

- syndrome. *Blood*. 2015 Apr 30;125(18):2835-44.
8. Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Horita T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis: high rate of co-occurrence and genetic overlap. *Arthritis & rheumatology*. 2015 May;67(8):2226-32.
 9. Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, Horita T, Atsumi T. Coronary and mesenteric involvement in polyarteritis nodosa. *Arthritis & rheumatology*. 2015 Feb;67(2):583.
 10. Kitagawa K, Furuichi K, Sagara A, Shinozaki Y, Kitajima S, Toyama T, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Kaneko S, Wada T; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. Risk factors associated with relapse or infectious complications in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *Clin Exp Nephrol* 2015 [Epub ahead of print]
 11. Sakai N, Wada T. T Helper 2 Cytokine Signaling in Bone Marrow-Derived Fibroblasts: A Target for Renal Fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 26: 2896-8, 2015
 12. Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, Arimura Y, Sugiyama H, Nitta K, Muso E, Wada T, Matsuo S, Yamagata K. Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant, Suppl* 1:i83-93, 2015
 13. 鈴木亜衣香、佐藤敬太、臼井優介、本間 栄：AAVの肺病変. *リウマチ科* 54：602-609, 2015
学会発表
 1. Sada KE. Multicenter studies for antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis in Japan
第59回日本リウマチ学会総会・学術集会
 2. 本間 栄：特発性間質性肺炎の改訂ガイドライン. 第55回日本呼吸器学会学術講演会(教育講演), 東京, 2015. 4
 3. Ohmura K, Horita T, Sugawara E, Hisada R, Hattori T, Nakagawa I, Shimamura S, Noguchi A, Shida H, Watanabe T, Shimizu Y, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T. Rituximab treatment for refractory or relapsing anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. The 17th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, 6-9 September 2015, Chennai, India
 4. 和田隆志. 腎臓病の病態とバイオマーカー探索 (口演) 日本薬物動態学会 2015. 11. 12 (東京)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

【臨床病理分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

臨床病理分科会活動報告

臨床病理分科会

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
	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
	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 (海外留学中)	
	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SR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稼働させるため、依頼/回答フォーム、運用マニュアルの検討を行った。
3. ウェブ版血管炎アトラスの編集を開始した。

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ため、依頼・回答フォーム、運用マニュアルを作成する。

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について、SRを行い、回答を作成した。
<CQ1> わが国のANCA関連血管炎患者に

について、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？

<A1> 有益である。ただし、Berden 分類の mixed type の診断には慎重を要する。

<CQ2> わが国の PR3-ANCA 陽性 MPA/GPA と MPO-ANCA 陽性 MPA/GPA について、臓器障害の程度に違いがあるか？

<A2> MPA については、ほぼ全てが MPO-ANCA 陽性であり、PR3-ANCA 陽性例は稀であるため、比較は困難である。PR3-ANCA 陽性 GPA と MPO-ANCA 陽性 GPA には、後者に 1) 女性が多い、2) 高齢である、3) 中耳炎が多い、4) 鼻、副鼻腔病変が少ない、5) 間質性肺炎が多いといった特徴がある可能性がある。

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、依頼/回答フォーム、運用マニュアルを作成した。

- 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. 編集中。完成版は、横断協力分科会が作成する研究班ホームページに掲載することが、血管炎登録・ガイドライン作成・普及推進委員会で承認された。

D. 考察（今後の計画）

1-1. 中・小型血管炎分科会が作成中の

ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン改訂版に反映させる。

1-2. 各分担研究報告書に記載。

2. 平成 28 年 7 月までを目途に試用期間を設け、運用に当たっての問題点を抽出する。

3. 写真の著作権の確認と、利用者が写真をダウンロードして使用できる条件について検討する。

F. 研究発表

各分担研究報告書に記載。

G. 知的財産権の出願・登録状況

各分担研究報告書に記載。

ANCA 関連血管炎性中耳炎の中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体
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

ANCA 関連血管炎性中耳炎は、非血管炎性の滲出性中耳炎とは異なる疾患単位と考えられている。両者の違いを明確にするため、中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体を測定した。その結果、ANCA 関連血管炎性中耳炎 5 例中 2 例の中耳貯留液に高濃度の MPO-DNA 複合体が検出された。非血管炎性の滲出性中耳炎 5 例中には、中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体が高濃度を示す症例は認めなかった。中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体が ANCA 関連血管炎性中耳炎の診断根拠となる可能性があり、今後、症例を増やして解析する必要がある。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎性中耳炎は、非血管炎性の滲出性中耳炎とは異なる疾患単位と考えられている。ANCA 関連血管炎の病態生理に好中球細胞外トラップ（neutrophil extracellular traps: NETs）が関与している。NETs は液相では MPO-DNA 複合体として検出される。ANCA 関連血管炎性中耳炎と非血管炎性の滲出性中耳炎の違いを明確にすることを目的とし、中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体を測定する。

B. 研究方法

北海道大学病院耳鼻咽喉科で治療を受ける ANCA 関連血管炎性中耳炎患者ならびに滲出性中耳炎患者の中耳貯留液（0.1 ml）を用いる。

MPO-DNA 複合体は既報に従い ELISA で測定する。

（倫理面への配慮）

検体は、書面によるインフォームド・コンセントが得られた患者から採取する。なお、本研究は、北海道大学病院自主臨床試験審査委員会の承認を得ている（研究責任者：北海道大学耳鼻咽喉科講師 中丸裕爾）。

C. 研究結果

ANCA 関連血管炎性中耳炎 5 例中 2 例の中耳貯留液に高濃度の MPO-DNA 複合体が検出された。非血管炎性の滲出性中耳炎 5

例中には、中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体が高濃度を示す症例は認めなかった。

D. 考察

ANCA 関連血管炎性中耳炎では、病変局所で NETs の形成が亢進している可能性がある。

E. 結論

中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体が ANCA 関連血管炎性中耳炎の診断根拠となる可能性があり、今後、症例を増やして解析する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 27(2): 105-114, 2015.
- 2) Ishihara S, Yasuda M, Ishizu A, Ishikawa M, Shirato H, Haga H. Activating transcription factor 5 enhances radioresistance and malignancy in cancer cell. *Oncotarget* 6(7): 4602-4614, 2015.

- 3) Yamada Y, Tomaru U, Ishizu A, Ito T, Kiuchi T, Ono A, Miyajima S, Nagai K, Higashi T, Matsuno Y, Dosaka-Akita H, Nishimura M, Miwa S, Kasahara M. Decreased proteasomal function accelerates cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in mice. *Lab Invest* 95(6): 625-634, 2015.
- 4) 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* 67(2): 235-244, 2015.
- 5) Iwasaki S, Suzuki A, Fujisawa T, Sato T, Shirai S, Kamigaki M, Otsuka N, Tomaru U, Ishizu A. Fatal cardiac small vessel involvement in ANCA-associated vasculitis: an autopsy case report. *Cardiovasc Pathol* 24(6): 408-410, 2015.
- 6) Kawakami T, Yoon SY, Takeuchi S, Soma Y, Kuroha S, Yoshida S, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. Novel monoclonal antibodies that recognize both rat and mouse phosphatidylserine/prothrombin complexes. *Mod Rheumatol* (in press)
- 7) Nakazawa D, Shida H, Kusunoki Y, Miyoshi A, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. The responses of macrophages in interaction with neutrophils that undergo NETosis. *J Autoimmun* (in press)
- 8) 中沢大悟, 石津明洋. 特集「腎と免疫」各論「ANCA 関連腎炎」. *腎と透析* 78(5): 727-732, 2015.
- 9) 石津明洋. 特集「膠原病研究アップデート」VI. 血管炎症候群. *アレルギー・免疫* 22(12): 1740-1747, 2015.
- 10) 志田玄貴, 石津明洋. 特集「ANCA 関連血管炎 (AAV)」MPO-ANCA による血管傷害のメカニズム. *リウマチ科* 54(6): 581-585, 2015.
2. 学会発表
- 1) Ishizu A, Nakazawa D, Shida H, Kusunoki Y, Miyoshi A, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Yoshid M. NETs-ANCA vicious cycle in MPO-ANCA-associated vasculitis. 17th International Vasculitis and ANCA Workshop, London, 2015.
- 2) Ishizu A, Iinuma C, Waki M, Yamaguchi M, Kawakami A, Nishioka Y, Sasaki N, Tomaru U, Yoshiki T, Paletta D, Herrmann T. Establishment of vascular endothelial cell-reactive type II NKT cell clone from rat model of autoimmune vasculitis. 17th International Vasculitis and ANCA Workshop, London, 2015.
- 3) 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎における NETs-ANCA 悪循環. 第 59 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 Update」, 名古屋, 2015.
- 4) 川上民裕, 志田玄貴, 中沢大悟, 外丸詩野, 石津明洋. 動物モデル全身に血栓形成を誘導させる新規抗リン脂質抗体の作成に成功した. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会ワークショップ「血管炎」, 名古屋, 2015.
- 5) 志田玄貴, 中沢大悟, 外丸詩野, 川上民裕, 渥美達也, 石津明洋. 抗ラクトフェリン抗体の病原性. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会ワークショップ「血管炎」, 名古屋, 2015.

- 6) 宮島祥太, 外丸詩野, 石津明洋, 木内静香, 大井智貴, 笠原正典. 胸腺 T 細胞選択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役割. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 7) 伊藤智樹, 外丸詩野, 大村 優, 戸松留花, 石津明洋, 笠原正典. プロテアソーム機能低下マウスにおける記憶力障害の解析. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 8) 三次有奈, 山田真衣, 舘山ゆう, 楠 由宏, 志田玄貴, 中沢大悟, 外丸詩野, 三好秀明, 渥美達也, 石津明洋. 高血糖による好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) の形成亢進. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 9) 岩崎沙理, 古屋充子, 桑原博昭, 大槻雄士, 石津明洋, 桑原 健, 鈴木 昭. 気胸を反復し肺部分切除を契機に診断に至った BHD 症候群の一例. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 10) 木内静香, 外丸詩野, 辻 隆裕, 石津明洋, 鈴木 昭, 大塚紀幸, 伊藤智樹, 池田 仁, 深澤雄一郎, 笠原正典. ダウン症患者の胸腺におけるプロテアソームサブユニット $\beta 5t$ の発現低下. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 11) 河内麻里亜, 横山達也, 大塚紀幸, 藤本俊郎, 池田 仁, 高木芳武, 石津明洋, 外丸詩野, 笠原正典. 壁在結節を伴う卵巣粘液産生腺癌の 3 例. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 12) 安部樹太郎, 有賀 茜, 外丸詩野, 木内静香, 石津明洋, 大塚紀幸, 清水知浩, 丸川活司, 松野吉宏, 笠原正典. 血管炎症候群の分類と臨床病理. Type B 胸腺腫, 胸腺癌におけるカテプシンの発現. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 13) 岡野達郎, 竹内そら, 相馬良直, 鈴木和男, 鈴木浩也, 月田佐智子, 石津明洋, 川上民裕. 抗モエシン抗体は, 皮膚動脈炎が結節性多発動脈炎へ移行する時、上昇する. 第 20 回血管病理研究会, 大阪, 2015.
- 14) 岩崎沙理, 岡本賢三, 小島哲弥, 藤田裕美, 清水亜衣, 鈴木 昭, 石津明洋. Wegener 肉芽腫症と Necrotizing sarcoid granulomatosis との鑑別に苦慮した一例. 第 20 回血管病理研究会, 大阪, 2015.
- 15) 石津明洋. 標本レビュー: Cogan 症候群の大動脈病変. 第 20 回血管病理研究会, 大阪, 2015.
- 16) 川上民裕, 岡野達郎, 竹内そら, 相馬良直, 鈴木和男, 鈴木浩也, 月田佐智子, 石津明洋. 抗モエシン抗体と皮膚動脈炎から結節性多発動脈炎への移行との関係. 第 21 回 MPO 研究会, 東京, 2015.
- 17) 志田玄貴, 八反田文彦, 佐藤 遥, 橋本展洋, 林 晃正, 三次有奈, 楠 由宏, 中沢大悟, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎における NETs-ANCA 悪循環. 第 21 回 MPO 研究会, 東京, 2015.
- 18) 石津明洋. 病原菌と戦う好中球の必殺技—好中球細胞外トラップ. 北海道大学大学院保健科学研究院公開講座 2015. ようこそ!ヘルスサイエンスの世界へ, 札幌, 2015.
- 19) Ishizu A, Nakazawa D, Shida H, Kusunoki Y, Miyoshi A, Nishio S, Tomru U, Atsumi T. Macrophages transiently reinforce

neutrophil extracellular trap (NET)-related immunity and thereafter remove neutrophils that undergo NETosis. 第44回日本免疫学会総会・学術集会，札幌，2015.

20) Nishioka Y, Yamaguchi M, Kawakami A, Munehiro M, Tomaru U, Ishizu A. Identification of autoantigen recognized by rat vascular endothelial cell-reactive vasculitis-inducible type II NKT cell clone. 第44回日本免疫学会総会・学術集会，札幌，2015.

21) Miyajima S, Tomaru U, Ishizu A, Kiuchi S, Kasahara M. Aberrant expression of proteasomes affects T cell selection. 第44回日本免疫学会総会・学術集会，札幌，2015.

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。

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

皮膚筋性動脈炎において浸潤するリンパ球サブセットの検討

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 血管炎病変で浸潤するリンパ球に注目し、そのサブセットを検討した。ANCA 関連血管炎を除く皮膚筋性動脈炎の 24 症例について、CD3, CD4, CD8, CD20, CD56 の免疫組織化学を施行し、疾患ごと、時相ごとに検討した。血管壁に浸潤するリンパ球は、疾患、時相にかかわらず、CD3 >> CD20, CD8 >> CD4 の傾向があった。また内膜に限局すると、CD3 陽性細胞の浸潤が優位で、CD20 陽性細胞は乏しく、陽性細胞をカウントしたところ CD4 陽性細胞に比べ CD8 陽性細胞が有意に多かった。CD56 陽性細胞はごくわずかであった。皮膚筋性動脈炎においては、CD8 による内皮傷害の関与が推察された。

A. 研究目的

血管炎においては多彩な免疫担当細胞の浸潤がみられる。その中で、血管炎病変で浸潤するリンパ球に注目し、そのサブセットを検討した。

B. 研究方法

ANCA 関連血管炎を除く皮膚筋性動脈炎の 24 症例 (cutaneous arteritis (16 例), polyarteritis nodosa (5 例), rheumatoid vasculitis (3 例)) について、CD3, CD4, CD8, CD20, CD56 の免疫組織化学を施行し、疾患ごと、時相ごとに検討した。

(倫理面への配慮)

ヒト組織を使用する研究のため、信州大学医学部医倫理委員会へ申請し、承認されている (承認番号 3136)。

C. 研究結果

疾患、時相にかかわらず、血管壁に浸潤するリンパ球は、CD3 >> CD20, CD8 >> CD4 の傾向があった。また内膜に限局すると、CD3 陽性細胞の浸潤が優位で、CD20 陽性細胞は乏しく、陽性細胞をカウントしたところ CD4 陽性細胞に比べ CD8 陽性細胞

が有意に多かった。CD56 陽性細胞はごくわずかであった。

皮膚筋性動脈炎においては、CD8 による内皮傷害の関与が推察された。

D. 研究発表

1. 論文発表

一萬田正二郎、神宮邦彦、佐野健司、菅野祐幸. Segmental arterial mediolysis が疑われる胆嚢動脈の壁破綻により肝漿膜下血腫を来した 1 剖検例. 診断病理, 32 卷 (4 号), 303-306, 2015

Nakamura Y, Suzuki R, Mizuno T, Abe K, Chiba S, Horii Y, Tsuboi J, Ito S, Obara W, Tanita T, Kanno H, Yamauchi K. Therapeutic implication of genetic variants of IL13 and STAT4 in airway remodelling with bronchial asthma. Clin. Exp. Allergy (in press)

2. 学会発表:

一萬田正二郎、神宮邦彦、佐野健司、菅野祐幸. 胆嚢動脈の segmental arterial mediolysis による肝漿

膜下血腫から腹腔内穿破を来したと考えられた 1
剖検例. 第 104 回日本病理学会総会, 2015.4.30-5.2,
名古屋

菅野祐幸、一萬田正二郎. 慢性活動性 EB ウイルス
感染症に合併する血管病変. 第 12 回 EB ウイルス
研究会, 2015.7.20-21, 出雲

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：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-class II* 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

われわれは本研究班を中心とする多施設共同研究により、昨年度までに、日本人 AAV 356 例における *HLA-DRB1*, *DPB1* 遺伝子のアレルタイピングの結果を報告した。本年度は、さらに AAV 検体数を 468 例まで増やし、この関連をより詳細に検討した。MPA ($P=7.7 \times 10^{-4}$, Bonferroni 補正 P [Pcorr]=0.016, オッズ比 [OR]=1.56, 95% 信頼区間 [CI] 1.21-2.01) および MPO-AAV ($P=2.1 \times 10^{-4}$, Pcorr=0.0043, OR=1.57, 95%CI 1.24-1.98)における *DRB1*09:01* アレル頻度の有意な増加、MPA ($P=6.3 \times 10^{-4}$, Pcorr=0.013, OR=0.47, 95%CI 0.30-0.74) および MPO-AAV ($P=2.3 \times 10^{-5}$, Pcorr=4.9x10⁻⁴, OR=0.42, 95%CI 0.28-0.64) における *DRB1*13:02* アレル頻度の有意な減少が確認された。ヨーロッパ系集団における GPA の感受性アレルである *DPB1*04:01* は、連鎖不平衡にある *DRB1*13:02* によって調整すると、日本人においても PR3-AAV との関連が検出された (corrected Padjusted=0.019, ORadjusted=3.48, 95%CI 1.55-7.78)。一方、*DPB1*04:01* は、*DRB1*13:02* との連鎖不平衡による二次的な関連により、MPO-AAV では減少を示した。PR3-AAV と MPO-AAV に対する *DPB1*04:01* の逆方向の関連と、ヨーロッパ系集団では頻度が高く日本人集団では頻度が低い *DPB1*04:01* の分泌の違いが、両集団における AAV 発症率の違いに関与し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 (Fujimoto et al., Rheumatology 2011)。

われわれは本研究班を中心とする多施設共同研究により、昨年度までに、日本人 AAV 356 例における *HLA-DRB1*, *DPB1* 遺伝子のアレルタイピングにより、MPA、MPO-ANCA 陽性群において *DRB1*09:01* が疾患感受性に関連することを報告してきた

(Tsuchiya et al., J Rheumatol 2003, Tsuchiya et al., Genes Immun 2006, Tsuchiya, Clin Exp Nephrol 2013)。また、*DRB1*13:02* が疾患抵抗性に関連することを見出した。

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* 領域に最も強い関連が報告され (Lyons et al., N Engl J Med 2012)、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た (Xie et al., Arthritis Rheum 2013)。われわれは、日本人集団においても、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ることを見出した。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

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。

AAV のような難治性疾患の遺伝要因の解明は、将来的に、ハイリスク群の同定、遺伝因子と相互作用する環境要因の探索とそれを利用した予防医学の開発にむすびつく

と期待される。

昨年度までの本研究班において、日本人 AAV 356 例 (うち MPA 220 例、GPA 69 例、MPO-ANCA 陽性 300 例、PR3-ANCA 陽性 41 例) の *HLA-DRB1*、*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、合計 AAV 468 例について、*DRB1*、*DPB1* 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 468 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 285 例、GPA 92 例、EGPA 56 例、分類不能血管炎 35 例、抗体特異性別では、MPO-ANCA 陽性 377 例、PR3-ANCA 陽性 62 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」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. 臨床分類別の関連解析

EMEA 分類別の解析では、アレル頻度の比較において、MPA における *DRB1*09:01*

の有意な増加 ($P=7.7 \times 10^{-4}$, Bonferroni 補正 $P(P_{\text{corr}})=0.016$, オッズ比[OR] 1.56, 95%信頼区間[CI] 1.21-2.01)と、*DRB1*13:02* の有意な減少 ($P=6.3 \times 10^{-4}$, $P_{\text{corr}}=0.013$, OR 0.47, 95%CI 0.30-0.74)が確認された。*DPB1* では、*DPB1*04:01* が減少傾向を示した $P=0.0090$, $P_{\text{corr}}=0.081$, OR 0.51, 95%CI 0.31-0.85) が、これは、*DRB1*13:02* との連鎖不平衡による二次的な減少であった。

一方、GPA においては *DRB1*08:02* の増加傾向 ($P=0.0064$, $P_{\text{corr}}=0.13$, OR 2.67, 95%CI 1.38-5.17)が検出されたが、*DRB1*09:01*, *DRB1*13:02* の関連は検出されなかった。*DPB1* にも有意な関連を示すアレルは見られなかった。しかし、連鎖不平衡の見られる *DRB1*13:02* と *DPB1*04:01* を互いに調整すると、*DRB1*13:02* には抵抗性 ($P_{\text{adjusted}}=0.0066$, corrected $P_{\text{adjusted}}=0.14$, OR 0.29, 95%CI 0.11-0.68)、*DPB1*04:01* には感受性 ($P_{\text{adjusted}}=0.015$, corrected $P_{\text{adjusted}}=0.14$, OR 2.55, 95%CI 1.17-5.48)との関連傾向が認められた。

2. ANCA 特異性による分類別の関連解析

ANCA 特異性別の分類では、MPO- AAV 群では、*DRB1*09:01* の有意な増加 ($P=2.1 \times 10^{-4}$, $P_{\text{corr}}=0.0043$, OR 1.57, 95%CI 1.24-1.98) 、*DRB1*13:02* の有意な減少 ($P=2.3 \times 10^{-5}$, $P_{\text{corr}}=4.9 \times 10^{-4}$, OR 0.42, 95%CI 0.28-0.64) が検出された。*DPB1*04:01* においても有意な減少が観察された ($P=2.1 \times 10^{-4}$, $P_{\text{corr}}=0.0019$, OR 0.40, 95%CI 0.24-0.67) が、MPA 同様、これは *DRB1*13:02* との連鎖不

平衡による二次的関連であった。

一方、PR3-ANCA 陽性 AAV では、*DRB1*、*DPB1* ともに有意な関連を示すアレルは検出されなかったが、互いの連鎖不平衡を調整すると、*DRB1*13:02* に減少傾向 (Padjusted=0.028, corrected Padjusted=0.59, OR 0.36, 95%CI 0.14-0.86), *DPB1*04:01* に増加 (Padusted=0.0021, corrected P_{adjusted}=0.019, OR 3.48, 95%CI 1.55-7.78) が検出された。

3. 考察

本研究の結果、MPO-AAV、MPA の疾患感受性と *DRB1*09:01*、抵抗性と *DRB1*13:02* との関連が確認された。

さらに、サンプルサイズの増加に伴い、GPA、PR3-AAV において、互いに連鎖不平衡にある *DRB1*13:02*、*DPB1*04:01* を調整すると、*DRB1*13:02* と抵抗性、*DPB1*04:01* と感受性の関連傾向が認められることが明らかになった。*DPB1*04:01* はヨーロッパ系集団における GPA、PR3-AAV の感受性アレルであることから、日本人集団においてもこの傾向が存在することが示唆された。

*DRB1*09:01* ハプロタイプ頻度は東アジア集団において顕著に高い一方、ヨーロッパ系集団には稀である。また、*DPB1*04:01* はヨーロッパ系集団においてはきわめて高頻度であるが (ヨーロッパ系アメリカ人におけるアレル頻度は 42.5%, <http://www.allelefreqencies.net/>)、アジア集団における頻度は高くない (日本人 6.3%)。 *DPB1*04:01* が GPA、PR3-AAV の疾患感受性と、および、(*DRB1*13:02* との連鎖不平

衡を介して)MPA, MPO-AAV に対する抵抗性との関連を示すことを考慮すると、各集団の遺伝的背景の違いが、AAV の疫学的集団差の一因となっている可能性が確認された。

(共同研究者)

川崎綾、長谷部成美、日高操希 (筑波大学医学医療系分子遺伝疫学)、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)、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)、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))、佐田憲映、槇野博史 (岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学)、有村義宏 (杏林大学第一内科)

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Masuo K, Nakajima F, Funano S, Tanaka Y, Komiya A, Fukui N, Sawasaki T, Tadokoro K, Nose M, Tsuchiya N, Tohma S. Autoantibody profiles in collagen disease patients with interstitial lung disease

- (ILD): Antibodies to major histocompatibility complex class I-related chain A (MICA) as markers of ILD. *Biomarker Insights* 2015;10: 63-73 doi: 10.4137/BMIMI.S28209.
2. Tsuchiya N, Ohashi J. Editorial: Human immune system diversity and its implications in diseases. *J Hum Genet* 60: 655-656; doi:10.1038/jhg.2015.101
 3. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Tsuchiya N, Tohma S. Genetics of interstitial lung disease: Vol de Nuit (Night Flight). *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine* 2015;9(S1) 1-7 doi: 10.4137/CCRPRPM.S23283.
 4. 土屋尚之: 膠原病および類縁疾患のゲノム解析の現況～GWAS および post GWAS～. *リウマチ科* 2015;54(4), 473-479.
 5. 土屋尚之、川崎綾、岡笑美、古川宏: リウマチ・膠原病とHLA. *MHC*. 2015; 22(2), 74-83.
2. 学会発表
1. 土屋尚之. ヒト免疫系遺伝子多様性とリウマチ性疾患(平成27年度日本リウマチ学会賞受賞講演). 第59回日本リウマチ学会、2015年4月23日-25日、名古屋。
 2. 土屋尚之. リウマチ性疾患のゲノム医学(教育研修講演). 第59回日本リウマチ学会、2015年4月23日-25日、名古屋。
 3. Tsuchiya N, Hasebe N, Hidaka M, Sada K-e, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Yamagata K, Sumida T, Miyasaka N, Tohma S, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Kawasaki A. Genetic background of ANCA-associated vasculitis in the Japanese population (Symposium). 第59回日本リウマチ学会、2015年4月23日-25日、名古屋。
 4. 川崎綾, 古川宏, 近藤裕也, 伊藤聡, 松本功, 草生真規雄, 天野浩文, 須田昭子, 長岡章平, 瀬戸口京吾, 永井立夫, 廣畑俊成, 島田浩太, 杉井章二, 岡本享, 千葉実行, 末松栄一, 大野滋, 片山雅夫, 岡本明子, 河野肇, 高崎芳成, 橋本博史, 住田孝之, 當間重人, 土屋尚之. *LILRA4* 多型と全身性エリテマトーデスの関連の検討. 第59回日本リウマチ学会、2015年4月23日-25日、名古屋。
 5. 土屋尚之. 膠原病のゲノム解析. 第88回金沢皮膚研究会、2015年7月9日、金沢。
 6. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Nagaoka S, Shimada K, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tohma S, Tsuchiya N. Association study of *LILRA4* with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. 11th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus, September 2-4, 2015, Vienna.

7. 土屋尚之. リウマチ・膠原病と HLA。(教育講演・認定HLA技術者講習会)。第24回日本組織適合性学会、2015年9月12日、水戸。
8. 山下計太、川崎綾、松下貴史、古川宏、長岡章平、島田浩太、杉井章二、片山雅夫、廣畑俊成、岡本享、千葉実行、末松栄一、瀬戸口京吾、右田清志、住田孝之、當間重人、長谷川稔、藤本学、佐藤伸一、竹原和彦、土屋尚之. ヒト全身性強皮症と FLII 遺伝子マイクロサテライト多型との関連。第2回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス 2015年10月2日、東京。
9. 山下計太、川崎綾、松下貴史、古川宏、長岡章平、島田浩太、杉井章二、片山雅夫、廣畑俊成、岡本享、千葉実行、末松栄一、瀬戸口京吾、右田清志、住田孝之、當間重人、長谷川稔、藤本学、佐藤伸一、竹原和彦、土屋尚之. FLII 遺伝子発現に関連するマイクロサテライト多型と全身性強皮症との関連。第60回日本人類遺伝学会、2015年10月15-17日、東京。
10. 川崎綾、古川宏、西田奈央、近藤裕也、伊藤聡、松本功、草生真規雄、天野浩文、須田昭子、長岡章平、瀬戸口京吾、永井立夫、廣畑俊成、島田浩太、杉井章二、岡本享、千葉実行、末松栄一、大野滋、片山雅夫、河野肇、徳永勝士、高崎芳成、橋本博史、住田孝之、當間重人、土屋尚之. LILRA4 遺伝子多型と全身性エリテマトーデスの関連の検討。第60回日本人類遺伝学会、2015年10月15-17日、東京。
11. Hachiya Y, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Nagaoka S, Shimada K, Sugii S, Setoguchi K, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Katayama M, Hirohata S, Kono H, Migita K, Sumida T, Tohma S, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S, Takehara K, Tsuchiya N. Association of HLA-G and leukocyte immunoglobulin-like receptor A3 polymorphisms with the susceptibility to pulmonary hypertension in systemic sclerosis. 2015 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Nov 8, 2015, San Francisco, USA.
- 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。

難治性血管炎の基礎・病理学的事項に関する研究

研究分担者 宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院 臨床教授

研究要旨 1. 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、それらの成果を診療ガイドラインの作成・改訂に反映させることを企図し、2つの Clinical Question について Systematic Review を行った結果を、ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン改訂に反映させることとなった。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準備を進めた。3. 平成16年度本研究班作製の「血管炎アトラス」を改訂するため、平成16年度版をベースとしたウェブコンテンツ作成を行った。

A. 研究目的

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、それらの成果を診療ガイドラインの作成・改訂に反映させることを第一の目的とした。そのために、2つのclinical questionについてsystematic reviewを行った。また、血管炎の病理組織学的診断の標準化を図るために、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ことを目的に、コンサルテーション用のフォーマットの作成、コンサルタントの確保、および連絡手段、検体搬送手段の実際的な計画策定を行った。さらに平成16年度に本研究班が作製した「血管炎アトラス」の改訂にあたり、Webコンテンツの作成を病理分科会として企画した。

B. 研究方法

1. Systemic reviewが可能な以下の2つのCQについて、網羅的に文献検索を行い、分科会で検討した。CQ1. わが国のANCA関連血管炎患者について、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？ CQ2. わが国のPR3-ANCA陽性MPA/GPAとMPO-ANCA陽性MPA/GPAについて、臓器障害の程度に違いがあるか？の2点についてsystematic reviewを行った。

2. コンサルテーションシステムを構築するために必要なシステムの構築を推進した。依頼用紙、回答用紙の書式、およびマニュアル案の検討を行った。また、コンサルタントの人選に参画し、コンサルタント名簿の作成を行った。3. 血管炎アトラスの病理項目について、薬剤誘発ANCA関連血管炎および抗リン脂質症候群の項を作成し、その他の項目についても検討に加わった。

C. 研究結果

1. 昨年度の以下の2点のCQについてsystematic reviewを行った。

CQ1: 我が国のANCA関連血管炎患者について、Berdenらの分類（糸球体病変の組織学的クラス分類）は適用可能か？

CQ2: PR3陽性MPA/GPAとMPO陽性MPA/GPAの臓器傷害の程度に違いがあるか？

それぞれ一次スクリーニングで4500余りの文献から

数件程度の文献を絞りこみ、さらに二次スクリーニングで CQ1 は3件、CQ2は6件の文献を選択した。これらをreviewし、CQ1に対するA1: 有益である。ただし、Bern分類のmixed typeの診断には慎重を要する。CQ2に対するA2; MPAについては、ほぼ全てがMPO-ANCA陽性であり、PR3-ANCA陽性例は稀であるため、比較は困難である。PR3-ANCA陽性GPAとMPO-ANCA陽性GPAには、後者に1) 女性が多い、2) 高齢である、3) 中耳炎が多い、4) 鼻、副鼻腔病変が少ない、5) 間質性肺炎が多いといった特徴がある可能性がある。という Systematic review結果を得た。

2. コンサルテーションシステム構築について、平成26年度に決定した運用規則原案に則り、菅野班員が作成した依頼用紙、回答用紙案、運用マニュアル案を検討し、最終レイアウトおよび運用マニュアルを決定した。また、コンサルタントに関し、本臨床病理分科会メンバーに加え、腎病理学会から推薦の数名、その他を加えることに決定した。

3. 血管炎アトラスの改訂に関しては、以下のように行うこととした。

「血管炎アトラス」の病理項目について、平成16年度をベースとして改訂を加えたウェブコンテンツを作成するとともに、CHCC2012で新たに提唱されたカテゴリーに関しては新規に執筆を行った。

この作業の中で薬剤性ANCA関連血管炎の項を新規に執筆し、抗リン脂質症候群の項を改訂した。

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. ○Onishi S, Adnan E, Ishizaki J, Miyazaki T,

Tanaka Y, Matsumoto T, Suemori K, Shudou M, Okura T, Takeda H, Sawasaki T, Yasukawa M, Hasegawa H. Novel Autoantigens Associated with Lupus Nephritis. PLoS One. 2015;10(6):e0126564.

2. ○Nakata H, Miyazaki T, Iwasaki T, Nakamura A, Kidani T, Sakayama K, Masumoto J, Miura H. Development of tumor-specific caffeine-potentiated chemotherapy using a novel drug delivery system with Span 80 nano-vesicles. Oncology reports. 2015;33(4):1593-8.

3. ○Mokuda S, Miyazaki T, Ubara Y, Kanno M, Sugiyama E, Takasugi K. CD1a(+) survivin(+) dendritic cell infiltration in dermal lesions of systemic sclerosis. Arthritis Res Ther. 2015;17:275.

4. ○Mokuda S, Miyazaki T, Ito Y, Yamasaki S, Inoue H, Guo Y, Kong WS, Kanno M, Takasugi K, Sugiyama E, Masumoto J. The proto-oncogene survivin splice variant 2B is induced by PDGF and leads to cell proliferation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. Scientific reports. 2015;5:9795.

5. ○Kawashima M, Usui T, Okada H, Mori I, Yamauchi M, Ikeda T, Kajita K, Kito Y, Miyazaki T, Fujioka K, Ishizuka T, Morita H. TAFRO syndrome: 2 cases and review of the literature. Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association. 2015:1-5.

6. ○Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, Takai K,

Shimizu M, Moriwaki H. Impact of serum glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein levels on liver functional reserves and mortality in patients with liver cirrhosis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2015.

7. ○Adachi Y, Mizutani Y, Shu E, Kanoh H, Miyazaki T, Seishima M. Eosinophilic fasciitis associated with myositis. *Case reports in dermatology*. 2015;7(1):79-83.

8. ○Tokuzumi M, Fujisawa T, Shu E, Kanoh H, Saigo C, Miyazaki T, Hamaguchi Y, Seishima M. Anti-SRP Antibody-positive Myopathy with Universal Alopecia and Multiple Vitiligo. *Acta dermato-venereologica*. 2015;95(4):497-498.

2. 学会発表

1. Miyazaki T, Kobayashi K, Suzui N, Saigo C, Seishima M, Nose M. A novel model for lupus erythematosus derived from (MRL/lpr x C3H/lpr) recombinant-inbred mouse strain. 第104回日本病理学会総会, 2015年4月30日~5月2日、名古屋, 日本病理学会会誌 104(1) 284, 2015.

2. 大西 佐知子, 石崎 淳, 宮崎 龍彦, 山崎 仁志, 末盛 浩一郎, 松本 卓也, 安川 正貴, 長谷川 均. 自己抗体 ループス腎炎の新たな自己抗原の同定と解析. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2015年4月23日~25日, 名古屋, 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;59回:404, 2015

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

【国際協力分科会】