

## 基礎

1. **MPO/PR3とANCA** : 2019 NRR, マウス, 2017 ARD, 2018 NRR
2. **AAVとNETs**
3. **ANCAが血管炎をおこす機序** : 1) Priming, 2) 補体第2経路, 3) Sema4Dと血管内皮
4. **ANCA産生機序** : Tolerance破綻, B細胞標的療法
5. **Genetics, Omics** : 2019 NRR

## 臨床 総論

1. **分類基準** : MPA/GPA/EGPA : 1990 ACR, 1998 厚労省, 2012 CHCC
2. **予後予測・治療推奨** : FFS. 2007, 2014 BSR/BHPR. 2015 EULAR/ERA-EDTA
3. **RCT (MPA/GPA)** : 2020 BMJ Review
4. **EGPA** : 2015 ERS/FDIME Consensus task force
5. **疫学** : MPA/GPA, MPO/PR3-ANCA

# 基礎 1. MPO-ANCAとPR3-ANCA

- MPOとは, MPO-ANCAとは
- PR3とは, PR3-ANCAとは

# MPO-ANCAとは何か

## ANCA-associated vasculitis — clinical utility of using ANCA specificity to classify patients

[Nat Rev Rheumatol. 2016;12(10):570-9.]  
[Nat Rev Rheumatol. 2019;15(2):91-101.]  
[Nat Rev Dis Primers. 2020; 6: 71.]

### MPOとは？

- MPO encoding gene: **MPO**
- MPO (Myeloperoxidase): 146kDaのGlycoproteinで、2つの軽鎖(14kDa), 2つの重鎖(59kDa), 2つのヘム色素を持つ。Promyelocyteの段階で合成され、成熟好中球の一次顆粒に蓄積される。
- 病原菌やPMAで刺激を受けるとファゴリソーム内へ放出→ 活性酸素(ROS)産生 → H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>によって貪食した細菌を殺す。自然免疫の初期応答として重要。
- 細胞外へは遊離型として or NETとともに放出される。
- 好中球はMPOのmain sourceだが、Monocyteも産生する。
- MPOはrestingの好中球では表面に発現しない。
- 好中球活性化(priming) → HLA-DRによるMPO提示 [A&R 2017;69(10):2069-80.] 等Neu表面MPO発現亢進 → MPO-ANCAが反応
- 腎で好中球に放出されたMPOが内皮に付着→ MPO-ANCAが反応して障害する。MPO阻害薬の有用性の報告もある [JASN 2020;31(2):350-64.]

### MPO-ANCAとMPA

- MPO-ANCAは好中球表面上のMPOと反応し、ANCAのFc部分が好中球上のFcγRと結合し過剰に活性化→ROS産生/脱顆粒/NET形成を誘発する。
- MPO-ANCAはIgG isotype
- 動物モデル, in vitro実験におけるMPO-ANCAの反応性 (ROS産生, 脱顆粒) は強く, pathogenicityは確立されている (PR3-ANCAは弱い)
- high-とlow-affinity抗体がありhigh-affinityで活動性高い [JASN 2014;25:990-7].
- MPAの病理像の本態はNecrotizing vasculitisであり, Fibrinoid necrosis とinflammation of small vessels, 時に thrombosisを認める。

**PR3**

- Chromosome 19p13.3
- Glycoprotein 29–32kDa
- Stored in primary, secretory and specific granules of neutrophils
- Variable membrane expression on resting neutrophils
- High membrane expression during neutrophil apoptosis

**MPO**

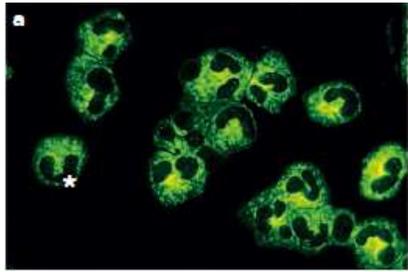
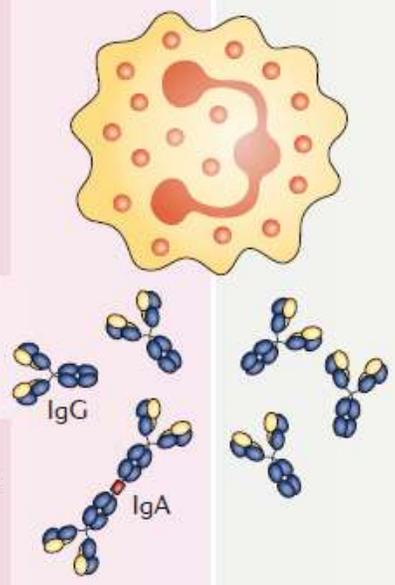
- Chromosome 17q23.1
- Glycoprotein (homodimer) 146kDa
- Stored exclusively in primary granules of neutrophils
- No membrane expression on resting neutrophils
- Neutrophil membrane binding of extracellular MPO released during neutrophil degranulation

**PR3-ANCA**

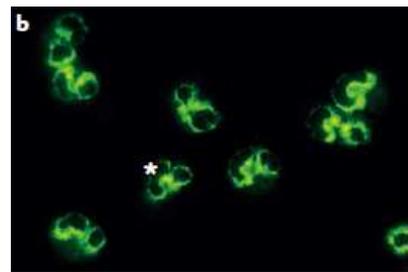
- Mostly IgG (IgA in ≤30% of patients)
- No clearly defined pathogenic epitope
- Induces weak activation of primed neutrophils in vitro
- No spontaneous mouse model

**MPO-ANCA**

- Only IgG
- A well-described linear pathogenic epitope
- Induces strong activation of primed neutrophils in vitro
- Pathogenicity proved in several animal models



◀ **PR3-ANCA**  
Diffuse cytoplasmic pattern (c-ANCA)

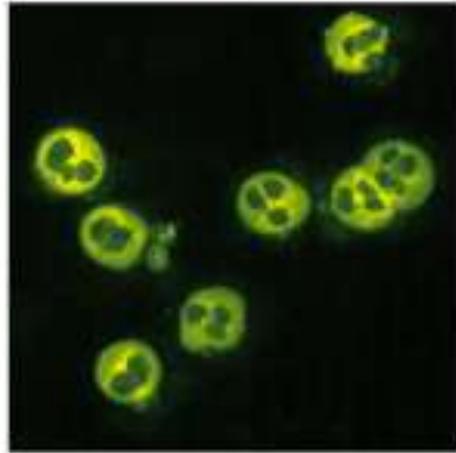


**MPO-ANCA** ▶  
Perinuclear pattern (p-ANCA)

# p-ANCAとc-ANCA

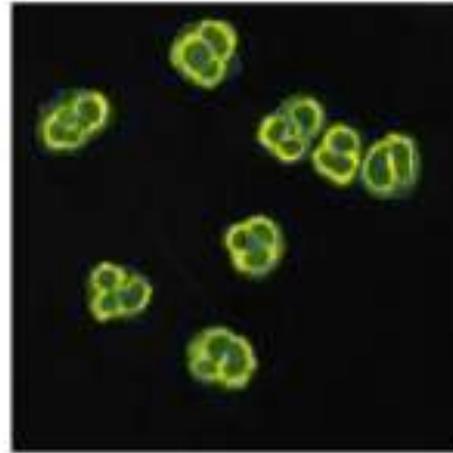
[MBL(医学生物学研究所)のホームページより  
<https://ivd.mbl.co.jp/diagnostics/search/detail/2300.html>]

## 間接蛍光抗体法染色像



c-ANCA

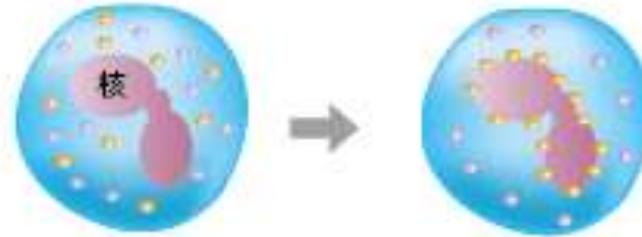
好中球細胞質が顆粒状に染色される



p-ANCA

核周辺部が染色される

## アルコール固定



● c-ANCA対応抗原 ● p-ANCA対応抗原

アルコール固定後に p-ANCA 対応抗原は移動して核周囲に集まる。この移動には核膜の陰性荷電が関与すると考えられている。

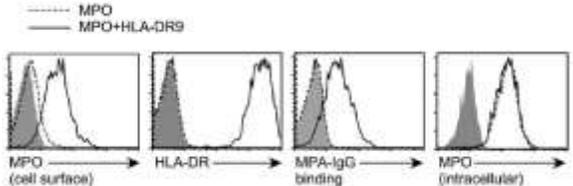
1. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Engl J Med. 318, 1651-7 (1988)
2. van der Woude FJ. et al., Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet. 1, 425-9 (1985)
3. Ludemann J, et al., Antineutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis recognize an elastinolytic enzyme. J Exp Med. 171, 357-62. (1990)

- ANCAはアルコール固定した好中球を用いた間接蛍光抗体法により、細胞質にびまん性に顆粒状の蛍光を認めるc-ANCAと、核周辺に蛍光を認めるp-ANCAの二つの染色型が存在する。
- 1988年, Flak, Jennetteらは, MPA・pauci-immune型壊死性半月体形成性腎炎でp-ANCAが高率に陽性であり, 対応抗原がMPOであることを同定<sup>1)</sup>。
- 1985年, van der Woudeらは, GPAでc-ANCAが特異的に陽性であると報告し<sup>2)</sup>, Ludemannら是对応抗原が好中球のアズール顆粒中に存在するProteinase 3 (PR3) であることを報告<sup>3)</sup>。

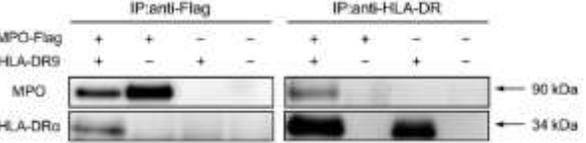
# Myeloperoxidase/HLA Class II Complexes Recognized by Autoantibodies in Microscopic Polyangiitis

[Arthritis Rheumatol. 2017;69(10):2069-80.]

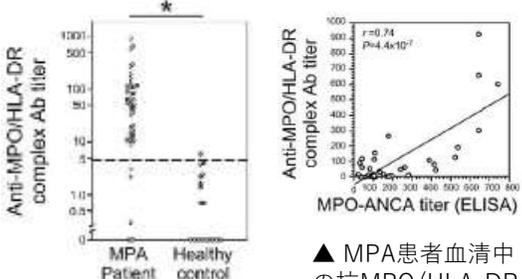
- MPA疾患感受性HLA-DRがMPOと複合体形成し抗原提示する。
- MPO/HLA-DR複合体に対する自己抗体が好中球を活性化させる。



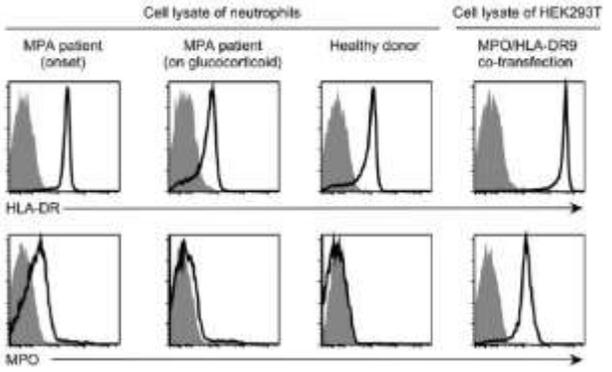
◀ MPOとHLA-DR9 (HLA-DRA1\*01:01/DRB1\*09:01)をHEK293Tにco-transfect. MPOが細胞表面に提示され、MPA患者のMPO-ANCAで染色できるが、MPO単独transfectionではMPO提示もANCA染色もできない。



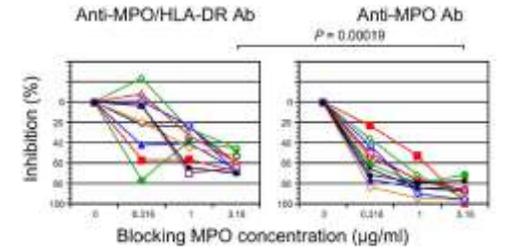
▲ MPO, HLA-DR9, もしくは双方を293T細胞にtransfectし、IP-WBを施行。MPOとHLA-DR9の直接の相互作用があることを示す。



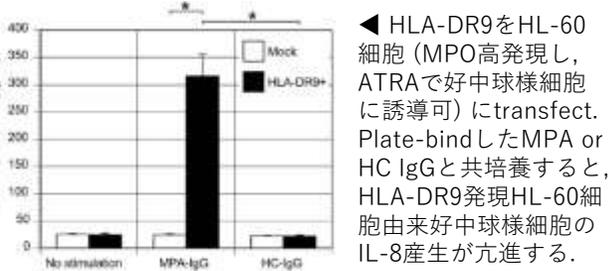
▲ 抗MPO/HLA-DR複合体抗体はMPA患者血清中に有意に高値。  
▲ MPA患者血清中の抗MPO/HLA-DR複合体抗体値は、MPO-ANCA titerと正の相関がある。



▲ MPA患者サンプルを用いたIP-FCM (lysateをHLA-DR-beadsでIP後FCM)。MPA患者は未治療の状態でHLA-DR/MPO複合体を形成するが、加療後は消失する。



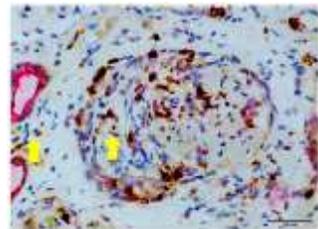
▲ 患者血清をnative MPOで中和すると、MPO抗体ELISAは阻害されるが、MPO-HLA-DR9複合体抗体 (FACS) の阻害は弱い。これは複合体抗体のepitopeがnative MPOとは異なる (cryptic epitope) ことを示唆する。



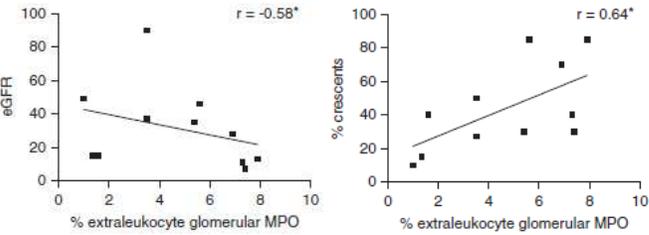
◀ HLA-DR9をHL-60細胞 (MPO高発現し、ATRAで好中球様細胞に誘導可) にtransfect. Plate-bindしたMPA or HC IgGと共培養すると、HLA-DR9発現HL-60細胞由来好中球様細胞のIL-8産生が亢進する。

- MPOはHLA-DR9 (HLA-DRA1\*01:01/DRB1\*09:01, MPA感受性)によって細胞表面に提示され、MPO-ANCAが結合した。MPOとHLA-DR9には直接相互作用を認めた。
- MPA患者血清中の抗MPO/HLA-DR複合体抗体が高くMPO-ANCA titerとも正の相関がみられた。また、HLA-DR上のMPAに対する抗体値は、HLA-DR alleleのOR (MPAについて)と関連があった(これは293Tの実験)。
- 阻害実験から、MPO/HLA-DR複合体に対する抗体は、(MPO-ANCAの) native MPOと異なるepitope (cryptic epitope)を認識する可能性が示された。
- HLA-DRの好中球発現は乏しいが、IFN- $\gamma$ 刺激下や、未治療MPA患者の好中球では表面発現が亢進した。
- MPA患者好中球サンプルでもMPO/HLA-DR複合体を認めた。MPA患者血清は、MPO/HLA-DR9発現したHL-60 cell由来好中球のIL-8産生を亢進させた。
- 結論：MPA感受性のあるHLA class IIはMPOと複合体形成して細胞表面に抗原提示(cryptic epitope)する。MPO/HLA-DR複合体に対する自己抗体は好中球を活性化させており、病態生理への関与が推測される。

# Therapeutic Myeloperoxidase Inhibition Attenuates Neutrophil Activation, ANCA-Mediated Endothelial Damage, and Crescentic GN [J Am Soc Nephrol. 2020;31(2):350-364.]

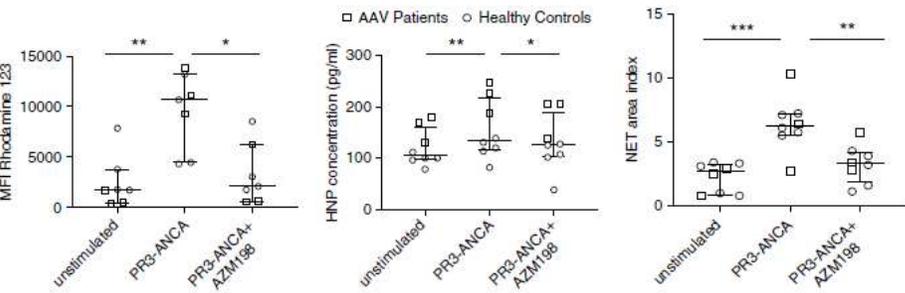


◀ ヒト半月体形成性糸球体腎炎のMPO沈着。白血球外のMPO沈着を示す。MPO (茶), CD15 (赤)。  
半月体形成性GN患者の腎組織白血球外MPOとeGFRの負の相関, 半月体形成との正の相関。



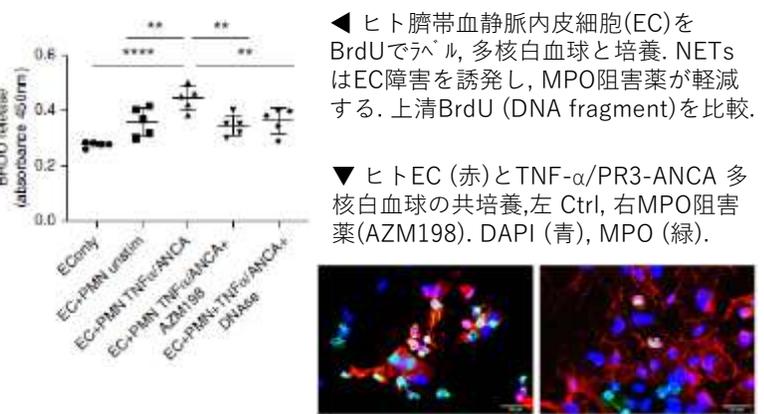
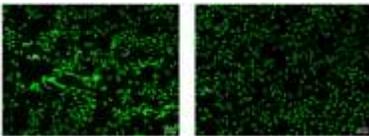
## MPO阻害薬 (AZM198)のin vivo/in vitroの効果検証.

- MPOの作用機序とMPO阻害薬(AZM198)の検証.
- 腎組織での細胞外(好中球外)MPOは半月体の存在と正相関, eGFRと負の相関があった.
- TNF刺激後PR3-ANCAを加えた好中球はNETs形成/ROSとpeptide産生/内皮細胞障害を惹起し, MPO阻害薬はこれらを減弱した.
- Nephrotoxin誘発性腎炎マウスでMPO阻害薬は蛋白尿, Cr上昇, MΦ/T細胞浸潤, MPO沈着, 糸球体血栓を改善した.
- MPOは半月体形成性糸球体腎炎にcriticalであり, MPO阻害薬は有意にこれらの経路を抑制し腎炎を改善させる.
- AAVと炎症性腎疾患の新たな治療アプローチとしての提案.

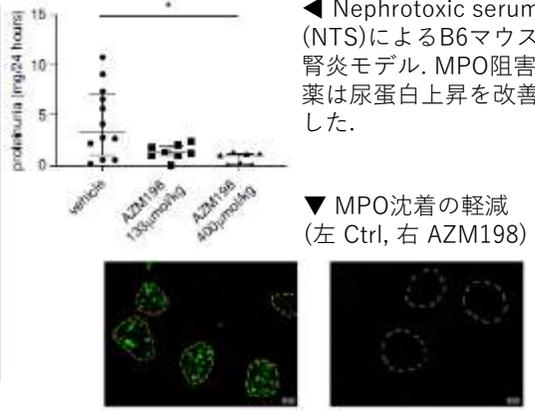
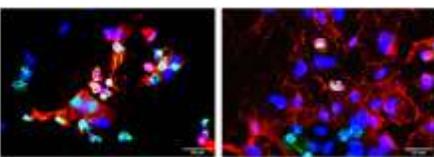


▲ TNF-αでprimingした好中球をPR3-ANCA±MPO阻害薬 (AZM198) で刺激しROS産生 (DHR assay), 脱顆粒(上清HNP 1-3 release), NETs形成を比較.

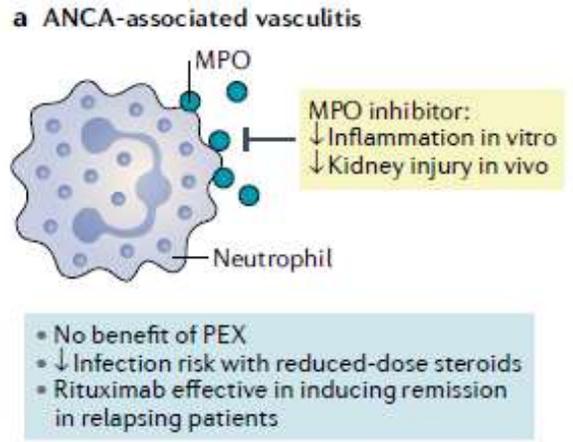
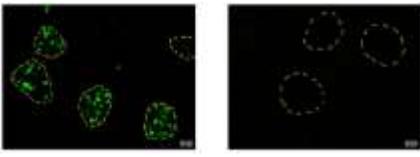
▼ NET形成のMPO阻害薬による抑制 (左Ctrl, 右AZM198)



◀ ヒト臍帯血静脈内皮細胞(EC)をBrdUでラベル, 多核白血球と培養. NETsはEC障害を誘発し, MPO阻害薬が軽減する. 上清BrdU (DNA fragment)を比較.  
▼ ヒトEC (赤)とTNF-α/PR3-ANCA 多核白血球の共培養, 左 Ctrl, 右MPO阻害薬(AZM198). DAPI (青), MPO (緑).



◀ Nephrotoxic serum (NTS)によるB6マウス腎炎モデル. MPO阻害薬は尿蛋白上昇を改善した.  
▼ MPO沈着の軽減 (左 Ctrl, 右 AZM198)



[Nat Rev Nephrol. 2021; 17(2): 89-90.]

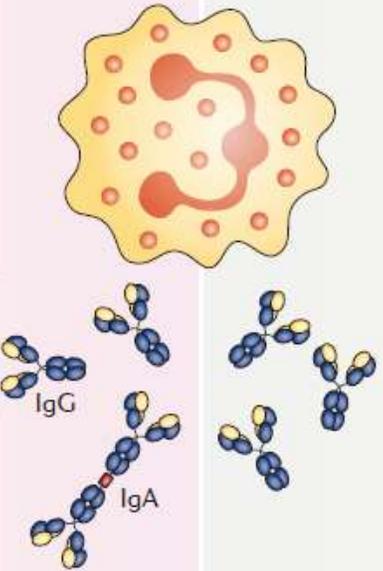
# ANCA-associated vasculitis — clinical utility of using ANCA specificity to classify patients

[Nat Rev Rheumatol. 2016;12(10):570-9.]  
[Nat Rev Rheumatol. 2019;15(2):91-101.]  
[Nat Rev Dis Primers. 2020; 6: 71.]

# PR3-ANCAとは何か

**PR3**

- Chromosome 19p13.3
- Glycoprotein 29–32kDa
- Stored in primary, secretory and specific granules of neutrophils
- Variable membrane expression on resting neutrophils
- High membrane expression during neutrophil apoptosis



**MPO**

- Chromosome 17q23.1
- Glycoprotein (homodimer) 146kDa
- Stored exclusively in primary granules of neutrophils
- No membrane expression on resting neutrophils
- Neutrophil membrane binding of extracellular MPO released during neutrophil degranulation

**PR3-ANCA**

- Mostly IgG (IgA in ≤30% of patients)
- No clearly defined pathogenic epitope
- Induces weak activation of primed neutrophils in vitro
- No spontaneous mouse model

**MPO-ANCA**

- Only IgG
- A well-described linear pathogenic epitope
- Induces strong activation of primed neutrophils in vitro
- Pathogenicity proved in several animal models

## PR3とは？

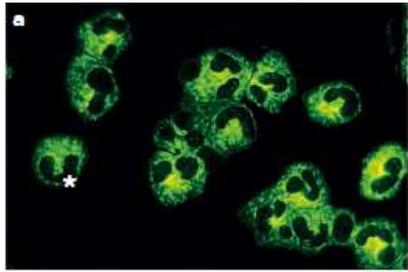
- PR3 (Neural serine proteinase 3): 29kDaのセリンプロテアーゼ. 発現は血球系細胞に限られる. Neu内で産生→アズール顆粒として蓄積→分泌
- PR3 encoding gene: **PRTN3 (GWAS関連+)**. G-CSFによって発現亢進
- 好中球表面の発現は 活性化/apoptotic で亢進 [Blood. 2007;110(12):4086–95.]
- MΦがApoptosis細胞を早期に貪食し内容物放出を回避するEfferocytosis (calreticulinによる“eat me signal”)は炎症を減らすが, PR3はMΦ貪食を阻害し向炎症の方向に働く [J Immunol. 2012;189(5):2574–83.]
- AAV患者では好中球表面上のPR3発現が高い [JASN. 1999;10(6):1224–33.]

## PR3-ANCA, c-ANCAとGPA

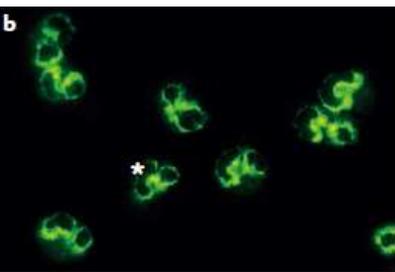
- ANCAは好中球を過剰に活性化しGPAを惹起する(MPAと同様).
- PR3-ANCAがPR3と反応すると高い炎症 [JCI. 2015; 125: 4107–21.]
- PR3-ANCAはIgGが主, IgA (<30%)は腎炎少なく上気道病変多い. [PNAS 2011;108; 20736–41.]
- PR3-ANCAのpathogenic epitopeはまだ不明, in vitroではPR3との反応弱い.

## GPAとNecrotizing granuloma formation

- GPAの特徴は壊死性肉芽腫(Necrotizing Granuloma formation)形成
- 壊死性肉芽腫：感染(S. aureus etc.)で気管支上皮のMΦがTLRを介し活性化→TNF/IL-1β産生→好中球/Monocyte recruit→好中球がROS release→壊死病変形成. MonocyteはMΦに分化してIL23産生しTh17分化誘導,
- Th17は壊死病変を囲む肉芽腫形成に必須, IL-17/IL-23は活動期GPA血清で高い [Nephrol Dial Transplant. 2010; 25: 2209–17.]
- GPA mouse model: PR3-ANCA血清とPR3+ apoptotic neutrophilをmouseに同時投与しTh17誘導しGPA臓器病変誘発する



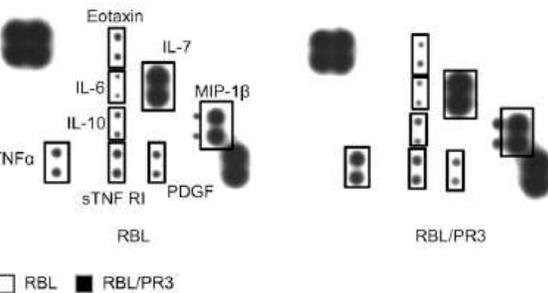
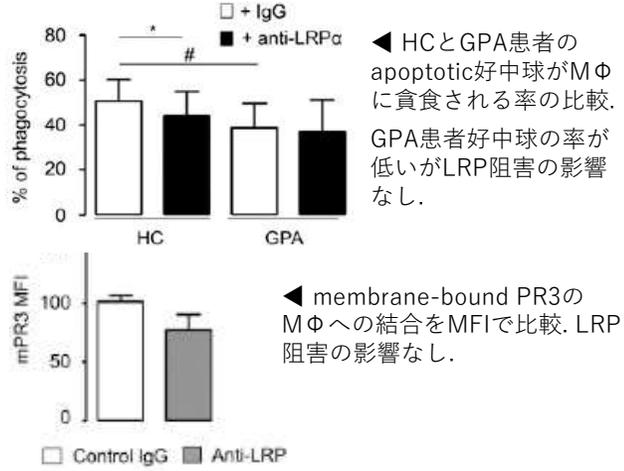
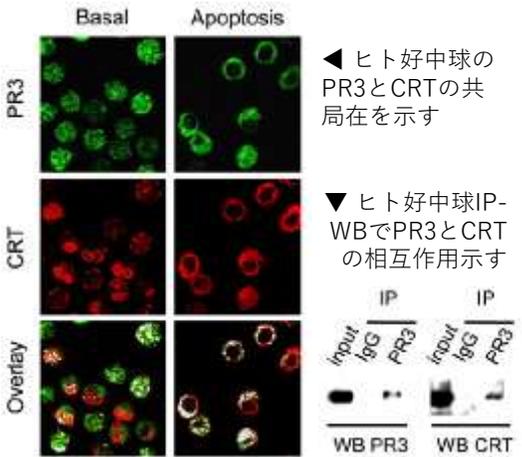
◀ PR3-ANCA  
Diffuse cytoplasmic pattern (c-ANCA)



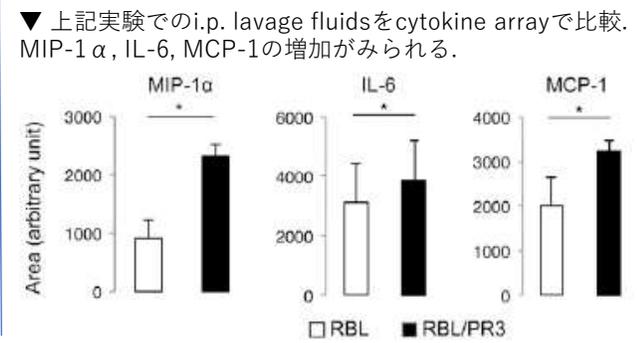
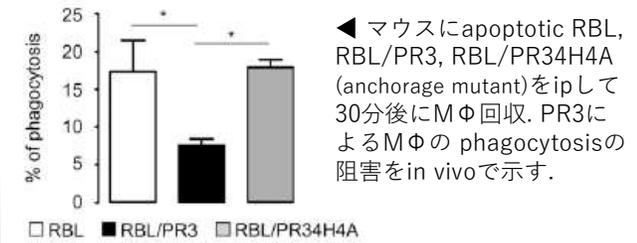
MPO-ANCA ▶  
Perinuclear pattern (p-ANCA)

# Proteinase 3, the Autoantigen in Granulomatosis with Polyangiitis, Associates with Calreticulin on Apoptotic Neutrophils, Impairs Macrophage Phagocytosis, and Promotes Inflammation [J Immunol. 2012;189(5):2574-83.]

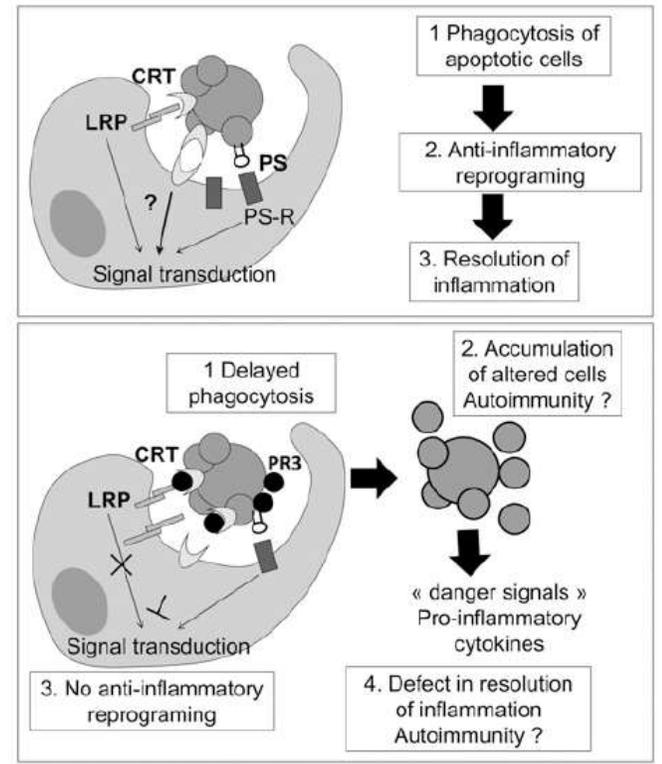
PR3がMΦのEfferocytosis (Calreticulinを介する)を阻害し向炎症に働く



▲ RBL cellもしくはRBL/PR3 cellを貪食したMΦの産生サイトカインの比較 (cytokine array). PR3陽性細胞を貪食したMΦのTNFα, MIP-1βの産生が有意に亢進している。



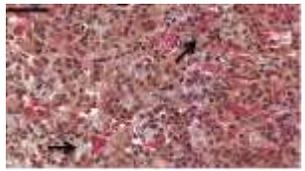
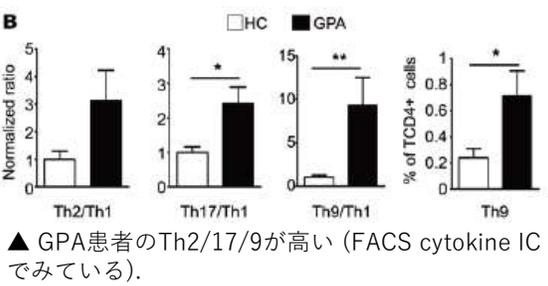
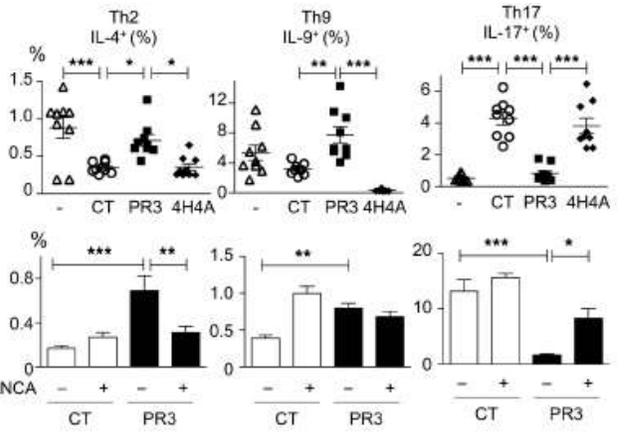
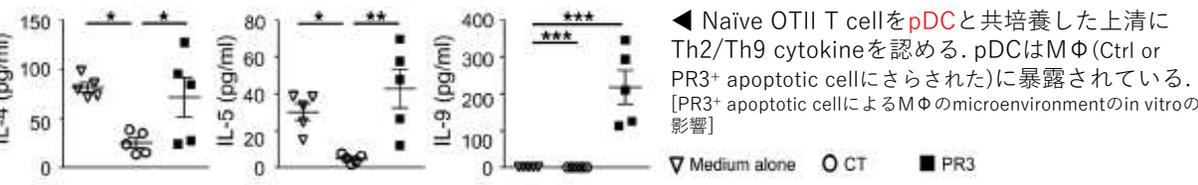
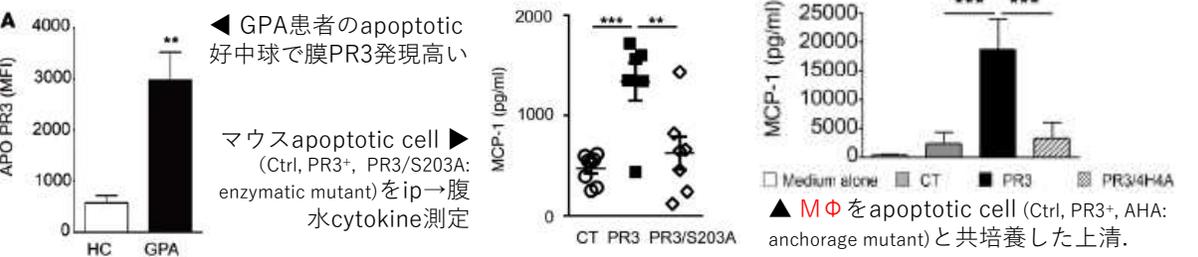
- Calreticulin (CRT)はapoptosis細胞表面に現れる”eat-me signal”で、MΦ上のLRP (lipoprotein receptor-related protein)と協調してEfferocytosis (MΦによるApoptosis細胞早期貪食)を促し、内容物放出を回避し炎症を終息させる。
- Apoptosis好中球においてPR3がCRTと共発現し、PR3はCRTのglobular domainと相互作用していた。
- GPA患者の好中球はPR3を高発現しており、MΦによる貪食率が低い。またMΦのCRTレセプター(LRP)阻害の影響を受けない。
- これはLRP-CRTの相互作用がPR3-CRTによって阻まれることを示す。
- ApoptoticなPR3発現細胞はin vitro/ in vivoでMΦの炎症性サイトカイン産生を増やす。
- Apoptotic好中球の膜PR3は、MΦを”reprogramming”することで炎症と自己免疫反応を増幅させる可能性がある。



# Proteinase 3 on apoptotic cells disrupts immune silencing in autoimmune vasculitis

[J Clin Invest. 2015; 125: 4107-21.]

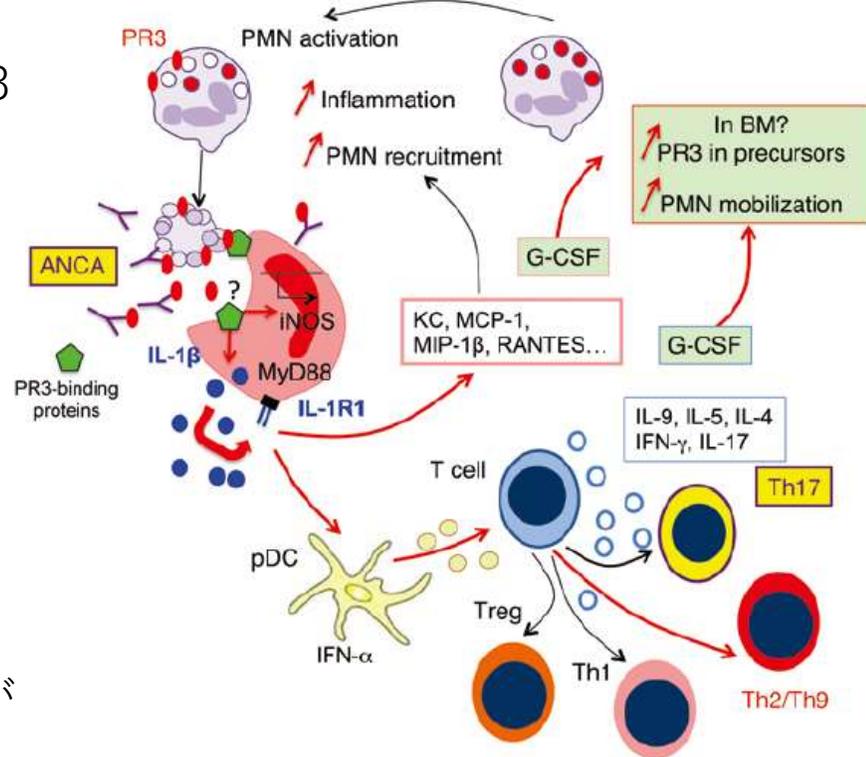
- Apoptotic好中球表面PR3 → MΦの炎症性cytokine/chemokine産生 ↑
- Apoptotic好中球表面PR3 → pDCによるTh9/2/17誘導を促進



▲ GPAの肉芽腫肺組織に CD123(赤: pDC)と IFN-α(茶)陽性細胞が局在する.

▲ Apoptotic cell (Ctrl, PR3+, PR3/4H4A)をivしたマウスからpDCを取り出してOTII/Rag1-/- Naïve CD4+TとOVAを共培養. Th2, Th9の誘導がみられる(上段). 同時にanti-PR3 ANCAをivするとTh17の誘導が亢進する(下段). [PR3+ apoptotic cellによるmicroenvironmentのin vivoの影響]

- PR3はapoptotic好中球で表面発現が亢進し, MΦによる早期貪食 (Efferocytosis) を阻み炎症の終息を阻害する (既報).
- 膜上PR3はMΦからのG-CSFを含む炎症性サイトカイン・ケモカイン分泌を惹起し積極的な向炎症作用をもつ. これにはIL-1R1/MyD88 pathwayが必要で, NO合成依存性である.
- PR3によるmicroenvironmentは, MΦ/pDC/好中球など炎症細胞の遊走を促し, GPA患者の肺の肉芽腫病変で認める.
- Apoptotic cellを移入するマウスモデルでは, PR3はpDCによるTh9/Th2産生を誘導する.
- PR3-ANCAとPR3発現 apoptotic cellを移入すると, Th17反応を誘発する.
- GPA患者の末梢血CD4+ TはTh9/Th2/Th17が多い.



# Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3

[Arthritis Rheumatol. 2016;68(7):1700–10.]

	No.†	Capture ELISA			Direct ELISA		
		HR (95% CI)‡	P	c-index	HR (95% CI)‡	P	c-index
All subjects	93						
Any relapse	55	1.15 (0.62–2.13)	0.648	0.50	2.24 (1.24–4.08)	0.008	0.59
Severe relapse	42	1.71 (0.80–3.71)	0.169	0.55	4.57 (2.16–10.37)	<0.001	0.67
According to disease phenotype at enrollment							
Granulomatous only	15						
Any relapse	13	0.36 (0.09–1.38)	0.136	0.38	0.65 (0.17–2.54)	0.532	0.49
Severe relapse	11	0.48 (0.11–2.16)	0.340	0.41	1.01 (0.23–4.48)	0.989	0.53
Any granulomatous disease	76						
Any relapse	47	1.18 (0.61–2.30)	0.625	0.50	2.28 (1.18–4.42)	0.014	0.59
Severe relapse	38	1.38 (0.62–3.09)	0.428	0.53	4.35 (1.82–10.44)	0.001	0.65
Any capillaritis manifestation	77						
Any relapse	42	1.42 (0.70–2.86)	0.331	0.52	2.63 (1.35–5.19)	0.004	0.60
Severe relapse	31	2.42 (0.98–6.14)	0.056	0.59	7.78 (3.10–22.61)	<0.001	0.71
Renal involvement	60						
Any relapse	28	1.02 (0.44–2.33)	0.954	0.48	2.16 (1.00–4.64)	0.049	0.59
Severe relapse	21	2.33 (0.82–6.93)	0.116	0.58	7.94 (2.72–29.18)	<0.001	0.71
Alveolar hemorrhage	24						
Any relapse	14	1.69 (0.48–6.24)	0.414	0.54	9.45 (2.58–34.63)	<0.001	0.76
Severe relapse	11	3.18 (0.78–14.94)	0.118	0.61	24.19 (3.05–447.20)	<0.001	0.81
According to treatment group							
Cyclophosphamide	43						
Any relapse	24	0.63 (0.22–1.70)	0.370	0.42	1.51 (0.59–4.17)	0.400	0.55
Severe relapse	19	0.40 (0.09–1.47)	0.197	0.42	2.84 (0.87–11.40)	0.103	0.62
Rituximab	50						
Any relapse	31	1.90 (0.85–4.32)	0.117	0.57	3.09 (1.37–7.06)	0.006	0.60
Severe relapse	23	4.54 (1.61–15.05)	0.007	0.68	5.80 (2.06–19.77)	0.002	0.68
According to disease status at enrollment							
Relapsing disease	52						
Any relapse	35	0.53 (0.23–1.20)	0.126	0.42	2.35 (1.13–4.96)	0.022	0.59
Severe relapse	27	0.76 (0.27–2.08)	0.603	0.48	4.31 (1.67–12.51)	0.004	0.67
New diagnosis	41						
Any relapse	20	3.00 (1.12–8.67)	0.032	0.60	1.99 (0.72–5.80)	0.187	0.57
Severe relapse	15	5.04 (1.49–20.33)	0.013	0.67	4.99 (1.41–23.37)	0.020	0.66

- RAVE study (RTX vs poCY 寛解導入比較) のデータを使用(n=93, PR3-ANCA陽性). **完全寛解後, PR3-ANCAを連続的に測定** (directとcapture ELISA). Cox比例ハザードモデルで解析.
- 55人(59.1%)再燃.
- Direct ELISA: 58人(62.4%)で上昇, うち25人が1年以内に再燃.
- Capture ELISA: 59人(63.4%)で上昇. うち21人が1年以内に再燃.
- Direct ELISAの上昇はsevere relapseと関連 (HR 4.57; P < 0.001), 特に**腎病変患者** (HR 7.94; P < 0.001) と**肺胞出血患者** (HR 24.19; P < 0.001)で関連.
- **RTX治療群**では両ELISAともsevere relapseリスクを同定 (HR 5.80; P=0.002 [direct], HR 4.54; P=0.007 [capture]). CY/AZA群では同定できない (P=0.103 and P=0.197).
- 結論: CR後のPR3-ANCA上昇は再燃と関連 (特に腎病変・肺胞出血患者, RTX治療群のsevere relapse). この群の患者で連続PR3-ANCA測定は有用.

# ANCA-associated vasculitis — clinical utility of using ANCA specificity to classify patients

[Nat Rev Rheumatol. 2016;12(10):570-9.]

## PR3-AAVとMPO-AAVの比較

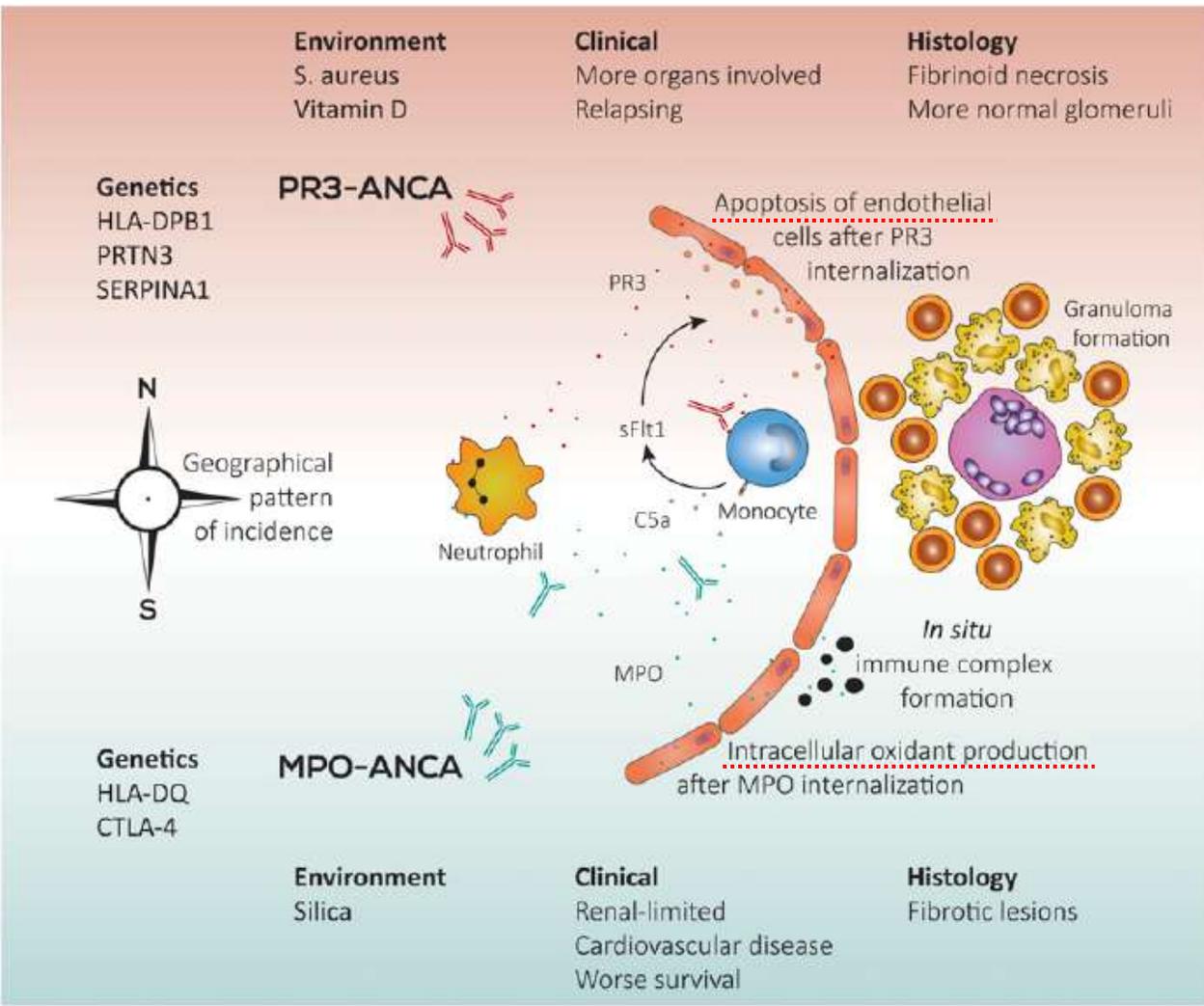
- PR3-AAV: 西欧/米/豪に多い.
- MPO-AAV: 東欧/アジアに多い.
- AAVの80%がMPO+[日本], 67%がPR3+[UK].
- PR3-AAVはMPO-AAVより腎外病変が多い.
- PR3-AAVはRTXがCYより寛解導入率が高い. MPO-AAVではRTX=CY. [ARD 2016;75:1166-69.]
- PR3-AAVは再燃リスクが高い.
- MPO-AAVは初期治療failure率が高い/長期的なESRDリスクが高い.

Table 1 | Differences between PR3-ANCA vasculitis and MPO-ANCA vasculitis

Feature	PR3-ANCA vasculitis	MPO-ANCA vasculitis
Epidemiology <sup>9,91,145,156</sup>	• Frequent in Northern European and American countries and Australia	• Frequent in Southern Europe and Asia
Usual age at diagnosis <sup>153</sup>	• 45–55 years	• 60–65 years
Genetic associations <sup>67,88</sup>	• HLA-DP • SERPINA1 (encoding $\alpha$ 1-antitrypsin) • PRTN3 (encoding PR3)	• HLA-DQ
Pathology <sup>153–155</sup>	• Granuloma and vasculitis	• Vasculitis and fibrosis
Organ involvement <sup>23,92–97</sup>	• Frequent upper airway involvement and lung nodules • High number of organs involved	• Frequent renal involvement and pulmonary fibrosis
Prognosis <sup>14,87,109,115–117,137–139</sup>	• Increased risk of relapse	• Increased rate of initial treatment failure • Increased long-term risk of end-stage renal disease <sup>145,146,149,150</sup>
Response to therapy <sup>97,135</sup>	• Rituximab superior to cyclophosphamide for remission induction • PR3-ANCA titre might guide therapy after rituximab	• Similar response to rituximab and cyclophosphamide

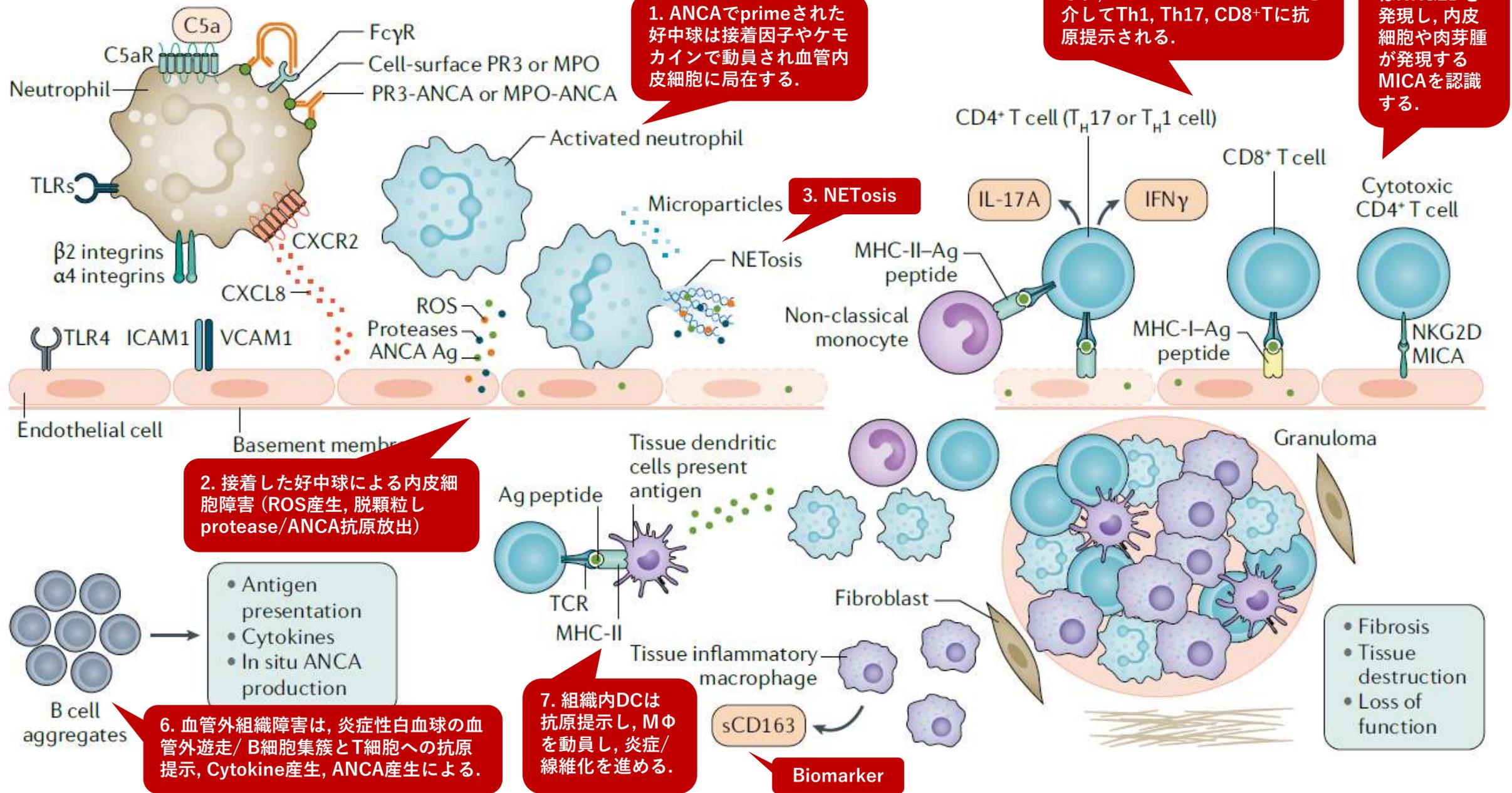
**Proteinase 3-ANCA Vasculitis versus Myeloperoxidase-ANCA Vasculitis** [J Am Soc Nephrol 2015; 26: 2314-27.]

**PR3-AAVとMPO-AAVの比較review**



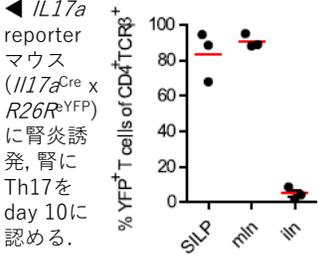
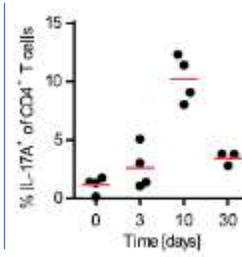
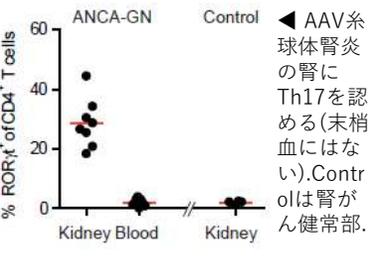
- 好中球がTNF- $\alpha$ 等でprimingされ表面に抗原発現 → PR3-ANCA・MPO-ANCAが結合 → Fab/Fcyで好中球活性化 → MPO or PR3が血中に放出。
- PR3: 血管内皮細胞のapoptosisを誘導。
- MPO: 上皮細胞内oxidant産生を誘発。
- PR3-AAVでsFlt1 (sVEGFR-1: 血管新生因子) 高い。sFlt1の産生源はMonocyteで、C5aが主なdriverであり、PR3-ANCAの方が補体活性化能が高い可能性がある。
- 病理: AAVの共通像はNecrotizing vasculitisで、PR3/MPO-ANCAで同じだが、MPO-ANCAの方が腎・肺ともfibrosis所見が強いという報告はある。GPAは炎症性肉芽腫形成を認める。腎生検で傍糸球体肉芽腫をPR3-AAVの25.0%, MPO-AAVの19.1%で認めるが、抗体の違いで病理像の鑑別はできない。
- 臨床像: MPO-AAVは腎限局が多く予後は良くない。PR3-AAVは障害臓器が多く再燃しやすい。

# ANCA-associated vasculitis [Nat Rev Dis Primers. 2020; 6: 71.]

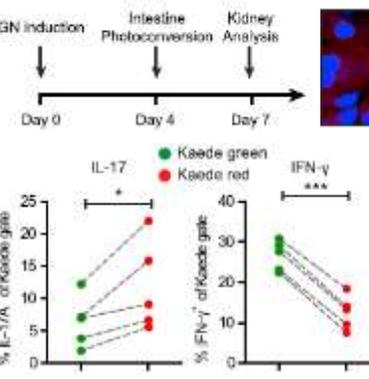
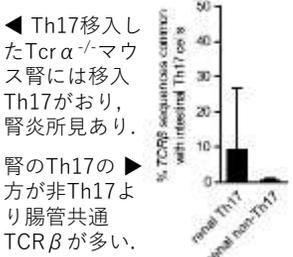
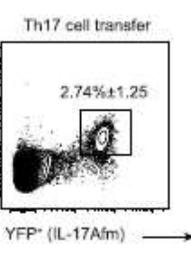


# Autoimmune Renal Disease Is Exacerbated by S1P-Receptor-1-Dependent Intestinal Th17 Cell Migration to the Kidney [Immunity. 2016;45(5):1078-92.]

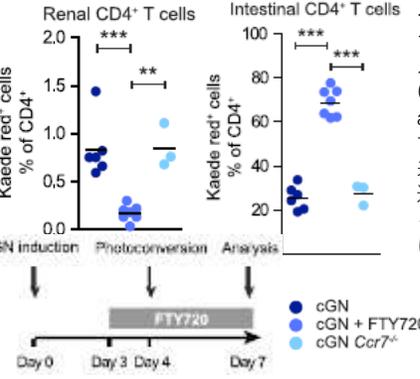
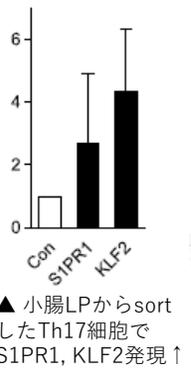
- AAVでmicrobiota-induced病原性Th17が腸管から腎に移行し腸管外病変をきたす
- Th17は腸管からS1PR1依存性に腎に遊走し(CCL20/CCR6)介し糸球体腎炎に至る



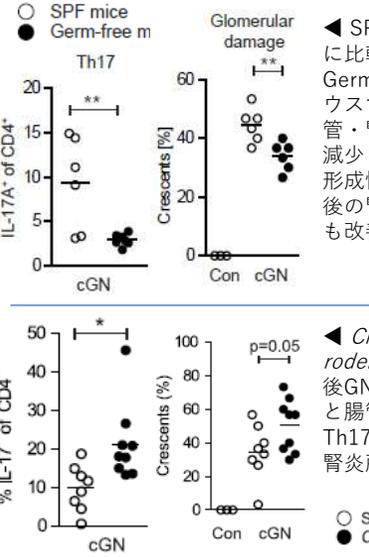
腎炎誘発 *IL17a* マウス腎からTh17 (YFP+)とYFP-をsortし1:1で混合してip. 12w後, 小腸LPと腸間膜LNにYFP+あり鼠経LNにない.



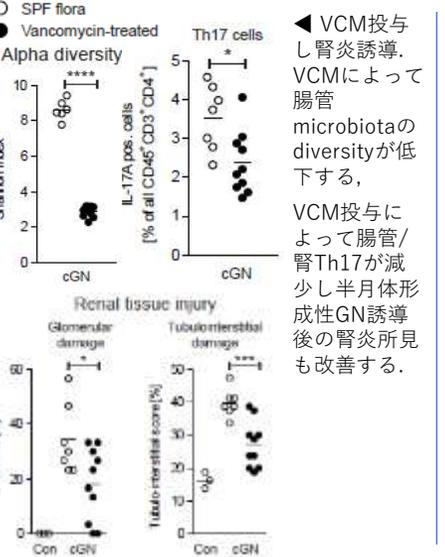
▲ Kaede-tgマウスのモデル. GN誘導d4に腸管にUVをあて d7に腸管由来細胞 (Kaede red) を腎に認める. ▲ 上記モデルで腎のKaede red/green細胞のIL-17A, IFN-γ産生を細胞内染色で比較. 腸管由来細胞にTh17が多い.



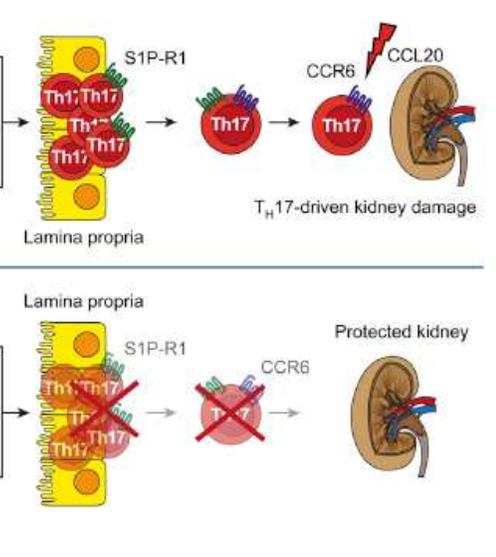
▲ Kaede-tgマウスのモデルにFTY720 (S1PR1セブター1 agonist)投与すると腸管由来細胞が腎に遊走しなくなる. *Ccr7*<sup>-/-</sup>では遊走は阻害されない. ▲ CCL20抗体によって腎に遊走した腸管由来Th17細胞が減少する.



▲ SPFマウスに比較して Germ-freeマウスでは腸管・腎Th17が減少し, 半月体形成性GN誘導後の腎炎所見も改善する.



▲ VCM投与し腎炎誘導. VCMによって腸管microbiotaのdiversityが低下する, VCM投与によって腸管/腎Th17が減少し半月体形成性GN誘導後の腎炎所見も改善する.



- 腸管microbiota-induced Th17がS1PR1依存性にCCL20/CCR6を介して腎に浸潤すること示す.
- Th17がAAVの腎炎病変に多い.
- マウス腎炎誘導 (抗GBM抗体をip) 4日後腸管をUVで色素変換したKaedeマウス→ Th17細胞が腸管からS1PR1依存性に腎に遊走.
- 遊走はCCL20/CCR6を介する.
- Germ-freeマウスでは腸管Th17が著減し腎所見が改善する.
- *Citrobacter rodentium*で腸管/腎Th17が増加し誘導腎炎悪化.
- Vancomycin投与で腸管microbiotaのdiversityが低下し, 腸管/腎Th17が減少し誘導腎炎改善する.
- 腸管microbiota-induced Th17が治療標的となりうる.