

## 難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 1 疾患について

主任研究者； 貫和 敏博

疾 患 名； サルコイドーシス

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）

### サルコイドーシス

|   | 時期 及び<br>班長名（当時） | 内容   | 備考  |
|---|------------------|--|---|
| 1 | 昭和 55 年<br>三上理一郎 | 本間日臣らはサルコイドーシス患者のリンパ節から <i>P. acnes</i> が高頻度に分離されることを明らかにした（Jpn J Exp Med 1978）が、本研究班でも三上理一郎らはこのことを追試して証明した。   | 不可：<br>文部省研究班                                   |
| 2 | 平成 4 年<br>田村昌士   | 1958 年から 1989 年までに日本病理学会剖検報に収録された 320 症例のサ症の 61.6% はサ症による死亡。その 47% が心サ症死。このために心サ症の診断の手引きを作成した。   |   |
| 3 | 平成 6 年<br>安藤正幸   | BALF 中の <i>p.acnes</i> DNA の検出および <i>p.acnes</i> 菌ゲノム DNA ライブラリーからのサルコイドーシス発症関連抗原を探求。  |   |
| 4 | 平成 10 年<br>工藤翔二  | わが国のサルコイドーシス患者の病変部リンパ節内に <i>P. acnes</i> と <i>P. granulorum</i> の DNA が高頻度、高濃度に存在することを明らかにした。  | J Clin<br>Microbiol<br>2002<br>J Pathol<br>2002 |
| 5 | 平成 12 年<br>工藤翔二  | 諸外国のサルコイドーシス患者の病変部リンパ節内においても、わが国の患者と同様に、 <i>P. acnes</i> と <i>P. granulorum</i> の DNA が高頻度、高濃度に存在することを明らかにした。このことは、プロピオニバクテリアがサルコイドーシスの原因となっている可能性を強く示唆している。 | Lancet<br>1999                                  |

|   |                 |   |   |
|---|-----------------|---|---|
| 6 | 平成 13 年<br>工藤翔二 | 肉芽腫形成機序を樹状細胞とのかかわりから示した。  | J Exp Med<br>2001<br>AJRCMB<br>2002<br>AJRCCM<br>2002 |
| 7 | 平成 13 年<br>工藤翔二 | p.acnes によって引き起こされる肺傷害が炎症性リンパ球によっていることを疾患モデルを作成して示した  | J Immunol<br>2001                                     |
| 8 | 平成 15 年<br>貫和敏博 | サルコイドーシスにおける I L - 1 8 遺伝子多型を解析し、そのプロモーター領域の S N I P によって臨床像が異なることを示した。   |   |
| 9 | 平成 16 年<br>貫和敏博 | Th2 特異的なケモカインである MDC の MDC 遺伝子多型がサルコイドーシスの発症や病態に与える影響を健常者 394 名とサルコイドーシス患者 211 名で検討し、MDC プロモーター領域の一塩基多型である - 942(G/A)はサルコイドーシスの発症と相関していることを示した。 |   |

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

( 2 ) 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

サルコイドーシス

|   | 時期 及び<br>班長名 ( 当時 ) | 内容  | 備考 |
|---|---------------------|---|----|
| 1 | 平成 4 年<br>田村昌士      | わが国では、諸外国に比し、心サルコイドーシスが<br>多く、サルコイドーシス死因の大半を占めているが、ス<br>テロイドはその進行を阻止し予後を改善することが<br>明らかにされた。 |    |

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

サルコイドーシス

|   | 時期 及び<br>班長名 ( 当時 ) | 内容  | 備考 |
|---|---------------------|---|----|
| 1 | 平成 15 年<br>貫和敏博     | 抗生物質による治療効果を調査した結果、皮膚症<br>状を含むサルコイドーシスに対してミノマイシ<br>ンを中心とした治療方法に効果を認めた |    |

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

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 | 2001 | 常染色体劣性遺伝子疾患で肺線維症を発症する Hermanski-padlak syndrome (HPS)の遺伝子異常が報告された。 | Nat Genet 28: 376-80 2001 |
| 2 |      |  |                           |
| 3 |      |  |                           |

(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 | 1975 | Liebow らが剖検肺を対象とした間質性肺疾患の病理診断分類をおこない、種々の間質性肺炎の病態を明確化した。   | Human Pathology, Pp1-33, Karger, Basel, 1975.          |
| 2 | 1985 | Epler GR らが間質性肺炎に器質化肺炎(BOOP)の疾患概念を確立した。   | NEJM 312: 152-158, 1985                                |
| 3 | 1994 | Katzenstein が、間質性肺炎患者の生検肺の病理学的な検討によって非特異型間質性肺炎(NSIP)の疾患概念を報告した。                                 | Am J Surgical Pathol 18:136-147,1994                   |
| 4 | 2000 | 米国呼吸器学会(ATS)とヨーロッパ呼吸器学会(ERS)が共同で、特発性間質性肺炎の新たな臨床・病理分類を発表   | AJRCCM 161: 646-664, 2000                              |
| 5 | 2001 | 家族性肺線維症患者のなかにサーファクタント蛋白C(SPC)の遺伝子変異が多く見つかることが報告された。またその変異によって間質性肺炎の異なる型(肺線維症とNSIP)に発症することが示された。 | NEJM 344: 573-579, 2001<br>AJRCCM 165: 1322-1328, 2002 |

(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 |    | 特になし |    |
| 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 | 1999 | 肺線維症患者に対し、米国における pirfenidone の第 2 相臨床試験の結果が報告され、限局的ながらその有効性が示された。 | AJRCCM<br>159:<br>1061-1069<br>1999<br>Lancet 354:<br>268-269,<br>1999 |
| 2 |      |   |  |
| 3 |      |   |  |

ウ その他根本治療の開発について

|   | 時期 | 内容 | 文献 |
|---|----|----|----|
| 1 |    |    |    |
| 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

サルコイドーシス

(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 | 病態における存在証明は明らかになりつつある<br>p. acnes の病態形成への知見の集積 | 可      | 5 ~ 10 年    |
| 2 | Molecular mimic による抗原性の可能性の検証                  | 可      | 5 ~ 10 年    |

(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 | 正常個体にも存在する p. acnes が特異な個体で免疫系に強く作用する機序の解明 | 可      | 3 ~ 5 年     |

(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 | 抗菌剤治療法に関する臨床試験の実施   | 可      | 3 ~ 5 年     |
| 2 | 抗免疫・抗炎症作用の monoclonal antibody による抗体療法(高価であるので難治とされる神経・心臓サルコイドーシスに限る) | 可      | 3 ~ 5 年     |

#### 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 | NAC 吸入療法                  | 有             |             |                   |
| 2 | Pirfenidone 治療の開発         | 有             |             |                   |
| 3 |                           |               |             |                   |