

主任研究者；金子 史男

疾患名；ベーチェット病に関する調査研究

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 | 1972-1978 清水 保 | <ul style="list-style-type: none"> 1. ベーチェット病(BD)の臨床症状の把握と診断基準の試みを行なった。 2. 本邦における疫学と実態の把握が行われた。 3. 口腔粘膜細胞に対する自己抗体と自己免疫機序について検討した 4. BD 患者血清中の IgD 抗体の意義について検討した。 5. ウイルス感染原因説に関する検証が行われた。 6. 環境汚染原因説と微量金属病因論が展開された。 7. 免疫遺伝学的に HLA-B51 が BD 患者に多いことが調査された。 | |
| 2 | 1979-1984 稲葉 午朗 | <ul style="list-style-type: none"> 1. BD の臨床症状による臨床型（完全型、不全型、疑いのある型と特殊型）を確認し、診断基準が確立した。 2. BD の病因として、環境汚染、微生物（ウイルス、細菌）の面から検討した。ウイルス感染原因説の可能性 3. コルヒチン、シクロスポリン療法が討議された。 | |
| 3 | 1985-1991 水島 裕 | <ul style="list-style-type: none"> 1. HLA-B51 とその近傍の遺伝子について疾患感受性遺伝子の可能性として詳細に検討を開始した。 2. 口腔内常在レンサ球菌に対する過敏反応と BD の原因について検討した。 3. 鑑別疾患を網羅した BD の診断基準の改訂（1987 年）を行った。 4. コルヒチンの有効性が発表され、シクロスポリン治療ガイドラインが完成した。 | |
| 4 | 1991-1996 坂根 剛 | <ul style="list-style-type: none"> 1. BD 患者の異常免疫、特に抑制 T 細胞、NK 細胞活性の低下、粘膜免疫に関与する T 細胞の増加と亢進および炎症性サイトカイン IL-6, TNF-α の亢進について検討した。 2. <i>S.sanguis</i>由来およびヒトに反応性に出現するヒト熱ショック蛋白(HSP)65/60 の役割を検討し、BD 患者 T リンパ球が過剰反応を示すことが明らかになった。 3. HLA-B51 トランスジェニックマウス(Tgm)の作成により BD | |

| | | | |
|---|--------------------|---|--|
| | | <p>モデル動物の作成を試みた。</p> <p>4. HLA - B51 陽性好中球は、活性酸素産生等で過剰反応性を持つことを明らかにした。</p> | |
| 5 | 1996-2001 大野 重昭 | <p>1. HLA-B51 とその近傍の疾患感受性遺伝子の解析に中東諸国の患者と本邦患者の比較から BD の由来を推定した。</p> <p>2. 実験的自己免疫性ぶどう膜炎(EAU)の作成を試みるとともに BD 患者の新しい治療法の可能性を検討した。</p> <p>3. MICA (MHC class I chain-related gene A), MICB の Tgm による BD モデル動物の作成とその遺伝子を検討した。</p> | |
| 6 | 2002-2004 金子 史男 | <p>1. 口腔内レンサ球菌、<i>S.sanguinis</i> (旧 <i>S.sanguis</i>)由来の Bes-1 DNA を PCR, PCR-<i>in situ hybridization</i> 法にて BD 病変部から検出した。</p> <p>2. Herpes virus (HSV-1,-2, CMV, EBV, HHV-6,-7)の関与を否定した。</p> <p>3. <i>S.sanguinis</i> 由来分子量 65kDa の heat shock protein (HSP-65)とヒト HSP-60 の関係を解析した。</p> <p>4. 軽快、重症度基準を加えた診断基準の改訂 (2003 年)を行った。</p> | |
| 7 | 2005-2007 金子 史男 | <p>1. 疾患感受性遺伝子 HLA-B51 対立遺伝子以外の遺伝子も関与しており、全染色体を網羅するマイクロサテライト(MS)マーカーを用いた解析により、BD と相関を示す 147 個の MS を検出し、疾患感受性領域をそれら MS の近傍 100kb 内外に絞り込んだ。</p> <p>2. HLA-B51 の近傍に存在する MICA 遺伝子のアラニン残基 6 個を有する MICA*009 に遺伝子多型が存在する。</p> <p>3. HLA-B51 拘束性細胞傷害性 T 細胞はストレスにより発現する細胞膜貫通性 MICA*009 を標的に反応する。</p> <p>4. HLA-B51 陰性 BD 患者では IL-12p40 遺伝子のプロモーター領域に多型が存在する。</p> | |

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 | 1972-1984 清水 保、 稲葉午朗 | <p>1. BD 発症に関するウイルス原因説の検証が行われたが、その証拠は得られなかった。</p> <p>2. BD 患者の病変出現と口腔内レンサ球菌過敏症との関</p> | |

| | | | |
|---|-------------------|---|--|
| | 1985-1990 水島 裕 | 連を検討した。 3 . BD 患者の好中球機能亢進と BD 発生機序の関連について検討が行われた。 | |
| 2 | 1990-1996 坂根 剛 | 1 . 眼・皮膚病変出現機序における炎症性サイトカイン、なかでも INF- γ 、TNF- α 、IL-6 の解析を行った。 2 . 細菌由来 HSP-65, ヒト HSP-60 と抗 HSP-60 抗体の出現による関係を分析して、BD の発生機序に自己免疫機序の関与を提唱した。 | |
| 3 | 1996-2002 大野重昭 | 1 . HLA-B51, MICA, MICB 遺伝子と BD 患者の免疫異常との関連について検討した。 2 . Bes-1 DNA と眼網膜蛋白(Brn-3b)の塩基配列との同一性の存在を解明した。 | |
| 4 | 2002-2004 金子史男 | 1. Bes-1 DNA の BD 病変部における存在と <i>S.sanguinis</i> と病変出現機序の解明を試みた。 2. BD 病変部の chemotactic receptor の CCR5 が主で、Th1 型リンパ球の反応が優勢であり、特に T 細胞、T 細胞による細胞傷害が亢進していることを検討した。 | |
| 5 | 2005-2007 金子史男 | 1 . 活動期 BD 患者の natural killer (NK)細胞は活性化され、細胞傷害性の強い NK1 細胞の特徴を示していたが、非活動期では IL-12R β 2, perforin, granzyme B の mRNA の発現の低い NK2 細胞に変奇していた。 2 . Bes-1 DNA と眼網膜蛋白 Brn3b と構造塩基に同一性がある。 3 . HSP-65/60 の相同部分は T 細胞エペトープと結合し、BD 患者の T 細胞活性を抑制する。 4 . 微生物の免疫獲得に自然免疫機序、特に BD 患者の抗原情報伝達細胞に Toll-like receptor (TLR)-2,-4,-9 が発現されている。 5 . 自然免疫における補体系のレクチン・マンノース系反応に関与するフィコリン-2 遺伝子に HLA-B51 陽性患者多型がみられた。 | |

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 | 1985-1990 水島 裕 | 1 . BD 患者の好中球機能亢進に対するコルヒチン療法を確立した。 2 . シクロスポリンによる網膜ぶどう膜炎の治療ガイドライ | 1 . は現在も第一選択剤と |

| | | | |
|---|-------------------|---|------------|
| | | ンを作成した。 3 . 抗レンサ球菌抗体含有歯磨剤の開発と治験を試みた。 | して使用されている。 |
| 2 | 1990-1996 坂根 剛 | ヒトキメラ型抗 IL-6 抗体による重症 BD の治療の試みを行った。 | |
| 3 | 1996-2002 大野重昭 | 1 . ヒトキメラ型抗 TNF- 抗体によるぶどう膜炎の治療とその効果を検討した。 2 . 顆粒球吸着カラム (アダカラム) による治療を検討した。 3 . 生体内に反応性に生ずる抗炎症性蛋白の誘導の可能性について検討した。 | |
| 4 | 2002-2007 金子史男 | 1 . ミノサイクリン少量長期内服による臨床症状の出現抑制効果を検討した。 2 . ステロイド内服療法の見直しを行うとともに網膜ぶどう膜炎の治療にステロイド徐放剤の眼球内挿入法の治療開発を行った。 3 . シクロスポリンの感受性遺伝子の存在が検討された。 4 . Cationic antimicrobial protein (CAP)-18, heme oxygenase (HO)-1 の抗炎症性効果が検討された。 5 . HSP-65/60 の両者の相同塩基が T 細胞エピトープと反応し、免疫寛容を起こすことを検討した。 6 . 抗オステオポンチン抗体・siRNA による動物の実験的ぶどう膜炎に対する治療効果が検討された。 7 . 重症ぶどう膜炎にヒトキメラ型抗 TNF- 抗体による治療法が保健適応収載された。 | |

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。

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 1985-1990 水島 裕 | 1 . BD 患者の好中球機能亢進に対するコルヒチン内服療法 2 . シクロスポリンによる網膜ぶどう膜炎の治療 | |
| 2 1990-1996 坂根 剛 | 1 . プログラフ (FK to 6) による網膜ぶどう膜炎の治療 | |
| 3 1996-2002 大野重昭 | 1 . ヒトキメラ型 TNF- 抗体による網膜ぶどう膜炎の治療 2 . ヒトキメラ型 IL-6 抗体の試用 | |

| | | | |
|---|-------------------|---|--|
| 4 | 2002-2007 金子史男 | 1 .ミノサイクリン少量長期内服による臨床症状の出現抑制効果 2. ステロイド・インプラント法による網膜ぶどう膜炎の治療 | |
|---|-------------------|---|--|

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 | 2005-2007 金子史男 | HSP-65/60 の両者の相同塩基が T 細胞エピトープと反応し、免疫寛容を起こす可能性を検討した。 | |
| 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。

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 | 1989 | 口腔内レンサ球菌死菌および細胞壁抗原の皮内反応により BD 患者の症状が誘発された。 | Kaneko, et al.: Br J Dermatol 113: 313, 1985 Mizushima et al.: J Reumatol 16: 506,1989 |
| 2 | 1990 | BD 患者の口腔内からは高頻度に、BD に特有な血清タイプの <i>S.sanguinis</i> が検出される。 | Isogai, et al.: Arch Oral Biol 35: 43,1990 |
| 3 | 1991 | B D 患者の血清から <i>S.sanguinis</i> 由来の HSP-65 が検出される。 | Stanford, et al: Clin Exp Immunol 97: 226,1994 |
| 4 | 1997 | <i>S.sanguinis</i> 由来 HSP-65 に対して反応性に出現するヒト HSP-60 は BD 患者の T 細胞 epitope に対して反応する。 | Kaneko, et al.: Clin Exp Immunol 108: 204,1998 |
| 5 | 2000 | <i>S.sanguinis</i> 由来 HSP-60/65 はトルコ人 BD 患者においても T 細 | Direskeneli, et |

| | | | |
|----|------|---|---|
| | | 胞を刺激する。 | al.: J Reumatol 27: 708,2000 |
| 6 | 2003 | <i>S. sanguinis</i> 由来 Bes-1 DNA は BD 患者病変から PCR, PCR-in situ hybridization で検出できる。 | Tojo, et al. : J Appl Res 3: 232, 2003 |
| 7 | 2004 | HLA-B51 拘束性細胞傷害性 T 細胞は MHC class I chain-related gene A (MICA) 遺伝子発現組織を傷害する。 | Yasuoka, et al.: Arthritis Rheum 50: 3658, 2004 |
| 8 | 2004 | ヒトキメラ型抗 TNF- 抗体は重症ぶどう膜炎患者の治療に良好な効果があった。 | Ohno, et al: J Rheumatol 31: 1362, 2004 |
| 9 | 2006 | HLA-B51 陰性 BD 患者の IL-12p40 promotor 領域に遺伝子多型が存在し、 <i>S. sanguinis</i> 抗原の刺激により IL-12p40, IL-12p70 mRNA が発現する。 | Ynagihori, et al: J Invest Dermatol 126: 1534, 2006 |
| 10 | 2007 | <i>S. sanguinis</i> 由来 Bes-1 はトルコ人 BD 患者末梢血単核球から炎症性サイトカインを産生させた。 | Kulaber, et al.: Rheumatol Int 27: 1113, 2007 |

(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 | 1973 | BD 患者の 60%以上に HLA-B5 が陽性であり、疾患感受性遺伝子とその近傍に存在する。 | Ohno, et al: Lancet 2: 1383,1973 |
| 2 | 1985-1990 | 1.口腔内レンサ球菌菌体成分に対して BD 患者は皮膚遅延型過敏反応を示し、病変部血管壁に吸着した細胞に抗レンサ球菌抗体と反応した。 2 . レンサ球菌抗原に強い過敏反応を示し、皮内反応により BD 症状が誘発される。 3 . BD 患者の口腔内細菌叢には特異的な血清タイプ KTH-1 <i>S. sanguinis</i> が存在する。 | 1. Kaneko, et al.: Br J Dermatol 113: 303, 1985 2. Mizushima, et al: J Rheumatol 15: 1029, 1988 3. Isogai, et al.: Archs oral Biol 35: 43, 1990 |
| 3 | 1991 | BD 患者の血清には <i>S. sanguinis</i> 由来 HSP-65 が検出される。 | Lehner, et al.: Infect Immunol 59: 1434,1991 |
| 4 | 1997 | 細菌由来 HSP-65 に対し生体側に反応性に HSP-60 が出現し、両者に相同性があり、T 細胞エピトープと反応性がある。 | Kaneko, S., et al: Clin Exp Immunol 108: |

| | | | |
|---|-----------|---|---|
| | | | 204, 1997 |
| 5 | 1998-2003 | BD 患者からの <i>S. sanguinis</i> 由来 Bes-1 DNA は患者血清と反応し、眼網膜蛋白 Brn3b と相同性があり、いずれも血清抗体が存在する。HSP-65/60 と同相同性がある。 Bes-1 DNA は BD 患者病変部から検出される。 | 1. Yoshikawa, et al.: Zentbl Bakteriolog 287: 449, 1998 2. Isogai, et al.: J Appl Res 3: 185, 2002 3. Tojo, et al.: J Appl Res 3: 232, 2003 |

(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 | 1975 | コルヒチンによる治療 | Matsumura, N, Mizushima, Y: Lancet 7937:813, 1975 |
| 2. | 1989 | シクロスポリンによる治療 | Matsuda et al.: Lancet 1093, 1989 |
| 3. | 2003 | ヒトキメラ型抗 TNF- 抗体による重症ぶどう膜炎の治療 | 1 . 石ヶ坪良明、他:パーチェット病に関する調査研究 平成 14 年度総括・分担研究報告書、100, 2003 |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | 2 . 川島秀俊、 他 : 同、 103,2003 3 . Ohno, et al.: J Rheumatol 31: 1362, 2004 |
|--|--|--|---|

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 | 2004 | <i>S.sanguinis</i> 由来 HSP-65 とヒト HSP-60 の相同部ペプチド (p336-351) とコレラ毒 B との結合物は BD 患者のぶどう膜炎の進行を阻止した。 | Stanford, et al.: Clin Exp Immunol 137: 201,2004 |
| 2 | | | |
| 3 | | | |

ウ その他根本治療の開発についてもの

| | 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

(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 | BD の原因内因子としての疾患感受性遺伝子の決定 | 世界各地からの症例検体数が多くなれば可能性あり。マイクロサテライト法にて2次3次に絞込みを行う。 | BD は中東諸国の人々に多いことから、これらの患者を加え、アジア地区の患者と比較検討してBD 疾患感受性遺伝子を決定してゆきたい。 |
| 2 | BD 原因外因子としての口腔内 <i>S.sanguinis</i> に対する過敏反応獲得機序の解明 | 自然免疫獲得機序の解明により可能である。 | <ol style="list-style-type: none"> 1. BD 患者の抗原情報伝達細胞(APC)の自然免疫獲得受容体、特に toll-like receptor (TLR)-9 との関係性を解明し、その他の TLR の関与を明らかにする。 2. モデルマウスの APC にレンチウイルスを用いて <i>S.sanguinis</i>-DNA を導入する。 |
| 3 | BD 患者における異常免疫状態の解明とその発生機序の解明 | HLA-B51 との関連に関する細胞傷害性 T, natural killer(NK)細胞とストレスにより発現する MICA 遺伝子の関係が明らかにされたことから病因解明の可能性が出てきた。 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 現在まで判明している内因子として判明している HLA-B51, MICA, MICB との関連における免疫異常状態との解析を行う。 2. 原因内因子と外因子との関連における免疫異常状態との解析を行う。 |

(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 | BD 患者の免疫担当細胞の異常性についての解明 | 各種活性型 T 細胞の組織傷害機序の解明により可能である。 | <ol style="list-style-type: none"> 1. BD 患者の活性化された T 細胞と <i>S.sanguinis</i> 由 |

| | | | |
|---|----------------------------------|---|---|
| | | | <p>来抗原との関連の検討</p> <p>2. T細胞出現機序について、HLA-B51近傍遺伝子との関係についての検討</p> |
| 2 | 実験的自己免疫ぶどう膜炎(EAU)の作成とその病態についての解明 | 既にマウスに視細胞間レチノイド結合ペプチドの免疫でEAUの作成に成功しているので、可能性は十分ある。 | ぶどう膜炎の出現機序の詳細を浸潤細胞の分析とサイトカインレベルでの検討 |
| 3 | Granulysin およびその他の炎症増幅因子の出現機序の解明 | 既に granulysin の存在は明らかに病変炎症部に存在していることをみているので、十分可能性がある。 | Granulysin の出現機序とその役割を明らかにする。 |

(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 | ステロイド内服療法の臨床効果と副作用の見直し | 可能性あり。 | <p>従来、ステロイド全身投与により、眼症状誘発例が多いとされてきたが、副作用を招来しない、少量長期療法により症状発作の予防になりえることを確認された。</p> <p>持続性ステロイド放出性薬剤の生体内埋め込み治療の有効性がみられた。</p> |
| 2 | シクロスポリン感受性遺伝子の有無による治療効果の検討 | 既に、SNP法により感受性遺伝子の存在が明らかになっているため、可能である。 | BD患者の細胞を用いて、SNPにてCYP3A5遺伝子多型の有無について治療効果との関係を検討する。 |

| | | | |
|---|-------------------------|--------|-----------------------|
| 3 | ヒトキメラ型抗 TNF 抗体による治療法の確立 | 可能である。 | BD 患者の治療ガイドラインの作成を行う。 |
|---|-------------------------|--------|-----------------------|

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 | <i>S.sanguinis</i> 由来 HSP-65 とヒト HSP-60 の相同部ペプチドを治療薬として用うる免疫寛容療法の検討 | 可能である。 | ペプチドの結合の安全性と安定剤の開発が重要である。 | 1 . 既に英国、Lehner らの研究グループはヒト HSP-60 の相同部のペプチド p336-351 と cholera toxin B(CTB)との結合製剤で、進行性網膜ぶどう膜炎の BD 患者において、phase II までの治験が行っていることから、本剤の輸入による治験を行う。 2 . われわれは既に、ヒト HSP-60 の相同部ペプチドに対する BD 患者リンパ球抑制部分の存在を明らかにしている。 |
| 2 | <i>S.sanguinis</i> と好中球由来 CAP18 の誘導による抗炎症作用による治療への試み | 可能性あり。 | | B D 患者好中球からは <i>S.sanguinis</i> 不活化因子として、CAP-18 が産生される。この産生を増幅誘導する生物製剤の開発を検討する。 |
| 3 | HO (heme oxygenase) -1 の誘導と治療への試み | 可能性あり。 | | 生体がストレスを受けると heme は CO とビリベルジンと鉄イオンとに分解されるが、この HO-1 は抗炎症作用が強いため、このものの増幅誘導は、抗炎症治療に利用できる。 |
| 4 | 網膜ぶどう膜炎に対する α -メラノサイト刺激ホルモン (α -MSH) の抑制作用の検討について | 可能性があるかもしれない。 | MSH は生体のメラニン細胞に対しての活性作用を示 | EAU のマウスに対する網膜ぶどう膜炎の進行抑制作用は認められているが、ヒトへの応 |

| | | | | |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|--|--|
| | | | す。そのため、全身皮膚の色素沈着などの副作用を招来する。この点に対する考慮が必要である。 | 用にまだ時間と研究が必要である。 |
| 5 | 網膜ぶどう膜炎に対する NF-κB 阻害剤の治療への応用 | NF-κB 阻害剤のヒトへの応用を図る。 | 安全性と副作用の検討が必要である。 | NF-κB 阻害剤（pyrrolidine dithiocarbamate）は動物のEAUの進行を阻止するが、今後副作用についての検討が必要である。 |
| 6 | 網膜ぶどう膜炎に対するオステオポンチン産生・機能障害の治療への応用 | 抗オステオポンチン抗体・siRNA 製剤のヒトへの導入を図る。 | 可能性あり | 抗オステオポンチン抗体・siRNA 製剤は動物のEAUの進展を阻止する。今後抗TNF抗体製剤と同様に副作用についての検討が必要である（抗TNF抗体よりは感染リスクは低いと予想される）。関節リウマチについて欧州で第 Ⅲ 相試験開始された。 |