

G.知的財産権の出願・登録状況

なし。

表 1 RemIT-JAV-RPGN と RemIT-JAV-RPGN の比較

	RemIT-JAV-RPGN	RemIT-JAV
年齢	68±15 (中央値 71)	68±12 (中央値 71)
性別	男性 121、女性 142	男性 61、女性 95
血清 Cr	2.5±2.9 (中央値 1.3)	1.7±1.8 (中央値 0.9)
疾患分類	EGPA:28 GPA:53 MPA:198 UC:42	EGPA:14 GPA:33 MPA:78 UC:31
MPO-ANCA	277/321	130/156
PR3-ANCA	30/321	18/156

RemIT-JAV-RPGN は報告書作成時点で登録時データが固定完了した 321 例のデータ

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

難治性血管炎に関する調査研究班

分担研究年度終了報告書

ANCA 関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究

研究分担者 和田隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 教授

伊藤 聡 新潟県立リウマチセンターリウマチ科 副院長

佐田憲映 岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学 講師

研究協力者 原 章規 金沢大学附属病院 腎臓内科

研究要旨

ANCA 関連血管炎は再燃率が高いことが問題となっている。そこで、ANCA 関連血管炎の寛解維持療法の実態を調査し、長期的な治療の有効性・安全性を検討する。RemIT-JAV に登録された ANCA 関連血管炎患者を対象に継続調査を行った。16 施設より 84 例が登録された。研究開始 12 ヶ月時点における中間解析では、再燃率 16.9%、腎生存率 94.8%および個体生存率 96.1%であった。今後 H26 年末までに 24 か月追跡調査を行い、H27 年中に再燃に関する因子等について検討する。

A. 背景

中小型血管炎の中で、わが国に頻度が高い myeloperoxidase(MPO)に対する抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性の顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis; MPA)は再燃率が高く、再燃予防のために長期間の免疫抑制療法を要する。本研究班で寛解維持療法に関する後ろ向き観察研究を行ったところ、再燃率 24%であり、寛解維持療法中のステロイド減量速度が速い場合に再燃のリスクが上昇することが判明した(Wada et al. J Rheumatol. 2012;39:545-51)。

B.目的

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。

C.対象と方法

2008 年から 2010 年までに本研究班で実施された「ANCA 関連血管炎の寛解導入の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (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。ここでの ANCA 関連血管炎は、MPA に

加えて granulomatosis with polyangiitis (GPA) / Wegener's granulomatosis および eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) / Churg-Strauss syndrome を対象とする。主要評価項目は再燃率および生存率（腎および個体）とした。副次評価項目は、再燃および死亡に関する危険因子、血管炎障害スコア (VDI) 変化率ならびに重症感染症の発症頻度および危険因子とした。

D. 現在までの進捗

本研究のプロトコールおよび調査票に基づき、RemIT-JAV に続く定点観察・データ収集を行った。本研究では、16 施設より 84 例 (MPA 41 例、GPA 23 例、EGPA 9 例、分類不能 11 例) の登録が登録され、H26 年 12 月末まで追跡中である。研究開始 12 ヶ月時点における中間解析では、再燃率 16.9%、腎生存率 94.8% および個体生存率 96.1% であった。今後、平成 26 年 12 月末までに 24 か月目までの追跡調査および調査票回収を終了し、平成 27 年中に解析を終える予定である。

本研究を通して再燃因子の同定、長期治療の有効性、安全性を確立することにより、我が国における ANCA 関連血管炎の寛解維持療法のプロトコールの確立に寄与することが期待できる。(以上)

【臨床病理分科会】

臨床病理分科会活動報告

分科会長	石津明洋	北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野 教授
研究分担者	川上民裕	聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授
	菅野祐幸	信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学 教授
	高橋 啓	東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授
	土屋尚之	筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授
	宮崎龍彦	岐阜大学医学部附属病院病理診断科 臨床教授
研究協力者	池田栄二	山口大学大学院医学系研究科病理形態学分野 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分野 教授
	小川弥生	NPO 法人北海道腎病理センター 副理事長
	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
	黒川真奈絵	聖マリアンナ医科大学大学院 疾患バイオマーカー・標的分子制御学 准教授
	中沢大悟	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野 助教
	平橋淳一	慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター 講師
	吉田雅治	東京医科大学八王子医療センター腎臓内科 教授

研究要旨

1. 診療ガイドラインの作成・改訂のため、血管炎症例の病理組織学的所見・血清学的所見・遺伝子/遺伝学的所見につき、診断・重症度・臨床所見・治療反応性等との関連を解析した。システマティックレビュー（SR）が可能なクリニカルクエスション（CQ）についてはそのための文献検索を行い、現時点でSRが困難なCQについては個別研究にて検討した。
2. 病理診断のエキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーションシステムを構築するため、依頼ならびに回答フォームの検討を行った。
3. ウェブ版血管炎アトラスを作成するため、掲載疾患と担当者を確定した。

A. 研究目的

実地臨床医ならびに実地病理医の血管炎診療の質を高めることを目的とする。

B. 研究方法

1. 血管炎診療の臨床病理に関するCQを設定し、SRまたは個別研究による解析を行う。
2. 病理診断のエキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーションシステムを稼働させることにより生じることが予想される問題点を抽出し、それを未然に防ぐ方策を講じる。

3. 難治性血管炎に関する調査研究班が

平成16年度に作成した「血管炎アトラス」の病理項目を改訂し、ウェブ版とする。その際、目次はCHCC2012に準拠することとし、CHCC2012に含まれていない血管炎類縁疾患や鑑別疾患についても取り上げることとする。

C. 研究結果

1-1. 以下の2つのCQをSRの対象とし、文献検索を行った。

- ①わが国のANCA関連血管炎患者について

て、Berden らの分類（糸球体病変の組織学的クラス分類）を適用することは有益か？

②わが国の PR3 陽性 MPA/GPA と MPO 陽性 MPA/GPA について、臓器障害の程度に違いがあるか？

1-2. 現時点で SR が困難な CQ については個別研究にて検討した（結果は各分担研究報告書に記載）。

2. 以下の方針を確認し、運用マニュアル、依頼/回答フォームを作成することとした。

①コンサルテーションを希望する臨床医は、当該施設の病理医の許諾を得ることを原則とする。

②コンサルテーションには、未染標本 5 枚を供する（症例によって追加が必要となる場合がある）。

③複数名によるコンサルテーションを行う。

④診断の最終責任は依頼者にあることを明記する。

3. 表 1 のとおり、掲載疾患と担当者を確定した。ただし、担当者が複数名の場合、必要あれば分科会構成員が調整する。

D. 考察（今後の計画）

1-1. 抽出した文献について、エビデンスの収集と評価を行う。

1-2. 各分担研究報告書に記載。

2. 確認した方針に従い、運用マニュアル、依頼/回答フォームを作成する。

3. ウェブコンテンツのフォーマットを作成し、各担当者に作成を依頼する。

E. 研究発表

各分担研究報告書に記載。

F. 知的財産権の出願・登録状況

各分担研究報告書に記載。

表 1.

Web 版血管炎アトラス(目次)	H16 版担当者	改訂版担当者
I. 大型血管炎		
1 高安動脈炎	由谷親夫	由谷親夫
2 巨細胞性動脈炎	中島 豊, 居石克夫	鬼丸満穂
II. 中型血管炎		
1 結節性多発動脈炎	石津明洋, 小川弥生, 吉木 敬	石津明洋, 小川弥生, 吉木 敬
2 川崎病	直江史郎, 高橋 啓	直江史郎, 高橋 啓
III. 小型血管炎		
(1) ANCA 関連血管炎		
1 顕微鏡的多発血管炎	佐藤英俊	佐藤英俊, 小川弥生
2 多発血管炎性肉芽腫症	小川弥生, 石津明洋, 吉木 敬	小川弥生, 石津明洋, 吉木 敬
3 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	石津明洋, 小川弥生, 吉木 敬	石津明洋, 小川弥生, 吉木 敬
(2) 免疫複合体性血管炎		
1 抗 GBM 病	佐藤英俊	佐藤英俊, 小川弥生
2 クリオグロブリン血症性血管炎	佐藤英俊	佐藤英俊, 小川弥生
3 IgA 血管炎	石津明洋, 小川弥生, 吉木 敬	石津明洋, 小川弥生, 吉木 敬
4 低補体血症性尋麻疹様血管炎 (抗 C1q 血管炎)		川上民裕
IV. 多彩な血管を侵す血管炎		
1 ベーチェット病	由谷親夫	由谷親夫
2 コーガン症候群		(未定)
V. 単一臓器の血管炎		
1 皮膚白血球破砕性血管炎	吉川福実	吉川福実
2 皮膚動脈炎	吉川福実	吉川福実
3 皮膚血管炎と鑑別が必要な所見		川上民裕
4 原発性中枢神経系血管炎		伊藤泰広, 小倉 礼
VI. 全身疾患に関連した血管炎		
1 ループス血管炎	能勢真人 松本俊治	能勢真人 松本俊治
2 リウマトイド血管炎	菅野祐幸 澤井高志	菅野祐幸 澤井高志
3 サルコイド血管炎	岩崎美津子 能勢真人	岩崎美津子 能勢真人

VII. 病因が判明している血管炎		
1 C 型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン性血管炎	佐藤英俊	佐藤英俊, 小川弥生
2 梅毒性大動脈炎		池田栄二
3 薬剤関連 ANCA 関連血管炎		宮崎龍彦
4 腫瘍関連血管炎		川上民裕
VIII. 血管炎類似疾患 (CHCC 分類に掲載されていない疾患)		
1 ビュルガー病	由谷親夫	由谷親夫
2 炎症性腹部大動脈瘤	中野敏昭, 米満吉和, 居石克夫	鬼丸満穂
3 血栓性血小板減少性紫斑病	小川弥生, 石津明洋, 吉木 敬	小川弥生, 石津明洋, 吉木 敬
4 抗リン脂質抗体症候群	宮崎龍彦 能勢真人	宮崎龍彦 能勢真人
5 分節性動脈中膜融解	由谷親夫	由谷親夫
6 線維筋性異形成	由谷親夫	由谷親夫

ANCA 関連血管炎の治療反応性を予測する病態診断法に関する研究

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

これまでに、治療前と治療開始後 1 週間で末梢血の 16 個の遺伝子の発現変化を解析することにより、顕微鏡的多発血管炎（MPA）の治療に対する反応性を治療開始後の早期に予測する病態診断法を開発した。本研究では、あらたな患者コホートにおいて、本法による治療反応性予測の精度を検証する。また、MPA 以外の ANCA 関連血管炎に対しても本法が有用かどうか検討する。

A. 研究目的

治療前と治療開始後 1 週間で末梢血の 16 個の遺伝子の発現変化を解析することによる、MPA の治療反応性予測方法の精度を検証する。また、本法による治療反応性予測が MPA 以外の ANCA 関連血管炎に対しても有用かどうか検討する。

B. 研究方法

難治性血管炎に関する調査研究班の患者コホート (RemIT-JAV および RemIT-JAV-RPGN) を用いる。

末梢血の以下の 16 個の遺伝子について、治療前と治療開始後 1 週間での発現変化を real-time RT-PCR 法で解析し、治療反応性を予測する。

<解析対象とする 16 個の遺伝子>

IRF7, IFIT1, IFIT5, OASL, CLC, GBP-1, PSMB9, HERC5, CCR1, CD36, MS4A4A, BIRC4BP, PLSCR1, DEFA1/DEFA3, DEFA4, COL9A2

実際のアウトカムに参照し、治療反応性の予測精度を MPA、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）毎に検証する。

（倫理面への配慮）

末梢血は、各採取機関における倫理審査を経て、書面によるインフォームドコンセ

ントが得られたものを用いる。

C. 研究結果

RemIT-JAV および RemIT-JAV-RPGN のコホートのうち、治療前後の末梢血から良好な RNA を抽出できた 47 症例について、16 個の遺伝子の発現変化を解析し、治療反応性を予測した。治療反応性良好と予測した症例が 36 例、不良と予測した症例が 11 例であった。

D. 考察

ANCA 関連血管炎に対する治療の効果が判明するのに、通常は 1 ヶ月程度を要する。この間に、治療反応性不良群を抽出できれば、厳重な経過観察や付加的治療を行うことなどにより、予後を改善することが可能になると考えられる。

E. 結論

実際のアウトカムが判明していない現時点では、結論を導くには至らない。今後、実際のアウトカムに参照し、本法による治療反応性の予測精度を検証する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 32(1): 149-150,

- 2014.
- 2) Yamada Y, Tomaru U, Ishizu A, Kiuchi T, Kasahara M, Matsuno Y. Expression of thymoproteasome subunit $\beta 5t$ in type AB thymoma. *J Clin Pathol* 67(3): 276-278, 2014.
 - 3) 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* 44(4): 1005-1015, 2014.
 - 4) 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* 25(6): 990-997, 2014.
 - 5) Yoshida T, Konno S, Tsujino I, Sato T, Ohira H, Chen F, Date H, Ishizu A, Haga H, Tanino M, Nishimura M. Severe pulmonary hypertension in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: The effect of sildenafil as a bridge to lung transplantation. *Internal Med* 53(17): 1985-1990, 2014.
 - 6) Sugawara H, Matsumoto T, Hotta H, Yoshida D, Kato N, Ohhata J, Ishii K, Yuda S, Murakami T, Shibata S, Ishizu A, Ooiwa H, Fujise Y, Nakata T. Aortic valve aneurysm responsible for acute congestive heart failure and histological findings: A case report. *J Cardiol Cases* 10: 100-103, 2014.
 - 7) Matsui Y, Tomaru U, Miyoshi A, Ito T, Fukaya S, Miyoshi H, Atsumi T, Ishizu A. Overexpression of TNF- α converting enzyme promotes adipose tissue inflammation and fibrosis induced by high fat diet. *Exp Mol Pathol* 97(3): 354-358, 2014.
 - 8) Iinuma C, Waki M, Kawakami A, Yamaguchi M, Tomaru U, Sasaki N, Masuda S, Matsui Y, Iwasaki S, Baba T, Kasahara M, Yoshiki T, Paletta D, Herrmann T, Ishizu A. Establishment of vascular endothelial cell-reactive type II NKT cell clone from rat model of autoimmune vasculitis. *Int Immunol* (in press)
 - 9) Ishihara S, Yasuda M, Ishizu A, Ishikawa M, Shirato H, Haga H. Activating transcription factor 5 enhances radioresistance and malignancy in cancer cell. *Oncotarget* (in press)
 - 10) Tomaru U, Tsuji T, Kiuchi S, Ishizu A, Suzuki A, Otsuka N, Ito T, Ikeda H, Fukasawa Y, Kasahara M. Decreased expression of a thymus-specific proteasome subunit $\beta 5t$ in Down syndrome patients. *Histopathology* (in press)
 - 11) 中沢大悟, 西尾妙織, 外丸詩野, 渥美達也, 石津明洋. 血管炎の発症機序と NETs. *日本腎臓学会誌* 56(2): 117-123, 2014.
 - 12) 山村昌弘, 佐田憲映, 針谷正祥, 藤井隆夫, 石津明洋, 有村義宏, 槇野博史. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の病態と治療の最前線. *日本内科学会雑誌* 103(9): 2012-2129, 2014.
 - 13) 石津明洋. 好中球細胞外トラップの異常と MPO-ANCA 関連血管炎. *日本小児腎臓病学会雑誌* 27(2): 81-85, 2014.

- 14) 石津明洋. 血管炎の新たなバイオマーカー. *Modern Physician* 34(9): 1075-1079, 2014.
2. 学会発表
- 1) Daigo Nakazawa, Haruki Shida, Utano Tomaru, Masaharu Yoshida, Saori Nishio, Tatsuya Atsumi, Akihiro Ishizu. NETs-ANCA vicious cycle in MPO-ANCA-associated vasculitis. *International Concurrent Workshop Vasculitis, immunity, and inflammation*. Tokyo, 2014.
- 2) 石津明洋. ANCAによる血管傷害機序. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム「ANCA 関連血管炎のアップデート」, 東京, 2014.
- 3) 木内静香, 外丸詩野, 紺野沙織, 石津明洋, 宮島祥太, 平川彩香, 笠原正典. 胸腺におけるプロテアソームキモトリプシン様活性サブユニットの発現と T 細胞選択. 第103回日本病理学会総会, 広島, 2014.
- 4) 伊藤智樹, 外丸詩野, 大村 優, 石津明洋, 笠原正典. プロテアソーム機能異常と脳機能の低下. 第103回日本病理学会総会, 広島, 2014.
- 5) 竹中淳規, 大塚紀幸, 藤田裕美, 中馬 誠, 外丸詩野, 石津明洋, 笠原正典. 高齢男性でみられた EBV 陽性肝脾 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫の一例. 第103回日本病理学会総会, 広島, 2014.
- 6) 石津明洋. 好中球細胞外トラップの異常と MPO-ANCA 関連血管炎. 第49回日本小児腎臓病学会学術集会教育講演, 秋田, 2014.
- 7) 石津明洋. 血管炎症候群の分類と臨床病理. 第24回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会ランチョンセミナー, 札幌, 2014.
- 8) 石津明洋. 好中球細胞外トラップの異常と MPO-ANCA 関連血管炎. 系統的血管炎疾患モデル研究会特別講演, 東京, 2014.
- 9) 石津明洋, 飯沼千景, 脇 雅, 山口まどか, 川上 愛, 西岡佑介, 佐々木直美, 外丸詩野, 竹内そら, 木村聡子, 川上民裕, 吉木 敬. env-pX ラットに認める血管炎とその発症機序. 系統的血管炎疾患モデル研究会, 東京, 2014.
- 10) 中沢大悟, 楠 由宏, 志田玄貴, 西尾妙織, 外丸詩野, 渥美達也, 石津明洋. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) -好中球細胞外トラップ (NETs) の悪循環. 第19回血管病理研究会シンポジウム「ANCA 関連血管炎と好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) を正しく理解する」, 東京, 2014.
- 11) 川上民裕, 竹内そら, 相馬良直, 川上 愛, 外丸詩野, 石津明洋. リウマトイド血管炎を発症した患者とモデルラットでは血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体が上昇している. 第19回血管病理研究会, 東京, 2014.
- 12) 岩崎沙里, 高瀬崇宏, 竿尾光祐, 鈴木 昭, 石津明洋. リウマチ性多発筋痛症や多発性筋炎との鑑別を要した壊死性血管炎の1例. 第19回血管病理研究会, 東京, 2014.
- 13) 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎の病態生理 up-to-date. 第5回東海血管炎研究会特別講演, 名古屋, 2014.
- 14) 石津明洋, 外丸詩野, 中沢大悟, 志田玄

貴, 楠 由宏, 西尾妙織, 渥美達也, 吉田雅治. MPO-ANCA 関連血管炎における NETs-ANCA 悪循環. 第 20 回 MPO 研究会, 熱海, 2014.

15) 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. 第 34 回東部腎カンファレンス特別講演, 静岡, 2014.

16) Shizuka Kiuchi, Utano Tomaru, Saori Konno, Syota Miyajima, Akihiro Ishizu, Masanori Kasahara. Aberrant expression of proteasomal $\beta 5$ subunit affects T cell repertoires in the thymus. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会, 京都, 2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許登録
該当なし。

2. 実用新案登録
該当なし。

3. その他
該当なし。

難治性血管炎に関する調査研究班 班会議
臨床病理分科会

血管炎の基礎・病理学的研究、血管炎に関する横断協力

(臨床病理分科会、横断協力分科会 併任)

研究分担者氏名 川上 民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授

研究要旨

臨床病理分科会

より質の高い血管炎診療ガイドライン作成に向けたエビデンス構築のため、血管炎症候群の治療前後における血中Nets、抗リン脂質抗体、抗モエシン抗体などを測定し、臨床症状との関連を検討する。さらに、リウマトイド血管炎患者の血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体（抗PSPT抗体）を測定し、臨床との関連を検討する。血管炎症候群の治療前後における血中Nets、抗PSPT抗体、抗モエシン抗体などと臨床症状との関連では、測定を終了し、現在、臨床データとの統計的解析中。

リウマトイド血管炎患者における血中抗PSPT抗体の検討では、リウマトイド血管炎の発症メカニズムとの関連性が想定された。

横断協力分科会

血管炎診療に携わる多領域の医師により、難病疾患である血管炎に対してわが国のエキスパートの総力を結集した多角的な取り組みをめざす。診療に携わる膠原病内科医、腎臓内科医、循環器内科医、呼吸器内科医、皮膚科医、耳鼻科医、眼科医、血管外科医、病理医などの多領域の医師により、関連する学会や厚労省研究班との緊密な連携をとる体制作りがすすんでいる。

A. 研究目的

臨床病理分科会

これまで厚生労働省特定疾患調査研究班は、難治性血管炎の疫学調査、治療指針、病因・病態究明において多大な成果を残した。本年度は、より質の高い血管炎診療ガイドライン作成に向けたエビデンス構築のため、血管炎症候群の治療前後における血中Nets、抗リン脂質抗体、抗モエシン抗体などを測定し、臨床症状との関連を検討する。さらに、リウマトイド血管炎患者の血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体（抗PSPT抗体）を測定し、臨床との関連を検討する。

横断協力分科会

血管炎診療に携わる多領域の医師により、難病疾患である血管炎に対してわが国のエキスパートの総力を結集した多角的な取り組みをめざす。

B. 研究方法

臨床病理分科会

血管炎症候群の治療前後における血中Nets、抗PSPT抗体、抗モエシン抗体などと臨床症状との関連

対象疾患として、聖マリアンナ医科大学皮膚科で治療を施行している血管炎患者（皮膚動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、IgA血管炎、ク

リオグロブリン血症性血管炎など)。対象治療は、シクロフォスファミドパルス、ステロイドパルス、リツキシマブ（顕微鏡的多発血管炎）、免疫グロブリン大量静注療法（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）。臨床所見は、疾患活動性指標（B-VAS）、末梢神経症状（VAS）、皮膚症状、膝・足関節炎など。血液検査は、Nets、抗リン脂質抗体（特に血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体；抗PSPT抗体）、抗モエシン抗体、血清サイトカインIL1-IL8、IL10、IL12-13、IL17、eotaxin、G-CSF、GM-CSF、IFN、IP-10、MCP-1、TNFなどを測定している。

リウマトイド血管炎患者における血中抗PSPT抗体の検討

対象疾患として、リウマトイド血管炎患者16症例（皮膚生検にて壊死性血管炎像を確認、全身検索において悪性腫瘍や他の膠原病はない、ELISA法によるMPO-ANCAとPR3-ANCAは陰性、クリオグロブリン陰性）を使用した。対照として、皮膚血管炎を持たない関節リウマチ患者6症例、正常人16人。血中抗PSPT抗体測定は、ELISA法。

横断協力分科会

血管炎診療に関連する学会（日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会、日本皮膚科学会）、厚労省進行性腎障害研究班など他の研究班と連携し、統一された診療ガイドライン作成に寄与する。

（倫理面への配慮）

本試験においてプロトコールを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

C. 研究結果

臨床病理分科会

血管炎症候群の治療前後における血中Nets、抗PSPT抗体、抗モエシン抗体などと臨床症状との関連

血管炎症候群の治療前後における血中Nets、抗PSPT抗体、抗モエシン抗体の測定を終了し、現在、臨床データとの統計的解析中。

リウマトイド血管炎患者における血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の検討

リウマトイド血管炎患者16症例は、性別男性1例：女性15例、平均年齢62.1±10.1歳、皮膚症状紫斑 16/16例（100.0%）、皮膚潰瘍11/16例（68.8%）、合併症多発性単神経炎16/16例（100.0%）、発症時の治療MTX7/16例（43.8%）、抗TNF α 抗体製剤1/16例（6.3%）。抗PSPT抗体IgGとIgM値は、共にリウマトイド血管炎患者が有意差をもって皮膚血管炎を持たない関節リウマチ患者、正常人より高値であった。抗PSPT抗体が、リウマトイド血管炎の発症メカニズムに何らかの関連があることが想定された。

横断協力分科会

血管炎診療に携わる膠原病内科医、腎臓内科医、循環器内科医、呼吸器内科医、皮膚科医、耳鼻科医、眼科医、血管外科医、病理医などの多領域の医師により、関連する学会や厚労省研究班との緊密な連携をとる体制作りがすすんでいる。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

Kawakami T, Takeuchi S, Kimura S, Soma Y. Proposal of quality indicators for cutaneous vasculitis. J Dermatology 2014 Aug;41(8):755-6.

Kawakami T, Okano T, Soma Y. Rituximab therapy for digital gangrene with microscopic

polyangiitis refractory to corticosteroids and cyclophosphamide. J Dermatol. 2014; 41(2): 191-2.

Kawakami T, Yamaguchi N, Soma Y, Yokoyama K, Shirai S, Kimura K. Immunoglobulin G4-related disease associated with cutaneous vasculitis. Acta Derm Venereol. 2014; 94 (3): 327-328

2. 学会発表

Kawakami T, Takeuchi S, Soma Y, Kawakami A, Tomaru U, Ishizu A. High titer of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients and model rats with rheumatoid vasculitis. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (JSID) Osaka, JAPAN, 12-14th Dec 2014

川上民裕 血管炎と抗LAMP-2抗体、抗リン脂質抗体を結ぶ点と線 ランチョンセミナー20：ANCA関連血管炎 診断・治療の最新知見 第58回 日本リウマチ学会 総会・学術集会 東京 2014年4月25日 アレルギー Vol 63 No3・4 PP281, 398

川上民裕 血管炎 + 論文作成のコツ「若手医師のためのエキスパートセミナー」第30回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 横浜 2014年4月26日

川上民裕 「皮膚血管炎と血栓の関係：臨床と研究から」 教育講演28セッションタイトル：「教育講演28「皮膚血管炎に伴う血栓」 国立京都国際会館 座長も兼任 2014年5月31日 第113回日本皮膚科学会総会 日本皮膚科学会雑誌 124 巻 4 号 Page634-635 2014

川上民裕、浅井純、浅野善英、石井貴之、岩田洋平、小寺雅也、藤本学：「皮膚科医が行うべき膠原病・血管炎の対処法とは？教育講演34「創傷・熱傷・褥瘡」セッショ

ン名：教育講演34「創傷・熱傷・褥瘡」セッションタイトル：「皮膚科医が行うべき難治性皮膚潰瘍の対処法とは？-創傷・熱傷ガイドラインの改訂版の変更点についても言及-」 2014年6月1日 国立京都国際会館 第113回日本皮膚科学会総会 日本皮膚科学会雑誌124巻4号 Page647 2014

川上民裕：壊疽性膿皮症 第26回中之島リウマチセミナー 大阪 大阪国際会議場 2014年12月21日

川上民裕 ANCA関連血管炎の皮膚病変 シンポジウム11「血管炎症候群 International Chapel Hill Consensus Conference 2012をうけて」 2014年5月10日 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 "JSA2014/Secretariat of the 26th Spring Meeting of Japanese Society of Allergology" 京都

木村聡子、岡野達郎、奥平あずさ、竹内そら、相馬良直、川上民裕：聖マリアンナ医科大学皮膚科で経験した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症22症例の集積 ミニシンポジウム15 間質性肺炎関連疾患 2014年5月10日 第26回 日本アレルギー学会春季臨床大会 アレルギー Vol 63 No3・4 P524 2014年5月10日 京都

岡野達郎、川上民裕、奥平あずさ、竹内そら、木村聡子、相馬良直：リツキシマブが奏功した足趾壊疽を伴った顕微鏡的多発血管炎の一例 2014年1月24日 第37回 皮膚脈管・膠原病研究会 東京

木村聡子、奥平あずさ、岡野達郎、竹内そら、相馬良直、川上民裕：聖マリアンナ医科大学皮膚科で経験した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss症候群）22症例の集積 2014年1月24日 第37回皮膚脈管・膠原病研究会 東京

齊藤典充、高須博、川上民裕：妊娠および出産を経験した皮膚型結節性多発動脈炎

(皮膚動脈炎)の一例 2014年1月24日 第37回皮膚脈管・膠原病研究会 東京

川上民裕：聖マリアンナ医科大学皮膚科で経験した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Churg-Strauss症候群)22症例の集積 第58回 日本リウマチ学会 総会・学術集会 東京 2014年4月25日

花田昌也、小板橋賢一郎、櫻田勉、白井小百合、柴垣有吾、川上民裕、木村健二郎 ヘノッホ=シェーンライン紫斑病(HSP)による肺胞出血を来した維持透析患者の一例 第59回日本透析医学会学術集会・総会 2014年6月13日

下坂玲郁子、松岡摩耶、岡野達郎、北澤智子、松浦哲彦、武藤真悠子、中川恵子、齋藤千尋、木村聡子、川上民裕、相馬良直:緊満性水疱が多発した好酸球性多発血管炎性肉芽腫の1例 日本皮膚科学会第855回東京地方会(合同臨床地方会) 2014年7月12日 東京 都市センターホテル

川上民裕、竹内そら、相馬良直、川上愛、外丸詩野、石津明洋：リウマトイド血管炎を発症した患者とモデルラットでは血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複

合体抗体が上昇している 第19回日本血管病理研究会 2014年10月4日 東京 両国 KFC (国際ファッションセンター) ビル

大塚陽子、木村聡子、川上民裕、相馬良直 皮膚動脈炎から指趾の壊疽が生じ、結節性多発動脈炎とみなした1例 第19回日本血管病理研究会 2014年10月4日 東京 両国 KFC (国際ファッションセンター) ビル

下坂玲郁子、松岡摩耶、大石佳奈、黒田瑛里、奥平あずさ、岡野達郎、北澤智子、松浦哲彦、武藤真悠子、中川恵子、齋藤千尋、木村聡子、川上民裕、相馬良直、蒲原毅：緊満性水疱が多発した好酸球性多発血管炎性肉芽腫の1例 第19回日本血管病理研究会 2014年10月4日 東京 両国 KFC (国際ファッションセンター) ビル

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

現在のところなし。

慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染に伴う血管炎病変の研究

研究分担者 菅野 祐幸 信州大学学術研究院医学系教授

研究要旨 Epstein-Barr ウイルス (EBV) 再活性化に引き続く慢性活動性 EBV 感染 (CAEBV) を来した後、血管炎病変に伴う腸間膜動脈の内腔狭窄に由来すると判断される腸管虚血、穿孔、敗血症を呈した剖検例について、その血管病変での EBV 感染リンパ球の有無を検討した。症例は 82 歳の女性。腸管穿孔部近傍の腸管壁内や腸間膜内の動脈において、弾性板の破壊を伴う血管炎病変を確認し、EBV のコードする小 RNA である EBERs を発現するリンパ球浸潤を認めた。EBER 陽性リンパ球の一部は、二重染色により CD8 陽性 T 細胞であった。

A. 研究目的

原因不明の難治性血管炎の予後改善には、既知の疾患についての全国的な調査・研究に加えて、原因の明らかな全身性疾患に合併する血管炎病変の疾患概念を確立して、その原因から血管炎発症に至る病態の解明を図り、得られた知見を原因不明の難治性血管炎の病態解析に外挿するアプローチも重要である。

研究分担者は、こうした背景要因として慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染 (CAEBV) に注目してきた。今回、EBV 再活性化に引き続く CAEBV を来した後、血管炎病変に伴う腸間膜動脈の内腔狭窄に由来すると判断される腸管虚血、穿孔、敗血症を呈した剖検例について、その血管病変での EBV 感染リンパ球の有無について検討した。

B. 研究方法

剖検例のパラフィン包埋組織切片について、免疫組織化学・インサイツハイブリダイゼーションを施行し、EBV 感染リンパ球のサブセットの同定を試みた。

(倫理面への配慮)

剖検の同意書において、研究目的の使用に関わる包括同意を取り付けている。

C. 研究結果

症例は 82 歳の女性。腸管穿孔部近傍の腸管壁内や腸間膜内の動脈において、弾性板の破壊を伴う血管炎病変を確認し、EBV のコードする小 RNA である EBERs を発現するリンパ球浸潤を認めた。EBERs 陽性リンパ球の一部は、二重染色により CD8 陽性 T 細胞であった。

CD8 陽性 T 細胞に EBV 感染が示され、CAEBV の病態を確認するとともに、こうしたリンパ球浸潤を伴う血管炎であることが明らかとなった。CAEBV に合併する血管炎病変としては従来報告のみられない部位であり、この血管炎病変の概念の裾野を拡げる症例である。

D. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表

一萬田正二郎, 菅野祐幸, 石亀廣樹: EB ウイルス再活性化から血管傷害による腸管虚血ならびに血球貪食症候群をきたしたと考えられる 1 剖検例,
第 60 回日本病理学会秋期特別総会,
2014.11.20-21, 浦添 (沖縄県)

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当せず
2. 実用新案登録：該当せず
3. その他：該当せず

ANCA 関連血管炎における対応抗原による臨床病型、予後の比較検討

研究分担者 高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授

研究要旨

診療ガイドラインの作成にむけて我が国における ANCA 関連血管炎疾患(microscopic polyangiitis(MPA), Granulomatosis with polyangiitis(GPA))の対応抗原 myeloperoxidase (MPO)、proteinase-3(PR3)と障害臓器、治療反応性について文献検索を試みた。

A.研究目的

Proteinase 3(PR3)陽性 microscopic poly-angiitis (MPA)および Granulomatosis with polyangiitis (GPA)と myelo-peroxidase(MPO) 陽性 MPA あるいは GPA との間に障害臓器、障害程度、治療反応性に差があるかを比較検討する。

B.研究方法

我が国において診断された MPO 陽性 MPA と PR3 陽性 MPA、ならびに MPO 陽性 GPA と PR3 陽性 GPA における臨床像、侵襲臓器の差異について言及された文献についてレビューを試みた。

C.研究結果および考察

これまでに数編の文献について検索し得た。その結果、欧米に比して我が国では MPO 陽性 GPA の頻度が高い。MPO 陽性 GPA は PR3 陽性 GPA に比較して、鼻、副鼻腔病変が少ないのに対し間質性肺病変が多いなど、GPA としては非定型的病型を示すことが多い。一方、MPO 陽性 GPA は PR3 陽性 GPA よりも女性に多く、より高齢で、中耳炎や神

経症状を呈しやすい。さらに、腎機能障害は軽度で予後良好であるとの記載がみられた。

今後、文献検索の範囲を広げ MPA における MPO、PR3 陽性間での臨床病型、侵襲臓器の差異についても検討し、ANCA 関連疾患における対応抗原に共通する病像・病型について検討を行う。

D.研究発表

1.論文発表

1. 高橋 啓:新しい血管炎分類 Chapel Hill Consensus Conference 2012. Visual Dermatology 13(7):758-761, 2014

2. 横内幸、大原関利章、勝碕譲児、榎本泰典、高橋 啓: 川崎病冠動脈病変の病理 日本臨牀 72(9):1518-1521, 2014

3. Sato K, Saji T, Kaneko T, Takahashi K, Sugi K: Unexpected pulmonary hypertensive crisis after surgery for ocular malignant melanoma Life sciences 118: 420-423. 2014

4. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y.: Update on etio and immunopathogenesis of

Kawasaki disease. Curr Opin Rheumatol. 26: 31-36, 2014

5. Oharaseki T, Yokouchi Y, Yamada H, Mamada H, Muto S, Sadamoto K, Miura N, Ohno N, Saji T, Naoe S, Takahashi K: The role of TNF- α in a murine model of Kawasaki disease arteritis induced with a *Candida albicans* cell wall polysaccharide. Mod Rheumatol. 24(1):120-128 2014

2. 学会発表

1. 高橋啓、大原関利章、横内幸、榎本泰典、勝碯讓児、林紀乃、朝倉久美子、斎藤一之、高田綾: 冠状動脈瘤形成成人剖検例の病理組織学的検討. 第 34 回日本川崎病学会, 東京. 2014. 11

2. 横内幸、大原関利章、榎本泰典、勝碯讓児、高橋啓: 急性期川崎病の心筋および冠状動脈における組織球系細胞の免疫組織学的検討. 第 34 回日本川崎病学会, 東京. 2014. 11

3. 大原関利章、横内幸、榎本泰典、勝碯讓児、山田仁美、三浦典子、大野尚仁: カンジダ菌体抽出物の経口投与による川崎病類似血管炎誘発実験. 第 34 回日本川崎病学会, 東京. 2014. 11

4. 高橋啓、大原関利章、横内幸、榎本泰典、勝碯讓児、林紀乃、朝倉久美子、斎藤一之、高田綾: 成人期川崎病既往ならびに冠状動脈瘤形成剖検例の病理組織学的検討 第 103 回日本病理学会総会, 広島, 2014. 4

5. 横内幸、大原関利章、勝碯讓児、榎本泰典、伊原文恵、今中恭子、高橋啓: 川崎病の心臓お

よび冠状動脈におけるテネイシンCの発現, 第 103 回日本病理学会総会, 広島, 2014. 4

6. 大原関利章, 横内幸, 勝碯讓児, 榎本泰典, 伊原文恵, 飯島雷輔, 原英彦, 高橋啓: 冠状動脈多岐スパズムが疑われた一剖検例 第 103 回日本病理学会総会, 広島, 2014. 4

7. 高橋 啓: 系統的血管炎症候群としての川崎病 ～病理からみた動脈破綻機構と治療戦略～ 第 10 回信州川崎病フォーラム, 松本, 2014.4

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許登録

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

日本人集団における ANCA 関連血管炎の
HLA-DRB1、*DPB1* 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

ANCA 関連血管炎(AAV)の疫学には集団差が存在し、ヨーロッパ系集団では多発血管炎性肉芽腫症(GPA)および proteinase 3(PR3)-ANCA 陽性血管炎が多いのに対し、日本人集団では顕微鏡的多発血管炎(MPA)および myeloperoxidase (MPO)-ANCA 陽性血管炎が大部分を占める。かかる集団差には両集団の遺伝学的背景の違いが関与する可能性が考えられるが、これを明らかにするためには、日本人集団における各サブセットの遺伝学的特徴をヨーロッパ系集団と比較することが必要である。

われわれはこれまで、本研究班を中心とする多施設共同研究により、日本人 MPA、MPO-ANCA 陽性 AAV と、東アジア集団において高頻度であるがヨーロッパ系集団には稀である *HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03* ハプロタイプの関連を報告してきた。ヨーロッパ系集団におけるゲノムワイド関連研究および候補遺伝子解析では、MPA および MPO-ANCA 陽性群において *HLA-DQ* 近傍の SNP が、GPA および PR3-ANCA 陽性群において *HLA-DP* 領域の SNP が最も強い関連を示し、GPA ではヨーロッパ系集団において頻度の高い *DPB1*04:01* が感受性アリルと報告されている。

本年度の研究では、さらにサンプルサイズを増やし、日本人 AAV356 例について、*DRB1* の関連を検討するとともに、*DPB1* の解析を完了した。MPA, MPO-ANCA 陽性群において、*DRB1*09:01* と疾患感受性の関連、*DRB1*13:02* と疾患抵抗性との関連が確認された。一方、PR3-ANCA 陽性群においては、ヨーロッパ系集団同様、*DPB1*04:01* が疾患感受性に関連する傾向が認められた。一方、*DPB1*04:01* は *DRB1*13:02* と連鎖不平衡にあり、MPO-ANCA 陽性群では抵抗性との関連が認められた。

また、日本人では GPA のほぼ半数が MPO-ANCA 陽性であったが、PR3-ANCA 単独陽性 GPA では *DPB1*04:01* と疾患感受性との関連が認められたのに対し、MPO-ANCA 単独陽性 GPA ではこの関連は認められず、*DRB1*09:01* の増加傾向が認められた。

以上の結果、*HLA-class II* の集団差が発症率の集団差の一因となっている可能性が支持されたとともに、*HLA* は臨床分類よりも ANCA 特異性とより強く関連することが示唆された。

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 (Fujimoto et al., Rheumatology 2011)。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、東アジア集団には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., J Rheumatol 2003, Tsuchiya et al., Genes Immun 2006, Tsuchiya, Clin Exp Nephrol 2013)。

一方、ヨーロッパにおけるゲノムワイド関連研究 (genome-wide association study [GWAS]) では、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., N Engl J Med 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。北米における GWAS においても、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ている (Xie et al., Arthritis Rheum 2013)。

AAV における疫学的集団差に各集団の遺伝的背景の違いが寄与しているのか否かは、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。

昨年度までの本研究班において、日本人 AAV 271 例 (うち MPA 182 例、GPA 53 例、MPO-ANCA 陽性 231 例、PR3-ANCA 陽性 35 例) の *HLA-DRB1* の解析と、MPA 90 例、GPA 50 例についての *HLA-DPB1* の解析結果を報告した。本年度は、さらにサンプルサイズが増加し、AAV 356 例について、*DRB1* の関連を確認するとともに、*DPB1* についても全例の遺伝子型を決定し、日本人 AAV における各サブセットの関連を検討するとともに、ヨーロッパ系集団にとの比較を行った。

B. 研究方法

本年度新規に収集された試料を含め、「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 AAV 356 例と、日本人健常対照群 596 例を対象とした。AAV の内訳は、European Medicines Agency (EMA)アルゴリズムに基づく分類では、MPA 220 例、GPA 69 例、EGPA 35 例、分類不能血管炎 32 例、抗体特異性別では、MPO-ANCA 陽性 300 例、PR3-ANCA 陽性 41 例であった。

HLA-DRB1 および *DPB1* 遺伝子型を 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医学医療系ヒトゲノム・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、筑波大学医学医療系ヒトゲノム・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に基づき、連結可能匿名化された試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

アレル頻度の比較において、MPA ($P=3.0 \times 10^{-4}$ 、オッズ比 [OR] 1.67)、MPO-ANCA 陽性 AAV ($P=2.2 \times 10^{-5}$ 、OR 1.72)における *HLA-DRB1*09:01* の有意な増加が確認され、これらは多重比較の補正後も有意であった。また、*DRB1*13:02* と疾患抵抗性との関連が、MPA ($P=0.003$ 、OR=0.49)、MPO-ANCA 陽性 AAV ($P=1.0 \times 10^{-4}$ 、OR=0.43)のいずれにおいても確認された。*DRB1*09:01* の増加による抵抗性アレルの過大評価の可能性を relative predispositional effects (RPE)法により補正したのちも *DRB1*13:02* の抵抗性は検出され、MPO-ANCA 陽性 AAV では多重比較の補正後も有意であった。

一方、GPA、PR3-ANCA 陽性 AAV では