

201231020A

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24年度 総括・分担研究報告書

平成25年(2013年)3月

研究代表者

榎野博史

# 目 次

I. 平成23年度構成員名簿 .....	5
II. 総括研究報告書 .....	9
難治性血管炎に関する調査研究 .....	11
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授 榎野 博史	
III. 分担研究報告書 .....	31
【基礎・病理分科会】 .....	33
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 .....	35
筑波大学大医学医療系 教授 土屋尚之	
血管炎患者末梢血のmRNA網羅的発現解析 .....	43
慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授 竹内 勤	
Cキナーゼ阻害剤を用いた安定性のあるヒト免疫寛容樹状細胞の作製と ANCA抗原特異的制御性T細胞の誘導 .....	45
愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学 准教授 長谷川均	
愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学 松本卓也	
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 .....	50
北海道大学大学院保健科学研究院教授 石津明洋	
急性大動脈解離（AAD）モデル開発によるAAD発症と進展機構解析 .....	54
慶應義塾大学医学部病理学教室 教授 岡田保典	
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24年度研究報告） .....	57
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 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 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	
【大型血管炎分科会】 .....	61

臨床調査個人表による高安動脈炎の調査研究と前向き症例登録の開始 .....	63
川崎医科大学心臓血管外科	種本和雄
山口大学医学部地域医療推進学講座	中村浩士
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学	内田治仁
難治性血管炎に関する調査研究班	
—ウイルス性心筋炎に対するグルココルチコイドの心筋保護効果の検討— .....	66
山口大学医学部地域医療推進学講座 准教授	中村浩士
高安動脈炎における新しいヒト白血球抗原(Human Leukocyte Antigen :HLA)	
リスクアレルに関する研究 .....	68
東京医科歯科大学大学院循環制御内科学 教授	磯部光章
難治性血管炎に関する研究 .....	70
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	古森公浩
難治性高安動脈炎に対するtocilizumab治療の効果判定に有用な	
サロゲートマーカーの探索 .....	75
大阪大学大学院医学系研究科・循環器内科学・教授	小室一成
<b>【中小型血管炎分科会】</b> .....	79
アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg Strauss症候群) の	
新たな分類基準の作成に関する研究 .....	81
埼玉医科大学総合医療センター リウマチ膠原病内科 教授	天野宏一
ANCA関連血管炎の臨床調査個人票の改訂計画 .....	83
順天堂大学医学部 膠原病内科 教授	高崎芳成
聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 教授	山田秀裕
京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科 准教授	藤井隆夫
順天堂大学医学部 膠原病内科 助手	李 鍾碩
抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の	
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 .....	90
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	針谷正祥
東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授	本間 栄
香川大学 医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科 講師	土橋浩章
岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 講師	佐田憲映
筑波大学 医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授	山縣邦弘
筑波大学 医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師	臼井丈一

「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）」有効性と安全性に関する解析報告……………	94
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	佐田憲映
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	針谷正祥
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	藤井隆夫
岡山済生会総合病院リウマチ膠原病センター長	山村昌弘
ANCA関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究……………	101
金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 教授	和田隆志
新潟県立リウマチセンターリウマチ科 診療部長	伊藤 聡
金沢大学附属病院 腎臓内科	遠山直志
<b>【国際研究協力分科会】</b> ……………	<b>103</b>
ANCA関連血管炎の国際共同臨床試験:PEXIVASの進捗状況……………	105
宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 教授	藤元昭一
京都大学医学部探索医療センター 助教	猪原登志子
欧州リウマチ学会/アメリカリウマチ学会による新しい血管炎の分類・診断基準の作成 （Diagnostic and Classification Criteria for Systemic Vasculitis:DC-VAS）に関する研究 （国際研究協力分科会）……………	108
順天堂越谷病院内科 教授	小林茂人
東京都健康長寿医療センター腎臓内科 部長	濱野慶朋
東京大学医学部腎臓内分泌内科 助教	平橋淳一
宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 教授	藤元昭一
血管炎研究の最新動向……………	116
東京大学医学部附属病院 助教	平橋淳一
顕微鏡的多発血管炎の症状・予後の比較検討（日欧共同研究） 及びオーソロジーを利用したヒト血管炎関連遺伝子の同定について……………	120
東京都健康長寿医療センター腎臓内科 部長	濱野慶朋
IV. 刊行物一覧……………	125
V. プログラム・抄録……………	159
平成24年度第1回班会議……………	161
平成24年度第2回班会議……………	175

# I. 平成 24 年度構成員名簿

難治性血管炎に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	榎野 博史	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学	教 授
研究分担者	岡田 保典	慶應義塾大学医学部病理学	教 授
	種本 和雄	川崎医科大学心臓血管外科	教 授
	有村 義宏	杏林大学医学部第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科)	教 授
	藤元 昭一	宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座	教 授
	石津 明洋	北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学	教 授
	土屋 尚之	筑波大学医学医療系分子遺伝疫学	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
	岩月 啓氏	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学	教 授
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	教 授
	磯部 光章	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科循環制御内科学	教 授
	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	教 授
	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
	中村 浩士	山口大学医学部地域医療推進学講座	准 教 授
	和田 隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授
	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	教 授
	藤井 隆夫	京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座	准 教 授
	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	教 授
	佐田 憲映	岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科	講 師
	高崎 芳成	順天堂大学医学部膠原病内科学講座	教 授
	本間 栄	東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野	教 授
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科	診 療 部 長	
山田 秀裕	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科学	教 授	
土橋 浩章	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科	講 師	
小林 茂人	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学	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	
濱野 慶朋	東京都健康長寿医療センター 腎臓内科	腎臓内科部長	
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講座	助 教
	菅野 祐幸	信州大学医学部病理組織学講座	教 授
	池田 栄二	山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系専攻病理形態学分野	教 授
	小川 誠司	東京大学医学部附属病院	准 教 授
	井上 芳徳	東京医科歯科医科大学大学院医歯学総合研究科血管・応用外科学	講 師
	内田 治仁	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学	助 教
	岩井 武尚	慶友会 つくば血管センター・NPO 法人バージャー病研究所	所 長
	森下 竜一	大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学	教 授
	鈴木 淳一	東京大学先端臨床医学開発講座	准 教 授
	中岡 良和	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学	助 教

宮田 哲郎	東京大学医学部附属病院血管外科	教 授
湊谷 謙司	国立循環器病研究センター心臓血管外科	部 長
佐伯 行彦	独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター 臨床研究部	臨床研究部長
吉藤 元	京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学	助 教
渡部 芳子	川崎医科大学生理学1	特任講師
渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学	講 師
臼井 丈一	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学	講 師
小川 法良	浜松医科大学第三内科	講 師
川上 純	長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科医療科学専攻・展開医療科学	教 授
黒崎 敦子	公益財団法人結核予防会 複十字病院 放射線科	部 長
駒形 嘉紀	杏林大学・第一内科	准 教 授
坂野 章吾	愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科	教 授
中野 正明	新潟大学医学部 保健学科 臨床生体情報学	教 授
中屋 来哉	岩手県立中央病院腎臓内科	医 長
林 太智	筑波大学 医学医療系 内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	准 教 授
速水 芳仁	名古屋市立大学病院腫瘍・免疫内科学	准 教 授
武曾 恵理	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科	部 長
村川 洋子	島根大学医学部内科学講座内科学第三内科	准 教 授
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科	診 療 部 長
吉田 雅治	東京医科大学八王子医療センター	教 授
小松田 敦	秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科	准 教 授
栗原 泰之	聖マリアンナ医科大学放射線医学	准 教 授
北川 清樹	金沢大学附属病院血液浄化療法部	助 教
遠山 直志	金沢大学附属病院集中治療部	特任助教
川端 雅彦	富山県立中央病院 腎・高血圧内科	部 長
竹田 慎一	黒部市民病院	副 病 院 長
杉原 毅彦	東京都健康長寿医療センター・膠原病・リウマチ内科	副 部 長
川口 鎮司	東京女子医科大学リウマチ膠原病内科	准 教 授
本間 則行	新潟県立新発田病院内科	診 療 部 長
杉山 晃一	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学	医 員
高橋 啓	東邦大学医療センター大橋病院病理部	教 授
湯村 和子	国際医療福祉大学病院 予防医学センター・腎臓内科	教 授
猪原登志子	京都大学医学部附属病院 探索医療センター 探索医療臨床部	特定助教
原渕 保明	旭川医科大学・耳鼻咽喉科	教 授
中島 裕史	千葉大学大学院医学研究院免疫発生学・炎症制御学	教 授
内田 俊也	帝京大学医学部内科	教 授
伊藤 千春	自治医科大学腎臓内科	講 師
岩本 逸夫	国保旭中央病院アレルギー・リウマチセンター	センター長

## Ⅱ. 総括研究報告



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

難治性血管炎に関する調査研究

研究代表者 榎野 博史

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授

研究要旨

血管炎の病因・病態の究明は依然として進展しておらず、しばしば重要臓器の障害をもたらすが有効な治療法は確立されていない。欧米の臨床研究と比較すると、EBMに準拠した治療指針の作成や新規治療法の開発で立ち遅れており、血管炎が稀少疾患であることを考慮すると、全国規模で専門医の総力を結集して研究を遂行することが不可欠である。中小型血管炎分科会においては2012年までに中小型血管炎に関する患者登録システムを用いて、寛解導入および寛解維持療法の確立に向けた前向き研究（RemIT-JAV・Co-RemIT-JAV）のプロトコルを開発し運営を行ってきた。さらに進行性腎障害に関する調査研究班と血管炎データベースの構築に関する共有化を図るシステムを確立し登録を進めており2013年に登録を終了する（RemIT-JAV-RPGN）。2013年度は、前向きコホート研究の解析を行い一般診療で利用可能な治療指針を策定する。臨床調査個人調査票の改定に向けた作業も進めている。大型血管炎分科会においては、本研究班参加施設を中心に24施設に参加を依頼して高安動脈炎の前向き研究登録を2012年12月より開始した。厚生労働省から提供された臨床調査個人票の解析を進め、現行調査票の問題点の検討を進めて、調査票改定のための資料作りを進めている。基礎・病理分科会では、中小型血管炎で行っている臨床研究との連携を含めてサンプルサイズを拡大し、ANCA関連血管炎特異的な候補遺伝子解析を進めるとともに、絶対定量プロテオーム解析システムや小麦胚芽無細胞タンパク質合成技術を利用した自己抗原ライブラリーから、ANCA関連血管炎の活動期バイオマーカーの同定と新規自己抗原の検索を行っている。ゲノムワイド関連研究を目指したサンプル収集を継続し、解析に着手している。さらに、皮膚科領域で集積した臨床症例と病理スライドをデジタル化してデータベースとし、既刊「皮膚症状からみた血管炎診断の手引き」に典型的写真を追加記載した改訂版を上梓する予定である。これまで血管炎の分類・診断基準作成のための多施設国際共同研究（DCVAS）に登録を行っており、ANCA関連血管炎に対する国際共同臨床試験（PEXIVAS）への参加の準備も進んでいる。

研究分担者

有村義宏（杏林大学第一内科・教授），岡田保典（慶應義塾大学医学部病理学・教授）、種本和雄（川崎医科大学心臓血管外科・教授），藤元昭一（宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座・教授），石津明洋（北海道大学大学院保健科学研究院・教授），土屋尚之（筑波大学大学院生命システム医学専攻・教授），長谷川均（愛媛大学大学院生体統御内科学・准教授），岩月啓氏（岡山大学大学院皮膚科学分野・教授），竹内勤（慶應義塾大学医学部リウマチ内科学・教授），磯部光章（東京医科歯科大学大学院循環制御内科学・教授），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・教授），小室一成（大阪大学大学院循環器内科学・教授），中村浩士（山口大学医学部地域医療推進学講座・准教授），針谷正祥（東京医科歯科大学大学院薬害監視学・教授），藤井隆夫（京都大学大学院臨床免疫学・准教授），和田隆志（金沢大学大学院血液情報統御学・教授），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・教授），高崎芳成（順天堂大学医学部膠原病内科・教授），山田秀裕（聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科学・准教授），本間栄（東邦大学医学部医学科内科学講座（大森）・教授），土橋浩章（香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科・講師），伊藤聡（新潟県立リウマチセンターリウマチ科・診療部長），小林茂人（順天堂大学附属順天堂越谷病院内科学・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），濱

野慶朋（東京都健康長寿医療センター腎臓内科・腎臓内科部長），佐田憲映（岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学・講師）

## A. 研究目的

中・小型血管炎は易再燃性の希少疾患で、予後不良の難病である。本疾患の研究には全国規模で専門医の総力を結集することが不可欠で、厚生労働省により支援された牽引的研究体制の確立・維持が望まれる。本研究班では、ANCA 関連血管炎について2009年から全国的な患者登録システムを確立し、標準療法の確立に向けた国際的評価基準を取り入れた前向き研究を施行してきた。2012年12月に患者の追跡を完了し、詳細な解析を行い2013年度中に成果を原著論文として報告する。またこれまでの研究成果を基に全国規模の前向き研究を更に推進・改良し2011年4月から前向き研究を行っており2013年3月に患者登録を終了する。これらの成果をもとに標準的寛解導入治療および寛解維持療法の確立し、2013年度末に改定版の診療ガイドラインを発刊する。

難治性血管炎の疾患の中でも希少な疾患である大型血管炎症例をデータベース化して収集、解析するために2012年12月より患者登録を開始した。また、高安動脈炎の個人調査票データ解析から得たデータをもとに、臨床調査個人票の改訂にあわせた準備を進める。また、高安動脈炎確定患者の遺伝的背景を調べるための確定症例の遺伝子解析 GWAS、MRI による高安動脈炎の活動性評価の検討、重症虚血肢バナー病患者の長期予後に関する追跡調査、難治性高安動脈炎に対す

る tocilizumab の治療効果等についても併せて研究を進める。

日本人集団における ANCA 関連血管炎の疾患感受性や臨床経過に関連する遺伝子を見出し、ゲノムワイド関連研究に向けての試料収集を行うとともに、患者末梢血の網羅的遺伝子発現解析による遺伝子診断法開発、絶対定量プロテオーム解析システムや小麦胚芽無細胞タンパク質合成技術を利用した自己抗原ライブラリーからのバイオマーカー同定と新規自己抗原の検索を行う。また、好中球細胞外トラップの病態形成における役割と ANCA 非依存性血管炎の発症における自己反応性 NKT 細胞の役割を明らかにするとともに、動脈壁破壊機構を解析する。さらに、皮膚血管炎症例の臨床所見と病理所見のデジタル化データベースを作成し、既刊「皮膚症状からみた血管炎診断の手引き」の改訂を行い 2013 年度末に発刊予定である。

血管炎の定義、ANCA によるグループ化を含めた新たな分類・診断基準の作成が欧米の血管炎グループを中心に行われており、我々も参画し策定に向けて提言を行ってきた。この点に関し、現在多施設国際共同研究が開始されており、本研究班からも選ばれた施設が 2010 年より参画中である。また、ANCA 関連血管炎に対する治療に関する国際共同臨床試験への参加に向け本研究班メンバーと欧米の主任研究者らとの会合を重ねている。

## B. 研究方法

本研究では、血管炎診療に携わる膠原病内科医、腎臓内科医、呼吸器内科医、皮膚科医、循環器内科医、血管外科医、

病理医、さらに先端的研究を展開する基礎研究者からなる学際的研究班を組織する。中・小型血管炎、大型血管炎、基礎・病理、および国際研究協力分科会の各分科会から構成され、血管炎データベースを利用した難治性血管炎の治療標準化のための臨床試験の展開、大型血管炎の診断・治療の向上と血管再生治療の開発、動物モデルを用いた血管炎の病因・病態の解明、ヒト血管炎における病因・病態の解析、国際的診断基準作成に向けた国際研究協力の推進などに取り組み、最終年度に研究成果を統合し、治療指針の策定と診療マニュアルの発刊を行う。

### 中小型血管炎分科会

(1) 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎・急速進行性糸球体腎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-RPGN) (針谷, 本間, 土橋, 佐田)

本研究班および進行性腎障害に関する調査研究班を主体とする本研究参加施設で新たに診断された ANCA 関連血管炎に対して、副腎皮質ステロイド, 免疫抑制薬, 生物学的製剤による免疫抑制療法を受ける患者を対象に、24 カ月間前向きにフォローする。1) ANCA 関連血管炎の臨床的特徴の解析、2) ANCA 関連血管炎に対する寛解導入療法 (および寛解維持療法) の有効性と安全性の解析、3) ANCA 関連血管炎腎組織の解析、4) ANCA 関連血管炎の呼吸器画像の解析を実施する。併せて、ANCA 関連血管炎のバイオマーカー探索のための研究を実施し、臨床データと組み合わせる。

(2) ANCA 関連血管炎前向き観察コホ

ート研究「抗好中球細胞質抗体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)」(針谷, 藤井, 佐田)

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ステロイド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。

(3) ANCA関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究(Co-RemIT-JAV)(和田, 伊藤)

ANCA関連血管炎の寛解維持療法の実態を調査し, より長期的な治療の有効性と安全性を解析するために, 2008年から2010年までに本研究班で実施されたRemIT-JAVに登録されたANCA関連血管炎患者のうち, 2年間の追跡が完了し, かつ本研究への参加同意が得られた患者に対して, 前向きに2年間の定点観察を行う。

(4) アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg Strauss 症候群)の本邦における実態解明に関する研究(天野)

CSSの分類・診断基準はまだ世界で統一されたものはない。全国調査で集積した473例のうちWattsの基準を適用できた392例を対象とし, 現在の厚労省分類基準を考慮し, Wattsの基準に近い新たな分類基準の作成を試み, その妥当性を検証した。

(5) ANCA関連血管炎の臨床調査個人票の改訂計画(高崎, 山田, 藤井)  
従来の顕微鏡的多発血管炎(MPA)および多発血管炎性肉芽腫症(GPA, 旧ウェゲナー肉芽腫症)の臨床調査個人票は, ①調査項目が多岐にわたり, 検査所見において

も診断基準にて求められる検査所見以外の項目も多い, ②「臨床症状」は臓器別の配列となっており, 診断基準に対する準拠を確認しにくい, ③「新規」と「更新」の調査項目は全く同様の構成となっており更新時に煩雑である事, ④ステロイドの投与量など治療の変遷も把握しにくいなど様々な問題が指摘されてきた。今回, ANCA関連血管炎の臨床調査個人票の改訂にあたり, 全体の構成, 臨床・検査所見, 重症度, 治療内容, 合併症などの各項目の必要性・配列, その他について班員によるアンケート調査・検討により改定に向けた準備作業を行ってきた。2013年度は, その検討結果に基づき, 改定版個人調査票案を提唱し, より有効な新個人調査票を作成する。

## 大型血管炎分科会

(1) 新規発症症例の前向き登録研究(種本)

本研究班参加施設を中心に24施設に参加を依頼して高安動脈炎の前向き研究登録を2012年12月より開始した。大型血管炎新規発症症例(高安動脈炎, 巨細胞性動脈炎とし, バージェー病は除く)について, 背景因子から治療法, 予後まで登録を行い, 6ヶ月ごと36ヶ月まで継続して観察研究を行う。症例登録期間を平成26年3月末までとし, 症例観察期間を最大で平成28年3月末までとし, 全症例数としては50例を目標としている。厚生労働省から提供された臨床調査個人票の解析を進め, 現行調査票の問題点の検討を進めて, 調査票改定のための資料作りを進める。

(2) ウイルス性心筋炎に対するグルココルチコイドの心筋保護効果の検討 (中村)

副腎皮質ステロイドはグルココルチコイド受容体を介して心筋保護的に作用することが報告されているが、心血管炎に対するステロイド治療の是非に関して見解は定まっていない。そこで、マウスウイルス性心筋炎モデルを用いて dexamethasone の効果を詳細に検討した。

(3) MRI による高安動脈炎の活動性評価の検討 (磯部)

高安動脈炎の活動性評価における MRI の意義については報告があるが症例数が少ない。CRP が上昇した患者において LGE (late. gadolinium enhancement) 陽性になったとの報告、LGE の定量評価を試み、Signal to noise ratio (SNR) = SI (signal intensity) vessel/SD (standard deviation) noise の変化が、Active 群のほうが大きいとする報告がある。高安動脈炎患者の活動性評価における LGE の意義について検討した。

(4) 重症虚血肢バージャー病患者の長期予後に関する追跡調査 (古森)

バージャー病患者における足趾壊死・潰瘍は禁煙を含む生活指導・内科的治療のみで軽快・治癒する例も少なからず見られるなど、その予後は ASO の重症虚血肢とは大きく異なる。当科のバージャー病重症虚血肢患者における肢の長期予後について検討した。検討に必要な情報は主に診療記録の参照により収集した。

(5) 難治性高安動脈炎に対する tocilizumab 治療の効果判定に有用なサロゲートマーカーの探索 (小室)

難治性高安動脈炎の治療はステロイドが第一選択であるが、一時的に寛解に至ってもその減量過程で再燃することが多い。再燃時にはステロイドと各種免疫抑制剤を併用することが推奨されているが、ステロイド治療抵抗性症例に対する治療法は未だ未確立で、効果的な治療法の確立が必要である。我々は難治性高安動脈炎患者に対する抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab による治療の安全性と有効性の検討をこれまで行っている。本年度は、その治療効果の判定に有用なサロゲートマーカーの同定を目的として tocilizumab 治療前後での血清サイトカイン濃度の解析を行った。

## 基礎・病理分科会

(1) 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 (土屋)

昨年度の本研究班において、全身性エリテマトーデス (SLE)、全身性強皮症 (SSc)、関節リウマチ (RA) に関連する *STAT4*, *IRF5*, *BLK* 領域の SNP と日本人 ANCA 関連血管炎との関連に関する中間成績を報告した。今年度は、サンプルサイズをふやして上記遺伝子の関連を検討するとともに、新たに *UBE2L3*, *TNIP1* の関連を検討した。顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 151 例、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 43 例、好酸球性肉芽腫性多発血管炎 (CSS/EGPA) 21 例、分類不能血管炎 (いずれも MPO-ANCA 陽性) 8 例を含む ANCA 関連血管炎 (AAV) 223 例と健常対照群 511 例を対象とした。自己抗体による分類では、MPO-ANCA 陽性 191 例、PR3-ANCA 陽性 29

例であった。解析対象とした一塩基多型 (SNP) は、全身性自己免疫疾患との関連が確立している、*STAT4* イントロンの rs7574865、*IRF5* の poly A シグナルに位置する rs10954213、*BLK* 上流領域の rs13277113、*TNIP1* (ABIN-1) イントロンの rs7708392、*UBE2L3* 上流領域の rs131654 である。

#### (2) 血管炎患者末梢血の mRNA 網羅的発現解析 (竹内)

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。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 合併血管炎などの血管炎症候群を対象として、臨床データおよび患者末梢血を用いた網羅的遺伝子発現解析により病態関連の鍵分子の同定を目指す。平成 23 年度は、患者末梢血検体のサンプリングならびに RA 合併血管炎における基礎的な検討を行った。また当科の RA 合併血管炎例を解析し、その臨床的特徴を抽出した。平成 24 年度は、血管炎症候群例において網羅的遺伝子解析を行った。

#### (3) ヒト C キナーゼ阻害剤を用いた安定性のあるヒト免疫寛容樹状細胞の作製と ANCA 抗原特異的制御性 T 細胞の誘導

近年免疫寛容樹状細胞 (tDCs) が注目されており、自己免疫、移植免疫において免疫寛容を導き、細胞治療への応用が期待されている。tDCs の誘導には、IL-10 やデキサメサゾンなどにより誘導される

が、いずれも一長一短があり、臨床的に有効かは不明である。そこで、まずキナーゼ阻害剤などのライブラリーを用いたスクリーニングから、tDCs を誘導する物質として、C キナーゼ阻害剤 (PKCI) を得た。次に健常人の末梢血より分離した CD14 陽性細胞に、GM-CSF、IL-4 を加え、5 日間培養にて未熟樹状細胞 (iDCs) を作成し、さらに 2 日間、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、PGE2 の成熟誘導カクテルを加えて成熟樹状細胞 (mDCs) を誘導し、その成熟過程において PKCI を加え、tDCs を誘導した。

#### (4) 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 (石津)

ANCA 非依存性の中小型血管炎を発症する env-pX ラットから、自己血管内皮細胞 (EC) に反応する T 細胞を単離し、VASC-1 と命名した。本研究では、VASC-1 の genotype と phenotype を解析した。また、サル由来の 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、トランスフェクタントライブラリーを作製、VASC-1 との反応性を指標として、VASC-1 が認識する EC 抗原を同定した。

MPA 患者の血清の DNase 活性を測定した。患者血清中の IgG を抽出し、好中球に添加して、NETs の誘導を観察した。

#### (5) 急性大動脈解離 (AAD) モデル開発における AAD 発症と進展機構解析 (岡田)

急性大動脈解離 (AAD) は大動脈中膜の障害を基に何らかの因子によって惹起される予後不良な難治性疾患であり、発症原因は不明である。AAD 診断のバイオマーカーはなく、確定診断には CT 画像診断が

必須であり、救命には外科的な治療が必要である。本研究では、ヒト AAD 患者血液中の matrix metalloproteinase-1, 2, 3, 9 (MMP1, 2, 3 and 9)、tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1)、angiotensin II (AngII) を測定し、AAD 切除大動脈での組織学的所見と比較・検討するとともに、それらのデータを基にマウス AAD モデルを開発し、AAD の発症と進展における好中球由来 MMP9 の役割を検討した。

(6) 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 (岩月)

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ことを目的に研究を進めている。平成 24 年度は、岡山大学倫理委員会の承認を得て、当科における皮膚血管炎の代表的症例の年齢・性別、診断名などの基本診療情報、血液検査所見などのデータベースを作成した。可能な限りの病理組織所見をバーチャルスライドシステムに取り込んだ。現在、Chapel-Hill 分類に準じて典型例を選定し、病理組織のリファレンスライブラリを作成中である。同時に、既刊「皮膚症状からみた血管炎診断の手引き」(金原出版、2011 年)を新しい分類名に改訂し、病理組織所見に典型例の写真を加え、他班との協力のもとで ANCA 関連血管炎治療指針のサマリーを追記するなどの改訂を実施中である。平成 25 年度(本研究班の最終年度)に改訂版を上梓できるように準備中である。

## 国際研究協力分科会

(1) 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り原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための研究が行われており当研究班からも選ばれた施設が参加している。

(2) 国際共同試験 PEXIVAS (Plasma exchange in AVV)への参加検討

高度腎障害あるいは肺出血を伴う GPA(WG)/MPA患者に対する、血漿交換療法とグルココルチコイド治療の4群のランダム化対照試験が国際共同試験として開始されている。日本の参加協力も求められており、我が国からの目標登録数を10例程度とし登録の準備が進んでいる。

(3) MPA日欧比較研究

日欧の臨床試験、非臨床試験の顕微鏡的多発血管炎(MPA)患者データを収集し、患者背景・臓器病変・疾患活動性・治療内容・生存率・腎生存率を比較する。日本においては、当分科会の6施設(宮崎大学医学部血液・血管先端医療学、東京都健康長寿医療センター腎臓内科、千葉大院医遺伝子制御学、田府興風会医学研究所附属北野病院腎臓内科、自治医科大学腎臓内科、国保旭中央病院アレルギー・リウマチセンター)が、非臨床試験分のMPA患者として、2002年から2012年3月までに診断されたMPA患者データを収集した。英国の非臨床試験分のMPA患者として、ケンブリッジ大学アデンプルックス病院で1999年から2012年3月までに診断されたMPA患者データが収集された。一方、臨

床試験症例としてEUVASとJMAAV {主任研究者：前難治性血管炎に関する調査研究班長 尾崎教授 (聖マリアンナ大学)} のデータが収集された。

## C. 研究結果

### 中小型血管炎分科会

#### (1) RemIT-JAV-RPGN

厚生労働省難治性血管炎調査研究班および厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班に所属する施設が参加し、平成23年4月に患者登録を開始した。平成24年11月8日現在、44施設から190例が登録され、その内訳は顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 143例、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 32例、Churg-Strauss 症候群 (CSS) 12例、分類不能型血管炎 (UC) 3例である。調査票が固定できた113例の治療開始時における人口統計学的特徴および臨床的特徴は以下のとおりであった。年齢 (平均 $\pm$ 標準偏差) 67 $\pm$ 15歳、女性の割合53%、血清Cr値3.0 $\pm$ 3.2mg/dl、疾患分類 MPA87、GPA17、CSS8、UC1、MPO-ANCA陽性率87%、PR3-ANCA陽性率7.7%。ANCA関連血管炎呼吸器画像および腎組織のpreliminaryな検討も実施した。

#### (2) RemIT-JAV

2010年12月までに159例が登録され現在観察継続中である。最終的に対象症例156症例は分類アルゴリズムに沿って、CSS14例(9%)、GPA33例(21.2%)、MPA78例(50%)に分類された。分類不能例のうち肺血管炎マーカーにて16例(10.2%)が肺局局型血管炎とした分類され、最終的に分類不能となったのは15例(9.6%)であった。CSS、GPA、MPAともほとんどの

症例が寛解に到達しており、重症度・治療での差は認めなかった。CSSでは死亡例はなく、GPAでは重症型で2例の死亡を認めた。MPAでは17例の死亡を認めており、log-rank検定で重症度により生存曲線は有意に異なっていた( $P < .005$ )。治療別ではMPAのCY併用群で非併用群と比較して生存率が高い傾向であったが統計学的な有意差は得られなかった( $P = 0.176$ )。COX解析を用いた多変量解析では、喫煙歴( $HR = 5.92$ )・肺疾患既往( $HR = 8.90$ )・皮膚症状( $HR = 2.11$ )・呼吸器症状( $HR = 1.71$ )などが死亡に関連するリスク因子として抽出された。

#### (3) Co-RemIT-JAV

研究プロトコル確定後、主幹施設での倫理審査が完了し、現在、参加予定施設において随時倫理審査の申請中である。2012年12月末までに13施設で倫理委員会が承認され、51例の登録が行われた。今後、引き続き調査を行うことで、再燃に関する因子を検討する。

#### (4) AGA/CSSの本邦における実態解明に関する研究

全国調査で集積した473例のうちWattsの基準を適用できた392例を対象とし、現在の厚労省分類基準を考慮し、Wattsの基準に近い新たな分類基準の作成を試み、その妥当性を検証した。307例(78.3%)が新基準を満たし、Wattsの基準(81.1%)と同等であった。Wattsの分類を満たした318例中新基準も満たしたものは295例(感度96%)、特異度も84%で、提唱した新基準はWattsのアルゴリズムとほぼ同等の分類基準であることが示唆された。本研究により、我が



国の CSS の実態を明らかにし、国際的な診断基準・治療指針作成に寄与することが期待される。

#### (5) ANCA 関連血管炎の臨床調査個人票の改訂計画

我々は臨床調査個人票の改訂にあたり、全体の構成、臨床・検査所見、重症度、治療内容、合併症などの各項目の必要性・配列などについて血管炎班会議内でのアンケート調査を実施、そのアンケート結果に基づき、新たに調査票を作成し班会議内で発表した。さらに、この調査票に対する意見を第二次アンケートで募集し、修正を加えた。主な修正点としては、書式の統一性、より分かりやすい表記への変更、検査測定法の明記、合併症の欄では不足とされる項目の追加などがあげられる。これらの過程を通して、今後用いるべき調査票の案がまとめられた。

### 大型血管炎分科会

#### (1) 新規発症症例の前向き登録研究

榎野班長を研究代表者として「大型血管炎（高安病と巨細胞性動脈炎）の寛解導入治療の現状と有効性に関する観察研究」を立ち上げ、本研究班参加施設を中心にして24施設に依頼して、新たに診断された患者の前向き登録研究を開始している。

#### (2) ウイルス性心筋炎に対するグルココルチコイドの心筋保護効果の検討

3週令♂A/Jマウスに coxsackievirus を腹腔内投与し心筋炎を作成した。CVB3のみを投与した群 (CVB3群)、dexamethason を5日間投与した後、6日目に CVB3 を投与した群 (DEX-pre/CVB3

群)、CVB3 を投与した後、dexamethasone を5日間投与した群 (DEX-post/CVB3群) の3群を作成した。14日後にマウスの心筋を採取し、左室内径、壁厚、ウイルス力価を測定し、それぞれ3群間を比較した。また COX-2 阻害実験として、NS-398のみを投与した群、NS-398 と CVB3 を投与した群 (NS-398/CVB3)、CVB3のみを投与した群、NS-398 と CVB3 を接種し dexamethasone 連日投与した群

(NS-398/DEX-pre/CVB3 & NS-398/DEX-post/CVB3) の生存分析を行った。CVB3 群は、左室内径の拡張と壁厚の減少、ウイルス力価の上昇を認めたが、DEX-pre/CVB3、DEX-post/CVB3 群においてはその変化は有意に抑制されていた。NS-398 を用いた阻害実験ではウイルス接種と共に NS-398 を使用した群の方が全例とも超早期に死亡したが dexamethasone の早期投与により生存率を有意に改善した。以上より、マウスウイルス性心筋炎において dexamethasone 早期投与はウイルス性心筋炎の治療に有効であり、その一因として COX-2 が心筋保護的に作用している可能性が示唆された。

#### (3) MRI による高安動脈炎の活動性評価の検討

Active 群は19名、Inactive 群31名が解析可能であった。Active 群は Inactive 群よりも年齢が低く ( $31.7 \pm 11.0$  歳 vs.  $48.1 \pm 13.8$  歳 ( $p < 0.01$ )), CRP が高かった ( $0.88 \pm 1.28$  mg/dl vs.  $0.14 \pm 0.16$  mg/dl ( $p < 0.01$ ))。①最大壁厚と撮影のタイミングは、Active 群と Inactive 群に有意差はなかった。1)最大壁厚 (Active 群:  $3.28 \pm 0.52$  mm vs.

Inactive 群 : 3.36 ± 0.45mm (p=0.57)

2) 撮影のタイミング (Active 群 :

32.74 ± 9.43 分 vs. Inactive 群 :

37.06 ± 10.35 分 (p=0.14))

② SNR ratio は Inactive 群のほうが

Active 群よりも大きく (Active 群 :

5.82 ± 3.80 vs. Inactive 群 : 9.22 ± 6.40

(p=0.04)) CNR ratio (Active 群 :

10.65 ± 13.82 vs. Inactive 群 :

30.23 ± 46.14 (p=0.08)) は差がなかつ

た。

(4) 重症虚血肢バリエーション病者の長期予後に関する追跡調査

発症年齢は 38.0 ± 9.7 才 (平均 ± SD), 観察期間は 147 ± 136 ヶ月 (中央値 97 ヶ月). 症状は安静時痛 33 例, 潰瘍 65 例 (足趾 59 例, 手指 2 例, 両方 2 例), 壊疽 5 例であった. 16 例が禁煙の遵守と薬物療法のみで保存的に治癒した. 20 例が喫煙続行もしくは経過中に喫煙再開を申告した. 外科手術として胸部・腰部交感神経切除術を 66 例, バイパス術を 29 例で施行. 17 例では交感神経切除とバイパス術を同時または二期的に行った. 骨髄単核球移植による血管新生治療 (TACT) は 4 例で施行. 交感神経切除のみ行った 48 例では経過中 2 肢で大切断に至った. 下腿動脈へのバイパスは 22 例 23 肢で, 開存率は 5 年 67.0%, 10 年 45.6% であり, 2 ヶ月以内の早期閉塞が 3 割を占めた. 非禁煙者

(10 例) の 2 肢でグラフト閉塞から大切断に至ったが, 禁煙者 (12 例) では閉塞後も大切断は要さなかった. また, 非喫煙者 TACT の 3 例で症状改善を見たが, 1 例では大切断を要した. 発症 20 年後の救肢率は禁煙群の 90% に対し, 非禁煙群で

は 69% と不良な傾向であったが, 今回の検討では長期予後に有意差は認めなかった (P=0.15). 長期軽快症例での喫煙再開が多いことなどが理由と考えられた。

(5) 難治性高安動脈炎に対する tocilizumab 治療の効果判定に有用なサロゲートマーカーの探索

ステロイド治療抵抗性の大動脈炎症候群で tocilizumab (8mg/kg/月) 治療を施行した 4 症例 (男性 1 名, 女性 3 名, 年齢は 21~43 歳) で, MAGPIX (ミリポア社) を用いてサイトカイン 24 種類の血清濃度を測定した. ELISA の検討で予め得ていた情報と一致して, MAGPIX でも全症例で血清 IL-6 は治療開始後に一旦上昇した後, 治療経過とともに減少した. いずれの症例でも, IL-6 と類似の変動傾向を示すサイトカインが複数種類同定されたが, 4 症例全てで共通の傾向を示すサイトカインは同定できなかった。

## 基礎・病理分科会

(1) 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

SLE, RA, SSc におけるリスク遺伝子型である *STAT4* rs7574865 T/T 遺伝子型が, MPO-ANCA 陽性群において有意に増加していた. 一方, *IRF5* においては, SSc においてノンリスク遺伝子型であり, *IRF5* mRNA の低下と関連する rs10954213G/G 遺伝子型が, MPO-ANCA 陽性群, MPA 群において有意に増加していた. また, SLE, SSc と関連する *UBE2L3* rs131654 遺伝子型が, MPO-ANCA 陽性群, MPA 群に有意に関連していた. *TNIP1* rs7708392 は単独では有意な関連を示さなかったものの, 同じ NF-

$\kappa$ B 経路における機能が知られている *UBE2L3* との遺伝子間相互作用の可能性が示唆された。*BLK* rs13277113 では、有意な関連は検出されなかった。

(2) 血管炎患者末梢血の mRNA 網羅的発現解析

血管炎 9 例(男性 3、女性 6)、未治療関節リウマチ(RA) 10 例(男性 3、女性 6)、健常人コントロール 10 例(男性 7、女性 3)の 3 群合計 29 例を対象症例とした。Boxplot 描写によりマイクロアレイデータのシグナル分布を確認し、各群に明確な差は認められなかった。次に主成分分析を行なったところ、分布の約 80%を説明できる X-Y 平面において 3 群が明瞭に分類される傾向が認められた。発現変動遺伝子の抽出を試みたところ、 $P < 0.05$  を統計学的有意とすると 1336 プローブが抽出された。Post hoc 検定を加え、健常人コントロール群と比較した血管炎群で最も多い 1320 プローブが抽出された。血管炎群に特徴的な発現遺伝子のうち免疫関連の GO Term を有するものを抽出したところ、*IFNB1*、*MIF*、*TNFSF14* 等が上位に選別された。今後、血管炎における *IFN $\beta$*  の役割に加え、抽出された他の免疫関連遺伝子についても検討を進めていく予定である。

(3) ヒト C キナーゼ阻害剤を用いた安定性のあるヒト免疫寛容樹状細胞の作製と ANCA 抗原特異的制御性 T 細胞の誘導

表面マーカーに関しては CD40, CD80, CD83, CD86, MHC class I の発現は低下していたが、CD1a, CD11c, MHC class II の発現は比較的保たれていた。また、CCR7 の発現も比較的高く、二次リンパ組織へ

の遊走能は維持されていた。貪食能についても FITC-dextran にて高く維持されていた。サイトカイン産生に関しては、IL-10 と TGF- $\beta$  が mDCs と比較して著しく増加していた。さらに、PKCI-DCs による T 細胞の増殖抑制機能や制御性 T 細胞の誘導機能について検討した。共培養した T 細胞は増殖能が低下しており、また IL-10, Foxp3 の発現細胞が有意に増加していた。PKCI-DCs の T 細胞の増殖能は、共培養において抗 IL-10 抗体、抗 TGF- $\beta$  抗体を加えることで一部回復したが、不十分で transwell の実験でさらに回復した。このことは、PKCI-DCs の T 細胞抑制能は IL-10 および TGF- $\beta$  の産生だけでなく、Treg による細胞接触が重要な役割を果たすことが明らかになった。また、PKCI-DCs の安定性を検討するために炎症状態において、表面マーカー、機能、サイトカインの産生について解析した。PKCI-DCs の表現型、IL-10 と TGF- $\beta$  の産生、T 細胞の抑制能についても維持されていた。機序に関しては、PKCI 存在下では NF $\kappa$ B の発現の低下と細胞内 cAMP の上昇が認められ、tDCs が誘導されることが明らかになった。さらに、PKCI-DCs と相補性 PR3-ANCA のペプチドを用いて、ANCA 抗原特異的 Treg が in vitro で誘導でき、細胞治療の可能性が示唆された。

(4) 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

VASC-1 は V $\alpha$  14 と V $\beta$  8.6 で構成される TCR を有する CD4 CD8 ダブルネガティブ T 細胞であり、サイトカインプロファイルは IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> IL-2<sup>-</sup> IL-4<sup>+</sup> IL-10<sup>-</sup>を示したことから、NKT 細胞と考えられた。VASC-1

と EC は反応し、相互に活性化する。さらに、VASC-1 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、VASC-1 の血管炎惹起性が確かめられている。NKT 細胞は CD1d 分子に提示された糖脂質を認識するとされているが、自己ペプチドを認識するという報告もある。一方、CD1d 分子は動物種間で構造が比較的良く保たれた分子である。そこで、サル由来の 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、VASC-1 と共培養し、VASC-1 に IL-2 や IL-5 などの炎症性サイトカイン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 sterol carrier protein-2 (SCP-2) であった。

好中球に PMA とともにプロピルチオウラシル (PTU) を添加して作製した NETs が形態異常を示し、DNase I による分解に抵抗性を示すこと、また、このような異常な NETs に含まれる MPO が自己抗原となり、MPO-ANCA が産生されること、さらにその結果として血管炎が発症することを報告した。一方、MPA 患者の血清は健常者の血清に比較して DNase 活性が低く、NETs 分解活性も低い。さらに MPO-ANCA には NETs 誘導活性があり、その強さは MPO との結合親和性に依存していた (東京医大 吉田雅治先生との共同研究)。

(5) 急性大動脈解離 (AAD) モデル開発における AAD 発症と進展機構解析

AAD、非破裂性慢性大動脈瘤、急性心筋梗塞の各患者と健常者より得られた血液中の MMP1, 2, 3, 9, TIMP-1, AngII のう

ち、MMP9 は AAD 患者で有意に高値を示し、AngII は AAD と急性心筋梗塞で上昇していた。大動脈手術検体では、AAD 大動脈中膜の解離面に多数の好中球がみられ、免疫組織染色によりこれらは MMP9 陽性を示した。一方、非破裂性慢性大動脈瘤内膜の動脈硬化巣には CD68、カテプシン K およびカテプシン S 陽性のマクロファージ浸潤が主体であり、好中球浸潤は軽度であった。MMP9 陽性細胞数は AAD で有意に高値を示し、MMP9 と好中球エラスターゼの二重免疫染色で MMP9 陽性細胞のほとんどは好中球であることが示された。これらの所見は、血液中の MMP9 が AAD のバイオマーカーになる可能性を示唆しており、AAD の発症・進展に好中球由来 MMP9 や AngII が関与する可能性を示している。

幼若マウスに 4 週間 BAPN 投与し、AngII あるいはノルエピネフリンを皮下持続投与したところ、AngII 投与マウスにおいてのみ 24 時間以内に全例で胸部大動脈に AAD が発症し、30%で大動脈破裂を合併した。本マウスの中膜解離部には多数の MMP9 陽性好中球浸潤がみられ、同組織には MMP9 の mRNA とタンパク質発現を認め、DHE 染色陽性とゼラチン分解活性が証明された。注目すべきことには、AngII 投与後 MMP9 陽性好中球は解離部のみならず非解離部の大動脈内膜にも浸潤していた。対照群とした BAPN 処理マウス群や BAPN とノルエピネフリン投与マウス群では動脈瘤は形成されるものの、AAD の発症は 10%に留まり、MMP9 陽性好中球浸潤は陰性であった。BAPN と AngII 投与による AAD 形成は MMP9 ノックアウトマウスでは 90%抑制され、MMP インヒビター投与や抗好中