

【今後の見込み】

BD の診断に自己唾液反応は有効であり、RAS と GU の唾液反応は BD に比べて弱い反応であるが、その発症に oral streptococci に対するアレルギー反応がなんらかの役目を演じていることが示唆された。

6. レミケード導入前後のぶどう膜炎の活動性の相関性と重症度分類の提案

○蕪城俊克 (東京大 眼科)

小野久子、田中理恵、大友一義、高本光子、小前恵子 (東京大 眼科)

沖永貴美子 (さいたま赤十字 眼科)

藤野雄次郎 (JCHO 東京新宿メディカルセンター 眼科)

吉田 淳、川島 秀俊 (自治医大 眼科)

【これまでの研究経過・結果】

これまでにベーチェット病ぶどう膜炎 (B 病) の活動性を定量化する新しい指標 Behcet's disease ocular attack score 24 (BOS 24)を作成し、報告した。今回、B 病でのインフリキシマブ(IFX)治療導入前後の眼炎症の活動性の相関性を検討した。対象は 2001 年 3 月から 2014 年 4 月に東京大学医学部附属病院、さいたま赤十字病院、JCHO 東京新宿メディカルセンターにて IFX 治療を開始した B 病 35 例。BOS 24 を用い B 病の活動性の評価を行った。IFX 導入前 1 年間の BOS 24 スコアの積算値(BOS 24-1 Y)により、高 (H 群:BOS 24-1 Y が 40 以上)、中 (M 群:20~39)、低活動性群 (L 群:19 以下)の 3 群に分け、IFX 導入後の B 病活動性を比較検討した。

IFX 導入前後の BOS 24-1 Y には有意な正の相関がみられた ($P < 0.0001$, $r = 0.657$, Pearson's correlation efficient test)。対象 35 例は H 群 14 例、M 群 12 例、L 群 9 例に分類された。各群の IFX 導入後 1 年間の眼発作回数は、それぞれ 3.2 ± 3.8 、 1.5 ± 2.1 、 0.1 ± 0.3 回で有意差がみられた ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis 検定)。また IFX 導入後 1 年間の BOS 24-1 Y も、それぞれ 20.9 ± 28.3 、 7.3 ± 15.2 、 0.6 ± 1.9 と 3 群間で有意差がみられた ($p < 0.05$)。L 群ではほとんどの症例で IFX 導入後眼発作が消失した。一方 IFX 導入後も重篤な眼発作(1 回の眼発作の BOS 24 が 8 点以上)が起きた症例は、H 群では 7 例(50%)であったのに対し、M 群 3 例(21%)、L 群 1 例(11%)であった。IFX 導入前の活動性が高い症例では、IFX 導入後も高い活動性が残る傾向がある。BOS 24-1 Y が 40 点以上、および 20 点未満は、B 病の高活動性、低活動性の指標となりうる可能性がある。

【今後の見込み】

より多くの施設に御協力頂いて同様の検討を行いたいと考えている。今回の検討から BOS 24-1 Y (あるいは BOS-6 M) の数値により B 病の重症度分類が可能となる可能性があり、カットオフ値をどのくらいに設定すべきかを検討していく予定である。

7. ベーチェット病ぶどう膜網膜炎におけるインフリキシマブ療法の評価法の検討

○後藤浩（東京医大 眼科）

馬詰朗比古、松田優作、毛塚剛司（東京医大 眼科）

【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病ぶどう膜網膜炎に対するインフリキシマブ(IFX)療法を適切に中止していくための方策として、BOS 24 と蛍光眼底検査(FA)を用いた臨床的評価法について検討している。これらのデータに加え、IFX 投与直前の IFX 濃度と抗インフリキシマブ抗体(ATI)の有無を評価項目に加えて検討したので報告する。

東京医大眼科外来で IFX による治療開始後 1 年以上経過したベーチェット病患者 35 例に対して、BOS 24 による眼所見の評価とともに、FA の活動性評価(後極 2 点、視神経 2 点、周辺網膜を各象限に分けて各 8 点、計 12 点としてスコア化)を行い、 $[1 - (\text{投与後のスコア} / \text{投与前スコア})] \times 100(\%)$ として改善度を検討した。また、IFX 投与直前の血中 IFX 濃度と ATI を測定し、統計学的に解析した。

IFX 投与前の BOS 24 の平均は 18.6 点、投与後では 0.1 点であった。IFX 投与により FA スコアは改善したが、改善度 50%未満の症例が 34 例中 18 例(52.9%)を占めた。IFX 投与前の FA スコアは、 8.9 ± 2.7 であったのに対し、IFX 投与 2 年後(n=33)は 4.7 ± 3.5 、IFX 投与 4 年後(n=24)は 3.1 ± 2.7 と改善していた。治療前の FA スコアが不良なほど、改善度は有意に低かった ($p < 0.05$)。血中 IFX 濃度と FA 改善度%との間に有意差はなく ($p = 0.11$)、ATI 陽性例では FA 改善度%が低い傾向にあったが、有意差はなかった ($p = 0.067$)。一方、IFX 投与後の FA スコアおよび BOS 24 がともに 0、すなわち眼症状が完全寛解したと考えられる症例が 34 例中 7 例 (20.7%) にみられた。

【今後の見込み】

ベーチェット病に対するインフリキシマブ療法の評価には BOS 24 に加え、FA 所見が重要である。これらのデータと血中 IFX 濃度と抗 IFX 抗体との関連については更なる検討を要する。

8. 稀少難治性疾患患者データベースを用いた疫学研究に向けて

○黒沢美智子 (順天堂大医学部 衛生学)

稲葉裕 (順天堂大医学部 衛生学)

石ヶ坪良明 (横浜市大 病態免疫制御内科)

岳野光洋 (横浜市大 臨床検査部)

中村晃一郎 (埼玉医科大学 皮膚科)

水木信久 (横浜市大 眼科)

【これまでの研究経過・結果】

これまで特定疾患治療研究事業で医療費の自己負担分軽減のための受給申請時に提出される臨床調査個人票データベースを用いて、ベーチェット病の臨床疫学像の把握や予後の分析を行ってきた。ベーチェット病の全体像だけでなく病型別の臨床疫学像や4主症状の組み合わせ別の割合なども示してきた。このデータベースの各年データで5~10年間の臨床疫学像の変化を見ることも可能で、申請を更新していればデータを連結させて予後の確認も可能である。

臨床疫学像については発症(推定)からの年数が経過するほど完全型、何らかの介助が必要な人の割合が増すこと、男性で20歳代発症者は完全型の割合がどの経過年数でも高く、重症者の割合は40歳未満発症者で経過とともに増加、40歳以上発症者ではその傾向は認められないことなども報告してきた。

一昨年度より同データベースで予後の検討を開始した。2004年新規と2005年更新データを連結させ、新規380例の1年後の「病型変化なし」67.1%、「特殊型発症」3.7%であること、重症度(Stage)は変化なし55.9%、悪化6.6%、軽快8.4%、不明7.9%、非継続23.7%であることを報告した。更に1年後のStage悪化に影響を与える要因として新規申請時の症状や病型、検査所見とし、多変量解析でオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を求めた。昨年度は2004~08年(5年分)のデータ1794例を用いて、同様の分析を行い、1年後の悪化に影響していたのは新規申請時の「潜血・下血あり」OR:1.66 (95%CI:1.03~2.67)、「針反応あり」OR:1.66 (95%CI:1.01~2.73)であることがわかった。

昨年度は日本の将来推計人口(中位)を用いて、ベーチェット病の発症と治療の状況が今後とも変わらないと仮定した場合に現在のベーチェット病患者の年齢分布や患者数が将来どのように変化するか推計を試みた。2012年度ベーチェット病受給者は18,636人であったが、2020年には18,503人、2030年17,804人と減少し2060年に13,536人になると推計された。70歳以上のベーチェット病患者の割合は2012年現在21%であるが、2020年に26%、2030

年 29%と増加、2060 年は 37%になると推計された。ベーチェット病患者の高齢化に伴い現在の臨床疫学像も変化していくと考えられる。

【今後の見込み】

1年後の悪化に影響していた要因「潜血・下血の症状あり」、「皮膚の針反応あり」について考察するとともに他の要因との組み合わせや特殊型発症リスクの分析を試みる。将来予測については現在の臨床像が将来どのように変化するか予測する。現在、難治性疾患政策研究事業で新しい患者登録システム(稀少・難治性疾患患者データベース)が稼働に向けて準備中である。新システム移行後は新しいデータベースを用いてこれまでと同様の解析を継続する。

9. 血管型ベーチェット病診療ガイドライン案

- 岳野光洋（横浜市大 臨床検査）
- 石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科）
- 出口治子（国立横浜医療センターリウマチ内科）
- 須田昭子（横浜市大総合医療センター、リウマチ・膠原病センター）
- 桑名正隆（慶応大 内科） 沢田哲治（東京医大 リウマチ内科）
- 菊地弘敏（帝京大学医学部 内科）
- 永淵裕子（聖マリアンナ医大 リウマチ膠原病アレルギー内科）
- 廣畑俊成（北里大学医学部 膠原病感染内科）
- 齋藤和義（産業医大第一内科）

【これまでの研究経過・結果】

血管ベーチェット病に関する英文文献、厚生労働省ベーチェット病研究班施設の105例の臨床解析をもとにステートメントを作成し、ワーキンググループで討議し、診療ガイドライン案を作成した。

疾患概念、疫学、診断、検査など項目から構成されているが、文献的に基づくステートメントであっても、エビデンスレベルは低かった。ワーキンググループの討論で問題になったのは、免疫抑制療法の選択、周術期の免疫抑制療法、特にステロイド投与量、EULARの推奨で回避すべきとされている抗凝固薬、抗血小板剤の使用であった。今年度は外部評価を受ける目的で、大学病院およびこれまで血管型の調査に協力いただいたリウマチ内科、血管外科を対象にアンケート調査を行った。

【今後の見込み】

アンケート調査結果を解析し、数名の血管外科医を含めたワーキンググループを再編成し、日本の実状にあったガイドライン案を作成することを目標にする。

10. ベーチェット病インフリキシマブ治療時の血中濃度と抗薬物抗体

○岳野光洋 (横浜市大 臨床検査部)

桐野洋平、石ヶ坪良明 (横浜市大 病態免疫制御内科)

菊地弘敏 (北里大学医学部 膠原病感染内科)

齋藤和義 (産業医大 第一内科)

桑名正隆 (日本医科大学 アレルギー膠原病内科)

廣畑俊成 (北里大学医学部 膠原病感染内科)

【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病(BD)ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ(IFX)治療効果と血中濃度および抗薬物抗体の関連を明らかにする。

IFX 治療および治療歴のある BD 患者 142 例 (ブドウ膜炎 101 例) の血中トラフ濃度と ATI (antibody toward infliximab) を測定し、治療効果、有害事象との関連を解析した。治療効果は A 著効、B 有効 (投与間隔短縮は許容)、C やや有効 (効果不十分)、D 無効に分類した。

全検体の投与間隔 7.6 ± 1.0 週、血中トラフ濃度 $5.1 \pm 6.1 \mu\text{g/ml}$ 。ブドウ膜炎患者においては、眼発作などの活動期には投与間隔は短いにもかかわらず、トラフ濃度は有意に低く (活動期 $N=55$, 6.6 ± 1.5 週, $3.0 \pm 6.0 \mu\text{g/ml}$, 非活動期 $N=183$, 7.4 ± 1.3 週, $5.2 \pm 5.1 \mu\text{g/ml}$ 、いずれも $p < 0.005$)、検出感度以下で ATI 陽性 (8% vs 51%) が多かった ($p < 0.005$)。ROC 解析による閾値は $0.67 \mu\text{g/ml}$ であった。治療効果別のトラフ濃度は A ($N=61$ 例) $4.0 \pm 4.5 \mu\text{g/ml}$ 、B ($N=32$ 例) $6.0 \pm 5.9 \mu\text{g/ml}$ に対し、C+D ($N=8$ 例) $1.1 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ で、ATI 陽性率はそれぞれ A 2 例(3%)、B 5 例 (16%)、C+D 4 例 (50%)であった。中止例含め ATI 陽性は 17 例(11.3%)で、投与時反応、IFX 中止とも関連していた。また、ATI 陽性であっても投与間隔短縮によるトラフ濃度上昇とともに臨床効果が回復する例が見られた。

【今後の見込み】

ATI 出現は効果減弱、投与時反応の要因であり、投与間隔短縮、他薬剤への変更を考慮する必要がある。

11. ベーチェット病インフリキシマブ治療におけるトラフ値および抗インフリキシマブ抗体測定の有用性について

○岩田大樹 (北海道大 眼科学分野)

南場研一 (北海道大 眼科学分野)

北市伸義 (北海道医療大 個体差医療科学センター)

水内一臣、宇野友絵、大野重昭、石田晋 (北海道大 眼科学分野)

【これまでの研究経過・結果】

難治性ぶどう膜炎を伴うベーチェット病に対するインフリキシマブ (IFX) 治療は高い有効性を示し、ベーチェット病の視力予後の改善に大きく寄与している。しかし一方で、IFX に抵抗性を示し視力を失っていく症例があるのも事実である。我々は、北海道大学病院で IFX 治療中のベーチェット病に伴う難治性ぶどう膜炎患者のうち、IFX 投与前から継続して採血を施行した 27 例について、IFX 導入後に眼炎症発作がみられた群では、導入前の血清中 TNF- α 濃度が高い傾向がみられたことを示してきた。また、サイトカインの血中濃度と眼炎症発作との関連性について検討するとともに、IFX トラフ値が検出域以下となった際には抗 IFX 抗体 (ATI) の有無も検査した。

IFX 導入後に眼炎症発作がみられた群では、導入前の血清中 TNF- α 濃度が高い傾向がみられた。また、IFX トラフ値は眼炎症発作後に有意に低いという結果が得られた。また、IFX 導入後の血清中 IL-1 β 、IL-6 と眼炎症発作に明らかな相関はみられないものの、IL-6 が眼炎症発作の前後で高値となる傾向がみられた。抗 IFX 抗体が検出された 3 例のうち 1 例では IFX の効果減弱がみられた。またこの症例では ATI の上昇とともに投与時反応がみられるようになってきており、ATI の上昇と投与時反応の関連も考えられた。

【今後の見込み】

ベーチェット病の難治性ぶどう膜炎の IFX 治療においてトラフ値、ATI の出現を検査することで今後眼炎症発作が起こるか否かを知る手がかりとなる可能性がある。現在北海道大学眼科での IFX 治療累計数は 42 例となった。今後もトラフ値や ATI の出現に関する詳細な検討を続け、適正な治療指針の確立を目指す。

マウス実験的自己免疫性ぶどう膜炎（EAU）の免疫病態解析による新規治療標的の探索

○岩渕和也、佐藤 雅、遠藤賀子（北里大学医学部免疫学）
南場研一、石田 晋（北海道大 眼科学分野）
北市伸義（北海道医療大学 個体差医療科学センター）

【これまでの研究経過・結果】

我々はヒト視細胞間レチノイド結合タンパク hIRBP 由来ペプチド抗原で C57BL/6 (B6) マウスを感作することで作製する EAU モデルを用い、病態解析と新規治療標的の探索を行って来た。これまで EAU では炎症性・Th 17 系サイトカインが病態形成に促進的であることが明らかにされている。IL-22 も Th 17 系サイトカインであるが、IL-22 の関与については未だ少ないながら促進的・抑制的いずれもが報告されている。ベーチェット病寛解時に伴って IL-22 値上昇が観察され、活動性低下・寛解導入との関連が推測される場合がある一方で、疾患活動性と正の相関があるとの報告もある。実験モデルにおいても IL-22 の関与は増悪・改善の両方が数は少ないながら報告されている。そこで、我々は EAU モデルを用いて発症・進展に対する IL-22 の関与を、抗 IL-22 抗体・rIL-12 を投与した感作マウスの組織病理スコアの解析、hIRBP 3-13/I-Ab-tetramer を用いた hIRBP 特異的 T 細胞のダイナミクスをもとに検討した。

リコンビナントマウス (rm) IL-22 を投与した群の免疫 21 日後の EAU スコアでは、非投与群との間に有意差を認めなかった。感作マウスの抗 IL-22 抗体投与群とコントロールとの比較では、EAU スコアに明確な差は認められなかった。所属リンパ節中の CD 4+ T 細胞を解析すると、tetramer+ Foxp 3+細胞の増加が抗 IL-22 抗体投与群において認められることが判明した。このことから、抗 IL-22 抗体の治療効果（hIRBP 特異的免疫抑制）が期待されたが、残念ながら病理スコアに反映されていない。

【今後の見込み】

EAU 発症に伴う CD 4+ tetramer+細胞の動態を経時的に調べると、眼球内に浸潤する CD 4+ tetramer+細胞数は 21 日後をピークとして増加(組織病理スコアの評価ポイントに一致)、所属リンパ節内の CD 4+ tetramer+細胞数は 10~15 日後にピークを迎える（増殖反応を調べる時期にほぼ一致）。この時期をもとに rmIL-22/抗 IL-22 抗体の投与量・回数を再検討し、IL-22 の疾患マーカーとしての有用性・抗 IL-22 抗体の応用可能性について評価したい。

ベーチェット病疾患感受性遺伝子の機能解析

○桐野洋平（横浜市大 病態免疫制御内科）

仲野寛人、谷佳奈、吉見竜介、上田敦久、石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科）

岳野光洋（横浜市大 臨床検査部）、

河越龍方、水木信久（横浜市大 眼科）

【これまでの研究経過・結果】

我々はゲノムワイド関連解析（GWAS）により、ベーチェット病の新規感受性遺伝子 ERAP 1 と CCR 1 を報告した。ERAP 1 は小胞体に発現しているアミノペプチダーゼで、ペプチドをトリミングして MHC-Class I に乗せるのに適切な長さに調節する機能をもつ。ERAP 1 は同じく HLA-Class I が関連する強直性脊椎炎や乾癬の感受性遺伝子でもある。さらに HLA-B*51 と ERAP 1 リスクハプロタイプ間に遺伝子相互作用を認めたことから、HLA-B*51 へのペプチド結合過程が疾患発症に重要であることが明らかになった。CCR 1 は主に単球に発現しているケモカインレセプターであり、細胞遊走に重要である。ベーチェット病では CCR 1 の発現低下と、単球の遊走能低下が疾患と関連していた。

今後ベーチェット病における ERAP 1 と CCR 1 の機能と、治療標的としての有用性を明らかにするために以下の実験を検討している。1) ヒト炎症における ERAP 1 の機能解析。サイトカイン刺激による ERAP 1、CCR 1 の発現変化、強制発現やノックダウンによる炎症反応変化の観察。2) BD 患者における ERAP 1、CCR 1 の発現。3) ヒト C 1 R 細胞株における HLA-B*51 stable cell line 作成と、変異型 ERAP 1 強制発現等によるペプチドロームの変化。4) ERAP 1 R 725 Q/E 575 N ノックインマウスの作成。4) マクロファージの in vitro による誘導と、CCR 1 発現の個体差。

【今後の見込み】

上記実験系の予備実験を開始しており、今後成果を班会議で報告していきたい。

ベーチェット病における自然免疫の関与について

○中村晃一郎、宮野恭平（埼玉医科大学皮膚科）、
金子史男（脳神経疾患研究所附属皮膚免疫・アレルギー疾患研究所）

【これまでの研究経過・結果】

ベーチェット病は、遺伝子異常や環境因子の関与があり、自然免疫や獲得免疫が関与している。自然免疫において口腔内常在菌による粘膜への刺激が自然免疫を誘導することを報告した。St. Sanguinis 由来の口腔内常在菌のペプチドを作成し、樹状細胞の IL-23 産生その他のサイトカインについて検討した。

ヒト末梢血より樹状細胞を作成した。CD1a、HLADR 陽性であった。これらに菌体成分と共培養し、IL-23 サイトカイン、シグナル伝達について検討した。

口腔内 St. Sanguinis 由来の菌体ペプチド単独では、精製した樹状細胞の IL-23 産生は認めなかった。peptidoglycan (PGN)、poly(I:C)によって IL-23 産生亢進傾向を認め、St. Sanguinis 菌体ペプチドによる亢進を認めた。PGN 刺激 15 分で樹状細胞の p- p 38 キナーゼ活性亢進を認めた。PGN による樹状細胞の副刺激分子 CD 86 の亢進を認めた。菌体成分による樹状細胞の活性化や IL-23 産生亢進が認められ、St. Sanguinis による修飾をうけた。

【今後の見込み】

St. Sanguinis 由来のペプチドの樹状細胞への関与をさらに検討する。

ウニ殻色素によるぶどう膜炎モデルの軽症化の検討

○北市伸義（北海道医療大 個体差医療科学センター）

アントン・レニコフ（National Institutes of Health, USA）

南場研一、水内一臣、大野重昭、石田晋（北海道大 眼科）

【これまでの研究経過・結果】

ぶどう膜炎などの炎症性眼疾患の発症には酸化ストレス経路が関与している。これまで我々は抗酸化物質によるぶどう膜炎の抑制に着目し、エンドトキシン誘導ぶどう膜炎モデル（EIU）を用いて、アスタキサンチン（サケ、イクラなど）、アロニア（バラ科植物など）、ルテイン（マリーゴールド、ホウレンソウなど）をはじめとして、自然界に存在する抗酸化物質のぶどう膜炎抑制効果を報告してきた。

ウニ外殻にはエキノクローム(2,3,5,6,8-pentagiroxi-7-ethylna)という天然の茶褐色色素が豊富に含まれ、化学的に強力なフリーラジカルスカベンジャー作用を持つとされる。しかし炎症性疾患に対する効果は不明である。

今回、我々はウニ殻色素に含まれるエキノクローム投与により、ラット EIU モデルが軽症化するか検討した。

その結果、エキノクローム全身投与により前房内で炎症細胞数が減少、前房水内で蛋白濃度と炎症性サイトカイン濃度が低下し、ぶどう膜炎が軽症化した。免疫組織化学的にも、ぶどう膜でNF- κ B核内移行と活性酸素量が減少していた。

【今後の見込み】

エキノクロームは天然由来であることから、臨床応用への安全面でのハードルが比較的低いと考えられ、ロシアでは既に心筋梗塞等に対して臨床現場で使用された実績がある。今後は動物モデルで効果と安全性をさらに検討したのちに、臨床応用の可能性を探りたい。産業廃棄物であるウニ殻の処理には毎年多額の費用と環境への負荷もかかっており、本研究の意義は大きいと考える。現在特許出願中である。

ベーチェット病におけるメタゲノム解析と T 細胞機能の相関検討の試み

○鈴木登（聖マリアンナ医大 免疫学・病害動物学）

清水潤（聖マリアンナ医大 免疫学・病害動物学）

金子史男（福島県立医大 皮膚科）、金子栄（島根大医学部 皮膚科）

【これまでの研究経過・結果】

新規ヘルパー T(Th)細胞である Th 17 細胞は、様々な免疫疾患の発症に関与することが指摘されている。近年 Th 1 細胞/Th 17 細胞に制御性 T 細胞 (Treg) を加えた、生体内の主要な Th 細胞の分化に IL-12、IL-23、IL-27、IL-35 の 4 サイトカイン、すなわち IL-12 ファミリーサイトカインの存在が重要であることが示された。これらのサイトカインはすべて 2 量体で分子を共有し合い、受容体も共有する。下流の細胞シグナルにおいても 2 種類の JAK 蛋白と 4 種類の STAT 蛋白を共有し合うため、これらの蛋白による Th 細胞分化は非常に複雑に制御されていると考えられている。我々はベーチェット病 (BD) の病態にて、IL-12 および IL-23、さらには IL-35 に対して、ともに過剰反応を示す可能性があることを示した。また、IL-12 ファミリーサイトカイン産生の主要な場と考えられている消化管免疫にも注目して、便を利用したメタゲノム解析を実施して腸管内環境を推測し、そのデータと Th 細胞の分化過程との比較を試みている。

現在我々は IL-12 ファミリーサイトカインの中で、最も初期に Th 細胞活性化に関与していると考えられる IL-23 に対する JAK-STAT シグナル蛋白の生理的な変動を検討している。また、BD 2 症例、健常人 9 症例のメタゲノム解析を実施し、総菌数、門〜属レベルの菌種割合、それぞれの α 多様性数値を得た。現時点での結果では、総菌数および Shannon 多様性指数については BD 群と健常群に大きな差は認めなかった。一方、Th 細胞機能に重要と考えられているクロストリジウム科菌数においては、BD 群と健常群の比較で患者群における低下傾向が認められた。

【今後の見込み】

今後これらデータの比較を実施することで、簡易的な新規病態観察方法および診断方法を確立することを目標とする。

ImmunoChip を用いた免疫関連遺伝子領域の高密度解析によるベーチェット病感受性遺伝子の同定

○目黒 明（横浜市大 眼科）

竹内正樹、山根敬浩、澁谷悦子、木村育子、水木信久（横浜市大 眼科）

太田正穂（信州大 法医学）

桐野洋平、石ヶ坪良明（横浜市大 病態免疫制御内科学）

岳野光洋（横浜市大 臨床検査部）

大野重昭（北海道大 眼科）

Ahmet Gül (Department of Internal Medicine, Istanbul University)

Daniel L. Kastner、Elaine Remmers (Genetics and Genomics Section NIH/NIAM)

【これまでの研究経過・結果】

ImmunoChip（イルミナ社）は、主要な自己免疫疾患や炎症性疾患をより詳細に解析するために開発されたカスタムメイドの DNA チップであり、慢性関節リウマチやクローン病など 12 種類の免疫関連疾患の GWAS データを元に 186 遺伝子座に位置する約 19 万個のマーカがデザインされている。ImmunoChip を用いることで、免疫関連遺伝子領域に分布する SNP（一塩基多型）を高密度に解析することができ、ゲノムワイド関連解析（GWAS）では同定できなかった遺伝子多型を検出することが可能である。

我々はトルコ人集団（ベーチェット病患者 2,014 例、健常者 1,826 例）を対象に ImmunoChip を用いた解析を実行し、これまでに 7 遺伝子座においてベーチェット病との新規の相関を見出している。現在、これら新規の 7 遺伝子座を対象に、日本人を含む他の人種集団を用いた再現性の検討を行っている。また、ImmunoChip 解析で得られた SNP 情報をもとに、ベーチェット病の発症に対する遺伝子間相互作用（gene-gene interaction）のゲノムワイドな検討を開始している。

【今後の見込み】

ImmunoChip 解析により特定される新規の遺伝子座を対象に、mRNA 発現量などの機能解析を行う。また、gene-gene interaction 解析で得られる結果を評価するため、日本人を含む他の人種集団を用いた再現性の検討を行う。

HLA 分子を標的としたベーチェット病の免疫学的解析

○山根敬浩（横浜市大 眼科）

目黒 明、澁谷悦子、木村育子、水木信久（横浜市大 眼科）

太田正穂（信州大 法医学）

岳野光洋（横浜市大 臨床検査部）

【これまでの研究経過・結果】

本研究では、バイオインフォマティクス解析を活用し、ベーチェット病と関連する HLA 分子（HLA-B 51 や HLA-A 26 など）と結合する病因ペプチドの検索を実行する。HLA 分子に結合するペプチド構造モチーフの情報およびベーチェット病患者由来自己抗体の標的タンパク質の情報を参考に、HLA 分子に結合する抗原ペプチド候補を絞り込み、患者由来自己反応性 T 細胞を活性化し得るペプチドを同定する。次に、HLA 分子の高次構造を解明し、当該 HLA と当該ペプチドとの結合を阻止する低分子化合物の候補を *in silico* 解析で予測するとともに、予測された低分子化合物を用いた *in vitro* での結合阻止解析を実行し、免疫抑制能を有する分子の同定を試みる。

これまでに、コムギ胚芽無細胞タンパク質合成法により、数千種類のタンパク質をターゲットとしたベーチェット病の網羅的な自己抗体プロファイリングの 1 次スクリーニングを完了している。

【今後の見込み】

1 次スクリーニングにより得られたデータの統計処理を詳細に実行し、患者血清中に含まれる自己抗体が特異的に認識する抗原タンパク質を網羅的に同定する予定である。

