

特集：腎臓学この一年の進歩

血管炎

Vasculitis

武曾 惠理*¹ 有村 義宏*²

Eri MUSO and Yoshihiro ARIMURA

はじめに

血管炎は全身のさまざまなサイズの血管壁の炎症を総称しているが、その病態も多彩である。

まず 1994 年、Jennette らは大動脈から毛細血管まですべてのサイズの血管炎を病理学的に分類し、その名称を定めた¹⁾。この分類を 2012 年に改訂した Chapel Hill 分類²⁾では、大動脈から糸球体毛細係蹄、さらにそれに続く静脈系すべてに発症する血管炎をまとめ、それぞれの部位に発症する血管炎をその臨床的・組織学的・血清学的特異性によって疾患分類がなされた。なかでも腎臓学分野では、小型血管炎である抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 関連血管炎が大きな課題であり、病態、病理、治療学的検討が日進月歩でなされており、2015 年も、特に B 細胞機能解析にかかわる病態、治療へのアプローチがさらに発展した。一方腎臓病日常診療では、比較的稀とされている大型血管炎や特殊な血管炎も腎臓を巻き込むことがしばしばあり、これらについての知見も新たにされている。これらすべての血管炎を議論する国際学会である「Vasculitis and ANCA Workshop」は、ANCA と血管炎の関連の発見者である van der Woude や ANCA 測定法の考案者である Rasmussen ら³⁾の努力で、1988 年に第 1 回がコペンハーゲンで開催され(当初は「ANCA Workshop」の名称)、その後、ほぼ 2 年ごとに欧米で開催されてきた。本学会には、1990 年代からはわが国からも腎臓学、リウマチ膠原病学分野から個々に参加してきたが、近年は厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班の国際協力分科会からも公的

に参加するようになり、最近では班をあげて国際共同研究にも参画してきている。そのようななか、2012 年にはその分科会として「The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012」(アジア太平洋血管炎 ANCA 国際会議 2012 : AP-VAS)が、鈴木和男会長の下、東京(品川)で開催され、この分野の国内外のエキスパートのレクチャーに加え多くの演題が参加者 400 名超から集まり、アジアで初めての「血管炎」の国際会議が持たれた⁴⁾。2015 年は、第 17 回本学会がロンドンで開催され、この会期中にその分科会の成功を受けて、2 年後に開催される第 18 回本学会が 2017 年 3 月 28 ~ 30 日に東京で開催(大会会長 有村義宏 : 厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班 研究代表者)されることが正式に決定した。これにより、わが国全体での従来からの血管炎への取り組みを国際的に議論できる機会として期待される場所である。本稿では、2015 年のわが国からの発信に加えて、4 月のロンドンでの学会で展開された新たな取り組みや、その後の米国サンディエゴの ASN 2015、サンフランシスコでの米国リウマチ学会(American College of Rheumatology : ACR)の Annual Meeting での新たな血管炎に関する知見を報告する。

大型血管炎の臨床研究の進展

大型血管炎は、主要病変部分が筋肉や脂肪、各臓器内にはない大きな血管に発症する血管炎であり、高安血管炎 (Takayasu arteritis : TAK) と巨細胞性動脈炎 (giant cell arteritis : GCA) が代表的な疾患として、希少疾患ながら病態や原因が検討されている。近年、トルコを含む欧米やわが国でその遺伝的解析が進み、新たな知見が発表されている。

1. TAK

主にアジアやラテン系の国々で発症頻度が高い大型血管

*¹ 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 腎泌尿器センター 腎臓内科

*² 杏林大学腎臓リウマチ膠原病内科

炎で、50歳以下で発症する傾向があるが、その遺伝形質では、*HLA-B*52:01*の変異が病変特異性を示しており⁵⁾、これはゲノムワイド(GWAS)研究でトルコや欧州でも確認されている⁶⁾。*HLA-B*のコードする2種類のアミノ酸(His171, Phe 67)変異がわが国の2,000人の正常者を対象とする173例の患者解析から明らかとなっている。さらに非HLA部位では、Th1を誘導するサイトカインであるIL12やIL23の一部をなすP40蛋白を規定する遺伝子である*IL12B*異常などのさまざまな免疫活性関連遺伝子異常と疾患との関連が明らかとなっている⁷⁾。

2. GCA

TAKと異なり、50歳以上で発症しやすく、欧米で頻度の高い大血管炎で、こちらもTAKとともに遺伝子解析が進んできている。HLA解析では、Classical HLAアレルの*HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*が疾患関連遺伝子として確定されており⁸⁾、さらに、数々の免疫蛋白やリンパ球、樹状細胞の過剰活性をコードする遺伝子群(*PTPN22*, *LRR32*, *REL*対応変異蛋白はそれぞれrs2476601, rs10160518, rs115674477)が同定された⁹⁾。

これらの希少疾患の遺伝子解析を可能にするのは、国を越えた症例の集積と解析であり、“European Vasculitis Genomics Consortium”や“Vasculitis Clinical Research Consortium”などの総合的な対応によるものである。一方、わが国では厚生労働省科学研究班会議である「難治性血管炎に対する調査研究班」の大型血管炎班および遺伝子解析班が取りまとめて、班員全員が全国の症例を集めることで、日本人の特異性の解析が進められている。

ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis : AAV) の話題

1. NETs の AAV への関与

感染刺激を受けた好中球は、病原微生物を処理して自らは死に至る。その際、細胞外にミエロペルオキシダーゼ(MPO)などの抗菌蛋白とデオキシリボ核酸(DNA)が一体となって放出され細菌を取り込み処理するが、これを好中球細胞外トラップ(neutrophil extracellular traps : NETs)¹⁰⁾と称し、これによる好中球の細胞死をNETosisという。近年、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematoses : SLE)においては、このNETosisにおけるDNAの処理にあたるDNaseIの作用不全が抗DNA抗体の発現を促し、これがさらにDNaseIの作用を阻害するという新たな発現機序が発表された¹¹⁾。一方、MPO-ANCA関連血管炎(MPO-

AAV)においても患者の壊死性病変部位でNETsの存在が証明され¹²⁾、本症もNETsに存在するMPOの処理にあたるNETosisの不全による説が受け入れられている。これに関連してNakazawaらは、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis : MPA)患者のMPO-ANCA自身がNETsを引き起こしやすいことを証明¹³⁾し、NETs-ANCAの悪循環を指摘している。さらにYoshidaらは、この誘導活性はBirmingham vasculitis activity score (BVAS)による疾患活動性とは相関するが、MPO-ANCAの量との相関はなく、その親和性の強度と相関することを証明しロンドンでも発表した¹⁴⁾。

2. PR3-ANCA, MPO-ANCA 陰性の AAV 様症例をどう考えるか

明らかにAAVの病態を呈しているが、血中にproteinase 3 (PR3)-ANCA, MPO-ANCAを認めない症例がしばしば認められる。わが国で2009年に発表された1,772例の急速進行性糸球体腎炎の原因疾患としてのAAVにおいても、臨床病理的に診断した腎限局型血管炎(renal limited vasculitis : RLV), MPAと、全身性肉芽腫性血管炎[ウエゲナー肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis : GPA)]の病態を示すそれぞれ745例, 344例, 46例においてPR3-ANCA, MPO-ANCAが共に陰性であった症例はそれぞれ71例(9.5%), 21例(6.1%), 6例(13%)で、平均10%のAAV様血管炎がANCA陰性と考えられる¹⁵⁾。これらの背景要因として、①ANCA検出系の感度の不十分さ、②セルロプラスミン分子によるMPO検出系への障害¹⁶⁾、③マウスモデルで見られるポドサイト特異的な非免疫学的機序による半月体形成、④抗lysosome-associated membrane protein 2 (LAMP2)抗体によるAAV様病変の発現¹⁷⁾などがあげられる。LAMP2は、好中球ではMPOやPR3などの顆粒を細胞内で収納する膜蛋白であり、細胞内のオートファジーや細菌などの異物処理に深くかかわるが、さらに細胞表面にもE-selectinのリガンドとして存在し、抗原提示にかかわる。これに対する自己抗体がANCAの正体であるという説は、1995年にKainらがすでに発表していた¹⁸⁾が、その後、彼らはこの抗体を用いてラットにAAV同様の腎炎を発症させ、ヒト好中球の活性化を誘導した。さらにLAMP2の一部が細菌のadhesinであるFimH分子の一部に相同性があり、抗FimH抗体がラットに同様の血管病変をきたすことを証明した¹⁹⁾。このことは、ANCAが認識する抗原の細菌とヒトとの類似性(mimicry)がAAVの病態を誘導することを示唆する重要な知見となった。一方、本抗体がKainらのコホートでは90%近くの頻度で陽性であるのに対し、米国のほかのコホート

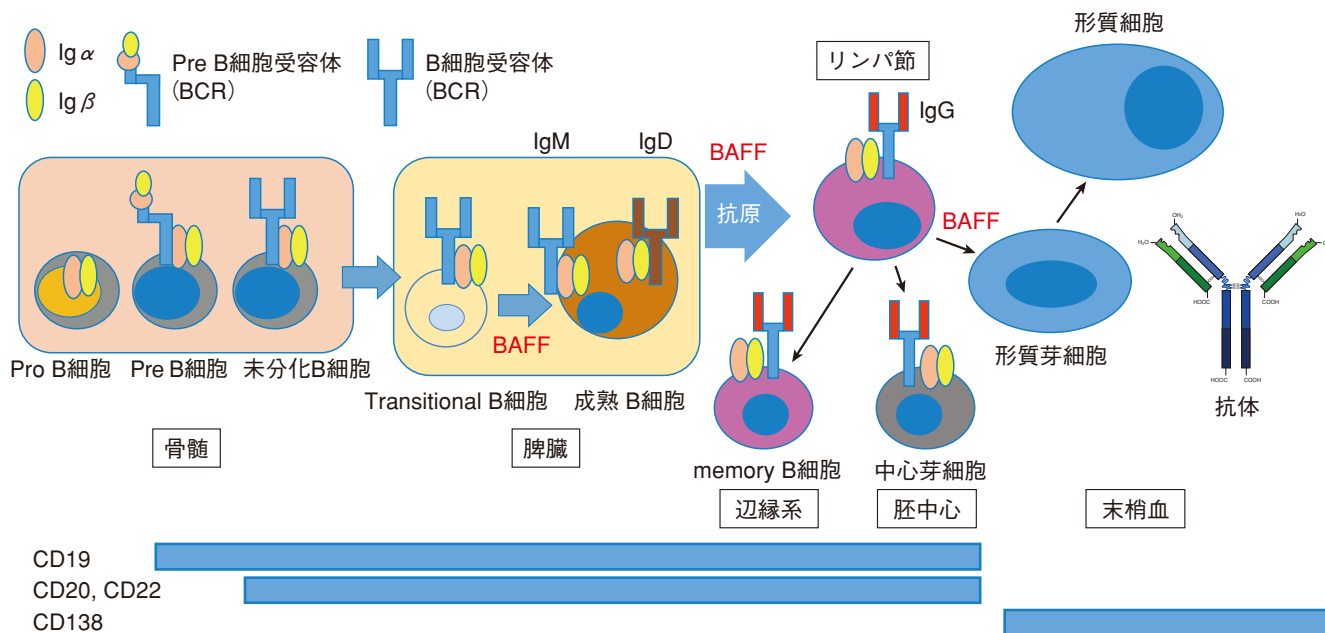


図1 B細胞の分化と表面マーカーの一部およびBAFFの作用部位

(Andrew C Chan 米国リウマチ学会 2015 講演より引用, 改変)

では 20% 程度の陽性率しかなく、しかもこれらから得られた抗 LAMP2 抗体には病変惹起性がみられず²⁰⁾、普遍的な病原性の可能性に問題があった。この理由として、LAMP2 がライソゾーム内を pH5 前後に保つべく、非常に糖鎖修飾を受けている蛋白であることから、アッセイ系の違いにより抗原性が異なることが推測されていた。今回 Kain らのグループは、PR3-ANCA, MPO-ANCA 陰性患者血清からヒト糸球体の特に内皮細胞から抽出した LAMP2 (MW: 110) に対する自己抗体を検出したが、この抗体は、ANCA 陽性患者血清が認識する糖鎖の多い好中球由来の LAMP2 (MW: 190) は認識しなかったことより、ANCA 陰性患者における AAV 様病変の責任抗原は糸球体 LAMP2 であるとし²¹⁾、一つの可能性を示した。

3. AAV における B 細胞免疫の解析の新たな知見

B 細胞は、骨髄から末梢リンパ組織へと移行し成熟濾胞 B 細胞へと分化したのちに、B 細胞受容体 (BCR) 複合体が IgM, IgD の状態で待機して外来抗原を捕捉、抗原提示を行ってヘルパー T 細胞から活性化を受け、抗体を産生する形質細胞へと分化する。しかし、近年これらの conventional B 細胞としての働き以外に、一部の B 細胞サブセットは、自然免疫様細胞として T 細胞受容体 (TLR) の結合を介した活性化を行う細胞や、IL10 や TGF- β 1 といったサイトカインを分泌して抑制的に働く B 細胞 (regulatory B cell: Breg) の機能を持っていることが、多くの免疫疾患で明らかと

なってきた²²⁾。これらの解析には各種免疫疾患でリツキシマブによる抗 CD20 抗体治療の解析が大きく寄与しているが、AAV においても B 細胞の役割の解析が進んでおり、リツキシマブ治療による B 細胞の消失および再生と疾患活動性がかかわっている。さらに B 細胞の分化や増殖にかかわる多彩な要因についての解析や、関連分子標的治療が血管炎の分野でも展開されつつある。B 細胞の分化と表面マーカーの一部を図 1 に示す。

1) リツキシマブを用いた治療

寛解導入療法: B 細胞表面マーカーである CD20 に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブは、難治性の AAV に対して、RAVE 試験, RITUXIVAS 試験で共にシクロホスファミド (CY) 療法と同等の効果が得られ、副作用についても同等という結果であった。わが国でもこれを受けて、2013 年 6 月より初期治療不応例への保険適用が認められた。一方、わが国で行われた 7 症例でのオープン試験の報告 (RiCRAV) では有用性が示されたが、同時に癌の発症など慎重な観察も必要とされる結果であった²³⁾。現在、国際試験として、リツキシマブまたは IVCY で寛解導入されたのち再発した症例へのリツキシマブ再投与とアザチオプリン (AZA) とのオープン前向き比較試験 (RITAZAREM) がわが国も交えて施行されている。

寛解維持療法: フランスのグループはリツキシマブを寛解維持療法に定期的に使用して、AZA よりも副作用が少ない

表 European Vasculitis Study Group (EUVAS) と the Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC) 合同会議 (2015 年 11 月 7 日サンフランシスコ) における、各地での研究者主導臨床試験

試験名称	実施母体/形態	対象疾患	治療時期	試験治療	備考
PEXIVAS	EUVAS-VCRC	AAV	寛解導入	血漿交換 ステロイド	実施中
RITAZAREM	EUVAS-VCRC	再発 AAV	寛解維持	Rituximab	実施中
ABROGATE	EUVAS-VCRC	GPA	寛解維持	Abatacept (CTLA4-Ig)	実施中
AGATA	VCRC	大型血管炎	寛解導入		実施中
TAPIR	VCRC	GPA	寛解維持	ステロイド	寛解維持における GC フォロ アップの有無 RCT
ARAMIS SMART	VCRC	皮膚血管炎	寛解導入・維持	Azathioprine, Dapsone, Colchicine	計画中
MAINRITSAN2 MAINRITSAN3	FVSG	AVV	寛解維持	Rituximab	MAINRITSAN 後続試験
STAVAS	FVSG	AAV	寛解維持	Rosvastatin	心血管イベント抑制
ESBAM	FVSG	非感染性クリオグロブ リン血症	寛解導入	Rituximab	実施中
REOVAS	FVSG	EGPA	寛解導入	Rituximab	実施中
HORTCOCI	FVSG	GCA	寛解導入	Tocilizumab	計画中
TRION	日本 AMED	特発性大腿骨頭壊死症	早期低侵襲治療	Basic fibroblast growth factor	岐阜・京都・東京・大阪大学 医師主導治験 2016～開始予定

FVSG：フランス血管炎研究グループ (京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター早期臨床試験部 猪原登志子 作成)

く、再発率も有意に少ない結果を得た (MAINRITSAN)²⁴⁾。

2) 寛解維持, 再発の指標として Breg の動向

寛解に入ったのち、リツキシマブをどの段階で再投入するかについては議論のあるところである。Bunch らは AAV の活動期に患者末梢血中に IL10⁺CD19⁺ の Breg が消失, regulatory T cell (Treg) による Th1 細胞の活性抑制が減弱していることを報告した²⁵⁾。一方, Bunch らは活動性の AAV で減少していた Breg が寛解時には発現し, 同時にこれらの細胞が IL10 産生 CD5⁺ 細胞であることを確認した²⁶⁾。彼らは末梢血中の IL10 の減少が ANCA などの自己抗体産生を抑制できないことが AAV の病因であるとしており, これらの細胞が再燃直前に消失し始めることから, 再燃のバイオマーカーとしての可能性を示した²⁷⁾。

3) B 細胞関連分子標的治療の動向

B 細胞の生存・分化・抗体活性にかかわる分子として, BAFF (B cell activating factor belonging to tumor necrosis factor family) が注目されている。BAFF はマクロファージや樹状細胞の細胞膜上に発現し, 可溶性として分泌され, B 細胞上の BAFFR (receptor), BCMA (B-cell maturation antigen), TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor) と結合して, 未熟 B 細胞の生存

と分化, 成熟 B 細胞の増殖, 自己反応性 B 細胞の生存を制御する (図 1 参照)。BAFF の発現が過剰になると SLE や RA などの自己免疫疾患が発生することが知られているが, AAV のみならず多くの血管炎でも血中の BAFF の上昇が確認されてきた。近年は, BAFF をターゲットとした治療がリツキシマブ治療と並行, または追加して行われる試みがなされており, 寛解導入を目的とした第 II 相試験 (A study of Efficacy, Safety and Tolerability of Bilsibimod in Addition to Methotrexate During Induction of Remission in Subjects with ANCA-associated Small Vessel Vasculitis: BIANCASC) や, 寛解維持に対するベリプマブを用いた第 III 相試験も進行中である。そのほかにも, B 細胞のマーカーである抗 CD22 抗体や BAFF の受容体である TACI, BCMA などを標的とした, ささまざまな B 細胞関連の標的薬が治療の候補としてあげられており, 第 II 相, III 相試験に入っている²⁸⁾。

上記のさまざまな治療の試みは医師主導および企業治験として国際的に施行されており, これらについての議論が国際血管炎会議や ACR の前日に行われている (表)。

国際血管炎・ANCA 学会 第 1～17 回開催(年, 場所)	
第 1 回	1988 Copenhagen
第 2 回	1989 Noordwijkerhout
第 3 回	1990 Washinton, D.C.
第 4 回	1992 Lübeck
第 5 回	1993 Cambridge
第 6 回	1995 Paris
第 7 回	1996 Rochester
第 8 回	1998 Birmingham
第 9 回	2000 Groningen
第 10 回	2002 Cleveland
第 11 回	2003 Prague
第 12 回	2005 Heidelberg
第 13 回	2007 Cancun
第 14 回	2009 Lund-Copenhagen
第 15 回	2011 Chapel Hill
第 16 回	2013 Paris
第 17 回	2015 London




図 2 第 1～17 回までの国際血管炎・ANCA 学会の開催地(左)と第 18 回東京大会の概要(右)

血管炎患者の QOL への視点

血管炎は多くの臓器を巻き込む複雑な症状を呈し、治療も難渋することが多く、必ずしも予後の良い疾患とはいえなかったが、1970 年代から始まった強力かつ多彩な免疫抑制療法や新たな分子標的薬などの進歩もあり、寛解導入のみならず、長期維持が可能となってきている。この間の再燃に対する指標やその際の治療への探求は、今後も全世界規模で進歩を目指すべきであるが、一方、寛解導入後維持期に入った症例の身体的・精神的 QOL の検討と改善に対して、さまざまな専門家や患者会なども交えて長期的視野をもって検討がなされるべき時が来ている。その際には AAV の疾患の活動性指標である BVAS や VDI のみでは評価が不十分であり、health-related (HR) QOL が有用な指標となる。これらは、肉体的 (physical)、精神的 (mental)、社会的 (social)、経済的 (financial) な面から評価されるべきで²⁹⁾、わが国でも厚生労働省難治性血管炎調査研究会会議で議論がなされているところである。

The 18th International Vasculitis & ANCA Workshop 2017 (第 18 回国際血管炎・ANCA 学会 2017) に向けて

2017 年 3 月 25 日 (土曜) から 28 日 (火曜) まで上記国際学会が東京大学・伊藤国際学術研究センターで開催される (図 2)。本学会は、欧州血管炎グループ (European Vasculitis Study Group : EUVAS)、北米を中心とした血管炎臨床研究国際協会 (The Vasculitis Clinical Research Consortium : VCRC) などの協力を得て開催されてきた。東京大会では、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班・難治性腎疾患に関する調査研究班・び慢性肺疾患に関する調査研究班、および日本腎臓学会、日本リウマチ学会、日本透析学会、日本病理学会など血管炎診療・研究に関連する多くの研究班、学会、研究会の協力を得て行われる。腎臓は、AAV、IgA 血管炎、抗 GBM 病、クリオグロブリン血症、結節性多発性動脈炎などの一次性血管炎、および SLE などの二次性血管炎の主要な標的臓器である。本学会では、このような腎臓を場とした血管炎をはじめ、呼吸器、眼、神経、皮膚、消化管などさまざまな臓器の血管炎に関して討議が行われる。

国際血管炎・ANCA 学会は、世界 30 カ国以上から基礎・臨床のさまざまな分野の専門家が一同に集まり討議することで、血管炎の疾患概念、分類、病名改定、ANCA 測定、

診断, 治療, 病態研究などの進歩に多大な貢献を果たしてきた。また本学会は, 腎臓専門医など各分野の専門医, 基礎研究者だけでなく, 若手研究者, レジデント, 研修医, 医学生にとっても有益な会になるように工夫されてきた。東京大会でもわが国をはじめ多くの国々からさまざまな分野の医師, 研究者, 学生が参加し, 活発な討議が行われることが期待される。東京大会では, 現在施行中の生物製剤に関する多施設共同研究の結果, 新規治療法, 遺伝因子を加味した血管炎の新分類, 壊死性半月体形成性糸球体腎炎の新分類, 最新の病態研究の成果などが討議される予定である。ぜひ, 本学会にわが国からも多くの医師, 研究者, 学生が参画し, わが国の研究成果を世界に発信するとともに, 海外の最新の情報を得て, 実地臨床や研究の向上に役立っていただきたい。

利益相反自己申告: 中外製薬(講演料)

文 献

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187–192.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 1–11.
- van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, van der Giessen M, van der Hem GK, The TH. Autoantibodies against neutrophils and monocytes : tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985 ; 1 : 425–429.
- The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 599–717.
- Terao C, Yoshifuji H, Ohmura K, Murakami K, Kawabata D, Yurugi K, Tazaki J, Kinoshita H, Kimura A, Akizuki M, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Miura Y, Maekawa T, Saji H, Mimori T, Matsuda FT. Association of Takayasu arteritis with HLA-B 67 : 01 and two amino acids in HLA-B protein. *Rheumatology* 2013 ; 52 : 1769–1774.
- Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, Keser G, Coit P, Aydin SZ, Alibaz-Oner F, Kamali S, Inanc M, Carette S, Hoffman GS, Akar S, Onen F, Akkoc N, Khalidi NA, Koenig C, Karadag O, Kiraz S, Langford CA, McAlear CA, Ozbalkan Z, Ates A, Karaaslan Y, Maksimowicz-McKinnon K, Monach PA, Ozer HT, Seyahi E, Fresko I, Cefle A, Seo P, Warrington KJ, Ozturk MA, Ytterberg SR, Cobankara V, Onat AM, Guthridge JM, James JA, Tunc E, Duzgun N, Bıçakcıgil M, Yentür SP, Merkel PA, Direskeneli H, Sawalha AH. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet* 2013 ; 93 : 298–305.
- Carmona FD, Mackie SL, Martín JE, Taylor JC, Vaglio A, Eyre S, Bossini-Castillo L, Castañeda S, Cid MC, Hernández-Rodríguez J, Prieto-González S, Solans R, Ramentol-Sintas M, González-Escribano MF, Ortiz-Fernández L, Morado IC, Narváez J, Miranda-Filloo JA; Spanish GCA Group, Beretta L, Lunardi C, Cimmino MA, Gianfreda D, Santilli D, Ramirez GA, Soriano A, Muratore F, Pazzola G, Addimanda O, Wijmenga C, Witte T, Schirmer JH, Moosig F, Schönau V, Franke A, Palm Ø, Molberg Ø, Diamantopoulos AP, Carette S, Cuthbertson D, Forbess LJ, Hoffman GS, Khalidi NA, Koenig CL, Langford CA, McAlear CA, Moreland L, Monach PA, Pagnoux C, Seo P, Spiera R, Sreih AG, Warrington KJ, Ytterberg SR, Gregersen PK, Pease CT, Gough A, Green M, Hordon L, Jarrett S, Watts R, Levy S, Patel Y, Kamath S, Dasgupta B, Worthington J, Koeleman BP, de Bakker PI, Barrett JH, Salvarani C, Merkel PA, González-Gay MA, Morgan AW, Martín J. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA class II region to giant cell arteritis susceptibility. *Am J Hum Genet* 2015 ; 96 : 565–580.
- Zhang J, Zahir N, Jiang Q, Miliotis H, Heyraud S, Meng X, Dong B, Xie G, Qiu F, Hao Z, McCulloch CA, Keystone EC, Peterson AC, Siminovitich KA. The autoimmune disease-associated PTPN22 variant promotes calpain-mediated Lyp/Pep degradation associated with lymphocyte and dendritic cell hyperresponsiveness. *Nature Genetics* 2011 ; 43 : 902–907.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004 ; 303 : 1532–1535.
- Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, Brinkmann V, Herrmann M, Voll RE, Zychlinsky A. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 9813–9818
- Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemmarck U, Back W, Gross WL, Werb Z, Gröne HJ, Brinkmann V, Jenne DE. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009 ; 15 : 623–625.
- Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase-ANCA-associated microscopic polyangiitis. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 990–997.
- Yoshida M, Yamada M, Oshima T, Komatsu S, Kojima t, Toiyasu T, Sudo Y, Yoshikawwa N, Yamada M, Oda T. Affinity of MPO-ANCA is associated with the formation of neutrophil extracellular traps and with vasculitis activity in MPO-ANCA associated microscopic polyangiitis. *Nephron* 2015 ; 129(Suppl 2) ; 69.
- Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K,

- Nihei H, Muso E, Taguma Y, Shigematsu H, Sakai H, Tomino Y, Matsuo S ; Japan RPGN Registry Group. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan : etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 633-650.
15. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, van Timmeren MM, Berg EA, Poulton CE, McGregor J, Burkart M, Hogan SL, Hu Y, Winnik W, Nachman PH, Stegeman CA, Niles J, Heeringa P, Kitching AR, Holdsworth S, Jennette JC, Preston GA, Falk RJ. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest* 2013 ; 123 : 1773-1783.
16. Peschel A, Basu N, Benharkou A, Brandes R, Brown M, Dieckmann R, Rees AJ, Kain R. Autoantibodies to hLAMP-2 in ANCA-negative pauci-immune focal necrotizing GN. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 255-263
17. Kain R, Matsui K, Exner M, Binder S, Schaffner G, Sommer EM, Kerjaschki D. Kain R, Matsui K. A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis : the lysosomal membrane glycoprotein h-lamp-2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med* 1995 ; 181 : 585-597.
18. Kain R, Exner M, Brandes R, Ziebermayr R, Cunningham D, Alderson CA, Davidovits A, Raab I, Jahn R, Ashour O, Spitzauer S, Sunder-Plassmann G, Fukuda M, Klemm P, Rees AJ, Kerjaschki D. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008 ; 14 : 1088-1096.
19. Roth AJ, Brown MC, Smith RN, Badhwar AK, Parente O, Chung Hc, Bunch DO, McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, Yang JJ, Berg EA, Niles J, Jennette JC, Preston GA, Falk RJ. Anti-LAMP-2 antibodies are not prevalent in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 545-555.
20. Peschel A, Basu N, Benharkou A, Brandes R, Brown M, Dieckmann R, Rees AJ, Kain R. Autoantibodies to hLAMP-2 in ANCA-negative pauci-immune focal necrotizing GN. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 455-463.
21. Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annu Rev Immunol* 2012 ; 30 : 221-241.
22. Nagafuchi H, Atsumi T, Hatta K, Muso E, Takeno M, Yamada H, Ozaki S. Long-term safety and efficacy of rituximab in 7 Japanese patients with ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 2015 ; 25 : 603-608.
23. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, Maurier F, Decaux O, Ninet J, Gobert P, Quémeneur T, Blanchard-Delaunay C, Godmer P, Puéchal X, Carron PL, Hatron PY, Limal N, Hamidou M, Ducret M, Daugas E, Papo T, Bonnotte B, Mahr A, Ravaud P, Mouthon L ; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1771-1780.
24. Wilde B, Thewissen M, Damoiseaux J, Knippenberg S, Hilhorst M, van Paassen P, Witzke O, Cohen Tervaert JW. Regulatory B cells in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 1416-1419.
25. Aybar LT, McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, Mendoza CE, Brant EJ, Poulton CJ, Henderson CD, Falk RJ, Bunch DO. Reduced CD5(+) CD24(hi) CD38(hi) and interleukin-10(+) regulatory B cells in active anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis permit increased circulating autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 2015 ; 180 : 178-188.
26. Bunch DO, Mendoza CE, Aybar LT, Kotzen ES, Colby KR, Hu Y, Hogan SL, Poulton CJ, Schmitz JL, Falk RJ, Nachman PH, Pendergraft WF, McGregor JG. Gleaning relapse risk from B cell phenotype : decreased CD5+ B cells portend a shorter time to relapse after B cell depletion in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2015 ; 74 : 1784-1786.
27. Lenert A, Lenert P. Current and emerging treatment options for ANCA-associated vasculitis : potential role of belimumab and other BAFF/APRIL targeting agents. *Drug Des Devel Ther* 2015 ; 9 : 333-347.
28. Sanica S, Basu N. Patient priorities in vasculitis. *Nephron* 2015 ; 129(Suppl 2) : 6-7.