

## .難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 3 疾患について

主任研究者；三森 経世

疾 患 名；混合性結合組織病（MCTD）

青字は 2007 年度改訂部分です。

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（ 1 ）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	1993 年 横張班	MCTD 必須の自己抗体の抗 U1RNP-C 蛋白の B 細胞エピトープとヘルペス・ウイルス蛋白に相同性を認める。	
2	1997 年東條班 2000 年近藤班	抗 U1RNP 抗体陽性者、MCTD 患者と関連する HLA 抗原が存在する。	
3	2003～4 年 近藤班	抗 U1RNP 抗体の陽性者では主要抗原 RNP-A 蛋白の遺伝子上に有意な SNP が存在する。	
4	2005～6 年 三森班	NOS2 遺伝子多型（CCCTT 繰返し配列数）と肺高血圧症発症の関連を証明した。	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（ 2 ）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	1992 年 横張班	MCTD 患者末梢血に U1RNP-A 蛋白に反応する自己反応性 T 細胞が存在することを証明。	
2	1998 年 東條班	U1RNP-A 抗原を導入したトランスジェニック・マウスを作成し、U1-A 特異的 T 細胞を導入して発症機序を解析。	
3	1996～2004 年 東條班、近藤班	MCTD 合併肺高血圧症の発症機序として、患者におけるエンドセリン の役割を解明し、NO 合成酵素に遺伝子多型の存在を認め、その関与を示唆した。	
4	2005～7 年 三森班	MCTD 肺高血圧症患者の抗肺血管内皮細胞抗体の対応抗原を同定し、PH 発症との関連を示した。	

5	2005～7年 三森班	抗U1RNP抗体産生機序についてヌードマウスへのT細胞移入による新しい動物モデルを開発した。	
---	----------------	--	--

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	2005～7年 三森班	スタチン系薬により低酸素暴露による肺動脈内皮細胞におけるBMP受容体の発現低下が抑制され、スタチン系薬剤が肺高血圧症の発症予防や治療に有効な可能性が示された。	
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	1987～2004年 粕川班、東條班、近藤班	ステロイドによる治療の有用性とその限界を明らかにし、MCTD臓器病変ごとの治療指針を作成、その後2度の改訂を行う。	
2	1996年 東條班	MCTD合併肺高血圧症に対するステロイド薬、血管拡張薬、抗凝固薬による治療指針を作成。	
3	2002～2004年 近藤班	MCTD合併肺高血圧症に対するプロスタサイクリン、エンドセリン受容体拮抗薬の有用性を示し、治療ガイドラインを改訂。	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	2002～2004年 近藤班	モノクロタリン誘発肺高血圧ラットを用いて、レトロウイルスベクターでプラスチノイド合成酵素遺伝子を導入し、発現する細胞を注入する治療を開発、有用性を証明。	

2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1979 ~ 2002年	抗 U1RNP 抗体の対応抗原を解明し、その抗原ペプチドのクローニング、それを用いた抗体測定系の確立。新しいエピトープの発見。	Lerner MR:Proc Natl Aca Sci 76:5495
2	1987年 ~	抗 U1RNP 抗体の抗原ペプチドには種々のウイルス蛋白との間に分子相同性があることを認めた。	Query CC: Cell 51 : 211
3	1990年 ~	抗 U1RNP 抗体陽性者、MCTD 患者に相関する HLA 抗原の存在が明らかになる。	HoffmanRW:Arthritis Rheum 33:666

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1986年	MCTD 患者の抗 U1RNP 抗体の主な対応抗原は 68K 蛋白である。	Pettersson : Arthritis Rheum 29 : 988
2	1991年	抗 U1RNP 抗体産生はウイルス感染が引き金となり抗体が産生され、次に B 細胞が抗原提示細胞となって自己反応性 T 細胞を刺激する epitope progression 仮説。	山本 和彦 : リウマチ 31 : 86
3	1993年	肺高血圧症の患者の肺にはエンドセリン の発現が高いことを示す。エンドセリン・レセプター拮抗薬治療に進展。	Giaid A, : N Engl J Med 328 : 1732

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	なし		

2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1992年	肺高血圧症に対するシクロスポリン・シクロホスファミド併用療法の有効性を示す。	Dahl M, J Rheumatol 19 : 1807
2	2000年	肺高血圧症に対する持続注入プロスタサイクリン療法の有効性を証明。	Badesch DB, Ann Intern Med 132 : 425
3	2000年	肺高血圧症に対するエンドセリン・レセプター拮抗薬（ボセンタン）の有効性を示す。	Rubin LJ, N Engl J Med 356:896

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期	内容	文献
1	なし		
2			
3			

3. 現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1) 原因の解明について

	課題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	抗 U1RNP 抗体の頻度に関する人種差の検討	研究室レベルでは確認済み	国際的疫学調査が望ましい
2	抗 U1RNP 抗体の産生における遺伝子異常の関与	可能性あり	遺伝子多型の発症における意義の解析

3	抗 U1RNP 抗体の産生における免疫応答の解析	可能性あり	動物モデルによる解析
---	--------------------------	-------	------------

( 2 ) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	抗 U1RNP 抗体自身の MCTD 病態形成における役割の解明	可能性は 50%	抗体の動物モデルでの実験
2	肺高血圧症の発症に関与する遺伝子異常の解析とそれをを用いた早期診断	可能性がある	症例の集積が必要
3	血管拡張および血管内皮細胞増殖に関わる分子の肺高血圧症との関わりの解明	可能性がある	In vitro および動物実験による

( 3 ) 治療法 ( 予防法を含む ) の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	肺高血圧症に対する免疫療法の有効性の無作為割付け臨床試験	かなり長期間を要す。	多施設臨床研究
2	肺高血圧症の新しい血管拡張薬 ( シルデナフィルなど ) 臨床試験	可能性あり	多施設臨床研究
3	肺高血圧症治療に遺伝子導入細胞を開発。	動物モデルでは確立	人での応用には時間が必要
4	スタチン系薬剤による肺高血圧症の治療と予防	In vitro では証明	まず動物モデルでの検証

4 . 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法 ( 重症化防止のための治療法 ) の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5 年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	肺高血圧症の早期免疫療法の有用性	50%	免疫療法有効例が少ない	前向き試験による有効性の証明
2	肺高血圧症治療における血管拡張薬	80%		新しい治療薬の開発

3	皮膚血管病変の治療の確立	60%		新しい治療薬（ボセンタンなど）の開発
4	肺線維症の免疫療法の確立	20%。現在の免疫療法では期待度低い	線維症のコントロールが困難	新しい抗線維化療法の応用が必要
5				