

ベーチェット病に関する調査研究

研究代表者 石ヶ坪 良明 (平成 20 年度～25 年度)

初代研究班から現在までの研究成果

(1) 原因究明について

	時期 及び 班長名	内容	
1	1972-78 清水 保	1. ウイルス感染説の検証 2. 環境汚染原因説、微量金属病因論の検討 3. HLA-B5(B51)の関連がはじめて提唱される*	* Ono S, et al. <i>Lancet</i> . 1973;
2	1978-84 稲葉午朗	病因としての環境汚染、病原微生物の検討	
3	1984-90 水島 裕	1. 疾患感受性遺伝子としての HLA-B51 とその近傍遺伝子の解析 2. 口腔内常在連鎖球菌 <i>Streptococcus Sanguinis</i> に対する過敏反応を解析	
4	1990-96 坂根 剛	1. 熱ショック蛋白 (heat shock protein:HSP) 60/65 に対する自己免疫説を検討* 2. HLA-B51 トランスジェニックマウスの好中球機能異常を証明**	* Kaneko S, Sakane T, et al. <i>Clin Exp Immunol</i> . 1997 ** Takeno M, Sakane T. et al. <i>Arthritis Rheum</i> . 1995;
5	1996-2002 大野重昭	1. 疾患感受性遺伝子としての HLA-B51 とその近傍遺伝子の解析* 2. MICA の病因的意義の解析	* Mizuki N, et al <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 1997
6	2002-2008 金子史男	1. <i>Streptococcus Sanguinis</i> 由来の Bes-1 DNA を病変部より検出し、その免疫応答の関与を示す 2. Herpes virus 属の関与については否定的 3. マイクロサテロト法による GWAS* 4. MICA の病因的意義の解析**	* Meguro, A, et al <i>Ann Rheum Dis</i> , 2010 ** Yasuoka H et al <i>Arthritis Rheum</i> . 2004;
7	2008-2014 石ヶ坪良明	1. GWAS により HLA-B51 以外の疾患感受性遺伝子 <i>IL10</i> , <i>IL23R/IL12RB2</i> を同定した。 2. 追加解析で、免疫関連分子を中心に 10 以上の疾患感受性遺伝子を同定した。 ** 3. <i>TLR4</i> , <i>NOD2</i> などの DAMPs, HAMPs のセンサーも疾患感受性遺伝子であり、病原微生物の病態への関与の確証を得た。 ***	* Mizuki N, Ishigatsubo Y, et al. <i>Nat Genet</i> 2010 ** Kirino Y, Ishigatsubo Y, et al. <i>Nat Genet</i> 2010 *** Kirino Y, Ishigatsubo Y, et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 2013

(2) 発生機序について

	時期 及び 班長名	内容	
1	1972-78 清水 保	1. 口腔粘膜細胞に対する自己抗体と自己免疫機序の検討 2. 血清 IgD の意義の検討	
2	1978-84 稲葉午朗	1. BD 患者の病変出現と口腔内連鎖球菌過敏症の関連の検討	
3	1984-90 水島 裕	1. 好中球機能亢進と発症機序の関連	
4	1990-96 坂根 剛	1. 病態における炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$ 、IL-6 の解析。 2. Th1/Th2 バランスの異常と Th1 制御による治療応用の可能性の検討* 3. $\gamma\delta$ T 細胞の病因的意義** 4. 好中球機能過剰と HLA-B51 の関連を解明***	* Kaneko S, Sakane T, et al. Clin Exp Immunol. 1997 ** Yamashita N, Sakane T, et al. Clin Exp Immunol. 1997 *** Takeno M, Sakane T. et al Arthritis Rheum. 1995;
5	1996-2002 大野重昭	1. HLA-B51、MICA 多型の免疫異常における役割の解析* 2. Bes-1 DNA と網膜蛋白 Brn-3b との相同性の証明** 3. 実験的ブドウ膜炎モデルの病態解析とその知見の治療応用	* Yasuoka H et al Arthritis Rheum. 2004
6	2002-2008 金子史男	1. Bes-1 DNA の病変局在を証明* 2. Th1 細胞の活性化** 3. NK1/NK2 バランスと疾患活動性** 4. HSP60/65 由来ペプチドによるトレランス誘導とその治療応用 5. インフリキシマブの薬理効果の免疫学的解析***	*Tojo H, Kaneko F, et al. Adv Exp Med Biol. 2003 ** Nagafuchi H, Clin Exp Immunol, 2005 ***Yamaguchi Y, et al. Arthritis Res Ther. 2010  ***Misumi M, Ishigatsubo Y, et al. Cytokine 2003
7	2008-2014 石ヶ坪良明	1. Th1/Th17 の病態への関与* 2. Th22 による病態制御 3. GWAS で同定された疾患感受性遺伝子のコードする蛋白の発現異常 (TLR4 など) の病態への寄与**	* Shimmizu J, et al Clin Exp Immunol, 2005  **Kirino Y, Ishigatsubo Y, et al. Arthritis Res Ther. 2010

		<p>4. ヘムオキシゲナーゼ(heme oxygenase)-1 の機能低下**</p> <p>5. Poryn 結合蛋白の解析***</p> <p>6. 実験的ブドウ膜炎モデルを用いた新規治療薬（新規 NKT 細胞リガンド、NFkB 阻害薬など）の開発</p>	<p>***Samukawa S, Ishigatsubo Y, et al</p>
--	--	--	--

(3) 治療法の開発について

	時期 及び 班長名	内容	
3	1984-90 水島 裕	<p>1. コルヒチン治療の確立</p> <p>2. 眼病変に対するシクロスポリン治療ガイドライン</p>	<p>Mizushima et al, Lancet 1977</p>
4	1990-96 坂根 剛	<p>1. 眼病変に対するタクロリムスの臨床試験。有効性は確認されたが、中枢神経副作用のため承認されず。</p>	
5	1996-2002 大野重昭	<p>1. 眼病変に対するインフリキシマブの臨床試験*</p> <p>2. 顆粒球吸着カラム治療の検討。</p>	<p>* Ohno S, et al. J Rheumatol. 2004</p>
6	2002-2008 金子史男	<p>1. 眼病変に対するインフリキシマ保険承認</p> <p>2. ミノサイクリン少量長期療法の臨床検討</p>	
7	2008-2014 石ヶ坪良明	<p>1. 眼病変診療ガイドラインの作成*</p> <p>2. 腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント案の作成と改訂**</p> <p>3. 神経ベーチェット病診療ガイドライン試案の作成***</p> <p>4. 血管ベーチェット病診療ガイドライン案作成</p> <p>5. 腸管型ベーチェット病に対するアダリムマブ治験</p> <p>6. 同上 保険承認（2013年）</p> <p>7. 特殊型ベーチェット病に対するインフリキシマブ治験</p>	<p>*大野重昭 他 日本眼科学会雑誌 2012.</p> <p>**Hisamatsu T et al. J Gastroenterol. 2014</p> <p>***Hirohata S, Ishigatsubo Y et al Mod Rheum 2012</p>

(4) 診断基準・ガイドライン・疫学調査などのまとめ

	時期 及び 班長名	内容	備考
1	1972-78 清水 保	全国疫学調査	
2	1978-84 稲葉午朗	臨床症状による臨床型（完全型、不全型、疑い例、特殊型）の定義	
3	1984-90 水島 裕	ベーチェット病診断基準（1987年） シクロスポリン治療ガイドライン	
4	1990-96 坂根 剛	全国疫学調査	
5	1996-2002 大野重昭	重症度分類・活動性基準	
6	2002-2008 金子史男	ベーチェット病診断基準改訂（2003年） 重症度分類改訂（2003年） 腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成19年度案 ～コンセンサス・ステートメントに基づく～（2007年）	
7	2008-2014 石ヶ坪良明	2010年 ベーチェット病診断基準改訂（手続き中） 2010年 眼病変診療ガイドライン 2010年 腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成21年度案～コンセンサス・ステートメントに基づく～ 2012年 腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント案* 2013年 同上改訂* 2010年 神経ベーチェット病診断基準試案** 2013年 神経ベーチェット病診療ガイドライン試案 2013年 血管ベーチェット病診療ガイドライン案	*「原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班」との共同研究  **Hirohata S, Mod Rheum 2012

(5)その他

1. 研究代表者（班長）による国際学会の開催

	時期 及び 会長名	学会名（開催地）	備考
1	1981 稲葉午朗	第3回 国際ベーチェット病会議（東京）	
2	2007 石ヶ坪良明	第1回 日韓ベーチェット病合同会議（横浜）	
3	2011 石ヶ坪良明	第3回 日韓ベーチェット病合同会議（横浜）	
4	2012 石ヶ坪良明	第15回 国際ベーチェット病会議（横浜）	
5	2013 石ヶ坪良明	第5回 日韓ベーチェット病合同会議（横浜）	

2. ホームページの開設 <http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~behcet/index.html>

3. 患者国際会議支援

	時期	学会名（開催地）	備考
1	2000	第1回 国際シルクロード病（ベーチェット病）の集い（葉山）	病型別の講演演 者など（日本語、 英語）
2	2007	第7回 国際シルクロード病（ベーチェット病）の集い（横浜）	病型別の講演講 演演者など 第15回国際ベ ーチェット病と 同時開催 英文報告書作成 支援