

末梢血中の遺伝子発現を比較し、ヒートマップ解析を施行。

4. 考察

(1) 検体のサンプリング

本年度はまだ少数例の検体の収集にとどまっており、今後さらなる検体の収集を行う必要がある。

(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

対象を MTX 治療中の症例にも広げるとともに、さらに血管炎合併頻度の高いコホートでの検討を考慮する。

5. 結論

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 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。

来年度は、1) 原発性血管炎の網羅的遺伝子解析、2) RA 合併血管炎の検体および臨床データの更なる収集および統合解析に取り組む計画である。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Tsuzaka K, Abe T, and Takeuchi T. Decreased mRNA expression of two Foxp3 isoforms in peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Immunopathol and Pharmacology*, 24:7-14, 2011
- 2) Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takeii H, Nishi E, Okuyama A, Tsuzaka K, and Takeuchi T. Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in the treatment of various manifestations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Int*, 31:757-63, 2011.
- 3) Okuyama A, Nagasawa H, Suzuki K, Kameda H, Kondo H, Amano K, and Takeuchi T. Fc gamma receptor IIIb polymorphism and usage of glucocorticoids at baseline are associated with infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 70:299-304, 2011.

- 4) Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, and Koike T. Baseline tumor necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 70:1208-15, 2011.

2. 学会発表

特になし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

該当がある場合はご記入ください。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. 参考文献

- 1) Rafii M, Mitinick H, Klug J, Firooznia H. Insufficiency fracture of the femoral head: MR imaging in three patients. *AJR* 1997; 168: 159-163.
- 2) 山本卓明、本村悟朗、西田顕二郎、馬渡太郎、中島康晴、岩本幸英. 動物モデルを用いたステロイド性骨壊死予防法の開発 -脂質代謝異常および過凝固制御の観点から- *Hip Joint* 2009; 35: 791-795.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ヒト免疫寛容樹状細胞の誘導を促進させる生理活性物質の解析と
血管炎治療への応用

分担研究者 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 松本卓也、金磊（愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学）

研究要旨

【目的】免疫寛容樹状細胞（tDCs）は、免疫寛容や血管炎のような自己免疫疾患の制御において重要な役割を果たしている。最近、tDCs の分化誘導や機能に影響を与える生理活性物質や薬剤が注目されており、治療にも応用されている。今回我々は、tDCs への誘導を促進する生理活性物質をスクリーニングし、その物質の誘導メカニズムについて解析した。【方法】核内受容体リガンド、生理活性脂質、キナーゼ阻害剤のライブラリーの中から、樹状細胞上の CD80, CD83, CD86 の発現を抑制する物質および IL-10 の産生を亢進する物質をスクリーニングし、これらの物質による抗原提示能の変化および制御性 T 細胞の誘導能について検討した。【結果】成熟 DCs と比較して CD80、CD83、CD86 の発現が抑制されるものを 24 種類、IL-10 産生が亢進するものを 10 種類単離した。これらのうち、GSK3beta 阻害剤の indirubin-3-monoxime で処理した樹状細胞は、CD80、CD83、CD86 の発現が強く抑制され、T 細胞活性化能を有意に抑制した。また、C キナーゼ阻害剤である GF109203X は、他の物質と比較して高い IL-10 産生能を示し、T 細胞の増殖能を抑制した。また、両者とも貪食能も保たれていた。indirubin-3-monoxime や GF109203X は、効率良く免疫寛容樹状細胞を誘導出来る物質と考えられた。これらの物質や組み合わせで、より有効な臨床応用可能な免疫寛容型樹状細胞の誘導方法を確立し、血管炎への治療に応用する。

A. 研究目的

免疫系には、免疫寛容というシステムが存在し、自己免疫、アレルギー、炎症といった病的な免疫反応を抑制

して免疫恒常性の維持に重要な役割を果たしている。免疫寛容の誘導を司る細胞として、制御性 T 細胞(Tregs) と免疫寛容樹状細胞(tDCs ; 表 1)があ

り、これらの相互作用によって、免疫寛容が維持される。最近、Tregs や tDCs の分化誘導や機能に影響を与える生理活性物質や薬剤が注目されており、関節リウマチなど一部の自己免疫疾患では、ex vivo で tDCs を誘導し、患者体内に投与するなど臨床応用の方向も検討されている。ここで問題となるのは、効率よく tDCs が誘導できるかどうかと、誘導された tDCs が一定期間安定であるかどうかということである。そこで我々は、tDCs への誘導を促進する物質をスクリーニングし、その物質の誘導メカニズムについて解析するとともに、これらを用いて、簡便で効率のよい tDCs の作成を可能にし、最終的に血管炎への治療に応用することを目的にし、研究を進めている。

表 1 樹状細胞の種類と特徴

	未熟樹状細胞	成熟樹状細胞	免疫寛容樹状細胞
表現型			
HLA class I	++	+++	++
HLA class II	+	+++	++
CD80	+	+++	--+
CD83	+	++	--+
CD86	+	+++	--+
サイトカイン			
IL-10	++	--+	+++~++++
IL-12	--+	+++	++~+++
抗原貪食能	++	--+	+++~++++
T細胞活性化能	--+	+++	抑制性T細胞の誘導 アナジー誘導

B. 研究方法

生理活性物質として、生理活性脂質、核内受容体リガンド、キナーゼ阻害剤のライブラリーから、約 190 種類をスクリーニングの対象とした。

健常人末梢血から CD16 陽性細胞（単球）を分離し、IL-4, GM-CSF とともに上記のライブラリーからリガン

ドを添加して 5 日間培養し、未熟 DCs を誘導した。成熟 DCs の場合は、さらに 2 日間 TNF- α を加え誘導した。コントロールとして DMSO を用いた。

スクリーニング法として、1) CD80, CD83 および CD86 の共刺激分子の発現と 2) 上清中の IL-10 の産生を成熟 DCs と比較検討した。

機能解析として、貪食能を FITCdextran を用いて FACS にて解析し、Mixed leukocyto reaction(MLR)にて、誘導 DCs と allo の CD4 陽性 T 細胞と共培養し、トリチームサイミジンにて T 細胞の増殖を検討した。

（倫理面への配慮）

ヒト検体の採取にあたっては、愛媛大学臨床研究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. 研究結果と考察

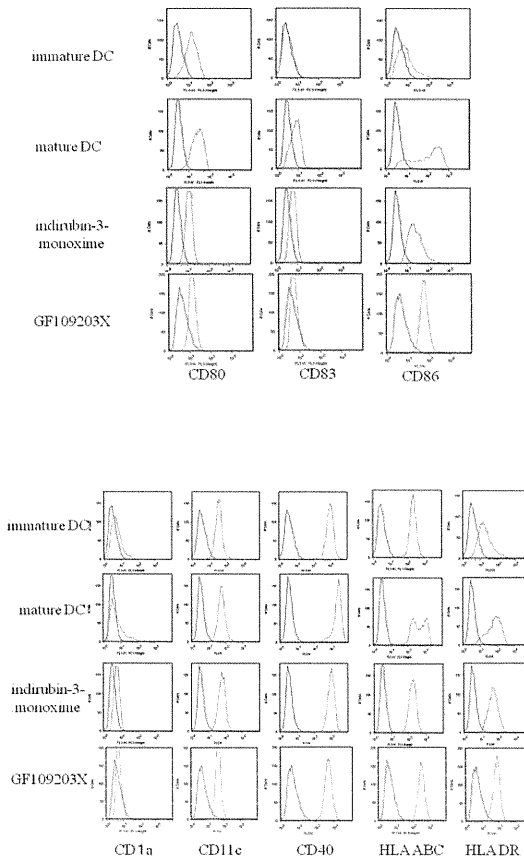
1) 核内受容体リガンド、生理活性脂質、キナーゼ阻害剤のライブラリーの約 190 種類の中から、成熟 DCs と比較して CD80、CD83、CD86 の発現が抑制されるものを 24 種類、IL-10 産生が亢進するものを 10 種類単離した。これらの中で、代表的な物質による DCs の表現型の変化について示す（表 2）。さらに、本研究では、さらにこれらの中で、抑制効果が強いと考えられる GSK3beta 阻害剤である indirubin-3-monoxime と C キナーゼ阻害剤の 1 種である GF109203X で処理した DCs の表面マーカーの比較を示す（図 1）。

表 2 スクリーニングにて単離した物質による樹状細胞の表現型の変化

	CD80	CD83	CD86	HLA ABC	HLA DR	IL-10	T細胞 活性化能
AG879	↓	↓	↓	↓	↓	⇒	⇒
indirubin-3-monoxime	↓	↓	↓	↓	↓~⇒	↑	↓
indirubin	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓
dexamethazone	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓
25-hydroxyvitaminD3	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓
ciglitazone	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓
GF109203X	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓

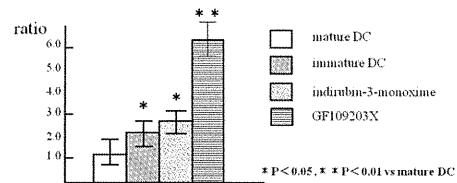
mature DCとの比較 ↑増強 ↓低下

図 1 誘導された樹状細胞の表現マーカーの比較



2) GSK3beta 阻害剤である indirubin-3-monoxime 処理 DCs は、成熟 DCs と比較して、CD80, CD83, CD86, CD40, HLA ABC の発現を有意に低下させた。しかし、CD1a, CD11c, HLA DR の発現は成熟 DCs と比較して有意差がなかった (図 1)。一方、IL-10 の産生については、成熟 DCs と比較して約 2.5 倍の増加があり、未熟 DCs と同程度であった (図 2)。MLR による T 細胞活性化能の検討では、成熟 DCs と比較して、約 40% の抑制がみられた。これは、未熟 DCs と同程度であった (図 3)。貪食能に関しては、未熟 DCs と同程度に保たれていた (図 4)。

図 2 IL-10 産生能の比較



3) C キナーゼ阻害剤である GF109203X で処理した DCs は、成熟 DCs と比較して、CD80, CD83, CD86, CD40 の発現低下がみられた。しかし、CD1a, CD11c, HLA ABC, HLA DR の発現は成熟 DCs と比較して有意差がなかった (図 1)。一方、IL-10 の産生については、成熟 DCs と比較して約 6 倍の増加があり、indirubin-3-monoxime

処理 DCs と比較しても約 2 倍の増加を認め、GF109203X 処理 DCs には、高い IL-10 産生能があることが明らかになった。このため、MLR による T 細胞活性化能の検討では、成熟 DCs と比較して、約 70% の抑制がみられた (図 3)。貪食能に関しては、未熟 DCs と同程度に保たれていた (図 4)。

図 3 MLR による T 細胞活性化能の比較

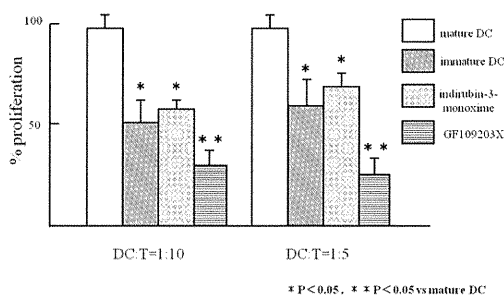
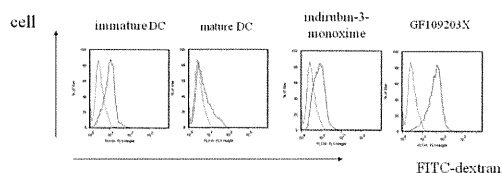


図 4 貪食能の比較



最近、関節リウマチなど一部の自己免疫疾患では、ex vivo で tDCs を誘導し、患者体内に投与する細胞療法が試みられている。しかし、tDCs の誘導の効率性や安定性の問題がある。本研究においては、生理活性物質や薬剤から

tDCs を誘導できる物質を単離した。これらの物質のうち、GSK3beta 阻害剤の indirubin-3-monoxime で処理した樹状細胞は、CD80, CD83, CD86 の発現が強く抑制され、T 細胞活性化能を有意に抑制した。また、C キナーゼ阻害剤である GF109203X は、他の物質と比較して高い IL-10 産生能を示し、T 細胞の増殖能を抑制した。また、両者とも貪食能も保たれていた。indirubin-3-monoxime や GF109203X は、効率良く免疫寛容樹状細胞を誘導出来る物質と考えられた。現在、機序の解析、体内での安定性や可塑性、Tregs の誘導能などを解析中で、これらの物質や組み合わせで、より有効な臨床応用可能な免疫寛容型樹状細胞の誘導方法を確認し、血管炎への治療に応用する。

D. 健康危険情報
特になし。

E. 研究発表
論文発表

1. Hasegawa H, Lei J, Matsumoto T, Onishi S, Suemori K, Yasukawa M. Lysophosphatidylcholine enhances the suppressive function of human naturally occurring regulatory T cells through TGF- β production. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 415: 526-531, 2011.
2. Suemori K, Hasegawa H, Nanba C, Kohno M, Matsumoto T, Kawamoto Y, Murakami S, Sada E, Hashimoto K,

Yasukawa M. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone induced by tacrolimus in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod. Rheumatol.* 21: 97-100, 2011.

学会発表

1. Matsumoto T, Hasegawa H, Lei J, Onishi S, Suemori K, Yasukawa M. Analysis of the bioactive molecules that promote the induction of human tolerogenic dendritic cells. 75th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. Nov 7, 2011, Chicago, USA.
2. Hasegawa H, Lei J, Matsumoto T, Onishi S, Suemori K, Yasukawa M. Lysophosphatidylcholine enhances suppressive function of human naturally occurring regulatory T cells through TGF- β production. 75th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. Nov 8, 2011, Chicago, USA.
3. Hasegawa H, Miyazaki T, Lei J, Matsumoto T, Nose M, Yasukawa M. Antagonist of CXCL16 ameliorates the progression of vasculitis in arteritis-prone Mch5/lpr mice. 19th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages. May 26, 2011, Osaka, Japan.
4. 松本卓也、長谷川 均、金 磊、大西佐知子、末盛浩一郎、安川正貴。ヒト免疫寛容樹状細胞の誘導

を促進させる生理活性物質の探索。第 55 回日本リウマチ学会総会。神戸。2011年7月18日。

5. 長谷川 均、金 磊、松本卓也、大西佐知子、末盛浩一郎、安川正貴。ヒト制御性T細胞の誘導における PPAR アゴニストと TSA または ATRA の併用による相乗効果。第 55 回日本リウマチ学会総会。神戸。2011年7月19日。
6. 松本卓也、長谷川 均、金 磊、大西佐知子、末盛浩一郎、安川正貴。ヒト免疫寛容樹状細胞の誘導を促進させる生理活性物質の解析。第 40 回日本免疫学会総会。幕張。2011年11月29日。

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし

血管炎の発症機序解明と新しい分子標的治療法の開発に関する研究
研究分担者 石津 明洋 北海道大学大学院保健科学研究院 教授

研究要旨

1. 自己血管内皮細胞反応性 NKT 細胞による血管炎発症機序の解明

env-pX ラットは ANCA 非依存性の中小型血管炎を発症する。本ラットでは胸腺における分子異常の結果、自己血管反応性細胞が末梢に出現し、自己免疫性血管炎が発症する。我々は、env-pX ラットのリンパ節細胞を血管内皮細胞（EC）で繰り返し刺激することにより、EC 依存的に増殖充進を示すクローン 1B8 を樹立した。1B8 を野生型ラットに静注することにより血管炎が誘導されたことから、1B8 の血管炎惹起性が確かめられている。1B8 は $\text{TCR}\alpha\beta^+ \text{CD3}^+ \text{CD4}^+ \text{CD8}^- \text{NKG2D}^+$ であり、サイトカインプロファイルは、 $\text{IFN-}\gamma^+ \text{IL-2}^- \text{IL-4}^+ \text{IL-10}^- \text{IL-17}^-$ を示す特異な細胞であった。TCR は $\text{V}\alpha 14 \text{V}\beta 8.6$ で構成されており、NKT 細胞に invariant な $\text{V}\alpha 14$ を有していた。1B8 は EC と共培養することにより、IL-2、IL-17 を産生し、EC には eotaxin の産生を誘導した。1B8 はこれらのサイトカインやケモカインを介して他の炎症細胞を動員し、血管傷害に関与すると考えられる。また、COS7 細胞にラット cDNA ライブラリーをトランスフェクションし、約 100 株のトランスフェクタントライブラリーを作製、1B8 と共培養し、1B8 に IL-2 と IL-17 産生を誘導するトランスフェクタントクローン 4D2 を見出した。4D2 に組み込まれたラット遺伝子は Gene X であった。Gene X にコードされる分子が血管炎の標的となっている可能性がある。

2. プロピルチオウラシル（PTU）による neutrophil extracellular traps（NETs）の形成および分解障害と MPO-ANCA の産生：MPO-ANCA 関連血管炎の発症機序解明

活性化され細胞死に至った好中球は NETs を形成する。MPO-ANCA 関連血管炎の糸球体病変局所に NETs が形成されていることが報告され、NETs が MPO-ANCA 関連血管炎の病因に関与している可能性が注目されている。一方、抗甲状腺薬 PTU を投与された患者では、約 30% に MPO-ANCA が出現し、その一部は血管炎を発症する。我々は、PTU が NETs に何らかの障害を加え、MPO-ANCA の産生を誘導している可能性を検討した。試験管内では、好中球に phorbol myristate acetate（PMA）を添加することにより NETs を誘導できるが、これに PTU を加えると、NETs の形態に異常が生じた。PMA で誘導した NETs は DNase で分解されたが、PMA に PTU を添加して誘導した NETs は DNase により分解されなかった。また、PMA に PTU を添加して誘導した NETs をラットに免疫したところ、MPO-ANCA が産生され、肺出血を呈した。PTU を経口投与し、PMA を腹腔内に注射したラットでは、MPO-ANCA の産生と肺出血ならびに pauci-immune 型の糸球体腎炎が発症した。NETs の形成異常と分解障害が MPO-ANCA の産生ならびに MPO-ANCA 関連血管炎発症の原因となっている可能性が考えられる。

A. 研究目的

モデル動物を用いて血管炎の発症機序を解明し、血管炎の新しい分子標的治療法を開発する。

B. 研究方法

中小型血管に血管炎を発症する env-pX ラットより抽出した自己血管内皮細胞反応性細胞株 PC4 から、自己血管内皮細胞

反応性 T 細胞を単離し、そのフェノタイプと血管炎惹起性を解析した。

ヒト好中球に PMA とともに PTU を添加して、NETs の形成および DNase による分解を観察した。また、PTU を添加して作製した NETs をラットに免疫、または PMA とともに PTU をラットに投与して、MPO-ANCA の産生と血管炎の発症を観察した。

(倫理面への配慮)

動物実験は北海道大学の動物実験指針に基づいて行った。ヒト末梢血の採取については、北海道大学病院の臨床研究に関する倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

中小型血管炎を発症する env-pX ラットのリンパ節細胞を EC で繰り返し刺激することにより、EC 依存的に増殖亢進を示すクローン 1B8 を樹立した。1B8 を野生型ラットに静注することにより血管炎が誘導された。1B8 は TCR $\alpha\beta^+$ CD3 $^+$ CD4 $^+$ CD8 $^-$ NKG2D $^+$ であり、サイトカインプロファイルは、IFN- γ^+ IL-2 $^-$ IL-4 $^+$ IL-10 $^-$ IL-17 $^-$ を示す特異な細胞であった。TCR は V α 14 V β 8.6 で構成されており、NKT 細胞に invariant な V α 14 を有していた。1B8 は EC と共培養することにより、IL-2、IL-17 を産生し、EC には eotaxin の産生を誘導した。また、COS7 細胞にラット cDNA ライブラリーをトランスフェクションし、約 100 株のトランスフェクタントライブラリーを作製、1B8 と共培養し、1B8 に IL-2 と IL-17 産生を誘導するトランスフェクタントクローン 4D2 を見出した。4D2 に組み込まれたラット遺伝子は Gene X であった。

試験管内では、好中球に PMA を添加することにより NETs を誘導できるが、これに PTU を加えると、NETs の形態に異常が生じた。PMA で誘導した NETs は DNase で分解されたが、PMA に PTU を添加して誘導した NETs は DNase により分解されなかった。また、PMA に PTU を添加して誘導した NETs をラットに免疫したところ、MPO-ANCA が産生され、肺出血を呈した。PTU を経口投与し、PMA を腹腔内に注射したラットでは、MPO-ANCA の産生と肺出血ならびに pauci-immune 型の糸球体腎炎が発症した。

D. 考察

env-pX ラットから単離した自己 EC 反応性血管炎惹起性 T 細胞は、NKT 細胞であると考えられた。自己 EC 反応性 NKT

細胞は、直接的または EC との相互作用を介して間接的に他の炎症細胞を動員し、血管傷害に関与すると考えられる。また、自己 EC 反応性 NKT 細胞が認識する Gene X 分子が血管炎の標的となっている可能性がある。

NETs の形成異常と分解障害が MPO-ANCA の産生ならびに MPO-ANCA 関連血管炎発症の原因となっている可能性が考えられる。

E. 結論

自己 EC 反応性 NKT 細胞による血管炎発症モデルを提唱した。血管炎惹起性 NKT 細胞が認識する EC 抗原や、NKT 細胞が産生する血管障害のエフェクター分子が、血管炎の新たな治療標的となる可能性がある。

適切な NETs の処理が MPO-ANCA の産生と MPO-ANCA 関連血管炎の発症予防や治療に寄与する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) JCS Joint Working Group (Ozaki S, Ando M, Isobe M, Kobayashi S, Matsunaga N, Miyata T, Nakabayashi K, Nakajima Y, Nose M, Ohta T, Shigematsu H, Sueishi K, Tanemoto K, Yoshida A, Yoshida M, Yutani C, Arimura Y, Fukaya S, Hamaguchi S, Hashimoto H, Hiromura K, Ishizu A, Iwai T, Kaneko K, Kataoka H, Kawana S, Kida I, Kobayashi Y, Komori K, Masaki H, Matsumoto T, Nagaoka T, Nagasawa K, Nojima Y, Okada M, Okazaki T, Sakamoto I, Shigematsu K, Shiiya N, Takahashi A, Takizawa H, Yamada H, Yoshida S, Fukui T, Horie M, Koike T, Kumagai S, Sasajima T) Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008). *Circ J.* 75(2):474-503, 2011.
- 2) Iwasaki S, Masuda S, Baba T, Tomaru U, Katsumata K, Kasahara M, Ishizu A. Plasma-dependent, antibody- and Fc γ

- receptor-mediated translocation of CD8 molecules from T cells to monocytes. *Cytometry A* 79(1): 46-56, 2011.
- 3) Furuya M, Nagahama K, Ishizu A, Otsuka N, Nagashima Y, Aoki I. Complexity of tumor vasculature and molecular targeting therapies. *Front Biosci (Elite Ed)*. 3:549-61, 2011.
 - 4) Shinohara N, Takahashi M, Kamishima T, Ikushima H, Otsuka N, Ishizu A, Sazawa A, Kanayama H, Nonomura K. The incidence and the mechanism of snitinib-induced thyroid atrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 104(2):241-247, 2011.
 - 5) Watari H, Michimata R, Yasuda M, Ishizu A, Tomaru U, Xiong Y, Hassan MK, Sakuragi N. High prevalence of multiple human papillomavirus infection in Japanese patients with invasive uterine cervical cancer. *Pathobiology* 78(4):220-226, 2011.
 - 6) Yamada Y, Tomaru U, Ishizu A, Kiuchi T, Marukawa K, Matsuno Y, Kasahara M. Expression of proteasome subunit $\beta 5t$ in thymic epithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 35(9):1296-1304, 2011.
 - 7) Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa MS, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W for the JMAAV Study Group. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol* (in press).
 - 8) Tomaru U, Takahashi S, Ishizu A, Miyatake Y, Gohda A, Suzuki S, Ono A, Ohara J, Baba T, Murata S, Tanaka K, Kasahara M. Decreased proteasomal activity causes age-related phenotypes and promotes the development of metabolic abnormalities. *Am J Pathol* (in press)
2. 学会発表
 - 1) 脇 雅, 桜沢貴代, 飯沼千景, 山口まどか, 外丸詩野, 石津明洋. 自己血管内皮細胞反応性 T 細胞による血管炎発症モデル. 第 100 回日本病理学会総会, 東京, 2011.
 - 2) 中沢大悟, 長谷川梨沙, 一條加奈, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋. プロピルチルウラシル (PTU) 投与による MPO-ANCA 関連血管炎のモデル開発と病態解析. 第 100 回日本病理学会総会, 東京, 2011.
 - 3) 益田紗季子, 岩崎沙理, 佐藤樹里, 外丸詩野, 笠原正典, 石津明洋. Fc γ 受容体を介した trogocytosis の意義と制御機構の解析. 第 100 回日本病理学会総会, 東京, 2011.
 - 4) 山田洋介, 外丸詩野, 木内隆之, 高橋里実, 石津明洋, 松野吉宏, 笠原正典. プロテアソーム機能の低下と喫煙負荷がもたらす老化関連呼吸器系疾患の病態解明. 第 100 回日本病理学会総会, 東京, 2011.
 - 5) 高橋里実, 外丸詩野, 合田 文, 小野綾子, 小原次郎, 宮武由甲子, 村田茂穂, 田中啓二, 石津明洋, 笠原正典. プロテアソームの機能異常による病理作用: 脂質代謝や脂肪肝との関連性について. 第 100 回日本病理学会総会, 東京, 2011.
 - 6) 松井由希, 深谷進司, 外丸詩野, 渥美達也, 笠原正典, 石津明洋. TNF α 変換酵素の過剰発現による炎症・線維化

病態への影響. 第 100 回日本病理学会
総会, 東京, 2011.

理研究会, 神戸, 2011.

7) 木内隆之, 高田明生, 池田 仁, 外丸
詩野, 石津明洋. von Recklinghausen
病による動脈破裂の病理組織学的検
討 (第二報). 第 100 回日本病理学会
総会, 東京, 2011.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

8) 小原次郎, 外丸詩野, 鈴木小百合, 高
橋里実, 宮武由甲子, 村田茂穂, 田中
啓二, 石津明洋, 笠原正典. 胸腺プロ
テアソームの異所性発現による T 細
胞分化の異常. 第 100 回日本病理学会
総会, 東京, 2011.

9) 外丸詩野, 山田洋介, 木内隆之, 丸川
活司, 松野吉宏, 黒田 徹, 石津明洋,
笠原正典. プロテアソームサブユニッ
ト $\beta 5t$ の胸腺腫における発現. 第 57
回日本病理学会秋期特別総会, 東京,
2011.

10) 石津明洋, 外丸詩野, 吉木 敬. 自己
血管内皮細胞反応性 T 細胞による血
管炎発症モデル. 第 55 回日本リウマ
チ学会総会・学術集会, 神戸, 2011.

11) 古崎 章, 安田 泉, 天崎吉晴, 石津
明洋. 関節リウマチ経過中に強皮症と
血栓性微小血管症 (TMA) を併発し急
激な経過を呈した 1 例. 第 55 回日本
リウマチ学会総会・学術集会, 神戸,
2011.

12) 山口まどか, 一條加奈, 飯沼千景, 脇
雅, 川上 愛, 佐々木直美, 外丸詩野,
笠原正典, 石津明洋. 自己血管内皮細
胞反応性血管炎惹起性 T 細胞の認識
分子の同定. 第 40 回日本免疫学会総
会・学術集会, 千葉, 2011.

13) 山田洋介, 大塚紀幸, 大平 洋, 辻野
一三, 深谷進司, 外丸詩野, 石津明洋.
Pulmonary veno-occlusive disease
(PVOD) の一剖検例. 第 16 回血管病

動脈瘤をモデルにした血管炎発症と進展における組織内微小環境因子代謝解析

研究分担者 岡田 保典

慶應義塾大学医学部病理学教室 教授

研究要旨

血管炎を代表とした血管病においては、血管壁の脆弱化によりしばしば動脈瘤が形成される。血管新生促進のみならずマクロファージ浸潤など免疫応答・炎症においても重要な役割を果たす vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) と組織内微小環境因子代謝酵素である a disintegrin and metalloproteinase (ADAM) ファミリー分子 ADAM17 の大動脈瘤形成における役割を解析するために、ヒト大動脈瘤検体および CaCl₂ 塗布によるマウス腹部大動脈瘤モデルの動脈瘤血管壁における VEGF-A と ADAM17 の作用を検討した。ヒト腹部大動脈瘤においては、マクロファージ浸潤、血管新生、エラスチン構造の破壊などの所見がみられ、VEGF-A と ADAM17 が高発現していた。CaCl₂ 塗布による腹部大動脈瘤モデルマウスにおいて可溶性 VEGF-A 受容体 (sFlt-1) 投与で VEGF-A シグナルを抑制すると、血管壁におけるマクロファージ浸潤、血管新生、細胞外マトリックス構造破壊が阻害され、大動脈瘤発症が抑制された。また、ADAM17 conditional knockout マウスに腹部大動脈瘤モデルを作製して野生型マウスと比較・検討したところ、マクロファージ浸潤、血管新生、酸化ストレス、細胞外マトリックス構造破壊が抑えられ、大動脈瘤の発症が抑制された。これらの結果から、VEGF-A および ADAM17 は腹部大動脈瘤の発症において重要な役割を果たし、動脈瘤の治療標的分子となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

動脈瘤は、血管炎、粥状動脈硬化、大動脈解離など様々な血管病において惹起され、血栓塞栓症や動脈破裂など重篤な合併症を来す。近年の研究により、動脈瘤の病態に血管壁における慢性炎症・免疫応答が深く関わっていることが示されている (Shimizu K, et al.: Arterioscler Thromb Vasc Biol 26:987-94, 2006)。本研究では、ヒト大動脈瘤血管組織における炎症細胞、血管新生、vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)、a disintegrin and metalloproteinase (ADAM) ファミリー分子 ADAM17 の発現などを検討するとともに、マウス大動脈への CaCl₂ 塗布による腹部大動脈瘤モデルの作製により、VEGF-A と ADAM17 の腹部大動脈瘤形成における役割について検討した。

B. 研究方法

慶應義塾大学病院において大動脈置換

術時に採取されたヒト大動脈瘤血管検体と当院にて剖検時に採取されたヒト正常大動脈血管について Elastica van Gieson (EVG) 染色をによるエラスチン構造の比較、免疫組織染色によるマクロファージ (CD68) 浸潤、血管新生 (CD31)、VEGF-A、ADAM17 の発現評価を行った。また、VEGF-A、ADAM17 については蛍光二重染色を行い各々の発現細胞を同定した。VEGF-A と ADAM17 のタンパク質レベルでの発現についてはウエスタンブロットを行い、比較・検討した。ヒト大動脈検体採取については慶應義塾大学病院に設置された倫理委員会において認証を受け、全ての症例から同意書を取得している。

CaCl₂ 塗布によるマウス腹部大動脈瘤モデルは、慢性炎症細胞浸潤や細胞外マトリックス構造の破壊などのヒト大動脈瘤における病理学的特徴を反映するモデルとして確立されており、これまでに数

多くの研究報告がある (Longo et al.: J Clin Invest 110:625-32, 2002; Yoshimura et al.: Nat Med 11:1330-8, 2005 など)。そこで、本法を用いてマウス腹部大動脈瘤を作製し、VEGF-A と ADAM17 の腹部大動脈瘤発生・病態における役割を検討した。マウス大動脈への CaCl₂ 塗布後に可溶性 VEGF-A 受容体 (sFlt-1) 投与で VEGF-A のシグナルを抑制し、大動脈瘤発生における VEGF-A の役割について検証するとともに、ADAM17 conditional knockout マウスで CaCl₂ 塗布腹部大動脈瘤の作製により大動脈瘤における ADAM17 の役割を検討した。

C. 研究結果と考察

(1) 大動脈瘤形成における血管組織での炎症と VEGF-A の解析

ヒト大動脈瘤検体においては、CD68 陽性マクロファージ浸潤、血管新生、弾性線維破壊の程度はいずれも正常大動脈と比較して亢進していた。また、VEGF-A の発現亢進がヒト大動脈瘤血管壁の免疫組織染色とウエスタンブロットにて確認された。蛍光二重染色法では VEGF-A は主に血管壁に浸潤したマクロファージに由来していることが明らかとなった。

CaCl₂ 塗布マウス腹部大動脈瘤血管壁では正常マウス大動脈血管壁と比較し、マクロファージ浸潤と血管外膜での有意な血管新生の亢進およびエラスチンの波状構造破壊があり、ヒト大動脈瘤に特徴的な所見を示すことが確認された。また、本マウス大動脈瘤モデルの血管壁では、VEGF-A と VEGF 転写促進因子である HIF-1 α と HIF-3 α の mRNA 発現の亢進が明らかとなった。さらに、ヒト大動脈瘤と同様にマウス大動脈瘤モデル血管壁の VEGF-A 発現は主にマクロファージに由来することが確認された。本モデルマウスに可溶性 VEGF-A 受容体 (sFlt-1) を投与すると、血管壁における血管新生、マクロファージ浸潤、炎症性サイトカイン (MCP-1、TNF- α および ICAM-1) の発現およびエラスチン分解能を有する MMP-9 と MMP-2 の酵素活性が抑制され、細胞外

マトリックス構造が保持されることで大動脈瘤発生抑制を来すことが示された。これらの所見から、大動脈瘤の発生と進展に慢性炎症と血管新生を介した VEGF-A の作用の関与が示唆された。

(2) ADAM17 による血管壁の炎症制御機構解析

ADAM17 の最も重要な機能の一つは膜タンパク質のシェディング作用であり、膜型 TNF- α を可溶性 TNF- α にし、そのサイトカイン作用を活性化する。ヒト腹部大動脈瘤組織では ADAM17 および可溶性 TNF- α 発現が正常血管に比較して有意に亢進していることがウエスタンブロットにより確認された。また、ADAM17 は主に大動脈瘤血管壁のマクロファージと血管平滑筋細胞で発現していた。

ADAM17 conditional knockout マウスに CaCl₂ 塗布腹部大動脈瘤モデルを作製すると、血管壁へのマクロファージ浸潤、炎症性サイトカイン (MCP-1、TNF- α 、ICAM-1) 発現、血管新生、酸化ストレスマーカー (p47、GPX-1、GPX-3) 発現、MMP-9 と MMP-2 の酵素活性が野生型マウスと比較して有意に抑制され、大動脈瘤の発生も阻害された。本研究により、ADAM17 を標的とした治療は血管壁における慢性炎症、血管新生、酸化ストレス抑制を通して細胞外マトリックス構造を維持することで、大動脈瘤発生予防に働く可能性があるかと推定された。

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

1. Kaneko H, Anzai T, Horiuchi K, Kohno T, Nagai T, Anzai A, Takahashi T, Sasaki A, Shimoda M, Maekawa Y, Yoshimura K, Aoki H, Shimizu H, Yoshikawa T, Okada Y, Yozu R and Fukuda K.: Tumor necrosis factor- α converting enzyme is a key mediator of abdominal aortic aneurysm development. *Atherosclerosis* 218:470-478, 2011.
2. Kaneko H, Anzai T, Morisawa M, Kohno T, Nagai T, Anzai A, Takahashi T, Shimoda M, Sasaki A, Maekawa Y,

Yoshimura K, Aoki H, Tsubota K, Yoshikawa T, Okada Y, Ogawa S and Fukuda K.: Resveratrol prevents development of abdominal aortic aneurysm through attenuation of inflammation, oxidative stress, and neovascularization. *Atherosclerosis* 217:350-357, 2011.

3. Kaneko H, Anzai T, Takahashi T, Kohno T, Shimoda M, Sasaki A, Shimizu H, Nagai T, Maekawa Y, Yoshimura K, Aoki H, Yoshikawa T, Okada Y, Yozu R, Ogawa S and Fukuda K.: Role of vascular endothelial growth factor-A in development of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Res.* 91:358-367, 2011.
4. Okubo M., Kimura T., Fujita Y., Mochizuki S., Niki Y., Enomoto H., Suda Y., Toyama Y. and Okada Y.: Semaphorin 3A is expressed in human osteoarthritic cartilage and antagonizes vascular endothelial growth factor₁₆₅-promoted chondrocyte migration: an implication for chondrocyte cloning.: *Arthritis Rheum* 63:3000-3009, 2011.
5. Mochizuki S. and Okada Y.: ADAM28.: In: *Handbook of Proteolytic Enzymes.* Ed by Rawlings N.D. and Salvesen G. Elsevier Ltd, Oxford, UK. 2012, in press.

F. 学会発表

< 国内学会 >

1. Kaneko H, Anzai T, Horiuchi K, Kohno T, Shimoda M, Maekawa Y, Shimizu H, Yoshikawa T, Yozu R, Okada Y, Ogawa S and Fukuda K.: Temporal systemic deletion of tumor necrosis factor- α converting enzyme inhibits development of abdominal aortic aneurysm. *The 75th Annual Scientific Meeting of the Japan Circulation Society. March 2011. Yokohama, Kanagawa, Japan.*
2. Kaneko H, Anzai T, Morisawa M, Kohno T, Shimoda M, Maekawa Y, Okada Y, Yoshikawa T, Ogawa S and Fukuda K.: Resveratrol inhibits development of abdominal aortic aneurysm through attenuation of inflammation, oxidative stress, and neovascularization. *The 75th Annual Scientific Meeting of the Japan Circulation Society. March 2011. Yokohama, Kanagawa, Japan.*

G. 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

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究平成23年度報告書

皮膚血管炎症例の病理組織と臨床所見のレポジトリ作成(平成23年度研究報告)

研究分担者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学分野
研究協力者 白藤宜紀 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学分野
片山治子 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学分野

研究要旨 皮膚血管炎症例のデジタル化したデータベースを完成し、血管炎症候群・血管病変の研究および診療の有用な資料となることを目的として、そのプロトタイプを作成した。

研究分担者
岩月啓氏・岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学分野・教授
研究協力者
白藤宜紀 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学分野・助教
片山治子 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学分野

A. 研究目的

皮膚血管炎症例の臨床所見，検査所見ならびに病理所見のデジタル化・データベース化を行い，将来の血管炎研究の重要なリソースとする

B. 研究方法

平成20-22年度の活動において作成した，「難治性血管炎診断の手引き」（金原出版、2011年）に収められた症例および当科における皮膚血管炎の代表的症例を用いて，データベースのプロトタイプ作成を試みた。汎用性が高く，将来的にも継続利用が行いやすいマイクロソフト・エクセル2007を用いた一覧表を作成し，容易に検索やソーティングを行うことが出来るようにした。

（倫理面のへ配慮）

データベースの収載症例は完全に連結不可能な匿名化を行う。

C. 研究結果

1. データベース

診断名，年齢，性別，皮膚所見，皮膚病理所見，罹患血管レベル，蛍光抗

体法，血液検査所見，PR3-，MPO-ANCAなどをパラメーターとした，一覧性および検索性を有するテーブルを作成した。

さらに，ハイパーリンクを用いて，臨床写真や組織所見を容易に閲覧することは勿論，バーチャルスライドシステムによって，データベースを有するPC上で，皮膚病理組織の全体像および任意部位の強拡大像などを，自在に観察することも可能とした。

D. 考察

本研究班の最終年度（平成25年度）を目標に血管炎・血管障害のデジタル化データベースを完成させ，レポジトリとすべく作業を進めている。本データベースが，血管炎症候群・血管病変の研究および診療の有用な資料として活用されるように，さらに洗練させていきたい。

E. 結論

皮膚血管炎デジタル化データベースのコンセプトとそのプロトタイプを報告した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表（平成23年度）

1. Fujii K, Suzuki N, Ikeda K, Hamada T, Yamamoto T, Kondo T, Iwatsuki K. Proteomic

study identified HSP 70 kDa protein 1A as a possible therapeutic target, in combination with histone deacetylase inhibitors, for lymphoid neoplasms. *J Proteomics* 2011 (Epub ahead of print)

2. Hirai Y, Yamamoto T, Kimura H, Ito Y, Tsuji K, Miyake T, Morizane S, Suzuki D, Fujii K, Iwatsuki K. Hydroa vacciniforme is associated with increased numbers of Epstein-Barr virus-infected CD4+ T-cells. *J Invest Dermatol*, in press.

3. Fujii K, Aochi S, Takeshima C, Ohtsuka M, Hamada T, Asagoe K, Aoyama Y, Morizane S, Iwatsuki K. Eccrine poromatosis associated with polychemotherapy, *Acta Dermatovenereol*, in press.

4. Yamasaki O, Morizane S, Aochi S, Ogawa K, Oono T, Iwatsuki K. Granulysin-producing cytotoxic T cells in the mucocutaneous lesions of Behcet disease: a distinct inflammatory response from erythema nodosum. *Clin Exp Dermatol* 2011 (Epub ahead of print)

5. Ikeda K, Hamada T, Otsuka M, Iwatsuki K. Beneficial effects of neutrophil-targeted therapy for pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. *Eur J Dermatol* 2011 (Epub ahead of print)

6. Tanaka C, Hasegawa M, Fujimoto M, Iwatsuki K, Yamamoto T, Yamada K, Kawa K, Saikawa Y, Toga A, Mase S, Wada T, Takehara K, Yachie A. Phenotypic analysis in a case of hydroa vacciniforme-like eruptions associated with chronic active Epstein-Barr virus disease of gdT cells. *Br J Dermatol* 2011; (Epub ahead of print)

7. Nakayama Y, Asagoe K, Yamauchi A, Yamamoto T, Shirafuji Y, Morizane S, Nakanishi G, Iwatsuki K. Dendritic cell subsets and immunological milieu in inflammatory human papilloma virus-related skin lesions. *J Dermatol Sci* 2011; 63: 173-183

8. Olsen E, Whittaker S, Kim Y, --- Iwatsuki K(18 番目), Sugaya M, et al (35 名) . Clinical Endpoints and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: a Consensus Statement of the International

Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2598-2607.

9. Aochi S, Tsuji K, Sakaguchi M, Huh N, Tsuda T, Yamanishi K, Komine M, Iwatsuki K. Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A8/A9 proteins in psoriatic arthritis are due to activated monocytes/ macrophages. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 64: 879-887.

10. Yamamoto T, Ikeda K, Sasaoka S, Yamasaki O, Fujimoto W, Aoyama Y, Iwatsuki K. Human leukocyte antigen genotypes and antibody profiles associated with familial pemphigus in Japanese. *J Dermatol*,2011; 38: 711-712

11. Fujita A, Hamada T, Iwatsuki K. A retrospective analysis of 133 patients with cutaneous lymphomas from a single Japanese medical center between 1995 and 2008. *J Dermatol*, 2011; 38: 524-530.

12. Nakai H, Sugata K, Usui C, Asano Y, Yamakita T, Matsunaga K, Mizokuchi Y, Katano H, Iwatsuki K, Yoshikawa T. A case of erythema multiforme associated with primary Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:23-5

13. Iwatsuki K. Histiocytoses. In: *Skin Cancer-A World-wide Perspective*. ed. Dummer R, Pittelkow M, Iwatsuki K, et al. Springer,Heidelberg,2011,pp355-357.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし。

【中小型血管炎分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担平成23年度研究報告書

「抗好中球細胞質抗体（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（RemIT-JAV）」中間解析報告

研究分担者

佐田 憲映 岡山大学医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学講師
針谷 正祥 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座教授
藤井 隆夫 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学准教授

研究協力者

山村 昌弘 岡山済生会総合病院リウマチ膠原病センター長

研究要旨

前向き観察コホート研究「抗好中球細胞質抗体（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（RemIT-JAV）」を2009年4月に開始し、2010年12月までに159例が登録され現在観察継続中である。今回は中間報告として、疾患分類別の臓器障害、2011年3月までに治療情報が得られた132例をBSR/BHPRのガイドラインに沿った重症度別に層別化し、寛解導入における免疫抑制薬併用の有無での寛解導入率と生存率について比較検討した。CSS群では皮膚・神経病変を、GPA群では上気道、呼吸器病変を、MPA群では腎病変を高頻度に認めた。我が国のANCA関連血管炎患者はCY併用の有無に関わらずステロイド治療により高い寛解導入効果が得られていたが、より長期の観察でCYの有用性を検討する必要がある。本研究が完了し、わが国のANCA関連血管炎の治療実態とその有効性と安全性が明らかにされれば、ANCA関連血管炎治療プロトコールの修正における重要なエビデンスになるものと期待される。

A. 研究目的

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎は小血管の壊死性血管炎と高いANCA陽性率を共通の特徴とする全身性血管炎疾患群で、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）（GPA）、アレルギー性肉芽腫性血管炎/Churg-Strauss症候群（AGA/CSS）が含まれる。現在、欧米ではANCA関連血管炎に対して副腎皮質ホルモン薬と免疫抑制薬の併用を基本とする強力な免疫抑制療法が推奨

されている。しかしながら、その根拠となる欧米の臨床試験成績はGPAを主体としたものであり、MPAの多いわが国の患者への適用については慎重な考え方もある。

わが国のANCA関連血管炎の疫学および治療実態の解析を目的として、厚生労働省難治性調査研究班において、前向き観察コホート研究「抗好中球細胞質抗体（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」RemIT-JAV研究が2009年4月から開始され、

2010年12月に症例登録が終了している。

B. 研究方法

研究参加施設において新たに診断された ANCA 関連血管炎に対して副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬による免疫抑制療法を実施する患者を登録し、治療開始後 24 カ月まで観察を行っている。主たる要因を寛解導入療法として、患者の寛解導入治療を前向きに調査し、その治療効果を解析する。主要評価項目は寛解到達率および寛解到達期間で、副次的評価項目は生存・死亡、治療反応、再燃、重篤感染症発現、肺限局型血管炎の病態、厚生労働省認定診断基準の診断一致率である。ANCA 関連血管炎の疾患分類は、欧州血管炎研究グループ (EUVAS) 主要メンバーの Watts らにより近年提唱された疫学的分類法を用いた。

今回は中間報告として、疾患分類別の臓器障害および 2011 年 3 月までに治療情報が得られた 132 例を BSR/BHPR のガイドラインに沿った重症度別に層別化し、寛解導入における免疫抑制薬併用の有無での寛解導入率と生存率について比較検討した。

C. 研究結果

2010 年 12 月までに 159 例が登録され現在観察継続中である。現在 3 ヶ月調査票までは 100%、6 ヶ月調査票で 90% のデータ固定が完了しており、以後の調査票も随時固定を進めている。また 20 例が 24 ヶ月までの観察期間を終了しており、今後、随時 Co-RemIT-JAV 研究へ移行する予定である。

CSS 群では、皮膚病変および神経病変を高頻度に認めた。また、GPA 群では上気道病変、呼吸器病変を、MPA 群では腎病変を他群と比較して高頻度に認めた (表 1)。

重症度別のシクロホスファミド (CY) 併用割合は限局型+早期全身型 (33 例) で

33.3%、全身型+重症型 (99 例) で 35.3% であった。限局型+早期全身型での 6 か月時点での寛解割合は CY 併用群で 90%、非併用群で 95% であり、統計学的な有意差は認めなかった。全身型+重症型においても 6 か月時点での寛解割合は CY 併用群で 86%、非併用群で 91% と有意な差異を認めなかった (図 1)。限局型+早期全身型では 6 カ月以内の死亡はなく、全身型+重症型では、CY 併用群で 2 例、CY 非併用群で 5 例の死亡があった。

D. 考察と今後の課題

我が国の ANCA 関連血管炎患者は CY 併用の有無に関わらずステロイド治療により高い寛解導入効果が得られていたが、より長期の観察で CY の有用性を検討する必要がある。今後、臓器障害、再燃、生命予後についても検討を加える。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Hirofumi Makino, Ken-ei Sada, Yoshihiro Arimura, Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Observational Cohort Study of Remission Induction Therapy in Japanese Patients with ANCA-associated Vasculitides (RemIT-JAV); Preliminary report. 15th International Vasculitis & ANCA Workshop. Chapel Hill, NC,

USA. May 15-18, 2011

- 2) ANCA 関連血管炎観察研究 (RemIT-JAV)(中間報告)―厚生省認定基準の有用性―. 佐田憲映, 槇野博史, 有村義宏, 第55回日本リウマチ学会総

会・学術集会, 神戸ポートピアホテル (神戸市), 2011年7月17日―20日

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

表 1 疾患別臓器障害の割合 (BVAS>0)

	EPGA(N=17)	GPA(N=34)	MPA(N=94)	P
Systemic symptoms	13/17(76.5%)	24/34(70.6%)	71/94(75.5%)	0.8348
Cutaneous symptoms	13/17(76.5%)	3/34(8.8%)	18/94(19.1%)	<0.0001
Mucous membrane and eyes	2/17(11.8%)	8/34(23.5%)	9/94(9.6%)	0.1164
Ear, nose and throat	6/17(35.3%)	28/34(82.4%)	8/94(8.5%)	<0.0001
Chest	5/17(29.4%)	23/34(67.6%)	35/94(37.2%)	0.0042
Cardiovascular	2/17(11.8%)	4/34(11.8%)	6/94(6.4%)	0.5322
Abdominal	0/17(0%)	1/34(2.9%)	0/94(0%)	0.1933
Renal	4/17(23.5%)	22/34(64.7%)	76/94(80.9%)	<0.0001
Nervous system	16/17(94.1%)	15/34(44.1%)	37/94(39.4%)	0.00016

図1 重症度別寛解率

