

- new hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:5612-5617, 2013.
- (5) Ishizu A, Tomaru U, Murai T, Yamamoto T, Atsumi T, Yoshiki T, Yumura W, Yamagata K, Yamada H, Kumagai S, Kurokawa MS, Suka M, Makino H, Ozaki S for JMAAV. Prediction of response to treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis. *PLoS One* 8(5): e63182, 2013.
- (6) Takeuchi S, Kimura S, Soma Y, Waki M, Yamaguchi M, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A, Kawakami T. Lysosomal-associated membrane protein-2 plays an important role in the pathogenesis of primary cutaneous vasculitis. *Rheumatology* 52(9): 1592-1598, 2013.
- (7) Masuda S, Iwasaki S, Tomaru U, Baba T, Katsumata K, Ishizu A. Possible implication of Fcγ receptor-mediated trogocytosis in susceptibility to systemic autoimmune disease. *Clin Dev Immunol* 2013: 345745, 2013.
- (8) Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in MPO-ANCA-associated microscopic polyangiitis. *J Am Soc Nephrol* (in press)
- (9) Imamoto T, Nakazawa D, Shida H, Suzuki A, Otsuka N, Tomaru U, Ishizu A. Possible linkage between microscopic polyangiitis and thrombosis via neutrophil extracellular traps. *Clin Exp Rheumatol* (in press)
- (10) Kawakami T, Okudaira A, Okano T, Takeuchi S, Kimura S, Soma Y, Ishizu A, Arimura Y, Kobayashi S, Ozaki S. Treatment for cutaneous arteritis patients with mononeuritis multiplex and elevated C-reactive protein. *J Dermatol* (in press)
- (11) Hamano R, Baba T, Sasaki S, Tomaru U, Ishizu A, Kawano M, Yamagishi M, Mukaida N. Ag and IL-2 immune complexes efficiently expand Ag-specific Treg cells that migrate in response to chemokines and reduce localized immune responses. *Eur J Immunol* (in press)
- (12) Oka S, Furukawa H, Kashiwase K, Tsuchiya N, Tohma S. Novel *HLA-DQB1*04 (DQB1*04:10)* allele in the Japanese population. *Tissue Antigens* 2013; 82:148-149.
- (13) Kawasaki A, Inoue N, Ajimi C, Sada K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Sumida T, Tohma S, Miyasaka N, Matsuo S, Ozaki S, Hashimoto H, Makino H, Harigai M, Tsuchiya N. Association of *IRF5* polymorphism with MPO-ANCA positive vasculitis in a Japanese population. *Genes Immun* 2013; 14, 527–529.
- (14) Matsumoto T, Hasegawa H, Onishi S, Ishizaki J, Suemori K, Yasukawa M. Protein kinase C inhibitor generates human tolerogenic dendritic cells. *J. Immunol.* 191: 2247-2257, 2013.
- (15) Isobe M: Takayasu Arteritis: Advances in Diagnosis and Medical Treatment. *Clin Exp Nephrol* 17: 686-689, 2013
- (16) Isobe M: Takayasu Arteritis Revisited: Current Diagnosis and Treatment. *Int J Cardiol* published on line Feb. 15, 2013
- (17) Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi M, Shimizu M, Kawguchi T, Chen Z, Naruse TK, Sato-Otsubo A, Ebana Y, Maejima Y,

- Kinoshita H, Murakami K, Kawabana D, Wada Y, Narita I, Tazaki J, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Ogawa S, Komuro I, Nagai R, Yamada R, Tabara Y, Isobe M, Mimori T, Matsuda F: Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am J Hum Genet*, published online July 4, 2013
- (18) Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe M: Diagnosis and assessment of Takayasu arteritis by multiple biomarkers. *Circ J* 77(2): 477-483, 2013
- (19) Takamura C, Ohigashi H, Ebana Y, Isobe M: A New HLA Risk Allele in Japanese Patients with Takayasu Arteritis. *Circ J* 76(7): 1697-1702, 2012
- (20) Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, Ohigashi H, Inagaki H, Suzuki J, Hirao K, Isobe M: Role of FDG-PET/CT and Utility of Maximum Standard Uptake Value in Takayasu Arteritis: Sensitive Detection of Recurrence. *J Am Coll Cardiol Imaging* 5(4): 422-429, 2012
- (21) Tamai H, Takeshita K, Banno H, Yamamoto K, Komori K: Possible Involvement of Notch Signaling For the Pathogenesis of Buerger's Disease. *Surg Today*, 2013 Apr 19. [Epub]
- (22) Clinical studies of the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Makino H, Sada KE. *Clin Exp Nephrol*. 2013 ;17(5):697-9.
- (23) Iwakiri T, Fujimoto S, Kitagawa K, Furuichi K, Yamahana J, Matsuura Y, Yamashita A, Uezono S, Shimao Y, Hisanaga S, Tokura T, Wada T, Kitamura K, Asada Y: Validation of a newly proposed histopathological classification in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *BMC Nephrol* 14(1):125, 2013.
- (24) Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Ohtsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka, Yasui T, Ikeoka K, Ohtani T, Sakata Y, Shima Y, Kumanogoh A, Yamauchi-Takahara K, Tanaka T, Kishimoto T, Komuro I. Tocilizumab for the treatment of Patients with Refractory Takayasu Arteritis. *Int Heart J*. 54, 405-411, 2013
- (25) Hamano, Y., Yumura, W., Maruyama, N., Suzuki, K. Pathogenic leukocytosis and their susceptibility QTLs for vasculitis and crescentic glomerulonephritis in a model of SCG/Kj mice. *La Presse Medicale & Quarterly Medical Review* 2013 Apr;42(4):687.
- (26) Suzuki K, Nagao T, Itabashi M, Hamano Y, Sugamata R, Yamazaki Y, Yumura W, Tsukita S, Wang PC, Nakayama T, Suzuki K. A novel autoantibody against moesin in the serum of patients with MPO-ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Dec 5. [Epub]
- (27) 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*. 2013;23(5):963-971.
- (28) Kawasaki A, Inoue N, Ajimi C, Sada KE, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Sumida T, Tohma S, Miyasaka N, Matsuo

- S, Ozaki S, Hashimoto H, Makino H, Harigai M, Tsuchiya N. Association of IRF5 polymorphism with MPO-ANCA-positive vasculitis in a Japanese population. *Genes Immun*. 2013 Aug 29. doi: 10.1038/gene.2013.45.
- (29) Nagao T, Kusunoki R, Iwamura C, Kobayashi S, Yumura W, Kameoka Y, Nakayama T, Suzuki K. Correlation of Interleukin-6 and monocyte chemotactic protein-1 levels with the crescent formation and myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibody titer in SCG/Kj mice by treatment with anti-interleukin-6 receptor antibody or Mizoribine. *Microbiol Immunol*. 2013;57:640-50.
- (30) Yumura W, Kobayashi S, Suka M, Hayashi T, Ito S, Nagafuchi H, Yamada H, Ozaki S. Assessment of the Birmingham vasculitis activity score in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: sub-analysis from a study by the Japanese Study Group for MPO-ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2013 May 28 (In Press).
- (31) Muso E, Okuzaki D, Kobayashi S, Iwasaki Y, Sakurai MA, Ito A, Nojima H. Ficolin-1 is up-regulated in leukocytes and glomeruli from microscopic polyangiitis patients. *Autoimmunity*. 2013 ; 46:513-24
- (32) 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*. 2013.23:963-71.
- (33) Kobayashi S, Fujimoto S. Epidemiology of vasculitides: differences between Japan, Europe and North America. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:611-4.
- (34) Hamano, Y., Yumura, W., Maruyama, N., Suzuki, K. Pathogenic leukocytosis and their susceptibility QTLs for vasculitis and crescentic glomerulonephritis in a model of SCG/Kj mice. *La Presse Medicale & Quarterly Medical Review* 2013 Apr;42(4):687.
- (35) Furuta, S., Chaudhry, AN., Hamano, Y., Fujimoto, S., Nagafuchi, H., Makino, H., Matsuo, S., Ozaki, S., Endo, T., Muso, E., Ito, C., Kusano, E., Yamagata, M., Ikeda, K., Kashiwakuma, D., Iwamoto, I., Westman, K. and Jayne, D. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J Rheumatol* in press.
- (36) Suzuki K, Nagao T, Itabashi M, Hamano Y, Sugamata R, Yamazaki Y, Yumura W, Tsukita S, Wang PC, Nakayama T, Suzuki K. A novel autoantibody against moesin in the serum of patients with MPO-ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]
- (37) 中沢大悟, 外丸詩野, 西尾妙織, 渥美達也, 石津明洋. プロピルチオウラシルと NETs の異常形成・分解異常. *日本臨床 71 増刊号「血管炎」*: 244-249, 2013.
- (38) 飯沼千景, 脇 雅, 山口まどか, 外丸詩野, 石津明洋. 自己反応性 NKT 細胞と血管炎. *日本臨床 71 増刊号「血管炎」*: 502-505, 2013.
- (39) 石津明洋, 外丸詩野, 村井太一, 山本智宏, 吉木 敬. 血管炎の予後は予測できるか — 予後因子探索の道 —. *分子リウマチ治療 6(2)*: 82-86, 2013.

- (40) 石津明洋. 血管炎症候群：抗好中球細胞質抗体. 分子リウマチ治療 6(4): 209-213, 2013.
- (41) 土屋尚之：序（特集「リウマチ・膠原病のゲノム解析 update」）炎症と免疫 2013;21(5).371-372.
- (42) 土屋尚之：GPA と MPA の遺伝学的相違. リウマチ科 2013;49(5), 611-615.
- (43) 土屋尚之：HLA～still alive and well. アレルギー・免疫 2013;20(6), 821-822
- (44) 長谷川均、松本卓也、安川正貴：樹状細胞のトレランス誘導機能と protein kinase C。臨床免疫・アレルギー科 in press.
- (45) 松本卓也、長谷川均、安川正貴：免疫トレランスを誘導する樹状細胞を発現させる生理活性物質。臨床免疫・アレルギー科 59: 483-490, 2013.
- (46) 倉沢隆彦、鈴木勝也、竹内勤: 特集 自己免疫疾患の最近の話題と展望 マイクロアレイを用いた自己免疫疾患の解析 Pharma Medica vol.31 No.1 メディカルレビュー 2013
- (47) 手塚大介、磯部光章：高安動脈炎. リウマチ科 50 (4, Oct): 406-414, 2013
- (48) 磯部光章：高安動脈炎. 医学と医療の最前線. 日本内科学会雑誌 102: 986-993, 2013
- (49) 高村千智、磯部光章：高安動脈炎の診断. 日本臨牀 71(1): 167-172, 2013
- (50) 磯部光章：発熱，上肢痛，下顎痛を訴えながら半年間診断がつかなかった 24 歳女性. 内科 111(1): 171-173, 2013
- (51) 加藤陽子，磯部光章：血管炎の画像診断<I>. Angiology Frontier 11(4): 1-4, 2012
- (52) 手塚大介，磯部光章：FDG-PET による大動脈炎の診断および活動性評価. リウマチ科 48(5): 555-561, 2012
- (53) 針谷正祥: 結節性多発動脈炎(特集 血管炎の診断と治療-新分類CHCC2012に沿って)、医学のあゆみ、医歯薬出版株式会社246(1)21-26,2013.
- (54) 針谷正祥: 10 結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、11 大動脈炎症候群(高安動脈炎または高安病)、12 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)、13 アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群)。今日の処方(改訂第5版)、南江堂、679-689,2013.
- (55) 藤元昭一、猪原登志子: ANCA 関連血管炎の病因・病理、診断・治療 ANCA 関連血管炎の臨床研究 PEXIVAS 試験。日本臨床 71:392-398, 2013.
- (56) 小林茂人、藤元昭一: 血管炎の分類と診断基準 新しい国際分類と診断基準(C HCC2012 と DCVAS) 欧州リウマチ学会/アメリカリウマチ学会による血管炎の分類基準・診断基準の作成. 日本臨床 71:70-73, 2013.
- (57) 田中基嗣、大久保光修、平橋淳一 ANCA血管炎における好中球と血管内皮障害 日本臨床 71巻 増刊号1 250-257 (2013)
- (58) 中岡良和、瀧原圭子、小室一成. 高安動脈炎の治療. 日本臨床, 71; Supple(1), 173-178, 2013
- (59) 藤元昭一、猪原登志子. 【血管炎-基礎と臨床のクロストーク-】 ANCA 関連血管炎の病因・病理、診断・治療 ANCA 関連血管炎の臨床研究 PEXIVAS 試験.

日本臨床. 2013;71 Supple1 :392-398.

- (60) 猪原登志子.【血管炎-基礎と臨床のクロストーク-】 ANCA 関連血管炎の病因・病理、診断・治療 ANCA 関連血管炎(AAV)の基礎研究から臨床へのアプローチ ANCA 関連血管炎の病因とそのバイオマーカー ANCA 検査の現状と問題点. 日本臨床. 2013;71 Supple1:269-277.
- (61) 猪原登志子.【血管炎症候群】 血管炎のマーカー. 臨床検査 2013;57(3): 321-326.
- (62) 小林 茂人, 藤元 昭一, 鈴木 良雄血管炎、-基礎と臨床のクロストーク- 血管炎の分類と診断基準 新しい国際分類と診断基準(CHCC2012とDCVAS) 欧州リウマチ学会/アメリカリウマチ学会による血管炎の分類基準・診断基準の作成,日本臨床、71巻増刊1 血管炎 Page70-73、2013.
- (63) 小林 茂人、血管炎-基礎と臨床のクロストーク- 大型血管炎の病因・病理、診断・治療 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)の診断と治療、日本臨床 71巻増刊1 血管炎 Page179-182、2013
- (64) 小林 茂人, 木田 一成、図でみる免疫学のABC 免疫と耳鼻咽喉科関連疾患の病態 ANCA関連血管炎症候群 JOHNS 29巻3号 Page527-531、2013.
- (65) 小林 茂人、血管炎の診断と治療-新分類 CHCC2012 に沿って 大型血管炎 巨細胞性動脈炎(GCA)の正しい理解 側頭動脈炎(TA)ではなぜいけないのか、医学のあゆみ 246 巻 1 号 Page12-18、2013.
- (66) 小林茂人、リウマチ性疾患の予後、脊椎関節炎の予後、リウマチ科、49 巻 6 号 Page686-690、2013.
- (67) 飯野 ゆき子, 原渕 保明, 岸部 幹, 小林 茂人, 立山 香織, 吉田 尚弘, 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 成人難治性中耳炎の診断アルゴリズム ANCA関連血管炎性中耳炎を正しく診断するために、*Otology Japan*,23:282-284,2013
- (68) 原渕 保明, 飯野 ゆき子, 岸部 幹, 吉田 尚弘, 立山 香織, 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関連血管炎性中耳炎(Otitis media with ANCA associated vasculitis(OMAAV))の診断基準(案)、*Otology Japan*,23,279-281,2013.
- (69) 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 *Otology Japan*, 3:258-262,2013.
- (70) 小林 茂人 大型血管炎 巨細胞性動脈炎(GCA)の正しい理解 側頭動脈炎(TA)ではなぜいけないのか 医学のあゆみ,246、12-18、2013
- (71) 小林 茂人 高安動脈炎と巨細胞動脈炎 似て非なるもの early vs late-onset aortoarteritis? 血管炎症候群の新しい考え方、分子リウマチ治療 6、28-34、2013

2. 学会発表

- (1) Akihiro Ishizu, Utano Tomaru, Chihiro Iinuma, Masashi Waki, Ai Kawakami, Naomi Sasaki, Takashi Yoshiki. Implication of vascular endothelial cell-reactive NKT cells in pathogenesis of small vessel vasculitis in rats. 16th International Vasculitis and ANCA Workshop April 14-17, 2013. Paris, France.
- (2) Akihiro Ishizu, Utano Tomaru, Taichi Murai, Tomohiro Yamamoto, Tatsuya Atsumi, Takashi Yoshiki. Prediction of outcome of treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis. 16th

- International Vasculitis and ANCA Workshop April 14-17, 2013. Paris, France.
- (3) Daigo Nakazawa, Utano Tomaru, Satoshi Jodo, Saori Nishio, Tatsuya Atsumi, Akihiro Ishizu. Abundant neutrophil extracellular traps in thrombus of patient with microscopic polyangiitis. 16th International Vasculitis and ANCA Workshop April 14-17, 2013. Paris, France.
- (4) Daigo Nakazawa, Utano Tomaru, Masaharu Yoshida, Saori Nishio, Haruki Shida, Tatsuya Atsumi, Akihiro Ishizu. High induction and low degradation abilities on neutrophil extracellular traps of sera in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis. ASN 2013. November 5-10, 2013. Atlanta, GA, USA.
- (5) 14th Congress of Asian Society for Vascular (Istanbul Turkey)
Peripheral arterial disease PP-209 (10/28)
Fate of Ischemic Limbs in Buerger's Disease:30-Year-Experience in a Single Centre.
Sugimoto M, Tabata M, Tokunaga S, Miyachi H, Takahashi N, Watanabe Y, Morimae H, Kodama A, Narita H, Yamamoto K, Komori K
- (6) Masayoshi Harigai, Ken-ei Sada, Takao Fujii, Masahiro Yamamura, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Prospective inception cohort study of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides in Japan. 2013 Annual Meeting of American College of Rheumatology
- (7) High Clinical Remission Rate With Relatively High Incidence Of Serious Infection In Newly-Onset ANCA - Associated Vasculitides In Japan - A Report From The Nationwide Prospective Cohort Study. Harigai Masayoshi, Sada Ken-ei, Fujii, Takao, Yamamura Masahiro, Arimura, Yoshihiro, and Makino Hirofumi. ACR/ARHP Annual Meeting, San Diego, October 25–30, 2013.
- (8) Koshu Okubo, Mako Kamiya, Yasuteru Urano, Hiroshi Nishi, Jan Herter, Tanya Mayadas, Daigoro Hirohama, Kazuo Suzuki, Tomokazu Nagao, Mototsugu Tanaka, Miho Kurosawa, Shinji Kagaya, Keiichi Hishikawa, Masaomi Nangaku, Toshiro Fujita, Junichi Hirahashi Lactoferrin is a suppressor of neutrophil extracellular traps in inflammation XIth International Conference on Lactoferrin October6-10, 2013 Rome, Italy Oral Presentation
- (9) Koshu Okubo, Mako Kamiya, Yasuteru Urano, Masaomi Nangaku, Toshiro Fujita, Junichi Hirahashi Lactoferrin inhibits formation of neutrophil extracellular traps in inflammation the 16th ANCA International Vasculitis & ANCA Workshop in Paris April 14th-17th, 2013, Paris, France. Poster
- (10) Koshu Okubo, Masaomi Nangaku, Toshiro Fujita, Junichi Hirahashi Lactoferrin is a suppressor of neutrophil extracellular traps in inflammation 2013 Nov, Atlanta GA, USA Poster
- (11) Junichi Hirahashi, Kimito Kawahata, Makoto Arita, Keiichi Hishikawa, Koshu Okubo, Mototsugu Tanaka, Miho

- Kurosawa, Ryo Iwamoto, Masaomi Nangaku, and Toshiro Fujita. A Potential Application of Eicosapentaenoic Acid for the Treatment of Autoimmune Small-vessel Vasculitis WCN2013 Satellite Symposium "Kidney and Lipids" 2013 June Poster
- (12) Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, Ikeoka K, Ohtani T, Sakata Y, Yamauchi-Takahara K, and Komuro I. Tocilizumab Ameliorates Vascular Inflammation and Clinical Symptoms in the Patients with Takayasu Arteritis Refractory to Glucocorticoids. American College of Cardiology (ACC) 2013. 米国 San Francisco (2013 年 3 月 9 日)
- (13) Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, Ikeoka K, Ohtani T, Sakata Y, Yamauchi-Takahara K, and Komuro I. Tocilizumab Ameliorates Vascular Inflammation and Clinical Symptoms in the Patients with Takayasu Arteritis Refractory to Glucocorticoids. International Society for Heart Research Japanese Section 2013, 米国 La Jolla (2013 年 6 月 29 日)
- (14) 中沢大悟, 外丸詩野, 浄土 智, 渥美達也, 石津明洋. 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 患者に合併した深部静脈血栓における過剰な NETs 形成. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都, 2013.
- (15) 中沢大悟, 外丸詩野, 西尾妙織, 渥美達也, 笠原正典, 石津明洋. 好中球細胞外トラップ (NETs) の異常と MPO-ANCA 関連血管炎の発症. 第 102 回日本病理学会総会, 札幌, 2013.
- (16) 川上 愛, 飯沼千景, 脇 雅, 山口まどか, 外丸詩野, 笠原正典, 吉木 敬, 石津明洋. 自己血管内皮細胞反応性 NKT 細胞による血管炎発症モデル. 第 102 回日本病理学会総会, 札幌, 2013.
- (17) 紺野沙織, 外丸詩野, 岸本栞奈, 石津明洋, 笠原正典. プロテアソームの発現異常における免疫応答の変化. 第 102 回日本病理学会総会, 札幌, 2013.
- (18) 今本鉄平, 中沢大悟, 大塚紀幸, 外丸詩野, 笠原正典, 石津明洋. 顕微鏡的多発血管炎と血栓症は MPO-ANCA と好中球細胞外トラップを介して関連する. 第 102 回日本病理学会総会, 札幌, 2013.
- (19) Ai Kawakami, Chihiro Inuma, Masashi Waki, Madoka Yamaguchi, Utano Tomaru, Masanori Kasahara, Akihiro Ishizu. Establishment of NKT cell clone from vasculitis-prone rats, which recognizes autoantigen but not α -galactosylceramide presented by CD1d. 第 42 回日本免疫学会総会・学術集会, 千葉, 2013.
- (20) Saori Konno, Utano Tomaru, Akihiro Ishizu, Masanori Kasahara. Aberrant proteasomal expression affects T cell differentiation and function. 第 42 回日本免疫学会総会・学術集会, 千葉, 2013.
- (21) 中沢大悟, 志田玄貴, 西尾妙織, 渥美達也, 吉田雅治, 外丸詩野, 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎患者における neutrophil extracellular traps (NETs) の制御異常. 第 18 回血管病理研究会, 札幌, 2013.
- (22) 石津明洋. 好中球細胞外トラップ (NETs) の異常と顕微鏡的多発血管炎. 第 26 回北海道腎フォーラム, 札幌, 2013.
- (23) 石津明洋. ANCA はなぜ産生されるか? —NETs の異常と ANCA 関連血管炎. 第 37 回関東・甲信越 MMC 研究会, 東京, 2013.
- (24) 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎の病

態生理 up-to-date. Vasculitis Forum in Fukuoka, 福岡, 2013..

- (25) 長谷部成美、川崎綾、小林茂人、佐田憲映、山田秀裕、古川宏、當間重人、住田孝之、宮坂信之、尾崎承一、橋本博史、榎野博史、針谷正祥、土屋尚之: ANCA 関連血管炎と *UBE2L3*、*TNIP1* 遺伝子多型の関連研究. 第 57 回日本リウマチ学会、平成 25 年 4 月、京都.
- (26) 井上尚哉、川崎綾、小林茂人、佐田憲映、山田秀裕、古川宏、當間重人、住田孝之、宮坂信之、尾崎承一、橋本博史、榎野博史、針谷正祥、土屋尚之: ANCA 関連血管炎における *STAT4*、*IRF5* 遺伝子多型の関連研究. 第 57 回日本リウマチ学会、平成 25 年 4 月、京都.
- (27) 長谷川 均。生理活性物質による安定性のあるヒト制御性 T 細胞および寛容型樹状細胞の誘導と臨床応用。第 41 回日本臨床免疫学会総会。シンポジウム。下関。2013 年 1 月 28 日。
- (28) 松本卓也、石崎 淳、大西佐知子、末盛浩一郎、安川正貴、長谷川 均。C キナーゼ阻害剤を用いた安定性のある免疫寛容型樹状細胞の作製とその臨床応用。第 57 回日本リウマチ学会総会。京都。2013 年 4 月 19 日。
- (29) 第 113 回日本外科学会定期学術総会ポスターセッション (283)「血管末梢血管 3」(4/13)
バージャー病患者における重症虚血肢の遠隔期予後の検討
杉本昌之
- (30) 血管炎の治療法の進歩. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 国立京都国際会館 (京都市). 2013 年 4 月 18 日～20 日
- (31) わが国の ANCA 関連血管炎の前向きコホート研究 RemIT-JAV における有効性に関する解析. 佐田憲映, 山村昌弘, 藤井隆夫, 針谷正祥, 有村義宏, 榎野博史. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都国際会館 (京都). 2013 年 4 月 18 日—20 日
- (32) 抗好中球細胞質抗体関連血管炎の前向きコホート研究 RemIT-JAV における治療開始後 6 ヶ月間の重篤感染症解析. 渡部香織, 針谷正祥, 佐田憲映, 山村昌弘, 藤井隆夫, 有村義宏, 榎野博史. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都国際会館 (京都). 2013 年 4 月 18 日—20 日
- (33) 藤元昭一、小林茂人、鈴木和男: 血管炎の国際疫学. 日本リウマチ学会総会シンポジウム (京都) 2013 年 4 月
- (34) 桑原知代、菊池正雄、戸井田達典、岩切太幹志、福田顕弘、中川秀人、佐藤祐二、岩坪修司、藤元昭一: 半月体形成を認めた MPO, PR3 -ANCA 陽性の IgG4 関連腎臓病の 1 例. 日本腎臓学会西部学術大会 (松山) 2013 年 10 月
- (35) 猪原登志子、藤元昭一、鈴木和男、武曾恵理、遠藤知美、内田俊也、濱野慶朋、榎野博史、PEXIVAS-JP グループ. 抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対する血漿交換療法と国際共同臨床試験 PEXIVAS. 第 19 回 MPO 研究会 (東京). 2013 年 10 月 26 日
- (36) 猪原登志子、藤元昭一、鈴木和男、武曾恵理、遠藤知美、PEXIVAS-JP グループ: 抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対する血漿交換療法と国際共同臨床試験. 第 34 回日本アフェレンス学会総会 シンポジウム (軽井沢). 2013 年 11 月
- (37) 大久保光修、神谷真子、浦野泰照、田中基嗣、黒澤美穂、南学正臣、藤田敏郎、平橋淳一
炎症性疾患における好中球細胞外トラ

- ップ(NETs)抑制物質—多機能蛋白ラクトフェリン—の発見
第34回日本炎症・再生医学会
2013年7月 京都 ポスター
- (38) 平橋淳一 ANCA 血管炎の病態
オーバービュー (講演)
第43回日本腎臓学会東部学術大会
2013年10月
- (39) 猪原登志子、藤元昭一、鈴木和男、武曾恵理、遠藤知美、内田俊也、濱野慶朋、榎野博史、PEXIVAS-JP グループ。抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対する血漿交換療法と国際共同臨床試験 PEXIVAS (NCT00987389, UMIN000009523). 第19回MPO研究会。2013年10月26日, 国立国際医療センター, 東京。
- (40) 猪原登志子、藤元昭一、鈴木和男、武曾恵理、遠藤知美、PEXIVAS-JP グループ。抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対する血漿交換療法と国際共同臨床試験 PEXIVAS. 第34回日本アフェレシス学会 [シンポジウムSY12-4]. 2013年11月3日, 長野。
- (41) 藤元 昭一, 小林 茂人, 鈴木 和男, 血管炎の最前線 血管炎の国際疫学, 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集57回・22回 Page145, 2013.
- (42) 長谷部 成美, 川崎 綾, 小林 茂人, 佐田 憲映, 山田 秀裕, 古川 宏, 當間 重人, 住田 孝之, 宮坂 信之, 尾崎 承一, 橋本 博史, 榎野 博史, 針谷 正祥, 土屋 尚之: ANCA関連血管炎とUBE2L3、TNIP1遺伝子多型の関連研究、日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集57回・22回 Page366、2013.03
- (43) 井上 尚哉, 川崎 綾, 小林 茂人, 佐田 憲映, 山田 秀裕, 古川 宏, 當間 重人, 住田 孝之, 宮坂 信之, 尾崎 承一, 橋本 博史, 榎野 博史, 針谷 正祥, 土屋 尚之: ANCA関連血管炎におけるSTAT4、IRF5遺伝子多型の関連研究, 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集57回・22回 Page366, 2013.
- (44) 川上 民裕, 石津 明洋, 有村 義宏, 小林 茂人, 尾崎 承一, 聖マリアンナ医科大学皮膚科で経験した皮膚型結節性多発動脈炎101例の集計、日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集57回・22回 Page371、2013.
- (45) 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, p. 214.
- (46) 濱野慶朋、丸山直記、湯村和子、鈴木和男。血管炎症候群。老年医学 51 ; 593~602, 2013.

F. 知的所有権の出現登録状況

- 特願：2008-240155
MPO-ANCA 関連血管炎の被験者に対する治療の効果を予測する材料を提供する方法
尾崎承一、石津明洋
- 特開：2002-209473
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
- 米国特許：10-141608
An extensive myocardial infarction model animal, method for preparation thereof,

and application for drug screening and regenerative medicine. Hiroshi Nakamura, Masunori Matsuzaki, Tsutomu Yoshida.

4. 特開：2005-229927
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
5. 特願：2013-081243
白血球の細胞外トラップ形成の阻害剤
平橋淳一、浦野泰照、大久保光修、神谷真子、加賀谷伸治

Ⅲ. 分担研究報告

【基礎・病理分科会】

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

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

われわれはこれまでに、サンプルサイズの小さな研究において、日本人集団における顕微鏡的多発血管炎(MPA)、MPO-ANCA 陽性血管炎において、アジア系集団に高頻度に存在する *HLA-DRB1*09:01* ハプロタイプが疾患感受性に関連することを報告した。2012 年以降、ヨーロッパ系集団におけるゲノムワイド関連研究(GWAS)により、GPA、PR3-ANCA 陽性群においては *HLA-DP* 領域が、MPA、MPO-ANCA 陽性群においては *HLA-DQ* 領域が最大の遺伝因子であることが示され、*HLA* 領域の重要性が再認識された。本年度は、本研究班を中心とする横断的な多施設共同研究の進展による日本人集団における ANCA 関連血管炎(AAV)検体の増加を受け、*DRB1* 領域における *DRB1*09:01* 以外の感受性アリル、抵抗性アリルを見いだすこと、*DPB1* の関連を検討すること、MPO-ANCA 陽性群と PR3-ANCA 陽性群の比較を日本人集団において行うことを目的に研究を施行した。

MPA、MPO-ANCA 陽性 AAV における *DRB1*09:01* の顕著な関連が確認された一方、PR3-ANCA 陽性 AAV においては関連の傾向は認められなかった。興味深いことに、GPA 群においても、MPO-ANCA 陽性群では *DRB1*09:01* の増加が認められた一方、PR3-ANCA 陽性群では増加が認められなかった。このことから、*DRB1*09:01* は、臨床分類よりも、ANCA の抗原特異性に強く関連することが示唆された。さらに、*DRB1*13:02* が MPO-ANCA 陽性 AAV、PR3-ANCA 陽性 AAV いずれにおいても抵抗性に関連することが明らかになった。また、*DRB1*11:01* が MPO-ANCA 陽性 AAV 第二の感受性アリルであるとともに、PR3-ANCA 陽性 AAV とも関連する可能性が示唆された。

一方、*DPB1* については、ヨーロッパ系集団における GPA 感受性アリルと報告されている *DPB1*04:01* が、MPO-ANCA 陽性 AAV において有意に減少していた。

本研究を通じて、*DRB1*09:01* がアジア系集団において、*DPB1*04:01* がヨーロッパ系集団においてそれぞれ頻度の高いアリルであることから、*HLA* 領域の遺伝的背景の違いが、それぞれの集団における発症率の違いの一因となっている可能性が示唆された。

A. 研究目的

抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody [ANCA])関連血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)は、臨床症状により顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis [MPA])、多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis [GPA])、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [EGPA])に、ANCA の抗原特異性により myeloperoxidase(MPO)–ANCA 陽性群、proteinase 3 (PR3)-ANCA 陽性群に分類される。これらの疫学には明確な集団差が存在し、北部ヨーロッパ集団では GPA、PR3-ANCA 陽性 AAV が大部分を占めるのに対し、日本では MPA、MPO-ANCA 陽性 AAV が大部分を占める。かかる集団差に関連する遺伝因子、環境因子は同定されていない。われわれはこれまで、多施設共同研究により、日本人集団における MPA、MPO-ANCA 陽性 AAV が、東アジア集団にほぼ特異的に存在する *HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03* ハプロタイプに有意に関連することを、少数検体における解析により報告してきた(Tsuchiya et al., 2003, Tsuchiya et al., 2006)。興味深いことに、このハプロタイプは、I 型糖尿病、関節リウマチなど、複数の免疫疾患におけるリスクとも関連する。AAV の遺伝素因における *HLA* 領域の位置づけは、ゲノムワイド関連研究(genome-wide association study [GWAS]) により、再確認された。2012 年、ヨーロッパにおける

GWAS により、GPA および PR3-ANCA 陽性 AAV においては *HLA-DP* 領域、MPA および MPO-ANCA 陽性 AAV においては *HLA-DQ* 領域に最も強い関連が報告された(Lyons et al., 2012)。*HLA-DR* と *DQ* には強い連鎖不平衡が存在するため、後者においては、*DR-DQ* 領域に強い遺伝因子が存在すると解釈される。また、2013 年には、北米における GWAS において、GPA との最も強い関連は *HLA-DP* 領域に観察され、imputation の結果、*HLA-DPB1*04* アリルが強く関連すると報告された(Xie et al., 2013)。近年、*HLA* 遺伝子群の中ではこれまであまり注目されてこなかった *HLA-DP* がさまざまな免疫疾患における遺伝因子として報告されていることを考慮すると、興味深い知見である。AAV における疫学的集団差が、各集団の遺伝的背景によって説明しうるのか否かについては、それぞれの集団における MPA と GPA、MPO-ANCA 陽性 AAV と PR3-ANCA 陽性 AAV の比較が必要である。欧米では、ヨーロッパにおける GWAS により、この検討なされたが、アジア集団においては、GPA、PR3-ANCA 陽性 AAV の頻度が低いことから、十分な検討がなされていない。多施設共同研究の進展により、日本人 AAV の検体数が順調に増加し、GPA、PR3-ANCA 陽性 AAV に関しても、予備的データを報告できるサンプルサイズになりつつある。本年度は、増加したサンプルサイズを背景に、*DRB1*09:01* 以外の *HLA-DRB1* 感受性・抵抗性アリルの検出を試みるとともに、日本人集団において未検討である *HLA-DP* 領域の

解析を施行し、日本人集団における MPA と GPA、MPO-ANCA 陽性 AAV と PR3-ANCA 陽性 AAV の比較を試みた。

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)、「厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班 (松尾班)」(RemIT-JAV-RPGN)、国立病院機構相模原病院および東京医科歯科大学関連病院グループにて試料提供を受けた日本人 ANCA 関連血管炎 271 例 (顕微鏡的多発血管炎[microscopic polyangiitis, MPA] 182 例、多発血管炎性肉芽腫症[GPA] 53 例、好酸球性肉芽腫性多発血管炎[EGPA] 25 例、分類不能血管炎 11 例) および日本人健常対照群 598 例を対象とした ANCA の特異性別の分類では、MPO-ANCA 陽性 231 例、PR3-ANCA 陽性 35 例であった。

HLA 遺伝子型は、xMAP 技術に基づく PCR-SSOP 法(WAK-Flow)により決定し、関連研究を施行した。

(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」「進行性腎障害に関する調査研究班」国立病院機構相模原病院および東京医科歯科大学関連病院グループにおいて提供を受けた試料および健常対照群については、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および各施設の倫理審査委員会に諮り、承認を受けた研究計画に則り、インフォームドコンセントを得、連結可能匿名化された資料を用いて施行された。

以上により、本研究には倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

1. HLA-DRB1 の解析

MPA ($P=7.8 \times 10^{-4}$ 、オッズ比[OR] 1.81)、MPO-ANCA 陽性 AAV ($P=5.2 \times 10^{-5}$ 、OR 1.92) における HLA-DRB1*09:01 の顕著な増加が確認された。GPA 群では DRB1*09:01 に増加傾向は認められたものの ($P=0.16$, OR 1.53)、PR3-ANCA 陽性群ではむしろ軽度の減少傾向を示した ($P=0.85$, OR 0.87)。これは、GPA のなかでも、MPO-ANCA 陽性群では DRB1*09:01 が増加していたのに対し、PR3-ANCA 陽性群では増加が見られないこ

とによるものと考えられた。このことから、*DRB1*09:01* は、臨床分類よりも、ANCA 特異性により強く関連することが示唆された。これは、国内外を通じて初めての知見と考えられる。

一方、陽性率は低いものの、*DRB1*11:01* の増加が MPA、PR3-ANCA 陽性 AAV において検出された(それぞれ $P=0.022$, OR 2.34; $P=0.008$, OR 5.08)。また、*DRB1*13:02* の有意な減少が MPA ($P=0.0047$, OR 0.45), GPA ($P=0.006$, OR 0.18)両群において検出された。さらに、*DRB1*04:05* の減少が MPA($P=0.041$, OR 0.63)、MPO-ANCA 陽性群($P=0.0031$, OR 0.54)において検出された。

HLA 遺伝子座では、強い関連アリルが存在すると、他のアリルの感受性あるいは抵抗性の関連が影響を受ける。これを RPE 法により検証したところ、*DRB1*04:05* の関連は有意性が失われたものの、*DRB1*13:02* の抵抗性は有意差が保持され(MPO-ANCA 陽性 AAV において $P=0.017$, OR 0.47)、

*DRB1*11:01* の感受性との関連傾向も観察された($P=0.071$, OR 2.10)。

*DRB1*13* については、ドイツにおいて、GPA 抵抗性との関連の報告がみられるが(Hagen et al., *Kidney Int* 1995)、本研究から、*DRB1*13:02* が日本人集団において、GPA のみならず、MPA、MPO-ANCA 陽性 AAV においても抵抗性と関連することが示唆された。

*DRB1*11:01* については、中国において、MPA との関連が報告されている(Luo et al., *Hum Immunol* 2011)。本研究において、日本

人集団においてもこの傾向が認められるとともに、PR3-ANCA 陽性 AAV においても、疾患感受性となる可能性が示唆された。

2. HLA-DPB1 の解析

HLA-DPB1 については、これまでに、MPA 90 例、GPA 50 例、健常対照群 265 例の解析を行った。ANCA 特異性別の分類では、MPO-ANCA 125 例、PR3-ANCA 29 例であった。

PR3-ANCA 陽性 AAV において、ヨーロッパ系集団同様、*DPB1*04:01* の増加傾向が観察された($P=0.237$, OR 1.90)一方で、

MPO-ANCA 陽性 AAV では有意に減少していた($P=0.048$, OR 0.43)。日本人集団において、*DPB1*04:01* は *DRB1*13:02* と連鎖不平衡にある。MPO-ANCA 陽性 AAV における抵抗性との関連につき、独立性を検定したところ、*DRB1*13:02* に独立の抵抗性が認められた。

*DPB1*04:01* はヨーロッパ系集団においては高頻度に存在する一方、アジア集団での頻度は高くない。一方、*DRB1*09:01* はアジア集団においてきわめて頻度が高く、ヨーロッパ系集団では稀である。本研究において、*DRB1*09:01* が PR3-ANCA 陽性 AAV と関連が見られないこと、*DPB1*04:01* が MPO-ANCA 陽性 AAV に減少していることが観察されたことから、これらのアリル頻度の集団差が、*DRB1*09:01* が感受性アリルである MPO-ANCA 陽性 AAV がアジア集団に多く、*DPB1*04:01* が感受性アリルである PR3-ANCA 陽性 AAV がヨーロッパ系集団

にて多いことの一因となっている可能性が支持された。

(共同研究者)

長谷部成美、川崎綾 (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)、松尾清一 (名古屋大学腎臓内科)、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)、佐田憲映、榎野博史 (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. Hitomi Y, Adachi T, Tsuchiya N, Honda Z, Tokunaga K, Tsubata T. Human *CD72* splicing isoform responsible for resistance to systemic lupus erythematosus regulates serum immunoglobulin level and is localized in endoplasmic reticulum. *BMC Immunol* 2012;13,72.
2. Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Shimada K, Nakayama H, Matsui T, Ikenaka T, Hashimoto A, Okazaki Y, Takaoka H, Futami H, Komiya A, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Takasaki Y, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Nagaoka S, Kono H, Okamoto A, Fukui N, Hashimoto H, Sumida T, Ono M†, Tsuchiya N, Tohma S. Association of a single nucleotide polymorphism in the *SH2D1A* intronic region with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:497-503.
3. Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hayakawa H, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Serum biomarker analysis of collagen disease patients with acute-onset diffuse interstitial lung disease. *BMC Immunol* 2013;14,9.
4. Genin E, Coustet B, Allanore Y, Ito I, Teruel M, Constantin A, Schaefferbeke T, Ruysens-Witran A, Tohma S, Cantagrel A, Vittecoq O, Barnetche T, Le Loët X, Fardellone P, Furukawa H, Meyer O, Chiochia G, Tsuchiya N, Martin J, Dieudé P. Epistatic interaction between *BANK1* and *BLK* in rheumatoid arthritis: results from a large trans-ethnic meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(4), e61044.
5. Oka S, Furukawa H, Kashiwase K, Tsuchiya N, Tohma S. Novel *HLA-DQB1*04 (DQB1*04:10)* allele in the Japanese population. *Tissue Antigens* 2013; 82:148-149.
6. Kawasaki A, Inoue N, Ajimi C, Sada K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Sumida T, Tohma S, Miyasaka N, Matsuo

- S, Ozaki S, Hashimoto H, Makino H, Harigai M, Tsuchiya N. Association of *IRF5* polymorphism with MPO-ANCA positive vasculitis in a Japanese population. *Genes Immun* 2013; 14, 527-529.
7. Furukawa H, Oka S, Takehana K, Muramatsu T, Shimada K, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Plasma amino acid profiles in rheumatoid arthritis (RA) patients with Interstitial Lung Disease (ILD): A diagnostic marker for ILD in RA. *Immunome Res* in press
8. 土屋尚之 : SLE の疾患感受性遺伝子研究 2013. *リウマチ科* 2013;50(5), 517-524.
9. 土屋尚之 : 序 (特集「リウマチ・膠原病のゲノム解析 update」) 炎症と免疫 2013;21(5),371-372.
10. 土屋尚之 : GPA と MPA の遺伝学的相違. *リウマチ科* 2013;49(5), 611-615.
11. 土屋尚之 : HLA~still alive and well. *アレルギー・免疫* 2013;20(6), 821-822
12. 土屋尚之 : 関節リウマチの病因研究:概論. 日本臨床 印刷中
13. 土屋尚之 : RA におけるグランザイム B 遺伝子(*GZMB*)多型と関節破壊進行度との関連. *リウマチ科* 印刷中
2. 学会発表
1. 古川宏 岡笑美、島田浩太 土屋尚之 當間重人 : HLA-A*31:01 と薬剤誘発性間質性肺病変. 第 110 回日本内科学会、平成 25 年 4 月、東京
2. 川崎綾、長谷部成美、古川 宏、近藤裕也、伊藤聡、林太智、松本功、草生真規雄、當間重人、高崎芳成、橋本博史、住田孝之、土屋尚之 : 日本人集団における *UBE2L3* 遺伝子と全身性エリテマトーデスの関連. 第 57 回日本リウマチ学会、平成 25 年 4 月、京都.
3. 長谷部成美、川崎綾、小林茂人、佐田憲映、山田秀裕、古川宏、當間重人、住田孝之、宮坂信之、尾崎承一、橋本博史、榎野博史、針谷正祥、土屋尚之 : ANCA 関連血管炎と *UBE2L3*、*TNIP1* 遺伝子多型の関連研究. 第 57 回日本リウマチ学会、平成 25 年 4 月、京都.
4. 井上尚哉、川崎綾、小林茂人、佐田憲映、山田秀裕、古川宏、當間重人、住田孝之、宮坂信之、尾崎承一、橋本博史、榎野博史、針谷正祥、土屋尚之 : ANCA 関連血管炎における *STAT4*、*IRF5* 遺伝子多型の関連研究. 第 57 回日本リウマチ学会、平成 25 年 4 月、京都.
5. 古川宏 島田浩太 土屋尚之、當間重人 : HLA-A*31:01 とメトトレキサート誘発性間質性肺病変. 第 57 回日本リウマチ学会、平成 25 年 4 月、京都.
6. 古川宏、島田浩太、杉井章二、橋本篤、小宮明子、永井立夫、廣畑俊成、瀬戸口京吾、岡本享、千葉実行、末松栄一、宮下賜一郎、右田清志、須田昭子、長岡章平、土屋尚之、當間重人 : 関節リ

- ウマチと全身性エリテマトーデスにおける抗 Ro/SS-A、抗 La/SS-B 抗体と *HLA-DPBI*05:01*. 第 57 回日本リウマチ学会、平成 25 年 4 月、京都.
7. Kawasaki A, Furukawa H, Nishida N, Warabi E, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, Suda A, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Hirohata S, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tohma S, Tsuchiya N. Association of functional polymorphisms In *IRF2* with systemic lupus erythematosus (SLE) In a Japanese Population. 2013 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Oct 26-30, 2013, San Diego, USA.
8. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. *HLA-DRB1*08:02* is associated with bucillamine-induced proteinuria in Japanese rheumatoid arthritis patients: A case-control study. 2013 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Oct 26-30, 2013, San Diego, USA.
9. 川崎綾、古川宏、西田奈央、蕨栄治、近藤裕也、伊藤聡、松本功、草生真規雄 5、須田昭子、長岡章平、瀬戸口京吾、永井立夫、廣畑俊成、徳永勝士、高崎芳成、橋本博史、住田孝之、當間重人、土屋尚之: *IRF2* 機能的多型と全身性エリテマトーデスの関連. 第 58 回日本人類遺伝学会、平成 25 年 11 月 20 日～23 日、仙台.
10. 豊岡理人、島田浩太、古川宏、西田奈央、川島実苗、岡笑美、杉井章二、橋本篤、高岡宏和、小宮明子、中村正、右田清志、須田昭子、長岡章平、土屋尚之、徳永勝士、當間重人: 関節リウマチに合併する間質性肺病変とヒト白血球抗原 (*HLA*) 以外の遺伝要因との関連. 第 58 回日本人類遺伝学会、平成 25 年 11 月 20 日～23 日、仙台.
11. Tran ND, Naka I, Sa-Ngasang A, Anantapreecha S, Sawanpanyalert P, Tsuchiya N, Patarapotikul J, Ohashi J. A replication study of GWAS-identified SNPs significantly associated with dengue shock syndrome. 第 58 回日本人類遺伝学会、平成 25 年 11 月 20 日～23 日、仙台.
- 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

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。最終年度である本年度は、血管炎症候群例において網羅的遺伝子解析を行い標的候補遺伝子の検討を行った。

A 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- α 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 年に初めて海外で証明されたものの、病態関連分子に関する情報は不明な点が多く、有効な分子標的治療法の開発は進んでいない。本研究では、ANCA 関連血管炎、高安動脈炎、リウマトイド血管炎などの血管炎症候群を対象として、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 合併血管炎を対象とした網羅的発現解析による検討を行った。また当科の RA 合併血管炎例を解析し、生物学的製剤時代における臨床的特徴を明らかにした。平成 24 年度は原発性血管炎症候群にも対象を広げ予備的に網羅的遺伝子解析を行った。平成 25 年度は、例数を増やして新たに解析するとともにバイオインフォマティクスを用い詳細に検討を行った。

B 研究方法

1) 血管炎症候群 23 例(男性 7、女性 16)、未治療関節リウマチ(RA)20 例(男性 4、女性 16)、

健常人コントロール(HC)21 例(男性 5、女性 16)の 3 群合計 64 例を対象症例とした。末梢血より total RNA を抽出し、Agilent 社製の Whole Human Genome Microarray 8x60k (ver2.0)チップを用いて、網羅的に遺伝子発現データを取得した。発現プロファイル全体でのサンプルの分類傾向を確認するために主成分分析を行った。次に 3 群間の発現変動遺伝子を抽出するために ANOVA 検定をし、多重検定補正、Post Hoc 検定を加えた。さらに GeneSpringGX11.0.2 を用いて Gene Ontology(GO)解析、GenMAPP-MAPP Finder を用いて Pathway 解析を施行した。

C 研究結果

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、血管炎群と健常人が分類される傾向が認められた。(図 1)

