比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究計画は東京医科歯科大学医学部倫理委員会において、その目的や方法などが検証され、倫理面より問題がないとの判定を受けた上で、研究に着手した。研究は患者の同意を得て行った。

## C. 研究結果

### ・患者背景

高安病患者の3/4が10～20代で発症したが、50歳以上の高齢発症患者も7%いた。発症時の最も多い主訴は発熱（53%）や易疲労感（39%）であり、次いで脈拍の減弱や欠損（38%）、血圧左右差（38%）、頸部血管雑音であった（30%）。90%以上の患者で大動脈弓部分枝に病変を認め、最も多い病型はV型（43%）であった。また観察期間中に3名の死亡を認めた。薬物療法としては79%の患者でステロイド療法を行い、ステロイド抵抗性もしくは減量困難であった19%の患者に免疫抑制剤を使用した。3種以上の免疫抑制剤に抵抗性を示した4名の患者で生物製剤を使用した。手術療法を要した患者は23%であった。

### ・近年における高安病の変化

2000年以降の群に高安病を発症した群においては、以前と比較して発症から診断までの期間が短縮し（ $1.2 \pm 2.3$ 年 vs.  $5.2 \pm 6.1$ 年、 $p=0.0005$ ）、画像診断法が血管造影からCT/MRI中心に変化していた。重症度に関しては弓部分枝の閉塞病変の減少（23% vs. 49%、 $p=0.005$ ）および中等度以上の大動脈閉鎖不全症の減少（11% vs. 28%、 $p=0.04$ ）と軽減を認め、またプレドニゾンの最大使用量（ $38.9\text{mg} \pm 14.6\text{mg}$  vs.  $22.4 \pm 14.4\text{mg}$ 、 $p<0.0001$ ）および使用頻度（97% vs. 70%、 $p=0.0007$ ）、免疫抑制剤の使用頻度（43% vs. 7%、 $p<0.0001$ ）の増加を認めた。この結果より非侵襲的画像診断法の進歩による早期診断や免疫抑制剤および生物製剤といった薬物療法の進歩により重症度が軽減していると考えられる。

### ・高齢発症群における特徴

40歳以上の高齢発症群は13%であった。高齢発症群では冠動脈病変の増加（29% vs. 6%、 $p=0.02$ ）や高血圧の合併症（77% vs. 40%、 $p=0.02$ ）が増加し、中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症の減少（0% vs. 27%、 $p=0.04$ ）を認めたが、その他有意差は認めなかった。大型動脈炎には高安病と巨細胞性動脈炎があるが、病理組織学には判別できないといわれている。この2疾患の主な違いは発症年齢の違いと病変の分布であり、大型動脈炎を単純に発症年齢で分類することを提案する人もいる。しかし本研究では高齢発症群と若年発症群で臨床的特徴に大きな差は認めず、年齢だけで高安病と巨細胞性動脈炎を分類するのは難しいと考える。

### ・再発の有無による特徴

2000年以降発症の35名において、ステロイド療法後に再発した患者は69%であった。再発群ではプレドニン最高投与量の増加（ $42.2 \pm 14.8\text{mg}$  vs.  $29.5 \pm 15.4\text{mg}$ 、 $p=0.03$ ）および免疫抑制剤の使用率の増加（63% vs. 0%、 $p=0.0005$ ）、プレドニンの平均減量速度の高値（ $4.0 \pm 3.5\text{mg/月}$  vs.  $1.1 \pm 1.1\text{mg/月}$ 、 $p=0.02$ ）を認めた。多変量解析ではプレドニン平均減量速度が唯一の独立した再発の規定因子であった。この結果より、プレドニンの減量においては慎重に検討する必要があると示唆される。

### ・HLAによる差

HLA typingを施行した89名中52%の患者でHLA-B52が陽性であったが、2群間で臨床的特徴に有意差は認めなかった。以前HLA-B52陽性群においてはより重症であり、またステロイド抵抗性の患者が多いと報告されているが、この違いには、高安病における近年の変化（重症度の軽減や積極

的な免疫抑制剤の使用) が影響していると考えられる。

・ 結語

近年高安病は画像診断の進歩により早期診断が可能となり、また薬物療法の進歩と合わせてその重症度が軽減されている。またプレドニンの減量速度と再発の関連が示唆され、ステロイド減量時は慎重に検討する必要がある。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

原著論文

1. Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe M: Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker. J Am Coll Cardiol 57:1712-1713, Apr 2011
2. Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, Tezuka D, Kamiishi T, Ishihara T, Isobe M: Improved prognosis of Takayasu arteritis in the last decade: Comprehensive analysis of 106 patients. Circ J, in press

学会発表

1. 磯部光章：高安動脈炎の新しい診断と予後の改善. 第52回日本脈管学会総会「脈管専門医教育セッション」、岐阜、2011年10月21日
2. 磯部光章：高安病：診断と治療の進歩. 第52回日本脈管学会総会「シンポジウム

分子生物学から見た脈管学：明日への展望」、岐阜、2011年10月21日

F. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究年度終了報告書

難治性血管炎に関する研究

研究分担者 古森 公浩

名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻病態外科学講座血管外科学

**研究要旨** バージャー病は主に四肢の血流障害を引き起こす、未だ原因不明の疾患である。病理組織学的特徴として主に内弾性板内側に観察される炎症性細胞浸潤があることを報告してきた。一方、同様の血流障害を起こす閉塞性動脈硬化症では病理組織学的に血管壁にはほとんど炎症性細胞浸潤が認められない。今回、両疾患における病理組織学的差異が生じるメカニズムを Notch signal の発現を検討することにより評価した。

#### A. 研究目的

バージャージャー病の特徴的病理組織学的特徴を免疫組織学的手法を用いてそのメカニズムを検討する。

#### B. 研究方法

塩野谷の診断基準に乗っ取りバージャージャー病と診断された 24 例、また閉塞性動脈硬化症患者 24 例、の動脈病変を用い、H-E 染色、E. V. G 染色、抗 Notch1 抗体、抗 Jagged1 抗体、抗 Hes1 抗体を用い免疫組織化学的検討を行った。評価は、各検体を光学顕微鏡にて 200 倍の倍率で観察し U 検定で評価した。

（倫理面への配慮）

個人情報に関して適応される法令や指針を遵守するとともに、名古屋大学個人情報保護規定等に基づき適切に管理される。

#### C. 研究結果

バージャージャー病罹患動脈では炎症性浸潤細胞および平滑筋に Notch1、Jagged1、Hes1 の強い発現を認めた。また内皮細胞にも Notch シグナルの強い発現があり、バージャージャー病の再疎通と関与が推測された。

#### D. 健康危険情報

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Kodama A, Narita H, Kobayashi M, Yamamoto K, Komori K:

Usefulness of POSSUM Physiological score for

the Estimation of Morbidity and Mortality Risk after Elective Abdominal Aortic Aneurysm Repair in Japan: Circulation J, 75, 550-556, 2011

(2) Sato T, Tamai H, Kobayashi M, Yamamoto K, Komori K:

Immunohistochemical properties in the patients with Buerger's disease-Possible role of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) for preservation of vessel wall architecture: Cardiovascular Pathology, 20, 266-271, 2011

(3) Morimae H, Maekawa T, Tamai H, Takahashi N, Ihara T, Hori A, Narita H, Banno H, Kobayashi M, Yamamoto K, Komori K:

The cost disparity between Open repair and Endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm: A single-institute experience in Japan Surgery Today, Published online.

(4) Banno H, Morimae H, Ihara T, Kobayashi M, Yamamoto K, Komori K: A late type III endoleak from fabric tears of a Zenith stent graft: A mosaic pattern of intrasac hematoma might be

a serious finding.

Surgery Today, in press 2011

## 2. 学会発表

(1) The Fifth Annual Meeting of the World Federation of Vascular Societies (June 15, 2011) McCormick Place Lakeside Center, Chicago, Illinois, USA

Session I (6/15) Endarteritis Obliterans in the Pathogenesis of Buerger's Disease: An Immunohistochemical Study

Kobayashi M

(2) 2011 Vascular Annual Meeting (June 16-18, 2011) McCormick Place Lakeside Center, Chicago, Illinois, USA

C3i: Poster Session: Research (1) (6/17)

Possible Involvement of Notch Signaling in the Mechanism of Buerger's Disease

Tamai H, Morisaki K, Miyachi H, Maekawa T, Takahashi N, Morimae H, Ihara T, Hori A, Banno H, Kobayashi M, Yamamoto K, Komori K

(3) 第39回日本血管外科学会総会 (2011年4月20-22日 沖縄コンベンションセンター・ラグナガーデンホテル)

一般演題(口演)13「重症虚血肢に対する治療戦略(遠隔成績からみた治療方針)」(4/21)

「重症虚血肢に対する包括的な治療戦略とその成績-下肢機能温存を目指して」小林昌義, 森崎浩一, 宮地紘樹, 前川卓史, 玉井宏明, 高橋範子, 森前博文, 井原努, 堀昭彦, 坂野比呂志, 山本清人, 古森公浩

(4) 第111回日本外科学会定期学術集会 (平成23年5月26日~28日 紙上開催)

ポスターセッション (85) 「末梢血管: その他」

「Buerger 病罹患動脈壁における Notch シグナルの発現について」

玉井宏明、森崎浩一、宮地紘樹、前川卓史、高橋範子、渡辺芳雄、森前博文、井原努、堀昭彦、坂野比呂志、小林昌義、山本清人、古森公浩

5) 第31回日本静脈学会総会 (2011年6月30-7月1日 仙台国際ホテル 仙台市)

シンポジウム1「静脈血栓塞栓症の各科領域の予防ガイドラインを臨床現場から考える」(6/30)

「当院における静脈血栓塞栓症予防ガイドライン導入効果とその問題点について-新ガイドライン導入にあたって」

小林昌義、森崎浩一、宮地紘樹、前川卓史、玉井宏明、高橋範子、森前博文、井原努、堀昭彦、坂野比呂志、山本清人、古森公浩

(6) 第52回日本脈管学会総会 (2011年10月20-22日 長良川国際会議場 岐阜市)

一般演題 「血管炎」(10/21)

「バージャー病の発生機序に関する病理学的・免疫組織学的検討」

小林昌義、森崎浩一、宮地紘樹、前川卓史、玉井宏明、高橋範子、渡辺芳雄、森前博文、井原努、児玉章朗、成田裕司、坂野比呂志、山本清人、古森公浩

## F. 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

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（研究代表者：榎野博史）  
分担研究年度終了報告書

難治性大動脈炎症候群に対する tocilizumab による IL-6 阻害療法の効果  
研究分担者 小室 一成 大阪大学大学院医学系研究科・循環器内科学・教授

研究要旨：大動脈炎症候群の治療の第1選択はステロイド治療で、一時的に寛解に至ってもその減量過程で再燃する症例が多い。ステロイド治療に抵抗性を示す難治性大動脈炎症候群に対する治療法は未確立であり、効果的な治療法確立が必要である。

研究分担者らは、抗IL-6受容体抗体tocilizumabを用いた難治性大動脈炎症候群の治療研究を2008年から進めている。これまで難治性大動脈炎症候群5症例に対して、適応外にてtocilizumab治療を行い、全症例でプレドニゾン投与量を再燃なく0-10mg/日まで減量出来た。さらに、1年以上のtocilizumab治療を施行した3症例中の2例では、肥厚血管の退縮も観察され、tocilizumabの有効性が示唆されている。本研究では難治性大動脈炎症候群症例に対するtocilizumab治療の効果判定に有用なバイオマーカーの探索を行った。その結果、血清IL-6値が最も本症候群の治療効果を鋭敏に反映する可能性が示唆された。

#### 研究分担者

小室 一成・大阪大学大学院医学系研究科  
循環器内科学・教授

#### A. 研究目的

大動脈炎症候群は原因不明の自己免疫疾患である。治療の第1選択はステロイド治療で、一時的に寛解に至っても多くの症例でステロイド減量過程に再燃する。よって、ステロイド治療抵抗性の難治性大動脈炎症候群の治療法は未確立であり、その治療法の確立が必要である。

大動脈炎症候群の患者血清中のinterleukin-6(IL-6)濃度は疾患活動性と連関すると報告され、IL-6の重要性が示唆されていた(*Circulation*; 100, 55, 1999)。申請者らはヒト化抗IL-6受容体抗体tocilizumabを用いた難治性大動脈炎症候

群の治療研究を2008年から進めてきた。難治性大動脈炎症候群5症例に対して、本人の同意を取得した上で、阪大病院先進医療審査会の審査を経てtocilizumabによる治療を適応外使用で行い、5症例の全てでプレドニゾン投与量を再燃なく0-10mg/日まで減量出来た。また1年以上継続してtocilizumab治療を行った3症例のうち2症例で画像上の肥厚血管の退縮も観察された。

本研究は難治性大動脈炎症候群症例に対してtocilizumab治療を施行した場合の治療効果の判定に有用なサロゲートマーカーの探索と同定を目的とする。

#### B. 研究方法

(1) tocilizumab (8mg/kg) を4週間に1回点滴する治療を行った5症例の患者で、治療期間中1ヶ月毎にtocilizumab投与

前に採血を行い、血清を匿名化した上で冷凍保存した。その血清を用いて各種サイトカインの発現定量を BioPlex™ Cytokine Assays(BIO-RAD)で行う。サロゲートマーカー候補と考えられるサイトカインについては更にELISAで再検する。

(2) 倫理面での配慮：本研究に参加される患者には、治療により起こり得る不利益と危険性の排除に関する説明と同意を行い、その承諾書を得たのち治療を行った。同時に採血等に当って必要な承諾書も得て、患者検体を採取する。その承諾書は倫理委員会の同意に基づいて作成する。採取した患者検体は匿名化して保存する。

### C. 研究結果

#### (1) 難治性大動脈炎症候群の tocilizumab 治療症例でのサイトカイン解析

Bio-plex によるサイトカインアレイの結果、5 症例のいずれでも治療開始後 IL-6 は一旦上昇した後、tocilizumab 投与3～5回目前後から低下していった。最も難治性の経過を辿った症例 1 (tocilizumab 治療を3年以上施行している症例) では、IL-6 値は治療開始 1 回目直後で速やかに 1000pg/ml を超える高値をとって、約1-2年にわたり正常値を超えていたが、2 年目以降になり正常範囲へと低下した(下図)。興味深いことに、BioPlex™ サイトカインアレイで、MCP-1 も IL-6 に併行する形で治療とともに低下傾向を示す症例が 5 症例中 3 例見られた。特に、画像上の肥厚血管の退縮が観察

された2症例においてはIL-6もMCP-1ともに低下傾向が見られた。

### D. 考察

血清IL-6値が大動脈炎症候群の疾患活動性を反映するバイオマーカー候補であることはこれまでに既に報告されている (*Circulation*; 100, 55, 1999)。

一方、tocilizumab投与後の血清IL-6値は組織の炎症状態を直接反映すると関節リウマチ患者でこれまでに報告されており (*Blood*. 112: 3959, 2008)、画像検査上の肥厚血管が退縮する時期と血清IL-6値の低下時期が一致するのは、tocilizumab治療を血清IL-6値が十分下がり切るまで治療を継続することが寛解誘導に重要であることを強く示唆する。

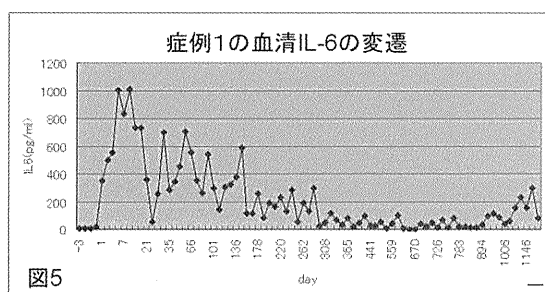
今回、IL-6とともにMCP-1も病態の改善と併行して低下傾向を示す結果が得られた。今後もさらに症例を積み重ねて、難治性大動脈炎症候群でtocilizumab治療を施行した際に、IL-6及びMCP-1の両サイトカインがサロゲートマーカーとなりうるかを検討したい。

### F. 研究発表

(研究分担者に下線)

[雑誌論文] (計5件)

1. Yamamoto R, Akazawa H, Fujihara H, Ozasa Y, Yasuda N, Ito K, Kudo Y, Qin Y, Ueta Y, Komuro I. Angiotensin II type 1 receptor signaling regulates feeding behavior through anorexigenic corticotropin-releasing hormone in hypothalamus. *J Biol Chem* 286: 21458-65. 2011
2. Shioyama W, Nakaoka Y, Higuchi K, Minami T, Taniyama Y, Nishida K,





- Kidoya H, Sonobe T, Naito H, Arita Y, Hashimoto T, Kuroda T, Fujio Y, Shirai M, Takakura N, Morishita R, Yamauchi-Takahara K, Kodama T, Hirano T, Mochizuki N, Komuro I. Docking Protein Gab1 Is an Essential Component of Postnatal Angiogenesis After Ischemia via HGF/c-Met Signaling. *Circ Res*.108:664-75, 2011
3. Hara M, Mizote I, Nakaoka Y, Tanaka H, Asano Y, Sakata Y, Komuro I. A case of non-cardiogenic acute pulmonary edema in a patient with POEMS syndrome-associated pulmonary arterial hypertension. *Ann Hematol*. 90(4):489-90. 2011.
4. Hashimoto T, Sakata Y, Fukushima K, Maeda T, Arita Y, Shioyama W, Nakaoka Y, Hori Y, Morii E, Aozasa K, Kanakura Y, Yamauchi-Takahara K, Komuro I. Pulmonary arterial hypertension associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Intern Med*. 50(2):119-24. 2011
5. Ikeda H, Shiojima I, Oka T, Yoshida M, Maemura K, Walsh K, Igarashi T, Komuro I. Increased Akt-mTOR signaling in lung epithelium is associated with respiratory distress syndrome in mice. *Mol Cell Biol* 31:1054-65. 2011.
- [学会発表] (計 1 件)  
(国内学会発表)
- ① 中岡良和、有田陽、橋本崇弘、安居琢、山本かおり、池岡邦泰、坂田泰史、溝手勇、藤尾慈、瀧原圭子、小室一成：難治性大動脈炎症候群に対するトシリズマブによる IL-6 阻害療法の効果(第 5 2 回 日本脈管学会総会・長良川国際会議場 (岐阜) 平成 23 年 10 月 10 月 21 日)
- G. 知的所有権の取得状況**
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

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  
大型血管炎の臨床研究分科会 分担研究年度終了報告書

## 炎症性腹部大動脈瘤の血管内治療に関する研究

研究分担者 小櫃 由樹生 国際医療福祉大学三田病院血管外科教授

### 研究要旨

炎症性腹部大動脈瘤(IAAA: inflammatory abdominal aortic aneurysm)は肥厚した瘤壁、瘤周囲および後腹膜腔の著しい線維化、周囲臓器との強固な癒着を特徴とする大動脈瘤である。本症に対する手術成績は消化管系合併症の頻度が高く、通常の大動脈瘤に比べて不良であり、剥離操作が不要な低侵襲治療として血管内治療 (EVAR: endovascular aortic aneurysm repair) の有用性が期待されている。本研究ではわが国における IAAA に対する EVAR 13 例の成績ならびに合併症を retrospective に検索し、EVAR の適応ならびに妥当性について検討した。EVAR は Open surgery に比し良好な初期成績が得られたが、炎症の再燃を 3 例 (25%) にきたし (うち 1 例で新たな水腎症の発症)、大動脈瘤-十二指腸瘻の合併を 1 例に認めた。IAAA に対する EVAR の遠隔成績には未だ疑問が残っており、今後の症例蓄積と詳細な成績評価が肝要と考えられた。

### A. 研究目的

炎症性腹部大動脈瘤 (IAAA: Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm)は肥厚した瘤壁、瘤周囲および後腹膜腔の著しい線維化、周囲臓器との強固な癒着を特徴とする大動脈瘤である。本症に対する手術成績は消化管系合併症の頻度が高く、通常の大動脈瘤に比べて不良であり、剥離操作が不要な低侵襲治療として血管内治療 (EVAR: endovascular aortic aneurysm repair) の有用性が期待されている。本研究ではわが国における IAAA に対する EVAR の成績ならびに合併症を retrospective に検索し、EVAR の適応ならびに妥当性について検討する。

### B. 研究方法

前回の全国アンケート調査にて得られた IAAA 290 例のうち EVAR を施行した 10 例と自験例 3 例を加えた 13 例を対象として、患者背景、炎症の消退の有無、線維性肥厚の経時的変化、水腎症の推移、手術成績、術後合併症ならびに遠隔成績について検討した。  
(倫理面への配慮)

本アンケートはカルテ検索などによる retrospective study である。各患者を特定する情報は氏名のみであり、これは本研究報告者の管理下に厳重に管理される。

### C. 研究結果

EVAR を施行された 13 例のデバイスの内訳は Original device 2 例, Zenith AAA® (Cook 社) 2 例, Excluder AAA® (Gore 社) 5 例, Powerlink® (Endologix 社) 4 例であった。

手術死亡例はなく, 周術期合併症として Type2 endoleak を 2 例に認め, 1 例はステントグラフトを目的位置に留置できず, 術中に Open surgery へ術式変更された。また, 経過中に炎症の再燃を 3 例に認め, 2 例はステロイド投与で沈静化し, 1 例は保存的に経過観察が行われた。術前に水腎症を呈していた症例はなかったが, 炎症の再燃をきたした 1 例に 6 ヶ月後の水腎症の発症を認めた。また, 経過良好であった 1 例に 3 ヶ月後の大動脈瘤-十二指腸瘻をきたし緊急手術が施行された。この症例に関しては術前の感染の関与が否定できず, 鑑別診断の困難さが示唆された。

本症に対する EVAR の手術成績は良好であったが, 炎症の再燃や水腎症の発症などの問題があり, 更なる奨励蓄積と詳細な成績調査が必要と考えている。

### D. 研究発表

#### 1. 論文発表

小櫃由樹生: 炎症性腹部大動脈瘤. 標準血管外科学 III 太田敬, 小櫃由樹生編 メディカルトリビューン 東京 2011 p449-152.

#### 2. 学会発表

なし

### E. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし。

## 【基礎・病理分科会】

日本人集団における ANCA 関連血管炎の疾患感受性遺伝子に関する研究

研究分担者 土屋 尚之 筑波大学大医学医療系 教授

研究要旨

近年の大規模な疾患関連遺伝子解析研究により、自己免疫性リウマチ性疾患に共通の遺伝因子が予想以上に多数存在することが明らかになった。われわれは、これまでに、*IRF5*, *STAT4*, *BLK* 領域に位置する単一塩基多型(SNP)が、全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)、全身性強皮症(SSc)の共通の疾患感受性遺伝子であることを報告してきた。本研究では、これらを候補遺伝子と考え、日本人集団における ANCA 関連血管炎 169 例（顕微鏡的多発血管炎[MPA] 122 例、多発血管炎性肉芽腫症[GPA] 29 例、好酸球性肉芽腫性多発血管炎[EGPA] 13 例、分類不能血管炎 5 例）との関連を検討した。各疾患群において、*STAT4* rs7574865T/T 遺伝子型の増加傾向が観察され、MPO-ANCA 陽性群では統計学的有意差に到達した ( $P=0.006$ , オッズ比[OR] 2.00, 95%信頼区間[CI] 1.22-3.27)。また、有意差には到達しなかったものの、*BLK* rs13277113 も各群に増加傾向が観察された。一方、*IRF5* は、GPA、PR3-ANCA 陽性群に関連傾向が観察された。

A. 研究目的

近年、複数のリウマチ性疾患、自己免疫疾患に共通する疾患感受性遺伝子が予想以上に多いことが明らかになってきた。われわれは、欧米集団において全身性エリテマトーデス(SLE)との関連が報告された *STAT4*, *IRF5*, *BLK* の関連を日本人集団において確認するとともに、これらが関節リウマチ(RA)、全身性強皮症(SSc)とも関連することを報告してきた(Kawasaki et al., Arthritis Rheum 2008, Kawasaki et al., Arthritis Res Ther 2009, Ito et al., Arthritis Rheum 2009a, Ito et al., Arthritis Rheum 2009b, Tsuchiya et al., Ann Rheum Dis 2009, Ito et al., Ann Rheum Dis 2010, Ito et al., Arthritis Rheum 2010)。

本研究では、これらを候補遺伝子として、日本人 ANCA 関連血管炎との関連を検討した。昨年度、ANCA 関連血管炎 127 例における予備的成果を報告したが、本年度は、JMAAV 研究、RemIT-JAV 研究および国立病院機構相模原病院との共同研究体制により 42 例の試料を追加し、さらに、Watts 分類による再分類を行って解析した。

B. 研究方法

「厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班」(平成 11~13 年度、橋本班)、「厚生労働省抗好中球細胞質抗体関連血管炎患者の genomic DNA 収集に関する研究班」(JMAAV [尾崎班]、RemIT-JAV[榎野班]登録者対象)(平成 21 年度、針谷班)および国立病院機構相模原病院にて試料提供を受けた日本人 ANCA 関連血管炎 169 例（顕微鏡的多発血管炎[microscopic polyangiitis, MPA] 122 例、多発血管炎性肉芽腫症[GPA] 29 例、好酸球性肉芽腫性多発血管炎[EGPA] 13 例、分類不能血管炎 5 例）を対象に、TaqMan genotyping assay により、*STAT4* rs7574865, *IRF5* rs2280714, *BLK* rs13277113 の遺伝子型を決定し、既報の日本人健常対照群 511 例の遺伝子型と比較した。診断は、橋本班検体を含め、Watts 分類に則り、分類した。

(倫理面への配慮)

平成 11~13 年度「難治性血管炎に関する調査研究班」において多施設共同研究により提供を受け、連結不可能匿名化された形で保管されていた試料については、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 13 年 3 月 29 日 文部科学

省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)に則り、「遺伝子研究の同意を得た既収集匿名検体(A群試料)」として使用する研究計画を筑波大学大学院人間総合科学研究科ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会に諮り、承認を受けた。

また、「抗好中球細胞質抗体関連血管炎患者の genomic DNA 収集に関する研究班」にて提供を受けた試料、国立病院機構相模原病院において提供を受けた試料については、それぞれ、筑波大学大学院人間総合科学研究科ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会に諮り、承認を受けたうえで施行された。

### C. 研究結果

*STAT4* rs7574865 の解析では、いずれの群においても T/T 遺伝子型の増加傾向が観察され、MPO-ANCA 陽性群では統計学的有意差に到達した ( $P=0.006$ , オッズ比 [OR] 2.00, 95%信頼区間 [CI] 1.22-3.27) (表1)。

*IRF5* rs2280714 では、サンプルサイズが小さく予備的な成績であるが、GPA 群および PR3-ANCA 陽性群において、A アリルの増加傾向が観察された (表2)。

*BLK* rs13277113 では、各群ともに A/A 遺伝子型の増加傾向が観察されたものの、統計学的有意差には到達しなかった (表3)。

本研究において、AAV と *STAT4* rs7574865 T/T 遺伝子型の関連が、国内外を通じて初めて示唆された。統計学的有意差は、サンプルサイズの大きい MPO-ANCA 陽性群においてのみみられたが、各疾患群ともに増加傾向が観察された。*STAT4* は、IL-12, IL-23, I 型 interferon シグナル伝達に関与し、Th1, Th17 分化を誘導する転写因子であることが示唆されている。この遺伝子型は、SLE, RA, SSc においてもリスク遺伝子型である。rs7475865 はイントロンに位置し、関連の分子機構については確立していないものの、機能獲得型多型である可能性を示唆する報告があることから、本研究の結果は、AAV における Th1, Th17 の原因

的関与を示す可能性が考えられる。

*IRF5* に関しては、サンプルサイズがきわめて小さいため、統計学的有意差に到達しなかったものの、GPA, PR3-ANCA 陽性群において、rs2280714A アリルの増加傾向が観察された。このアリルは、*IRF5* 発現増加に関連する。ヨーロッパ系集団では、*IRF5* rs2004640 と GPA の関連が報告されている (Wieczorek et al., J Mol Med 2010)。このことから、*IRF5* はヨーロッパ系集団、日本人集団の両方で、GPA に関連する可能性が示唆される。ANCA 関連血管炎のなかでは GPA 特異的に関連する可能性が考えられることから、今後、日本人 GPA の症例数を増やして検討する必要がある。

*BLK* については、今回の検討では、統計学的有意差に到達しなかったものの、SLE, RA, SSc とも関連する rs13277113 A/A 遺伝子型の増加傾向が各群において観察された。

今後、一層サンプルサイズを増やした検討が必要であり、本年度、RemIT-JAV-RPGN 登録例を対象とした解析を行う倫理申請を行い、主たる研究機関において承認が得られた。

(共同研究者)

川崎綾、安心院千裕、伊東郁恵 (筑波大学医学医療系分子遺伝疫学) 住田孝之 (筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー))、古川宏、當間重人 (国立病院機構相模原病院臨床研究センター) 小林茂人 (順天堂大学附属順天堂越谷病院内科) 橋本博史 (順天堂大学医学部)、山田秀裕、尾崎承一 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科) 富田誠 (東京医科歯科大学臨床試験管理センター) 宮坂信之 (東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科) 針谷正祥 (東京医科歯科大学薬害監視学)、槇野博史 (岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学)

### D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohashi J, Naka I, Tsuchiya N. The impact of natural selection on an *ABCC11* SNP determining earwax type. *Mol Biol Evol* 2011;28:849-857
2. Hikami K, Kawasaki A, Ito I, Koga M, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Tsutsumi A, Kusaoi M, Takasaki Y, Hashimoto H, Arinami T, Sumida T, Tsuchiya N. Association of a functional polymorphism in the 3' untranslated region of SPI1 with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:755-763.
3. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Kusaoi M, Matsumoto I, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. TLR7 single-nucleotide polymorphisms in the 3' untranslated region and intron 2 independently contribute to systemic lupus erythematosus in Japanese women: a case-control association study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R41.
4. Koga M, Kawasaki A, Ito I, Furuya T, Ohashi J, Kyogoku C, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. Cumulative association of eight susceptibility genes with systemic lupus erythematosus in a Japanese female population. *J Hum Genet* 2011;56, 503-507.
5. Furuya T, Koga M, Hikami K, Kawasaki A, Tsuchiya N. Effects of APRIL (TNFSF13) polymorphisms and splicing isoforms on the secretion of soluble APRIL. *Mod Rheumatol online first*, October 10, 2011; doi: 10.1007/s10165-011-0539-z
6. Kraisin S, Naka I, Patarapotikul J, Nantakomol D, Nuchnoi P, Hananantachai H, Tsuchiya N, Ohashi J. Association of ADAMTS13 polymorphism with cerebral malaria.

Malar J, in press

7. 土屋尚之：関節リウマチにおける疾患抵抗性*HLA-DRB1*アレル。 *リウマチ科* 2011;45:62-67.
  8. 土屋尚之：ANCA関連血管炎の遺伝因子。 *リウマチ科* 2011;46:421-426.
  9. 土屋尚之：次世代シーケンサーを用いた、日本人集団における膠原病疾患感受性遺伝子の包括的同定。 *アレルギー* 2011;40:105-108.
  10. 土屋尚之：全身性強皮症の疾患感受性遺伝子にはどのようなものがあるか。 *皮膚科臨床アセット7「皮膚科膠原病のすべて」* (古江増隆、佐藤伸一編) 中山書店、東京、pp. 161-165, 2011
  11. 土屋尚之：全身性エリテマトーデスの疾患感受性遺伝子にはどのようなものがあるか。 *皮膚科臨床アセット7「皮膚科膠原病のすべて」* (古江増隆、佐藤伸一編) 中山書店、東京、pp. 63-67, 2011
2. 学会発表
1. 土屋尚之、伊東郁恵、近藤裕也、林太智、松本功、住田孝之、伊藤聡、草生真樹雄、高崎芳成、橋本博史、瀬戸口京吾、永井立夫、廣畑俊成、古川宏、當間重人：*MTMR6-C8orf12* 領域と *FAM167A-BLK* 領域は、日本人集団において、独立に SLE に関連する。第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会、平成 23 年 7 月 17 日～20 日、神戸。
  2. 土屋尚之、伊東郁恵、古川宏、當間重人、小林茂人、橋本博史、山田秀裕、尾崎承一、宮坂信之、針谷正祥、槇野博史：日本人集団における ANCA 関連血管炎と *BLK* との関連。第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会、平成 23 年 7 月 17 日～20 日、神戸。
  3. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Kusaoi M, Matsumoto I, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. An association study of *IRF7* polymorphisms with systemic lupus

erythematosus. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会、平成 23 年 7 月 17 日～20 日、神戸。

4. 古川宏、松井利浩、中山久徳、島田浩太、池中達央、小宮明子、高岡宏和、二見秀一、土屋尚之、當間重人。SLE 不一致一卵性双生児例のゲノム・エピゲノム解析。第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会、平成 23 年 7 月 17 日～20 日、神戸。

F. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。



表 1 日本人 ANCA 関連血管炎と *STAT4* rs7574865 との関連解析

	T/T	T/G	G/G	T vs G		T/T vs (T/G+G/G)	
				<i>P</i>	OR (95%CI)	<i>P</i>	OR (95%CI)
MPA (n=122)	19 (15.6)	49 (40.2)	54 (44.3)	0.42	1.13 (0.84-1.51)	0.11	1.59 (0.91-2.70)
GPA (n=29)	6 (20.7)	13 (44.8)	10 (34.5)	0.11	1.59 (0.91-2.63)	0.08	2.25 (0.90-5.65)
EGPA (n=13)	5 (38.5)	1 (7.7)	7 (53.8)	0.32	1.49 (0.68-3.27)	0.009*	5.39 (1.91-15.2)
MPO-ANCA 陽性(n=149)	28 (18.8)	58 (38.9)	63 (42.3)	0.089	1.26 (0.97-1.65)	0.006	2.00 (1.22-3.27)
PR3-ANCA 陽性(n=22)	4 (18.2)	10 (45.5)	8 (36.4)	0.27	1.41 (0.76-2.60)	0.28*	1.92 (0.64-5.77)
健常対照群 (n=510)	53 (10.4)	230 (45.1)	227 (44.5)		referent		referent

OR: オッズ比、CI: 信頼区間  
*P* は $\chi^2$  検定による。\*のみは Fisher の正確  
確率検定による。

表 2 日本人 ANCA 関連血管炎と *IRF5* rs2280714 との関連解析

	A/A	A/G	G/G	A vs G		(A/A+A/G) vs G/G	
				<i>P</i>	OR (95%CI)	<i>P</i>	OR (95%CI)
MPA (n=122)	33 (27.1)	58 (47.5)	31 (26.5)	0.19	0.83 (0.63-1.10)	0.33	0.79 (0.50-1.26)
GPA (n=29)	11 (37.9)	14 (48.3)	4 (13.8)	0.33	1.31 (0.76-2.26)	0.33	1.70 (0.59-4.93)
EGPA (n=13)	4 (30.8)	7 (53.9)	2 (15.4)	0.82	1.09 (0.50-2.41)	1*	1.50 (0.33-6.79)
MPO-ANCA 陽性(n=149)	41 (27.5)	72 (48.3)	36 (24.2)	0.25	0.86 (0.66-1.11)	0.47	0.85 (0.56-1.31)
PR3-ANCA 陽性(n=22)	9 (40.9)	10 (45.5)	3 (13.6)	0.29	1.40 (0.75-2.62)	0.59*	1.72 (0.51-5.85)
健常対照群 (n=510)	165 (32.4)	236 (46.3)	109 (21.4)		referent		referent

OR: オッズ比、CI: 信頼区間  
*P* は $\chi^2$ 検定による。\*のみは Fisher の正確  
確率検定による。

表 3 日本人 ANCA 関連血管炎と *BLK* rs13277113 との関連解析

	A/A	A/G	G/G	A vs G		A/A vs (A/G+G/G)	
				<i>P</i>	OR (95%CI)	<i>P</i>	OR (95%CI)
MPA (n=122)	60 (49.2)	45 (36.9)	17 (13.9)	0.75	1.05 (0.78-1.42)	0.30	1.23 (0.83-1.83)
GPA (n=29)	14 (48.3)	10 (34.5)	5 (17.2)	0.87	0.96 (0.55-1.67)	0.65	1.19 (0.56-2.51)
EGPA (n=13)	7 (53.8)	4 (30.8)	2 (15.4)	0.77	1.13 (0.49-2.63)	0.48	1.48 (0.49-4.45)
MPO-ANCA 陽性(n=149)	75 (50.3)	53 (35.6)	21 (14.1)	0.61	1.07 (0.82-1.42)	0.17	1.27 (0.89-1.86)
PR3-ANCA 陽性(n=22)	11 (50.0)	7 (31.8)	4 (18.2)	0.93	0.97 (0.51-1.84)	0.58	1.27 (0.54-2.98)
健常対照群 (n=511)	225 (44.0)	230 (45.0)	56 (11.0)		referent		referent

OR: オッズ比、CI: 信頼区間  
*P* は $\chi^2$  検定による。

# 血管炎患者末梢血の mRNA 網羅的発現解析

研究分担者 竹内 勤(慶應義塾大学医学部リウマチ内科教授)

研究協力者 鈴木勝也(慶應義塾大学医学部リウマチ内科)

研究要旨 血管炎の病態形成には様々な要因があるが、その鍵になる関連分子の情報は少なく、有効な分子標的療法の開発は進んでいない。本研究では、血管炎にかかわる病態関連遺伝子の網羅的解析を行い、その結果得られた情報をもとに、新たな分子標的の同定を目指すことを目的とする。本年度は、研究デザイン、検体のサンプリング、ならびにこれまで集積された関節リウマチ(RA)および血管炎合併 RA 例の発現データを利用して基礎的な検討を行った。

## 1. 研究目的

血管炎の病態形成には、ANCA を初めとする自己抗体、炎症性細胞と、それらに発現される接着分子や細胞障害顆粒が密接に関与している。しかし、関節リウマチの TNF- $\alpha$  に代表される病態形成の鍵を握る責任分子の同定には至っていない。キメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブが IVCY に対して非劣性である事が ANCA 関連腎血管炎で 2010 年初めて証明されたものの、病態関連分子に関する情報は不足し、有効な分子標的治療法の開発は進んでいない。

我々は、網羅的遺伝子発現解析を行って関節リウマチ(RA)や SLE で同様の研究を展開してきており、本研究では、ANCA 関連血管炎、巨細胞性動脈炎、高安大動脈炎、RA 合併血管炎を対象として、患者末梢血を用い DNA チップによって網羅的遺伝子発現解析を行い、新たな分子標的の同定を目指すことを目的とする。

## 2. 研究方法

対象:未治療関節リウマチ(RA)44例、MTX 治療中 RA42例、健常人コントロール 124 例。健常人に比して発現に異常のある遺伝子に着目し、それらを対象に、血管炎合併例を臨床的に抽出し、血管炎非合併例との間に発現差があるか否か検討した。

方法:1)末梢血を PAX Gene RNA Tube でサンプリングし、Total RNA を抽出。

2)Agilent 社製の Whole Human Genome 4x44K チップを用いて網羅的遺伝子発現解析を施行。

3)データは遺伝子発現強度の順位によってデータを正規化。

4)Quantile Normalization 法を用いて Mann-Whitney U test で検定し、その Z 値で評価。

## 3. 研究結果

### (1) 検体のサンプリング

未治療活動性血管炎計 10 例(多発血管炎性肉芽腫症 1 例、顕微鏡的多発血管炎 2 例、皮膚型結節性動脈炎 2 例、巨細胞性血管炎 2 例、高安大動脈炎 3 例)について PAX gene 管に末梢血検体を収集。

### (2) RA および血管炎合併 RA 例の発現データを利用した基礎的検討

未治療 RA を健常人と比較した所、有意に発現亢進が認められる遺伝子としてヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A、オートファジー関連酵素 ATG4A、プロテアソーム proteasome26 の発現亢進が、分泌蛋白 14-3-3zeta の発現低下が明らかとなった。未治療 RA44 例中、血管炎合併例は 2 例であった。これら 4 分子を対象にみると、個々の症例によって各分子の発現にばらつきが大きく一定の傾向は認められなかった。

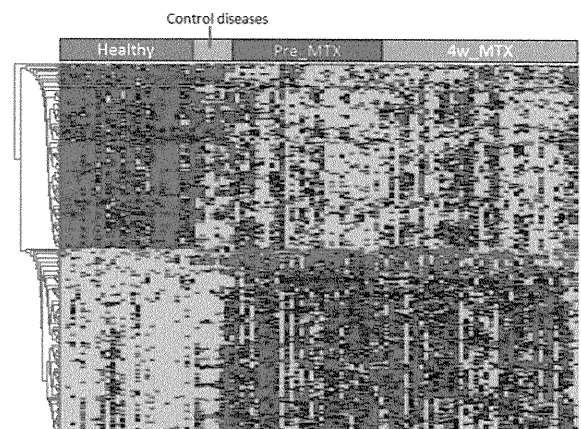


図 1 RA 患者末梢血の mRNA 網羅的発現解析例  
健常人コントロール、疾患コントロール、未治療 RA 例、健常人コントロール、MTX 治療中 RA 例における