

- adalimumab in Japanese patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol.* 2012 Aug;22(4):589-97
2. Kazuhiko Haruta, Shigeyuki Mori, Naoto Tamura, Asako Sasaki, Masakazu Nagamine, Shin-ichi Yaguchi, Fumitaka Kamachi, Jumpei Enami, Shigeto Kobayashi, Takao Yamori, Yoshinari Takasaki. Inhibitory effects of ZSTK474, a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, on adjuvant-induced arthritis in rats. *Inflammation Research: Volume 61, Issue 6* 2012, Page 551-562
  3. Machi Suka, Taichi Hayashi, Shigeto Kobayashi, Satoshi Ito and Wako Yumura, et al. Improvement in health-related quality of life in MPO-ANCA-associated vasculitis patients treated with cyclophosphamide plus prednisolone: an analysis of 18 months of follow-up data from the JMAAV study. *Mod Rheumatol. Online First™*, 3 February 2012
  4. Shoichi Ozaki, Tatsuya Atsumi, Taichi Hayashi, Akihiro Ishizu and Shigeto Kobayashi, et al. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. 2012, Volume 22, Number 3, Pages 394-404
  5. Yamanishi Y, Ito-Ihara T, Nagao T, Uno K, Kobayashi S, Muso E, Shane PY, Firestein GS, Hashimoto H, Okazaki T, Suzuki K. Clinical features of patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies targeting native myeloperoxidase antigen. *Mod Rheumatol.* 2012 Oct 21
  6. Wada T, Hara A, Arimura Y, Sada KE, Makino H; Research Group of Intractable Vasculitis, Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Risk factors associated with relapse in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol.* 2012 Mar;39(3):545-51.
  7. Matsuda J, Kaburaki T, Kobayashi S, Numaga J. Treatment of recurrent anterior uveitis with infliximab in patient with ankylosing spondylitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2012 Oct 30.
- 総説
1. 小林 茂人, 藤元 昭一, 鈴木 和男、血管病理 ANCA関連血管炎 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、病理と臨床 29巻3号 Page245-248、2011.
  2. 小林茂人 ANCA関連血管炎の診断の難しさと治療の重要性:内科の立場から, *Otology Japan* 22(4): 321-321, 2012.
2. 学会発表
- 国際会議
1. Hayashi T, Kobayashi S, Yumura W, Suka M, Ito S, Ozaki S. The impact of smoldering vasculitis at prognosis and incidence of complications in MPO-ANCA associated vasculitis. P138, PD1-72, The Asia Pasific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28-31, Tokyo, Japan
  2. Kobayashi S. Takayasu's arteritis and Giant cell arteritis, p71, SY2-1, The Asia Pasific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28-31, Tokyo, Japan
  3. Okuzaki D, Miura N, Kobayashi S, Okamoto A, Torigata K, Sakurai M, Naoi K, Saji T,

- Ohno N, Nojima H. Pivotal role of the complement system in the pathogenesis of vasculitis. P117, PD1-05, The Asia Pasific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28-31, Tokyo, Japan
4. Tsuchiya N, Kawasaki A, Ito I, Ajimi C, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Tohma S, Tomita M, Sumida T, Tokunaga K, Miyasaka N, Hashimoto S, Ozaki S, Makino H, Harigai M. Genetic background of ANCA-associated vasculitis in Japanese population: A candidate gene study. p68, SY1-1, The Asia Pasific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28-31, Tokyo, Japan.
5. Fujimoto S, Kobayashi S, Suzuki k, Watts R, Jayne D, Scott D, Hashimoto H, Nuno H. Comparioson of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmim anibody (ANCA)-associated vasculitis in Japan. P80, SY5-3, The Asia Pasific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28-31, Tokyo, Japan
6. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa M, Makino H, Nagafuchi H, 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. P85, SY7-1, The Asia Pasific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28-31, Tokyo, Japan
7. Kobayashi S, Fujimoto S, Hirahashi J, Takahashi K, Ito-Ihara T, Amano K, Arimura Y, Dobashi H, Muso E, Nkajima H, Wada T, Yamada H, Yamagata K, Yumura W, Craven A, Robson J, Luqmani R, Suzuki K, Makino H. An update of registration of DCVAS in Japan. P99, IVR-1, he Asia Pasific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28-31, Tokyo, Japan
8. Kawasaki A, Inoue N, Ajimi C, ito I, Sada K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Tomita M, Tohma S, Sumida T, Tokunaga K, Miyasaka N, Hashimoto S, Ozaki S, Makino H, Harigai M. Tsuchiya N. Genetic background of antineutrophil cytoplasmic antibody -associated vasculitis in Japanese population: Association of *STAT4* with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. S657, 1535, The ACR 2012 annual scientific meetng Nov. 9-14, Washington, DC, 2012.
9. Yamanishi Y, Ito-Ihara T, Kobayashi S, Shane PY, Firestein GS, Hashimoto H, Suzuki K. Clinical Features of patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies targeting native myeloperoxidase antigen. S657, 1536, The ACR 2012 annual scientific meetng Nov. 9-14, Washington, DC, 2012.

#### 国内会議

1. 小林茂人. ANCA 関連難治性中耳炎 診断治療におけるピットホールとジレンマ解消 ANCA 関連血管炎の診断の難しさと治療の重要性 内科の立場から Oology Japan(0917-2025)22 巻 4 号 Page321, 2012.
2. 土屋 尚之, 川崎 綾, 長谷部 成美, 井上 尚哉, 伊東 郁恵, 安心院 千裕, 住田 孝之, 古川 宏, 當間 重人, 小林 茂人, 橋本 博史, 山田 秀裕, 尾崎承一, 佐田 憲映, 榎野 博史, 富田 誠, 宮坂 信之, 針谷 正祥. 日本人集団における ANCA

関連血管炎の遺伝的背景、MHC: Major Histocompatibility Complex(2186-9995)19巻2号 Page172、2012.

H. 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

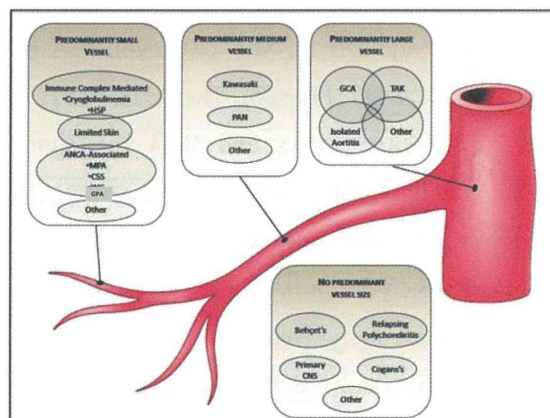
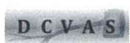


図3、血管炎の分類法(案)



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)

Chief Investigators  
Prof Raashid Luqmani, University of Oxford  
Prof Peter Merkel, University of Pennsylvania  
Prof Richard Watts, University of East Anglia



図1. DCVAS について

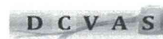
Aims



- Develop and validate new classification criteria for systemic vasculitis for research purposes and to improve approaches to treatment
- Develop diagnostic criteria which can be used in daily clinical practice

図2. DCVAS の目的

What else is involved?



- “Gold standard diagnosis”
  - Expert consensus
  - Data driven approaches –e.g. Cluster analysis, etc.....
- Statistical analysis to create criteria using 1<sup>st</sup> half of patients recruited.
- Validation of criteria using second half of patients recruited

図4. DCVAS の目的と方法(概要)

Overview



Recruitment

Patients with a diagnosis of vasculitis (cases) or any presentation which mimics vasculitis (comparators). Either new patient or diagnosis within 2 years.

Data

Clinical features, serology, pathology and radiology  
Baseline data at diagnosis – 6 month follow up

Numbers

75-100 sites worldwide  
Estimated total cases = 2028  
Comparators for diagnostic criteria = 1560  
Estimated total patients = 3588

図5. DCVAS 登録法、目標症例数など

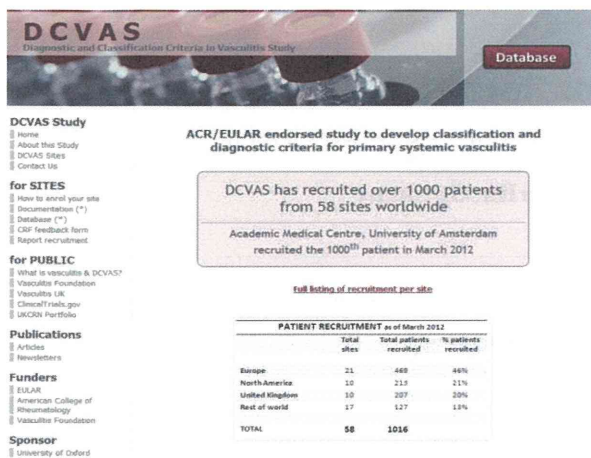


図 6. DCVAS のホームページから

## Enrolled sites

DCVAS

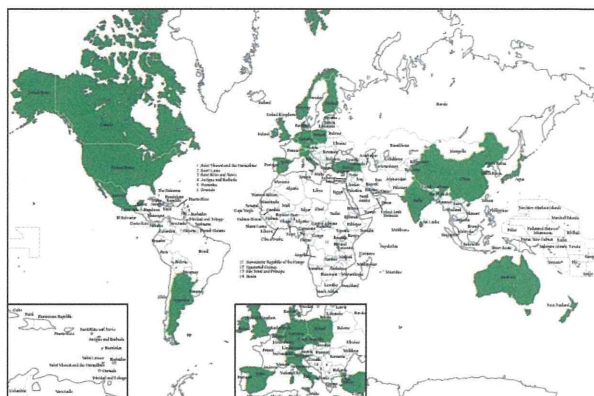


図 7. DCVAS 参加施設 (国表示)

23 Countries : 79 sites with ethical approval (62 actively recruiting)

DCVAS

<b>BELGIUM</b> University Hospital Leuven	<b>CANADA</b> Athlisis Centre, Calgary, Alberta St Joseph's Healthcare Hamilton, Ontario St Joseph's Healthcare London, Ontario University Hospital Network, Toronto	<b>ARGENTINA</b> Hospital Ramos Mejia, University of Buenos Aires Hospital San Juan Bautista, Cordoba
<b>CZECH REPUBLIC</b> General University Hospital, Prague	<b>MEXICO</b> Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran, Mexico City	<b>AUSTRALIA</b> ARU Medical Centre Royal Brisbane and Women's Hospital
<b>GERMANY</b> Klinikum Bad Bramstedt Hirslanden Kliniken Universitätsklinikum Jena Universitätsklinikum Münster Universitätsklinikum Tübingen	<b>USA</b> Boston University Medical Campus Cedars-Sinai Medical Center, LA Cleveland Clinic Foundation Mayo Clinic Rush University Medical Center, Chicago University of California, San Francisco University of Maryland University of Pittsburgh	<b>JAPAN</b> Osaka University Hospital Jichi Medical University Hospital Juntendo University Hospital, Maey Kagawa University Hospital Kansai University Hospital Kobe Hospital Kyushu University Hospital Miyagi University Hospital Osakaya University Hospital Sakama Medical University St. Marianna University Hospital Teikyo University Hospital University Tokyo Hospital
<b>DENMARK</b> University Hospital, Copenhagen (Rigshospitalet)	<b>UK</b> Barking, Havering & Redbridge University Hospitals NHS Trust Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust Imperial Hospital NHS Trust NHS Greaterman North & South Devon University Hospitals NHS Foundation Trust Northampton University Hospitals NHS Trust Oxford Health NHS Foundation Trust Oxford Radcliffe Hospitals Royal Berkshire NHS Trust Southampton University Hospitals NHS Trust Sunderland University Hospital NHS Trust University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust University of Leeds	<b>NEW ZEALAND</b> Auckland City Auckland DHB University of Otago, Christchurch Waikato DHB
<b>FINLAND</b> Hospital Clinic de Barcelona		
<b>FRANCE</b> St. Vincent's University Hospital, Dublin		
<b>ITALY</b> Santa Maria Nuova Hospital, Reggio Emilia University of Parma		
<b>NETHERLANDS</b> Academic Medical Centre, University of Amsterdam University Hospital Groningen		
<b>NORWAY</b> Hospital of Southern Norway Thomas, Northern Norway		
<b>POLAND</b> University of Jagiellonian		
<b>PORTUGAL</b> Santa Maria Hospital, Lisbon		
<b>SLOVENIA</b> University Medical Centre Ljubljana		
<b>SWITZERLAND</b> Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen University Hospital Basel		
<b>TURKEY</b> Hacettepe Education and Research Hospital Istanbul University, Cerrahpaşa Medical School Istanbul University, Istanbul Medical School Marmara University Medical School		

図 6. DCVAS 参加施設 (倫理委員会承認施設)

## Recruitment by diagnosis

DCVAS



図 8. 現在の登録症例数と目標症例数



**THE EUROPEAN VASCULITIS SOCIETY (EUVAS)**  
**Second Annual Meeting, June 5<sup>th</sup> 2012 (provisional outline agenda)**  
**STEIGENBERGER HOTEL BERLIN**  
**Los-Angeles-Platz 1, 10789 Berlin, Germany**

**0900-1800**

- |   |                 |
|---|-----------------|
| 1. Annual General Meeting   | David Jayne     |
| 1. President's statement concerning the status of the society       |                 |
| 2. Secretary's report (Ingebord Bajema)                             |                 |
| 3. Treasurer's report (Thomas Hauser)                               |                 |
| 4. Vote on next year's budget                                       |                 |
| 5. Folkko van der Woude memorial Fund (Niels Rasmussen)             |                 |
| 6. EUVAS research structure (David Jayne)                           |                 |
| 2. Database studies   | Kerstin Westman |
| 1. Long term outcome studies & 10 year outcome project              |                 |
| 2. Baseline demography (David Jayne for Steven Yew)                 |                 |
| 3. Disease assessment   | Raashid Luqmani |
| 1. Chapel Hill 2012 Classification                                  |                 |
| 2. DCVAS (Ravi Suppiah)   |                 |
| 3. BVAS, VDI & Quality of life                                      |                 |
| 4. Vascular function (Alina Casian)                                 |                 |
| 4. Biobank  | Niels Rasmussen |
| 1. ANCA & relapse, and other biomarker studies                      |                 |
| 2. European vasculitis genetics group results                       |                 |
| 5. Epidemiology & etiology  | Alfred Mahr     |
| 1. Registry studies   | Richard Watts   |
| 6. Histology  | Ingeborg Bajema |
| 1. Renal outcome and cardiovascular risk predictors                 |                 |
| 7. Toxicity and infection   | Lorraine Harper |
| 8. Clinical Trials  | David Jayne     |
| 1. MYCYC preliminary results, PEXIVAS & RITAZAREM update            |                 |
| 2. Other investigator initiated studies including the FVSG and VCRC |                 |
| 3. Industry sponsored trials  |                 |
| 1. CLEAR (CXC168 in AAV) (Pirow Becker)                             |                 |
| 2. Belimumab in AAV (BREVAS) (Simon Cooper)                         |                 |
| 3. Mepolizumab in EGPA (Churg-Strauss)                              |                 |
| 9. Paediatric studies   | Paul Brogan     |
| 1. Brainworks   |                 |
| 2. MYPAN (MMF in PAN)   | Seza Oze        |
| 3. PVAS (pediatric vasculitis activity score)                       | Pavla Doleza    |
| 10. Close   |                 |

表 1. EUVAS の Agenda

---

## VASCULITIS CLINICAL RESEARCH INVESTIGATORS MEETING

Saturday November 10, 2012: 12:00 AM – 6:00 PM

Washington DC, USA

---

CHAIR: PETER A. MERKEL

- 1) Welcome and Introductions
- 2) Current clinical trials updates
  - a) Consortium-driven, multi-centered clinical trials (investigator-initiated)
    - i) FVSG trials:
      - (1) Update on current trials (MAINRITSAN, CORTAGE) ...L. Guillevin
      - (2) New/other studies.....L. Guillevin
    - ii) EUVAS trials:
      - (1) Preliminary results from MYCYC.....A. Mahr
      - (2) Updates on REMAIN and other EUVAS activities .....A. Mahr
    - iii) VCRC trials:
      - (1) Abatacept for LVV (AGATA).....C. Langford
      - (2) Abatacept for GPA.....C. Langford
    - iv) VCRC-EUVAS trials:
      - (1) Plasma exchange in AAV (PEXIVAS).....P. Merkel
      - (2) Rituximab for maintenance in AAV (RITAZAREM) .....P. Merkel
  - b) Industry-sponsored, multi-centered clinical trials:
    - i) Updates on open industry-sponsored trials
      - (1) Complement blockade for AAV .....
      - (2) SPARROW (gusperimus for relapsing GPA).....
    - ii) New industry-sponsored trials
      - (1) Tocilizumab for giant cell arteritis.....J. Stone
      - (2) Belimumab for ANCA-associated vasculitis .....
      - (3) Mepolizumab for EGPA (Churg-Strauss).....
  - c) Clinical trials for Behçet's disease
    - (1) Apremilast for Behçet's disease.....G. Hatemi
    - (2) Abatacept for Behçet's disease .....Y. Yazici
    - (3) Tocilizumab for Behçet's disease .....Y. Yazici
  - d) *Group discussion of current status/opportunities for trials in vasculitis*
- 3) Activities of Japanese vasculitis investigators.....S. Kobayashi
- 4) Outcomes, outcome assessment, and diagnostic studies
  - a) OMERACT-outcome measures
    - i) Development of outcome measures for Behçet's disease.....G. Hatemi
    - ii) Development of outcome measures for GCA/TAK .....H. Direskeneli, E. Brouwer
    - iii) Update on OMERACT Agenda and PROs in vasculitis .....P. Merkel
  - b) EUVAS trials long-term outcomes .....A. Mahr
  - c) TABUL (GCA Ultrasound Study) .....R. Luqmani
- 5) ACR-EULAR Diagnosis and Classification Study (DCVAS).....P. Grayson, J. Robson
- 6) Registries
  - a) VCRC Patient Contact Registry.....P. Merkel
  - b) Vasculitis Pregnancy Registry .....M. Clowse
- 7) Biorepositories/Genetics
  - a) EU-EUVAS specimen repository, DNA collection.....A. Mahr
  - b) North American-VCRC specimen repository, DNA collection.....P. Merkel
  - c) *Group discussion about collaborative genetics projects*
- 8) Other multi-center collaborations
  - a) UK Fast Track pathway to reduce sight loss in GCA .....B. Dasgupta
  - b) EULAR ACR recommendations project for PMR.....B. Dasgupta
- 9) Proposals for new studies
- 10) Close



表 2. VCRC の Agenda

## 血管炎研究の最新動向

氏名	所属	役職
研究分担者 平橋 淳一	東京大学医学部附属病院	助教

**研究要旨：**国際研究協力分科会の分担研究として血管炎領域の世界の基礎研究の最近の話題を広範に日本人研究者に紹介すること、また我々の行っている基礎研究の成果を世界に発信することを目的として活動している。

### A. 研究目的

- i) 国際研究協力分科会の分担研究として血管炎領域の世界の基礎研究の最近の話題を広範に日本人研究者に紹介すること。
- ii) EPA とアスピリンの併用による ANCA 血管炎の新しい治療法の有効性に関し、症例の報告および免疫学的メカニズムの基礎研究成果について国内はもとより国際的に普及すること。

### B. 研究方法

- i) 米国腎臓学会 (ASN) は Ronald J Falk を会長として 2012 年 10 月 30 日から 11 月 4 日まで米国南カルフォルニアに位置するサンディエゴにて開催された。ANCA 血管炎関連の話題の中で興味深い報告を紹介する。
- ii) EPA とアスピリンの併用療法により、ステロイドや免疫抑制剤を使用せず寛解導入に成功した腎限局型の ANCA 血管炎の症例を米国内科学会雑誌である Ann Intern Med 2012 に発表した。

### C. 研究結果

#### i) 基礎研究の最近の話題

##### 1. B 細胞標的治療と ANCA 血管炎

Rituximab をはじめとする B 細胞標的治療が ANCA 血管炎や SLE などの自己免疫疾患治療戦略に大きな変革をもたらした。その中で、rituximab による B 細胞の免疫学的除去療法によっても自己抗体産生が持続し病態が改善しない症例の特徴が検討されている。その原因として、次の 2 つが想定されている。

- a) 自己抗体産生性 B 細胞の不完全な除去 NZB/NZW マウス (lupus prone mice) において短期間の anti-CD20 療法では自己抗体が除去されにくい、B リンパ球活性化因子である BAFF/Blys を阻害することにより自己抗体の除去率が劇的に改善されることが報告された (Bekar KW, A&R 2010)。ANCA 血管炎でも、BAFF/Blys 阻害薬 (Belimumab) が臨床試験段階にあり Rituximab との併用により、より効果的な治療となり得る。
- b) CD20 を発現しない plasma 細胞は rituximab によって除去できず持続的に病

原性自己抗体を産生し続けること ANCA 関連腎炎・血管炎では腎生検病理組織で検出される plasma 細胞の数が疾患活動性と相関することが報告されている。また、rituximab では除去されない plasma 細胞を除去する薬剤として、proteasome inhibitor に注目が集まっている。この中で、難治性の多発性骨髄腫に対してすでに有用性が報告されている Bortezomib (BTZ) は、ANCA 血管炎マウスモデルで MPO 特異的な plasma 細胞を除去し病態を改善することが報告 (Bontscho J, JASN 2011;22:336) されて新規治療法として有望視されているが、実際の臨床では末梢神経痛や血球減少、咳などの呼吸器症状などの副作用の頻度が高く、より副作用の少ない proteasome inhibitor の開発がすすめられている。

b) 薬剤と ANCA 血管炎

米国 Harvard 大学 MGH のグループは、ANCA 抗体陽性患者 2257 名のうち、139 名 (6%) が ANCA 血管炎を起こしうるとして知られる薬剤服用と関連しており、内訳はヒドララジン (33%)、レバミゾール/コカイン (32%)、プロピオチオウラシル (24%)、ミノサイクリン (9%)、サルファサラジン (1%)、ペニシラミン (<1%) と報告した。これらは、一般の患者に広く使用される薬であることから、特にヒドララジンとプロピオチオウラシルの使用を制限しコカインの使用について聴取する必要があると警鐘を鳴らした。

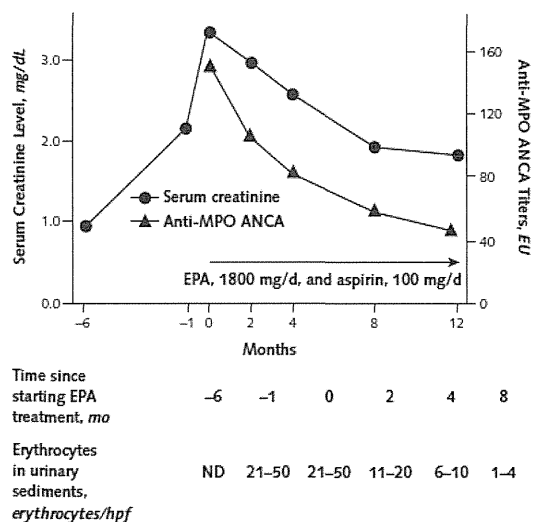
また、ANCA 血管炎血管炎患者は治療経過中の感染症罹患率が高いが、ワクチン接種に関して、免疫抑制剤の使用下ではワクチン接種にも低反応であるという報告がなされた。

c) ALL ANCA are not pathogenic

ANCA の抗体価と疾患活動性とは必ずしも並行しないことが臨床的に観察される。その理由として、すべての ANCA が病原性を持つわけではないことが想定されている。B および T 細胞を欠損した RAG2 KO マウスに MPO の各エピトープを含む断片で免疫したマウスの splenocyte を投与して壊死性半月体形成性腎炎が起こるかどうかを検定することにより、抗体が認識するエピトープによって抗体の血管炎発症における病原性はまちまちであることが報告された。

ii) EPA とアスピリンの併用による ANCA 関連血管炎の新しい治療法の開発

我々は、2012 年、EPA とアスピリンの併用療法によりステロイドや免疫抑制剤を使用せず寛解導入に成功した腎限局型の ANCA 血管炎の症例を報告した (Hirahashi J et al. Ann Intern Med 2012)。



さらに、この治療法が全身性の ANCA 血管炎患者の治療に有効であった症例の報告とその免疫学的メカニズムについての基礎医学的論文の発表を準備中である。この臨床お



よび基礎的検討結果の英語論文化により、本治療法の国内はもとより国際的普及を目指していく。

#### D. 考案

i) 2012年3月に初めて本邦で開催された The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop (東京・品川) で ANCA 血管炎に対する日本での関心は高まった。また、2012年の米国腎臓学会の president は ANCA 血管炎の世界的権威である Ronald J Falk であったことから、2012年は ANCA 血管炎が国際的にも国内でも大きな注目を集めた年といえる。世界の血管炎研究における日本人の役割も次第に大きくなり、欧米とは血管炎の疾患プロファイルが異なるため、日本独自のデータも血管炎研究において世界的に意義があり、日本発の新たな治療法の開発も望まれるところである。

ii) ANCA 関連血管炎は炎症が多臓器に渡る自己免疫疾患であることから、免疫学と腎臓学、血液学、循環器学、呼吸器病学など、総合的な視点が必要な疾患である。エイコサペンタエン酸 (EPA) はドコサヘキサエン酸 (DHA) と共に魚油の主要な成分であり、近年の我が国の大規模臨床試験 JELIS において冠動脈イベントの発生予防効果が報告 (Lancet2007) されたが、自己免疫疾患に対する効果は臨床的には十分に明らかにされていない。EPA や DHA などのオメガ3高度不飽和脂肪酸 ( $\omega$ -3 PUFA) に抗炎症作用や心血管保護作用があることは以前から知られている。それらの作用機構については  $\omega$ -3 PUFA がアラキドン酸と競合することで起炎症エイコサノイドの産生と作用を抑制することとされてきたが、最近の炎症の収束過程における脂質代謝の研究から  $\omega$ -3

PUFA を前駆体として抗炎症性の代謝物、Resolvin E1 (RvE1) や RvE3 が見出された。これらは、EPA を前駆体として好中球と血管内皮細胞が直接に相互作用した際におこる細胞間生合成により生成される。興味深いことに、この誘導はアスピリンによりアセチル化されたシクロオキシゲナーゼ2により強力に増強されることから、アスピリンの優れた抗炎症作用の一翼を担っている可能性が指摘されている。近年の EPA の心血管系の保護作用を示した大規模臨床試験 GISSI-PS のサブ解析においても、EPA 投与群にはアスピリンを併用投与されている症例が多いことがわかっており、両者の併用療法の有効性のみならず高い安全性を示唆するものと考えられる。

EPA とアスピリンの併用療法は、抗炎症作用に加え抗動脈硬化、抗血栓、感染免疫の強化など、副作用が問題となる免疫抑制療法とは全く逆の付加価値をもたらす可能性がある。すなわちこの strategy には、

1. ステロイドにとってかわる新規抗炎症療法
2. ステロイドの減量をサポートする steroid-sparing 効果
3. ステロイド減量中の再発を抑制する免疫調整作用
4. ステロイドによる副作用である動脈硬化や血栓症を抑制する作用を持つことが可能性があり、高齢化社会を迎え既存薬を併用すると言う点で安全性が高いため臨床応用にも至近距離にある戦略である。また、高齢化社会における医療経済への効果も大いに期待できる。

#### E. 結論

i) ANCA 血管炎に関する基礎的研究動向を国内会議で普及した。

ii) EPA とアスピリンの併用療法を新たな

ANCA 血管炎の新たな治療法として確立するために基礎実験、臨床症例の成果を世界に発信している。

#### 健康危険情報

該当なし

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. Hirahashi J, Jo A, Ueda K, Tojo A, Fujita T. Successful treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with eicosapentaenoic Acid. *Ann Intern Med* 156:755-6 (2012).
2. Tanaka M, Ishibashi Y, Hirahashi J, Fujita T. Peritoneal dialysis with takayasu arteritis: a report of three cases. *Ther Apher Dial.* 16:198-9 (2012)

#### 学会発表

##### 国際会議

1. Junichi Hirahashi:  
Neutrophil-mediated Endothelial Injury: Therapeutic Implications for Small-vessel Vasculitis Symposium :  
The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012

#### 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
国際特許出願中
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

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

研究分担者 濱野慶朋 東京都健康長寿医療センター腎臓内科 部長

研究要旨

以下の2プロジェクトを行った。

(1)日欧 MPA 比較研究：抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（AAV）において罹患率・ANCA 陽性率・臓器障害・重症度の人種差・地域差を明らかにし、各地域の臨床試験を比較可能とするため、日欧 MPA 症例（臨床試験・非臨床試験）を比較検討し、発症年齢、ANCA の serotype、肺・皮膚・眼・神経症状、治療薬、合併疾患などにおいて有意差が認められた。

(2)MPA 感受性遺伝子のオーソロジー解析：欧州のゲノムワイド相関解析で十分判明しなかった MPA の疾患感受性遺伝子をモデルマウスの遺伝解析結果から哺乳類の遺伝子オーソロジーを利用して同定するため、MPA 自然発症モデル SCG/Kj の遺伝解析を行い、マウス第一染色体に単独の候補遺伝子を同定しクローニングした。

（1）顕微鏡的多発血管炎の症状・検査所見・治療・予後の比較検討（日欧共同研究）

A. 研究目的

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎

（AAV）の発症には遺伝的素因ならびに環境因子が関与すると考えられており、罹患率や ANCA 陽性率に人種差・地域差があることがわかっている。臓器障害の頻度や疾患の重症度にも差異があることが示唆されているが、詳細は不明である。また、予後に関して異なる人種・地域間で比較検討した報告はない。本研究は、日欧の AAV 患者の症状・予後を比較し、今後両地域で行われる臨床試験の結果解釈を可能にすると考えられる。また、症状や検査所見の比較は予後の相違を説明し、遺伝子解析の結果と関連させれば AAV の病態解明につながるものと

考えられる。

B. 研究方法

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・腎生存率を比較した。日本においては、国際協力分科会（会長：藤元昭一教授）が、非臨床試験分の MPA 患者データとして、2002 年から 2013 年 12 月までに診断された MPA 患者を収集した。解析はケンブリッジ大学アデンプルックス病院の Dr. David Jayne らが行った。

本研究は包括的同意に基づく観察研究であった。また全般にわたり、世界医師会による「ヘルシンキ宣言」及び厚生労働省に

よる「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、プライバシーの保護は連結可能匿名化とした。

### C. 研究結果

臨床試験症例として EUVAS と JMAAV よりそれぞれ 254 及び 48 例が登録され、非臨床試験症例として英国と日本よりそれぞれ 147 及び 312 例が登録された。有病率、発症年齢、ANCA の serotype、腎機能、腎外症状、治療薬、死因、生命予後、腎予後、合併疾患などが比較検討され、男女比、発症年齢、ANCA の serotype、肺病変の種類（間質性肺炎・肺胞出血）、血清クレアチニン、皮膚病変・眼症状、神経症状、治療薬（免疫抑制剤・血漿交換・生物学的製剤の使用頻度）、合併疾患などにおいて有意差が認められた。これらの結果は現在論文投稿中である。

## （2）オーソログを利用したヒト血管炎関連遺伝子の同定

### A. 研究目的

最近、Lyons らにより、AAV に関するゲノムワイド相関解析の成績が発表された。それによれば、MPA と多発血管炎性肉芽腫症（GPA）は異なる感受性遺伝子による別個の疾患であることが判明したが、GPA では proteinase 3 に対する自己反応性が病態の主体であることが示唆されたのに対し、MPA では病態を考察するに足る知見は得られなかった。

ヒト疾患感受性遺伝子同定には 4 つの方法（比較解析・家系解析・候補遺伝子解析・相関解析）があるが、哺乳類に保存された遺伝子相同性（オーソログ）を利用した遺伝子同定法は、効率のよい第 5 の方法である。

### B. 研究方法

MPO-ANCA 関連血管炎自然発症モデル

SCG/Kj マウスと正常対照である B6 マウスを用いて (B6 x SCG/Kj) F2 マウスを作製し、疾患形質・免疫学的形質と関連する量的形質関連遺伝子座 (QTL) 解析を行った。

### C. 研究結果

当初の QTL 解析により判明した 1-LOD support interval に存在する遺伝子につき、遺伝子型解析を追加して QTL 解析を行った結果、このマウスにおいて MPO-ANCA 産生を支配する唯一の位置的候補遺伝子を同定した。この遺伝子はマウス第一染色体上に存在し、ロッドスコアは隣接する遺伝子より約 10 倍高く、タンパクをコードする遺伝子で、存在のみ知られ機能解析されていない。本邦で発見されたこの遺伝子のヒト AAV における役割を、海外と共同で解析することを目指して、現在クローニングし機能解析を行うべく準備中である。

### D. 健康危険情報

特になし。

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

Hamano Y, Yoshizawa H, Sugase T, Miki T, Ohtani N, Hanawa S, Takeshima E, Morishita Y, Saito O, Takemoto F, Muto S, Yumura W, Kusano, E. Rituximab Treatment for PR3-ANCA-Positive Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with Adult-Onset Periodic Fever Syndrome. Case Reports in Nephrol Urol 2012; (2):92-101.

## 2. 学会発表

Yoshitomo Hamano. Genomics and Genetics in ANCA-associated Vasculitis. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28, 2012, Tokyo Conference Center Shinagawa, Shinagawa, Tokyo, Japan. (Abstract p. 61)

Yoshitomo Hamano, Tomokazu Nagao, Kazuo Suzuki, Hiromichi Yoshizawa, Eiji Kusano and Wako Yumura. Role of IL-17/IL-23 axis and pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of spontaneously occurring glomerulonephritis in a model of SCG/Kj mice. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 29, 2012, Tokyo Conference Center Shinagawa, Shinagawa, Tokyo, Japan. (Abstract p. 119)

Wako Yumura, Yoshitomo Hamano, Yoshiyuki Morishita, Osamu Saito, Chiharu Ito, Fumi Takemoto and Eiji Kusano. Urinalysis is the clue for early detection of ANCA-associated vasculitis. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 30, 2012, Tokyo Conference Center Shinagawa, Shinagawa, Tokyo, Japan. (Abstract p. 103)

濱野慶朋、長尾朋和、吉澤寛道、草野英二、患者さんの管理. Q&A22. 高齢者が心筋梗塞、心不全などを起こした後の日常生活の注意点は？ In 新腎不全・透析患者指導ガイド

鈴木和男、湯村和子. MPO-ANCA 関連血管炎自然発症モデルマウスにおける腎炎・自己免疫形質とサイトカイン動態との関連. 日本腎臓学会誌 2012 54(3): 288.

濱野慶朋、吉澤寛道、大谷尚子、三木拓也、武島えり、斉藤修、森下義幸、湯村和子、武藤重明、竹本文美、草野英二. 顆粒球吸着療法(GCAP)で解熱・軽快した成人発症型周期性発熱症候群の一例. 透析会誌 2012 45(6) Suppl. 1:847.

## 3. 著書・総説

濱野慶朋、湯村和子. In 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 18 腎臓症候群(第2版)下巻 ーその他の腎臓疾患を含めてー XII 各種病態にみられる腎障害 造血管疾患 多発性骨髄腫. 大阪 日本臨床社 2012, p. 428.

濱野慶朋. CKD(主に保存期腎不全)の患者さんの管理. Q&A20. 加齢で腎臓が悪くなるの？腎硬化症ってどんな状態なの？ In 新腎不全・透析患者指導ガイド. 東京 日本医事新報社 2012, p. 48.

濱野慶朋. CKD(主に保存期腎不全)の患者さんの管理. Q&A21. 高齢者に多い急速進行性糸球体腎炎ってどんな病気なの？ In 新腎不全・透析患者指導ガイド. 東京 日本医事新報社 2012, p. 48

濱野慶朋. CKD(主に保存期腎不全)のド. 東京 日本医事新報社 2012, p. 52.

濱野慶朋、丸山直記、湯村和子、鈴木和男.

In 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ  
血管炎 V. ANCA 関連血管炎の病因・病理、診断・治療 1. ANCA 関連血管炎 (AAV) の基礎研究から臨床へのアプローチ (1) ゲノミクスと遺伝子解析 疾患モデルマウスによる疾患関連遺伝子の解析. 大阪 日本臨床社 2013, in press.

#### 4. その他

濱野慶朋、丸山直記、湯村和子、鈴木和男.  
SCG/Kj マウスに自然発症する半月体形成性腎炎における F4/80 陽性細胞の役割. 平成 24 年度血管病理研究会. 平成 24 年 10 月 26 日 東京 山王病院 3 階 山王ホール.

濱野慶朋. 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) および Orthology を利用したヒト血管炎関連遺伝子の同定. 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 年度研究報告会 平成 24 年 12 月 14 日 東京 都市センターホテル 606 会議室.

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし



## IV. 刊行物一覽

雑誌					
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugiyama K, Sada KE, Kurosawa M, Wada J, Makino H.	Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan.	Clin Exp Nephrol.	Epub		2012
Kagawa H, Hiromasa T, Hara T, Takaki A, Yamanaka R, Sada KE, Makino H.	Mizoribine, tacrolimus, and corticosteroid combination therapy successfully induces remission in patients with lupus nephritis.	Clin Exp Nephrol.	Epub		2012
Wakabayashi H, Ito T, Fushimi S, Nakashima Y, Itakura J, Qiuying L, Win MM, Cuiming S, Chen C, Sato M, Mino M, Ogino T, Makino H, Yoshimura A, Matsukawa A.	Spred-2 deficiency exacerbates acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice.	Clin Immunol.	144(3)	272-82	2012
糸島 浩一, 鳥越 佳子, 月田 由香, 富谷 啓子, 岡田 健, 佐田 憲映, 槇野 博史	エリア MPOs-ANCA・PR3s-ANCA 測定試薬による抗好中球細胞質抗体の基礎的・臨床的検討	医学と薬学	67(3)	477-484	2012
Kurihara T, Shimizu-Hirota R., Shimoda M., Adachi T., Shimizu H., Weiss S. J., Itoh H., Hori S., Aikawa N. and Okada Y.	Neutrophil-derived matrix metalloproteinase 9 triggers acute aortic dissection.	Circulation	126	3070-3080	2012
Funao H., Ishii K., Nagai S., Sasaki A., Hoshikawa T., Aizawa M., Okada Y., Chiba K., Koyasu S., Toyama Y. and Matsumoto M.	Establishment of a real-time quantitative, and reproducible mouse model of staphylococcal osteomyelitis using bioluminescence imaging.	Infect Immun	80	733-741	2012

Anzai A., Anzai T., Nagai S., Maekawa Y., Naito K., Kaneko H., Sugano Y., Takahashi T., Abe H., Mochizuki S., Sano M., Yoshikawa T., Okada Y., Koyasu S., Ogawa S. and Fukuda K.	Regulatory role of dendritic cells in post-infarction healing and left ventricular remodeling.	Circulation	125	1234-1245	2012
Nakayama M., Niki Y., Kawasaki T., Takeda Y., Horiuchi K., Sasaki A., Okada Y., Umezawa K., Ikegami H., Toyama Y. and Miyamoto T.	Enhanced susceptibility to lipopolysaccharide-induced arthritis and endotoxin shock in interleukin-32 alpha transgenic mice through induction of tumor necrosis factor alpha.	Arthritis Res Ther	14	R120	2012
Shirotake S., Miyajima A., Kosaka T., Tanaka N., Kikuchi E., Mikami S., Okada Y. and Oya M.	Regulation of monocyte-chemoattractant protein-1 through angiotensin II type 1 receptor in prostate cancer.	Am J Pathol	180	1008-1016	2012
Kamoi M., Ogawa Y., Nakamura S., Dogru M., Nagai T., Obata H., Ito M., Kaido M., Kawakita T., Okada Y., Kawakami Y., Shimmura S. and Tsubota K.	Accumulation of secretory vesicles in the lacrimal gland epithelia is related to non-Sjögren's type dry eye in visual display terminal users.	PLoS One	7(9)	e43688	2012
Saito K., Horiuchi K., Kimura T., Mizuno ., Yoda M., Morioka H., Akiyama H., Threadgill D., Okada Y., Toyama Y. and Sato K.	Conditional inactivation of TNF- $\alpha$ -converting enzyme in chondroblasts results in an elongated growth plate and shorter long bones.	PLoS One		in press	2013
Yoda M., Kimura T., Tohmonda T., Morioka H., Matsumoto M., Okada Y., Toyama Y. and Horiuchi K.	Systemic overexpression of TNF- $\alpha$ -converting enzyme does not lead to enhanced shedding activity in vivo.	PLoS One		in press	2013

Murata M., Noda K., Fukuhara J., Kanda A., Kase S., Saito W., Mashima Y., Mochizuki S., Okada Y. and Ishida S.	Accumulation of soluble vascular adhesion protein-1 in proliferative diabetic retinopathy.	Invest. Ophthalm. Vis. Sci.		in press	2013
Yamagata K, Usui J, Saito C, Yamaguchi N, Hirayama K, Mase K, Kobayashi M, Koyama A, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Makino H, Matsuo S.	ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: clinical features and prognostic changes.	Clin Exp Nephrol	16	580-588	2012
有村義宏	顕微鏡的多発血管炎	日本医師会雑誌	140(11)	2305-2309	2012
有村義宏	壊死性糸球体腎炎. 腎臓症候群 (第2版) — その他の腎臓疾患を含めて—.	別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ	17	65-69	2012
有村義宏	ANCA 関連腎炎. 腎臓症候群 (第2版) — その他の腎臓疾患を含めて—	別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ	18	468-473	2012
Wada T, Hara A, Arimura Y, Sada K, Makino H, and the Research Group of Intractable Vasculitis, Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.	Risk Factors Associated with Relapse in Japanese Patients with Microscopic Polyangiitis.	The Journal of Rheumatology	39(3)	545-551	2012
有村義宏	ANCA 関連血管炎の成因. 特集: 免疫異常と腎障害	腎臓	35(1)	32-38	2012
有村義宏	ANCA 関連血管炎に伴う糸球体病変— Glomerular lesion in ANCA-associated vasculitis—.治療各論 続発性腎疾患	腎と透析	72 増刊号	286-290	2012

有村義宏,吉澤 亮,清水英樹	血管炎研究の進歩-側頭動脈炎, 多発性動脈炎-	心臓	44(9)	1110-1115	2012
有村義宏	KDIGO:糸球体腎炎診療ガイドライン.	腎と透析	73(4)	591-594	2012
菊池正雄、藤元昭一	急速進行性腎炎・血管炎を見逃さないために. 連携して診る腎疾患. 腎疾患の鑑別とマネジメントの要点	Medicina	49	1952-1956	2012
Hasebe N, Kawasaki A, Ito I, Kawamoto M, Hasegawa M, Fujimoto M, Furukawa H, Tohma S, Sumida T, Takehara K, Sato S, Kawaguchi Y, Tsuchiya N.	Association of UBE2L3 polymorphisms with diffuse cutaneous systemic sclerosis in a Japanese population.	Ann Rheum Dis	71(7)	1259-1260	2012
Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Ohashi J, Matsui T, Ikenaka T, Nakayama H, Hashimoto A, Takaoka H, Arinuma Y, Okazaki Y, Futami H, Komiya A, Fukui N, Nakamura T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S.	Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A protective role for shared epitope.	PLoS One	7(5)	e33133	2012
Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Kusaoi M, Matsumoto I, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N.	Association of PHRF1-IRF7 region polymorphism with clinical phenotypes of systemic lupus erythematosus: an association study in a Japanese population..	Lupus	21(8)	890-895	2012
Oka S, Furukawa H, Kashiwase K, Tsuchiya N, Tohma S.	Identification of a novel HLA allele, HLA-DQB1*06:51, in a Japanese rheumatoid arthritis patient.	Tissue Antigens	80(4)	386-387	2012

Furukawa H, Oka S, Shimada K, Rheumatoid Arthritis associated Interstitial Lung Disease (RA-ILD) Study Consortium, Tsuchiya N, Tohma S.	HLA-A*31:01 and methotrexate-induced interstitial lung disease in Japanese rheumatoid arthritis patients: a multi-drug hypersensitivity marker?	Ann Rheum Dis	Epub		2012
Terao C, Ohmura K, Kawaguchi Y, Nishimoto T, Kawasaki A, Takehara K, Furukawa H, Kochi Y, Ota Y, Ikari K, Sato S, Tohma S, Yamada R, Yamamoto K, Kubo M, Yamanaka H, Kuwana M, Tsuchiya N, Matsuda F, Mimori T.	PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population.	Arthritis Rheum	Epub		2012
Umeda N, Matsumoto I, Ito I, Kawasaki A, Tanaka Y, Inoue A, Tanaka Y, Tsuboi H, Suzuki T, Hayashi T, Ito S, Tsuchiya N, Sumida T.	Identification of anti-citrullinated glucose-6-phosphate isomerase peptide antibodies in patients with rheumatoid arthritis.	Clin Exp Immunol	in press		2012
Naka I, Hikami K, Nakayama K, Koga M, Nishida N, Kimura R, Furusawa T, Natsuhara K, Yamauchi T, Nakazawa M, Ataka Y, Ishida T, Inaoka T, Iwamoto S, Matsumura Y, Ohtsuka R, Tsuchiya N, Ohashi J.	A functional SNP upstream of the beta-2 adrenergic receptor gene (ADRB2) is associated with obesity in Oceanic populations.	Int J Obes	Epub		2012