

表12 91年の各症状及び治療の有無と視力低下の割合

| 症 状       | 悪化          | 治 療(N)       | 悪化                   |
|-----------|-------------|--------------|----------------------|
| 活動性       | あり( 43/159) | 経口ステロイド      | 使用( 9/ 43) 20.9%     |
|           | なし( 25/149) |              | なし( 53/238) 22.3%    |
| 針反応       | あり( 14/ 75) | ステロイド点眼薬     | 使用( 51/174) 29.3% ** |
|           | なし( 33/134) |              | なし( 12/107) 11.2%    |
| HLA-B51   | 陽性( 25/ 67) | シクロスポリン      | 使用( 21/ 57) 36.8% ** |
|           | 陰性( 20/ 59) |              | なし( 47/235) 20.0%    |
| 7ヶ月性潰瘍反復性 | あり( 82/304) | コルヒチン        | 使用( 49/176) 27.8%    |
|           | なし( 1/ 21)  |              | なし( 24/130) 18.5%    |
| 皮膚症状反復性   | あり( 57/225) | マイクロホスファミド   | 使用( 4/ 10) 40.0%     |
|           | なし( 21/ 77) |              | なし( 63/281) 22.4%    |
| 眼症状反復性    | あり( 59/212) | 漢方薬          | 使用( 15/ 61) 24.6%    |
|           | なし( 20/ 82) |              | なし( 50/220) 22.7%    |
| 外陰部潰瘍反復性  | あり( 37/117) |              |                      |
|           | なし( 44/181) |              |                      |
| 関節炎反復性    | あり( 33/103) |              |                      |
|           | なし( 44/182) |              |                      |
| 消化器病変反復性  | あり( 6/ 25)  |              |                      |
|           | なし( 66/208) |              |                      |
| 副睾丸炎反復性   | あり( 6/ 13)  | 性 男( 41/176) | 23.3%                |
|           | なし( 63/237) |              | 女( 44/166)           |
| 血管系症状反復性  | あり( 2/ 7)   |              |                      |
|           | なし( 68/239) |              |                      |
| 中枢神経病変反復性 | あり( 4/ 16)  |              |                      |
|           | なし( 65/226) |              |                      |

91年の視力<0.1を除く

表13 視力低下に関連する要因:数量化Ⅱ類による分析結果

| 項目      | カテゴリ | カテゴリ値  | 範囲    |
|---------|------|--------|-------|
| 性       | 男    | -0.197 | 0.473 |
|         | 女    | 0.276  |       |
| 活動性     | あり   | 0.004  | 0.008 |
|         | なし   | -0.004 |       |
| 針反応     | あり   | -0.204 | 0.362 |
|         | なし   | 0.158  |       |
| HLA-B51 | 陽性   | -0.204 | 0.445 |
|         | 陰性   | 0.241  |       |
| 皮膚症状反復  | あり   | 0.213  | 2.049 |
|         | なし   | -1.835 |       |
| 眼症状反復   | あり   | -0.353 | 1.211 |
|         | なし   | 0.858  |       |
| 外陰部症状反復 | あり   | -0.837 | 1.826 |
|         | なし   | 0.989  |       |
| 関節炎反復   | あり   | -0.100 | 0.191 |
|         | なし   | 0.092  |       |

正準相関係数 0.460      91年の視力<0.10を除く

判別空間における各群の重心

| 群 | 判別関数 1 |
|---|--------|
| 1 | 0.368  |
| 2 | -0.562 |

見かけの判別の的中率(縦:実際-横:推測)

| 群 | 1  | 2  | 計  |
|---|----|----|----|
| 1 | 22 | 7  | 29 |
| 2 | 5  | 14 | 19 |

\*的中率= 75.0 %

## <分担研究報告書>

### ベーチェット病患者のMICA遺伝子タイピング

水木信久<sup>1)</sup>，大田正穂<sup>2)</sup>，勝山義彦<sup>2)</sup>，安藤等<sup>3)</sup>，矢吹和朗<sup>4)</sup>，中村聡<sup>4)</sup>，猪子英俊<sup>3)</sup>，大野重昭<sup>4)</sup>

- 1) 横須賀共済病院眼科
- 2) 信州大学医学部法医
- 3) 東海大学医学部分子生命科学
- 4) 横浜市立大学医学部眼科

#### [研究要旨]

日本人のベーチェット病患者群95人を対象として、PCR-SBT法によりMICA遺伝子の多型性解析を行い、HLA-B遺伝子との連鎖解析を行った。その結果、MICA\*009アリルが本病患者群で顕著に増加していたが、これはB51との連鎖によるものであると考えられた。したがって、本病の原因遺伝子はMICA遺伝子ではなく、HLA-B遺伝子であり、主要な疾患感受性遺伝子はHLA-B51抗原遺伝子である可能性が高いと考えられた。

#### [研究目的]

昨年度までに我々は、日本人の本病患者群を対象として、HLAクラス I 遺伝子領域に存在する多数のマイクロサテライトの多型性解析を行い、本病の原因遺伝子の位置を正確にマッピングしてきた。その結果、本病の原因遺伝子はMICA~HLA-C遺伝子間約160 kbの領域に存在し、さらにMICA~HLA-B遺伝子間46 kbの領域に存在する可能性が高いことを示唆してきた<sup>1)</sup>。この46 kbの領域に存在する機能遺伝子はMICA遺伝子とHLA-B遺伝子のみであるため、本病の原因遺伝子はHLA-B遺伝子またはMICA遺伝子のどちらかであると考えられる。したがって、本年度は本病患者群95人、健康対照群116人を対象としてMICA遺伝子の多型性解析を行い、HLA-B遺伝子と連鎖解析をすることにより本病の原因遺伝子の特定を試みる。

#### [研究方法]

日本人の本病患者群95人および健康対照群116人を対照とした。MICA遺伝子第2, 3, 4, 5 エクソン領域を挟むプライマー (5' primer: ATT TCC TGC CCC AGG AAG GTT GG; 3' primer: CTA CTG CCC AGA CAG GGG CCT TA) をデザインし、PCR (polymerase chain reaction) 法にて特異的に増幅した (PCR産物: 2,073 bp)。PCR産物をMicron 100 (Millipore, MA)にて精製後、ABI PRISM BigDye terminator cycle sequencing kit (PE Biosystems)と蛍光自動シーケンサーを用いたcycle-sequencing法にてその全塩基配列を決定した。各エクソンのシーケンシングプライマーは下記の通りである(exon 2; Forward-2: ATT TCC TGC CCC AGG AAG GTT GG, Reverse-2: GTG CCG GCT CAC CTC CCC TGC T), (exon 3; Forward-3: GTG AGG AAT GGG GGT CAG TGG AA, Reverse-3: CAA CTC TAG CAG AAT TGG AGG GAG), and (exon 4; Forward-4: AAG AGA AAC

AGC CCT GTT CCT CTC C, Reverse-4: TCC CTG CTG TCC CTA CCC TG)。

塩基配列データをABI Factura software (PE Biosystems)にて解析後、ヘテロ部位の検出にはABI Sequence Navigator Program (PE Biosystem)を用いた。これらの塩基配列データを既知の20種類のMICA対立遺伝子（アリル）と比較することにより、その遺伝子タイプを決定した（PCR-SBT法：PCR-sequence based typing）。

統計学的有意差検定はカイ 2 乗値およびFisherの直接法によるP値検定にて行った。MICA遺伝子とHLA-B遺伝子間の連鎖解析は、Mantel-Haenszelのweighted odds値および95%信頼区間を求めて行った。

#### 〔研究結果および考察〕

我々のこれまでの解析により、本病の原因遺伝子はMICA～HLA-B遺伝子間46 kbの領域に存在する可能性が高く、また、この領域に存在する機能遺伝子はMICA遺伝子とHLA-B遺伝子のみであることが示唆されている。したがって、本病の原因遺伝子はHLA-B遺伝子とMICA遺伝子のいずれかであると考えられるため、今回日本人の本病患者群を用いて、MICA遺伝子タイピングをPCR-SBT法にて行い、HLA-B遺伝子との連鎖解析を行った。

以前、我々はTM領域で分類したMICA-A6アリルが本病患者群で有意に増加していることを示した<sup>2)</sup>。また、このMICA-A6アリルと強固に連鎖するHLA-B抗原は、主に、HLA-B44, -B51, -B52であることを示した<sup>2), 3)</sup>。現在までにアミノ酸変異を伴った20種類のMICAアリル（MICA001～MICA020）の存在が確認されているが<sup>4), 5)</sup>、その後、我々はHLAホモ接合細胞株においてMICA遺伝子の全塩基配列を決定し、このMICA-A6アリルは、MICA003, MICA004, MICA006, MICA009の4つのアリルに相当することを示した<sup>4)</sup>。したがって、HLA-B51と連鎖するMICAアリルはこの4つの内のどれかであり、そのMICAアリルが本病発症に第一義的に関与している可能性が推察されていた。

今回、日本人においてMICA遺伝子タイピングをPCR-SBT法にて行ったところ、20種類のMICAアリル内、9種類のアリルを認めた。今回調べた範囲では、日本人においてMICA003とMICA006アリルは認められず、日本人のMICA-A6アリルはMICA004もしくはMICA009アリルであることが判明した。患者群と対照群でのMICA遺伝子のアリル頻度を比較すると、本病患者群ではMICA009アリル頻度が69.5%であり、対照群の31.0%と比較して顕著に増加していた( $RR=5.06$ ,  $\chi^2=30.09$ ,  $P_c=0.00000024$ ) (表1)。逆に、MICA004およびMICA008アリルは本病患者群で有意に減少していた (表1)。このMICA009アリルはHLA-B51と (後述)、MICA004アリルはHLA-B44と、MICA008アリルはHLA-B7および-B40と強固に連鎖していることが判明した。したがって、本病患者群におけるこれらMICAアリルの有意な増減は、本病患者群におけるHLA-B51の顕著な増加およびHLA-B7, -B40, -B44の有意な減少と矛盾しない結果となった。

今回、血清学的HLAタイピングにより、HLA-B51抗原は患者群の58.9 % (56/95)で認められ、対照群の13.8 % (16/116)と比較して極めて有意な増加であった( $RR=9.0$ ,  $\chi^2=47.37$ ,  $P_c=0.0000000015$ ) (表2)。この相関は、先のMICA009アリルよりも統計学的に強固であり、HLA-B51は本病と最も強く相関している遺伝子マーカーであることが判明した。

しかしながら、MICA009アリルとHLA-B51は互いに強く連鎖している (互いに交絡因子である) ため、HLA-B51の有無 (影響) を無視してMICA009アリルのリスク比を算出すること、また逆にMICA009アリルの有無 (影響) を無視してHLA-B51のリスク比を算出することは危険であり、これらの交絡因子を考慮した層別解析をする必要がある。そこ

でまず、MICA009アレルの本病への第一義的な影響の有無を調べるため、HLA-B51陽性群とHLA-B51陰性群に別けて（層別し）、Mantel-Haenszel法により共通オッズ比 (Weighted OR)を推定し、95%信頼区間(95% CI)を求めた。その結果、MICA009アレルは本病罹患に有意な影響があるとは断定できなかった。しかしながら、逆にHLA-B51の本病への第一義的な影響の有無を調べるため、MICA009アレル陽性群と陰性群に層別して、同様に共通オッズ比を推定し95%信頼区間を求めたところ、著しく有意な数値(Weighted OR=7.0,  $\chi^2=16.26$ ,  $P=0.00006$ , 95% CI=2.73~17.93)を示し、HLA-B51は本病罹患に何らかの影響を及ぼすと考えられた（表3）。

さらに、MICA009とHLA-B51のハプロタイプ解析を行った。MICA009アレルは患者群、対照群共にHLA-B51, B-52両抗原と強い連鎖不平衡の関係にあった。しかしながら、対照群では37個のMICA009アレルのうち、16個(43.2%)がB51と20個(54.1%)がB52と連鎖していることと推定されたのに対し、患者群では83個のMICA009アレルのうち、64個(77.1%)がB51と12個(14.5%)がB52と連鎖していることと推定された（表4）。すなわち、対照群ではHLA-B51, B-52の各抗原と連鎖しているMICA009が均等に増加しているのに対し、患者群ではHLA-B51と連鎖しているMICA009のみが有意に増加しており（ $P=0.00028$ ）、逆にHLA-B52と連鎖しているMICA009は有意に減少していた（ $P=0.0000059$ ）（表4）。MICA009が本病の原因遺伝子であるならば、それと連鎖するB51およびB52は対照群と同様に均等に上昇するはずである。しかしながら、実際は、患者群ではB52は全く増加しておらず、B51のみが顕著に増加しており、このMICA009アレルの増加はB51との連鎖によるものであると考えられた。我々のこれまでの解析により、本病の原因遺伝子が座位すると考えられるMICA~HLA-B遺伝子間46 kbに存在する機能遺伝子はMICA遺伝子とHLA-B遺伝子のみであることが示唆されている。したがって、これらの結果より、本病の原因遺伝子はMICA遺伝子ではなく、HLA-B遺伝子であり、主要な疾患感受性遺伝子はHLA-B51抗原遺伝子である可能性が高いと考えられた。

しかしながら、B51陰性の本病患者が種々の民族で約4割近く存在していることも事実である。これらに関しては、外因となる外来抗原（ウイルスなど何らかの微生物）の相違、同一の外来抗原であってもアグレトープの相違、もしくはHLA領域以外に存在する他の疾患感受性遺伝子の影響などが考えられる。

#### 【結論】

以上の結果をまとめると、HLA領域に存在するベーチェット病の原因遺伝子はMICA遺伝子ではなく、HLA-B遺伝子であり、主要な疾患感受性遺伝子はHLA-B51抗原遺伝子である可能性が高いと考えられた。近年、ヒトゲノムの全塩基配列を決定するプロジェクトが精力的に進められており、各染色体上で多数のマイクロサテライトマーカーが報告されてきている。今後、本病患者群において、これらのマーカーの遺伝的多型性を解析し、HLA-B51遺伝子以外の疾患感受性遺伝子の存在を検索していく必要がある。

#### 【参考文献】

- 1)Ota M, Mizuki N, Katsuyama Y, et al : The critical region for Behçet's disease in the human MHC is reduced to a 46 kb segment centromeric of HLA-B by association analysis using refined microsatellite mapping. Am J Hum Genet 1999 ; In press.
- 2)Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, et al : Triplet repeat

polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: A strong association of six GCT repetitions with Behçet's disease. Proc Natl Acad Sci USA 1997 ; 94 : 1298-1303.

3)Yabuki K, Mizuki N, Ota M, et al : Association of MICA Gene and HLA-B\*5101 with Behçet's disease in Greece. Invest Ophthalmol Visual Sci 1999 ; In press.

4)Fodil N, Laloux L, Wanner V, et al : Allelic repertoire of the human MHC class I MICA gene. Immunogenetics 1996 ; 44: 351-357.

5)Fodil N, Pellet P, Laloux L, et al : MICA haplotypic diversity. Immunogenetics 1999 ; In press.

Table 1 Phenotype frequencies of MICA alleles among the Japanese BD patients and controls

| MICA allele | Controls (%)<br>(N=116) |        | Patients (%)<br>(N=95) |        | R.R. | $\chi^2$ | P           | Pc          |
|-------------|-------------------------|--------|------------------------|--------|------|----------|-------------|-------------|
| MICA002     | 26                      | (22.4) | 21                     | (22.1) |      |          |             |             |
| MICA004     | 24                      | (20.7) | 3                      | (3.2)  | 0.13 | 14.39    | 0.00015     | 0.0013      |
| MICA007     | 5                       | (4.3)  | 2                      | (2.1)  |      |          |             |             |
| MICA008     | 60                      | (51.7) | 27                     | (28.4) | 0.37 | 11.70    | 0.00062     | 0.0056      |
| MICA009     | 36                      | (31.0) | 66                     | (69.5) | 5.06 | 30.90    | 0.000000027 | 0.000000024 |
| MICA010     | 20                      | (17.2) | 18                     | (18.9) |      |          |             |             |
| MICA012     | 34                      | (29.3) | 17                     | (17.8) |      |          |             |             |
| MICA018     | 0                       | (0.0)  | 1                      | (1.1)  |      |          |             |             |
| MICA019     | 11                      | (9.5)  | 9                      | (9.5)  |      |          |             |             |

$\chi^2$ =chi square, R.R.=relative risk

Table 2 Association of HLA-B51 with BD in a Japanese population

|         | Controls<br>(N=116) |          | Patients<br>(N=95) |          | R.R. | $\chi^2$ | P               | Pc            |
|---------|---------------------|----------|--------------------|----------|------|----------|-----------------|---------------|
| HLA-B51 | 16                  | (13.8 %) | 56                 | (58.9 %) | 9.0  | 47.37    | 0.0000000000059 | 0.00000000015 |

$\chi^2$ =chi square

Table 3 Association of MICA009 with BD controlling for the effect of B\*5101

| MICA009     | Absence of B*5101 |          | Presence of B*5101 |          |
|-------------|-------------------|----------|--------------------|----------|
|             | Controls          | BD Cases | Controls           | BD Cases |
| Present     | 20                | 10       | 16                 | 56       |
| Absent      | 80                | 29       | 0                  | 0        |
| Weighted OR | 7.00              |          |                    |          |
| $\chi^2$    | 16.26             |          |                    |          |
| P-value     | 0.00006           |          |                    |          |
| 95% CI      | 2.73<OR<17.93     |          |                    |          |

$\chi^2$ =chi square

Table 4 Association of MICA009 with HLA-B antigens in the Japanese BD patients and controls

|           | B51 / MICA009   | B52 / MICA009   | other / MICA009 |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Controls* | 16 / 37 (43.2%) | 20 / 37 (54.1%) | 1 / 37 (2.7%)   |
| Patients* | 64 / 83 (77.1%) | 12 / 83 (14.5%) | 7 / 83 (8.4%)   |
| P         | 0.00028         | 0.0000059       | 0.25            |
| $\chi^2$  | 13.2            | 20.5            | 1.32            |
| RR        | 4.42            | 0.14            | 3.32            |

$\chi^2$ =chi square

# ベーチェット病患者の $\gamma\delta$ T細胞と口腔内細菌の解析

<sup>1)</sup>内山 竹彦, <sup>1)</sup>田中 義正, <sup>1)</sup>加藤 秀人, <sup>2)</sup>宮永 嘉隆, <sup>2)</sup>氏原 弘, <sup>3)</sup>稲葉 午朗, <sup>4)</sup>阿部 廣幸, <sup>4)</sup>安藤 智博, <sup>5)</sup>三浦 直, <sup>5)</sup>奥田 克爾

(<sup>1)</sup>東京女子医科大学微生物学免疫学, <sup>2)</sup>東京女子医科大学第二病院眼科, <sup>3)</sup>仁厚会病院内科, <sup>4)</sup>東京女子医科大学第二病院口腔外科, <sup>5)</sup>東京歯科大学微生物学

<KEYWORD> Behcet病,  $\gamma\delta$ T細胞, 歯垢細菌

<抄録>

## 目的

ベーチェット病患者について、末梢血の $\gamma\delta$ T細胞の増減と歯垢に存在する細菌(特に嫌気性菌)の分布、分離細菌からのスーパー抗原産生等について解析した。

## 方法

末梢血 $\gamma\delta$ T細胞の解析は、末梢血T細胞を抗 $\gamma\delta$ 抗体で染色、フローサイトメーターを用いて解析した。口腔歯垢細菌を細菌学的手法により同定した。スーパー抗原の検索は、細菌培養露液のヒト末梢血T細胞に対する分裂促進活性を指標とした。

## 結果

調べた健常人の10%に $\gamma\delta$ T細胞が高値(全T細胞の10%以上)であったが、ベーチェット病患者ではその25%に $\gamma\delta$ T細胞が高値であった。ベーチェット病患者の歯垢からは*Streptococcus*属, *Actinomyces*属, *Prebotella*属ら多様な細菌種が同定されたが、健常人での細菌分布と大きな差異は見られなかった。また、分離嫌気性細菌からはスーパー抗原は全く検出されなかった。

<欧文標題>

Study of the pathogenesis of Behcet disease. Searching for behavior of  $\gamma\delta$ T cells with patients with Behcet disease and bacteria floras isolated from dental plaques of the patients.

<欧文著者名>

<sup>1)</sup>Uchiyama Takehiko, <sup>1)</sup>Tanaka Yoshimasa, <sup>1)</sup>Kato Hidehito, <sup>2)</sup>Miyanaga Yoshitaka, <sup>2)</sup>Ujihara Hiroshi, <sup>3)</sup>Inaba Goro, <sup>4)</sup>Abe Hiroyuki, <sup>4)</sup>Ando Tomohiro, <sup>5)</sup>Miura Tadashi, <sup>5)</sup>Okuda Katsuji

<欧文所属>

<sup>1</sup>Tokyo Women's Medical University, Department of Microbiology and Immunology,

<sup>2</sup>Tokyo Women's Medical University, Daini Hospital, Ophthalmology, <sup>3</sup>Kojinkai

Hospital Intern Med, <sup>4</sup>Tokyo Women's Medical University, Daini Hospital,

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, <sup>5</sup>Tokyo Dental University,

Department of Microbiology

<欧文抄録>

[Purpose]

We examined for behavior of  $\gamma \delta$  T cells in peripheral blood of patients with Behcet disease, percentages of bacterial floras (especially floras of anaerobic bacteria) in the dental plaques in the patients and production of superantigens from the isolated anaerobic bacteria.

[Results]

Twenty five percent of patients with Behcet disease examined exhibited a high ratio of  $\gamma \delta$  T cells (more than 10% in whole T cells in peripheral blood), while ten percent of healthy persons examined exhibited a high ratio of  $\gamma \delta$  T cells. In the examinations of bacterial floras in the dental plaques, marked changes in distribution of bacterial floras was not found between patients the Behcet disease and healthy individuals. No bacteria producing superantigens were found in anaerobic bacterial floras in the dental plaques isolated.

[はじめに]

ベーチェット病は東洋、ことにわが国に多く発症が見られ、HLA-B51と正の相関が言われている疾患である。ベーチェット病患者では、末梢血 $\gamma \delta$ 型T細胞の増加がみられる<sup>1)</sup>。その増加の機序はまだ不明なことが多いが、いくつかの感染症やある種の癌の患者におけるその増加を考えると、 $\gamma \delta$ 型T細胞の増加の原因の解析はベーチェット病の発症あるいは病態を説明するための手がかりを与える可能性がある。また、ベーチェット病患者は虫歯が多く、抜糸で病状が悪化することが知られている。そのために、ある種の口腔内細菌がベーチェット病の病原因子として、あるいは増悪因子として作用するという考えがある。過去には、患者口腔内好気性菌、例えば*Streptococcus sanguis*がベーチェット病の病原因子として解析されたが<sup>1)</sup>、まだ解決は見られていない。

それ故に、本研究課題では、ベーチェット病患者末梢血 $\gamma \delta$ 型T細胞の解析、患者口腔

内好気性、嫌気性細菌について、健常者と比較しながら解析した。さらに、スーパー抗原はいくつかの細菌感染症の病原因子として知られているので<sup>2)</sup>、分離された口腔細菌からのスーパー抗原の産生について解析した。

[材料と方法]

1) ベーチェット病患者の末梢血 $\gamma\delta$ 型T細胞の変動の解析：患者末梢血T細胞を各種抗体で染色し、フローサイトメーターを用いて解析した。

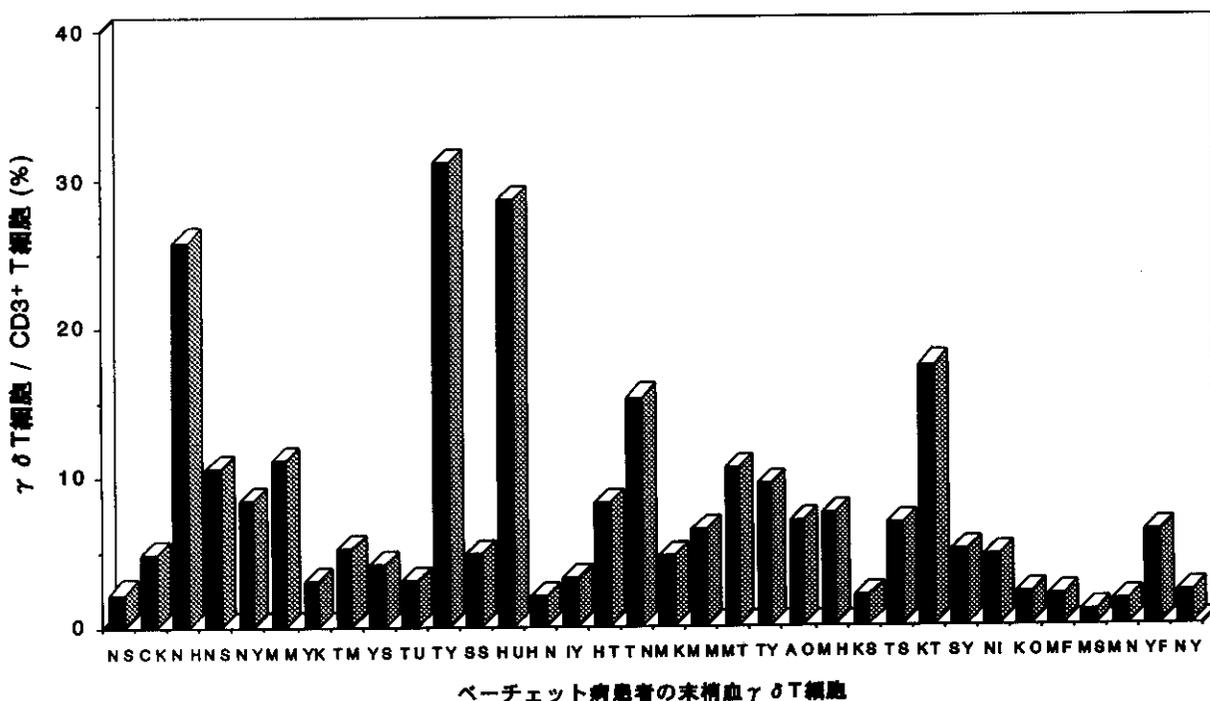
2) ベーチェット病患者の口腔内細菌の検索：歯垢 (plaque) から菌を採取した。スーパー抗原の産生：細菌培養露液のヒト末梢血T細胞の増殖促進を指標として解析した。

[結果]

1. ベーチェット病患者末梢血 $\gamma\delta$ T細胞の変動

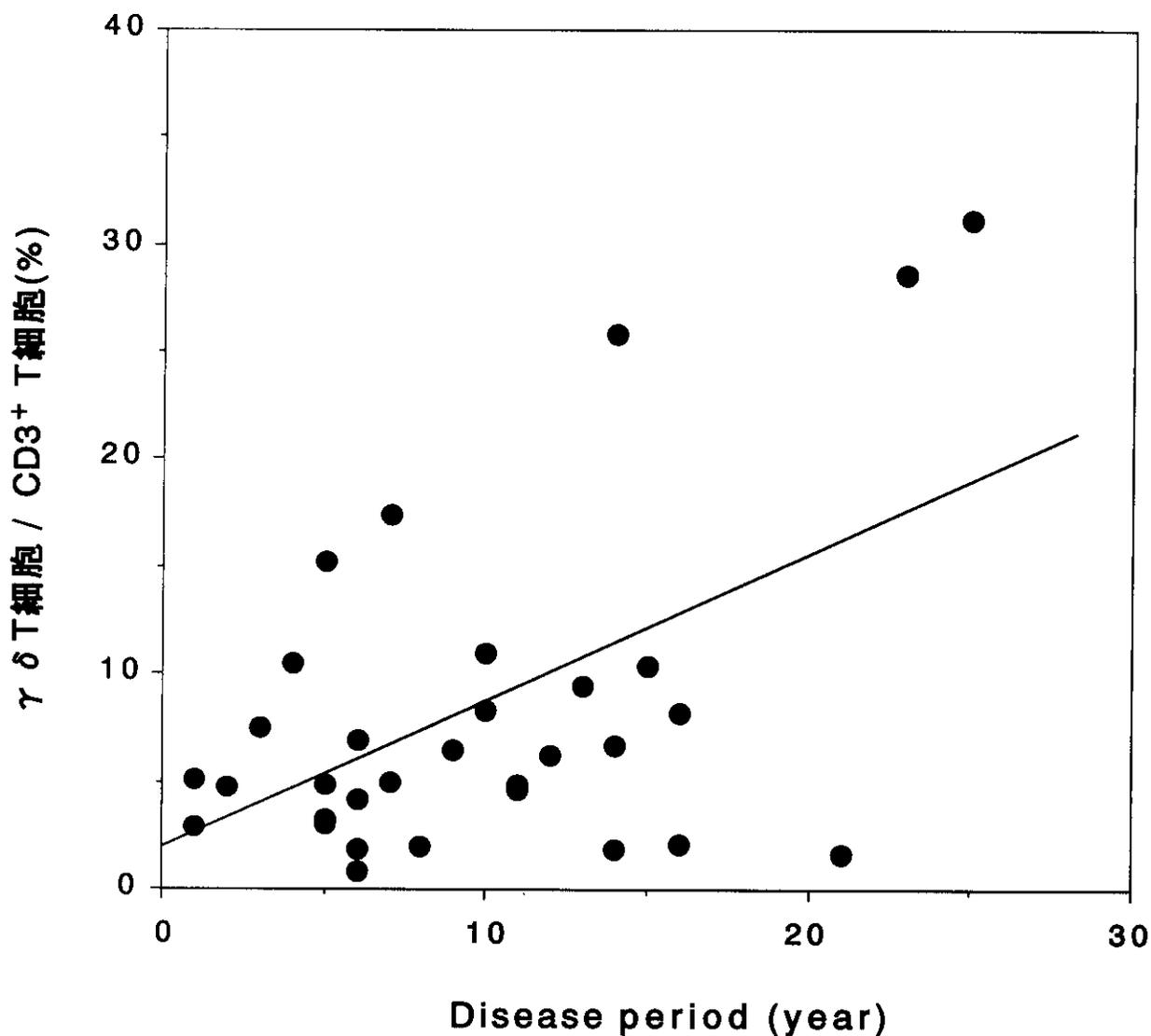
健常人ではその10%に末梢血 $\gamma\delta$ 細胞の高値(全T細胞中10%以上)が見られたが、ベーチェット病患者ではその25%に高値が見られた(図1)。

図 1



発症経過の長さとも $\gamma\delta$ T細胞の割合の高さには弱い相関が見られ、発症直後に $\gamma\delta$ T細胞高値を示す患者は見られなかった(図2)。

図 2



## 2. ベーチェット病患者口腔内細菌の検索

8名のベーチェット病患者の口腔歯垢細菌の検索ではレンサ球菌群, *Actinocyces*, *Eubacterium*, *Prevotella*ら多種の細菌が検出されたが、この分布は健常者歯垢細菌分布と大きな差異はみられなかった(表1)。8名の患者中4名の解析結果を表1に示した。また分離嫌気性細菌の中でスーパー抗原産生嫌気性菌は検出されなかった。

表 1

## Bacterial floras in dental plaques in patients with Behcet Disease

|  | Perunit of bacterial floras |      |      |      |
|--|-----------------------------|------|------|------|
|  | A                           | B    | C    | D    |
| <i>S.mitis</i> group                   |                             |      | 26.1 | 17.5 |
| <i>S.mutans</i> group                  | 1.9                         |      | 4.63 | 10.0 |
| <i>S.salivarius</i> group              |                             |      | 4.3  |      |
| $\beta$ -hemolytic Gram(+) cocci       | 1.9                         |      |      |      |
| <i>Actinomyces israelii</i>            | 44                          |      |      |      |
| <i>Actinomyces naeslundii</i>          |                             | 23.0 | 13.0 | 5.0  |
| <i>Eubacterium</i> species             |                             | 15.4 |      |      |
| <i>Prevotella intermedia</i>           | 1.0                         |      |      | 7.5  |
| <i>Prevotella melaninogenica</i>       | 22.2                        |      | 8.7  |      |
| <i>Prevotella denticola</i>            |                             | 3.8  |      |      |
| unidentified <i>Prevotella</i> species |                             | 11.5 |      | 12.5 |
| <i>Capnocytophaga</i> species          | 11.1                        |      | 4.4  | 5.0  |
| <i>Leptotridia buccalis</i>            |                             | 7.7  |      |      |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i>         |                             | 7.7  | 4.3  |      |
| <i>Eikenella corrodeus</i>             |                             |      |      | 10.0 |
| unidentified Gram (+) cocci            | 1.9                         |      | 8.7  |      |
| unidentified Gram (+) rods             | 444                         |      |      |      |
| unidentified Gram (-) rod              |                             |      |      |      |
| unidentified bacteria                  | 11.0                        | 31.0 | 22.0 | 32.5 |

## [考察]

サルモネラ感染症や原虫感染症の患者<sup>3)</sup>、結核患者や結核病棟勤務医療従事者<sup>4)</sup>、あるいはある種の癌を担う患者、サルコイドーシス患者等では $\gamma\delta$ T細胞の上昇が見られている。担癌患者では、腫瘍の摘出後に $\gamma\delta$ T細胞が正常値(10%以下)に減少することをわれわれは観察している(論文作成中)。これらの所見から、ベーチェット病患者では $\gamma\delta$ T細胞が上昇する病態が誘導されていると思われる。しかし、ベーチェット病患者の75%に $\gamma\delta$ T細胞の増加は見られず、発症初期の $\gamma\delta$ T細胞の増加を示す症例は見られないことから、このT細胞群がベーチェット病の発症機序に大きく関与するとは考えにくいようである。

$\alpha\beta$ 型T細胞の役割についてはどうであろうか。ベーチェット病患者末梢血の $\alpha\beta$ 型T細胞はヒト熱ショック蛋白60(heat shock protein60, HSP 60)のある特定の部分のペプチドによって強く活性化される<sup>5,6,7)</sup>。抗酸菌HSP65中に存在するペプチドはこのヒトHSP60ペプチドのアミノ酸配列と類似性があり、同様にベーチェット病患者末梢血T細胞

を活性化する<sup>56,7)</sup>。また、最近の知見で、ベーチェット病の発症機序にはHLA遺伝子関連のMICA遺伝子、あるいはHLAB51遺伝子近辺の異常とリンクしているという報告がなされている<sup>8)</sup>。これらの知見を総合してベーチェット病の発症機序には下記の機序が関与しているかもしれない。

ある種の細菌に長期間感染を受けることにより、感染個体のT細胞はその細菌由来のHSPペプチドにより活性化される。しかし、それだけでは個体はベーチェット病が発症することはない。ベーチェット病を発症する個体では、上記の想定される遺伝子の制御のもとで、細菌由来HSPペプチドによって活性化されたT細胞が自己HSPペプチド(細菌由来HSPペプチドと免疫学的な類似性をもつ)と強い反応性、すなわち自己抗原応答性を獲得して、ベーチェット病の発症が顕在化する。

#### [参考文献]

1. 宮永嘉隆ほか. 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班平成3年度研究業績. 101.
2. 内山竹彦. モダンメディア. 43: 312, 1997.
3. Y. Tanaka et al. J. Mol. Med. 74: 223, 1996.
4. 露口泉夫. 結核の免疫. 1998.
5. K. Pervin et al. J. Immunol. 151: 2273, 1993.
6. W.V. Eden et al. Immunological Rev. 164: 169, 1998.
7. 坂根剛ほか. 日本臨床. 54: 870, 1996.
8. N. Mizuki et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 94: 1298, 1997.

## V. 研究成果の刊行に関する一覧表

| 刊行書籍又は雑誌名(雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)  | 刊行年月日 | 刊行書店名 | 執筆者氏名  |
|---|-------|-------|--|
| 医学のあゆみ;177(5).ぶどう膜炎とoral tolerance.   | 1996  |       | 中村 聡, 大野重昭.  |
| Br J Ophthalmol; 80. Insufficient expression of Fas antigen on helper T cells in Behcet's disease.  | 1996  |       | Nakamura S, Sugita M, Matoba H, Tanaka S, Isoda F, Ohno S.       |
| Genomics; 34. Isolation of cDNA and genomic clones of a human Ras-related GTP-binding protein gene and its chromosomal localization to the long arm of chromosome 7, 7q36.                  | 1996  |       | Mizuki N, Kimura M, Ohno S, Miyata S, Sato M, Ando H, et al.     |
| Tissue Antigens; 47. A significant association of HLA-DPB1*0501 with Vogt-Koyanagai-Harada's disease results from a linkage disequilibrium with the primarily associated allele, DRB1*0405. | 1996  |       | Shindo Y, Ohno S, Nakamura S, Onoe K, Inoko H.                   |
| Hum Immunol; 50. HLA-C genotyping of patients with Behcet's disease in the Japanese population.   | 1996  |       | Mizuki N, Ohno S, Ando H, Kimura M, Ishihara M, Miyata S, et al. |
| 日内会誌; 85(11). 膠原病診療における関連領域とその連携: Behcet 病.   | 1996  |       | 大野重昭, 新藤裕実子.   |
| Cancer Chemother Pharmacol; 38(suppl). Application of IL-12 to antitumor cytokine and gene therapy.   | 1996  |       | Nishimura T, Watanabe K, Kimura M, et al.                        |
| Biochem Biophys Res Com; 219. Molecular Characterization of Seizure-Related Genes Isolated by Differential Screening.   | 1996  |       | Kajiwara K, Nagasawa H, Kimura M, et al.                         |
| Genomics; 35. cDNA cloning of the human homologues of the mouse Ke4 and Ke6 genes at the centromeric end of the human MHC region.   | 1996  |       | Ando A, Kikuti YY, Shigenari A, Kawataa H, Kimura M., et al.     |
| Biochem Biophys Res Com; 222. Cloning of SEZ-12 Encoding Seizure-Related and Membrane-Bound Adhesion Protein.   | 1996  |       | Kajiwara K, Ngaswa H, Kimura M, et al.                           |
| Biochem Biophys Res Com; 225. Decreased Expression of Single Tropomyosin Isoform, TM5/TM30nm, Results in Reduction in Motility of Highly Metastatic B16-F10 Mouse Melanoma Cells.           | 1996  |       | Miyado K, Kimura M, Taniguchi S.                                 |

| 刊行書籍又は雑誌名(雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)  | 刊行年月日   | 刊行書店名                   | 執筆者氏名   |
|---|---------|-------------------------|---|
| Immunogenetics; 43. Binding of nonamer peptides to three HLA-B51 molecules which differ by a single amino acid substitution in the A-pocket.                                    | 1996    | Springer                | Kikuchi A, Sakaguchi T, Miwa K, Takamiya Y, Rammensee HG, Kaneko Y, Takiguchi M.  |
| Int Immunol; 8(7).Role of HLA-B*5101 binding nonamer peptides in formation of the HLA-Bw4 public epitope.   | 1996    | Oxford University press | Takamiya Y, Sakaguchi T, Miwa K, Takiguchi M.   |
| Vox Snag; 70(suppl. 3) . HLA and antigen peptides.  | 1996    |                         | Takituchi M.  |
| 日本眼科紀要; 47. 九州北部・南部および関東地方におけるぶどう膜炎の比較.   | 1996年7月 | 日本眼科紀要会                 | 鶴田実、池田英子、疋田直文、望月學、宮田典男、藤野雄次郎、他.   |
| Journal of Immunology; 157. Genetic susceptibility to experimental autoimmune uveoretinitis in the rat is associated with an elevated Th1 response.                             | 1996年   | AAI                     | Caspi RR, Silver PB, Chan CC, Sun B, Agarwal RK, Wells J, K Yoshizaki, et al.   |
| Blood 88, 561-573. Identification of the Btk gene mutations and characterization of the derived proteins in 35 XLA families-a nationwide study in Japan.                        | 1996    |                         | Hashimoto, S., S. Tsukada, M. Matsushita, T. Miyawaki, Y. Niida, A. Yachie, S. Kobayashi, T. Iwata, H. Hayakawa, H. Matsuoka, I. Tsuge, T. Yamadori, T. Kunikata, S. Arai, K. Yoshizaki, N. Taniguchi & Kishimoto, T. |
| Int. Arch. Allergy. Immunol. 110, 288-297. Purification and characterization of an allergenic monomeric hemoglobin from a chironomid distributed worldwide, polypedium nubifer. | 1996    |                         | Kawai, K., H. Tagoh, K. Yoshizaki, G. Murakami & Muraguchi, A.  |
| Anticancer Res 16, 2005-2008. Effect of radiotherapy on serum level of Interleukin-6 in patients with cervical carcinoma.   | 1996    |                         | Tang, J. T., Yamazaki, H., Nishimoto, N., Inoue, T., Nose, T., Koizumi, M., Tanaka, E., Ogata, A., Yoshizaki, K. & Inoue, T.  |
| In Leukemia and Lymphoma, vol. 23ed. A. Polliack), pp. 521-531. Fas antigen/APO-1(CD95) expression on myeloma cells.  | 1996    |                         | Shima, Y., N. Nishimoto, K. Yoshizaki & Kishimoto, T.   |

| 刊行書籍又は雑誌名(雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)   | 刊行年月日 | 刊行書店名             | 執筆者氏名   |
|--|-------|-------------------|---|
| In KEY WORD 1996-'97 呼吸器系ed. 小倉 剛, 日和田邦男 and 山木戸道郎), pp. 78-79. キャッスルマン病.  | 1996  | 先端医学社.            | 吉崎和幸 & 西本憲弘.  |
| 治療学 30(1): 109-112, 間質性肺病変を伴うキャッスルマン病の1例.  | 1996  | ライフサイエンス社         | 西本憲弘, 西谷尚美, 大島至郎, 粟谷太郎, 末村正樹, 吉崎和幸, 岸本忠三              |
| 治療学 30: 39-47, IL-6による急性期蛋白の誘導と炎症性疾患におけるIL-6の意義.   | 1996  | ライフサイエンス社         | 吉崎和幸, 西本憲弘, 緒方 篤, 嶋 良仁                                |
| 臨床科学 32(6): 717-724, 骨髄腫とサイトカインおよびその受容体.   | 1996  |                   | 西本憲弘, 吉崎和幸  |
| 血液・腫瘍科 32(5): 387-393, All-trans retinoic acidの骨髄腫細胞に対する作用.  | 1996  |                   | 西本憲弘, 緒方 篤, 嶋 良仁, 吉崎和幸                                |
| 治療学 (ライフサイエンス社) 30: 97-108, 座談会「IL-6遺伝子から病氣へ」.   | 1996  |                   | 岸本忠三, 平野俊夫, 吉崎和幸                                      |
| 日本内科学会雑誌 85: 1895-1901, ステロイド治療から抗体療法まで.: V. 膠原病治療の展望.   | 1996  |                   | 吉崎和幸, 嶋 良仁, 佐伯行彦, 西本憲弘                                |
| 診断と治療 84(11): 2316-2318, IL-6と救急疾患. 内科医のための救急疾患キーワード2.   | 1996  |                   | 園野典行, 西本憲弘, 緒方 篤, 吉崎和幸.                               |
| 最新医学 51: 1817-1827, ヒト型化抗IL-6受容体抗体とヒト・マウスキメラ型抗TNF- $\alpha$ 抗体による治療.   | 1996  |                   | 松本智成, 西本憲弘, 大島至郎, 嶋 良仁, 吉崎和幸, 岸本忠三                    |
| Biotherapy 10: 138-147, 増殖因子やその受容体に対する抗体を使った腫瘍治療.  | 1996  |                   | 松本智成, 西本憲弘, 平田守利, 仲 哲治, 吉崎和幸                          |
| 治療学 30: 66-69, ヒト型化抗IL-6受容体抗体を用いたミエローマ, キャッスルマン病, 慢性関節リウマチの治療.   | 1996  |                   | 西本憲弘, 吉崎和幸, 嶋 良仁, 岸本忠三                                |
| 最新医学 51: 2373-2377, 慢性関節リウマチにおけるサイトカインを標的とした治療.  | 1996  |                   | 橋本章司, 仲 哲治, 吉崎和幸                                      |
| Surgery Frontier 3(Suppl.): 359-366. IL-6 (インターロイキン6) . サイトカインとそのレセプター-6.  | 1996  |                   | 笹井光子, 西本憲弘, 吉崎和幸                                      |
| Clin Exp Immunol; 103(1). Mitogenic effect of HIV-infected human T cell lines on mouse B cells mediated by surface immunoglobulin. | 1996  | Blackwell Science | Arase N, Arase H, Ohki K, Nishino Y, Ikuta K, Onoe K. |

| 刊行書籍又は雑誌名(雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)   | 刊行年月日 | 刊行書店名                             | 執筆者氏名   |
|--|-------|-----------------------------------|---|
| Microbiol Immunol; 40(3). Fgr expression restricted to subpopulation of monocyte/macrophage lineage in resting conditions is induced in various hematopoietic cells after activation or transformation.  | 1996  | Japanese Society for Microbiology | Hatakeyama S, Iwabuchi K, Ato M, Iwabuchi C, Kajino K, Takami K, Onoe K, et al.   |
| Proceedings of International Symposium on Bone Marrow Transplantation: Acute graft versus host reaction (GVHR) against major/minor histocompatibility antigens.  | 1996  | Springer-Verlag                   | Ikehara S, Takaku F, Good RA. editors. Takayanagi T, Kajino K, Matsuki N, Iwabuchi K, Ogasawara K, Onoe K.              |
| Eur J Immunol; 26(5). A promiscuous T cell hybridoma restricted to various I-A molecules.  | 1996  | VCH Verlagsgesellschaft GmbH      | Katoh M, Itoh Y, Ogasawara K, Kajino K, Nishihori H, Takahashi A, Onoe K, et al.  |
| Eur J Immunol; 26(6),1314-1321: Determination of the allele specific antigen-binding site on I-Ak and I-Ab molecules.  | 1996  | VCH Verlagsgesellschaft GmbH      | Itoh Y, Kajino K, Ogasawara K, Katoh M, Namba K, Takami K, Iwabuchi K, Braunstein NS, and Onoe K.                       |
| Ophthalmologica, 210(2):112-114: Clinical and immunogenetic investigation of a laotian patient with Vogt-Koyanagi-Harada's disease.  | 1996  | S. Karger AG, Basel               | Shindo Y, Inoko H, Nakamura S, Onoe K, Inoue T, and Ohno S.   |
| Tissue Antigens, 47(4), 344-345: A significant association of HLA-DPB1 *0501 with Vogt-Koyanagi-Harada's disease results from a linkage disequilibrium with the primarily associated allele, DRB1 *0405. | 1996  | MUNKSGAARD                        | Shindo Y, Ohno S, Nakamura S, Onoe K, inoko H.  |
| Tokai Exp. Clin. Med. 21(3), 117-120: Seroepidemiological Studies on Silk Road Ethnic Groups.  | 1996  | Tokai University                  | Mizuki N, Inoko H, Ando H, Kiyosawa K, Seki T, Geng Z, Geng L, Li G, Ishihara M, Sindo Y, Onisni H, Onoe K, and Ohno S. |
| 臨床免疫, 28(10), 1269-1276 : Fasリガンド(Fas-L)の発現と機能   | 1996  | 科学評論社                             | 小野江和則   |
| 炎症と免疫, 4(5), 553-540 : 免疫系に新たに加わったNK-T細胞 -非特異免疫から特異免疫へ-  | 1996  | 先端医薬社                             | 小野江和則   |

| 刊行書籍又は雑誌名(雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)   | 刊行年月日       | 刊行書店名       | 執筆者氏名   |
|--|-------------|-------------|---|
| 日本皮膚科学会雑誌, 106(13), 1954-1596: 免疫学的自己寛容の成立   | 1996        | 日本皮膚科学会     | 小野江和則   |
| メディカル用語ライブラリー「免疫疾患—分子メカニズムから病態・診断・治療まで」小池隆夫, 宮坂信之, 山本一彦, 84-85: 移植免疫の分子メカニズム東京   | 1996        | 羊土社         | 小野江和則   |
| 医学のあゆみ, 別冊・生体防御の最前線, 51-55: NK-T細胞による免疫系の制御  | 1996        | 医歯薬出版       | 小野江和則   |
| イヤーノート内科・外科等編 1997.: selected article 1997『主要病態・主要疾患の論文集』(青木裕美、橋本達夫、平田英司、土井賢、中内智子、青木恵子、竹山昌伸 編): ペーチェット病の診断と治療.   | 1996.6.24.  | MEDIC MEDIA | 坂根剛、永淵裕子  |
| ペーチェット病, 180専門家による私の処方(高橋隆一 総編集).  | 1996.7.25.  | 日本医事新報社     | 坂根剛、永淵裕子  |
| ペーチェット病 薬の正しい使い方(日本医師会編、本間光夫、上田慶二、伊賀立二 編集).  | 1996.11.15. | 医学書院        | 坂根剛   |
| Annual Review of Law and Ethics; 4, 335-378. The Relationship of Clinical and Legal Perspectives Regarding Medical Treatment Decision-Making in Four Cultures. | 1996        |             | Rothenberg LS, Merz JF, Wenger NS, Kagawa-Singer M, Macer DR, Tanabe N, Fukuhara S, Fuenzalida-Puelma HL, Figueroa P, Meran JG, Bernat E, Hosaka T, Grant N |
| International Medical Journal; 3(1),39-51. Hospital Charges and Use for Treatment of Acute Illness in Japan and the United States.                             | 1996        |             | Fukuhara S, Norton E C.   |
| 肝臓; 38(10) pp.587-595. C型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患のHealth Related QOLの測定  | 1997年       |             | 福原 俊一、日野 邦彦、加藤 孝治、富田 栄一、湯浅 志郎、奥新 浩晃   |
| 臨床透析; 13(8) pp. 43-50透析患者のQOL—SF-36を用いた試み—特集: 透析患者のQOL測定   | 1997年       |             | 高井 一郎、新里 高弘、前田 憲志、福原 俊一   |
| 臨床透析; 13(8)pp. 65-71. 血液透析患者と腹膜透析患者のQOL—KDQOLTMを用いた測定の試み. 特集: 透析患者のQOL測定   | 1997年       |             | 三浦 靖彦、福原 俊一、川口 良人   |

| 刊行書籍又は雑誌名(雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)  | 刊行年月日 | 刊行書店名 | 執筆者氏名  |
|---|-------|-------|--|
| 医学のあゆみ vol.183 No.5 pp.349-354. 健康関連QOLによる腎性貧血の治療評価   | 1997年 |       | 福原 俊一、高井 一郎、三浦 靖彦  |
| 腎と透析 臨時増刊号 pp. 979-982. 透析患者の健康関連QOL測定  | 1997年 |       | 辻 洋子、福原 俊一   |
| J Toxicol Science, 21: Environmental chemicals and experimental allergic conjunctivitis.                                | 1996  |       | M Miyata, T Namba, G Li, S Aoki, M Abe, S Ishikawa.                  |
| 自律神経 33: 多種類化学物質過敏症 (multiple chemical sensitivity) の臨床   | 1996  |       | 宮田幹夫、巖波龍人  |
| Tokai Exp Clin Med; 21. Seroepidemiological studies on Silk Route ethnic groups.  | 1996  |       | Mizuki N, Inoko H, Ando H, Kiyosawa K, Seki T, Geng Z, et al.        |
| Tissue Antigens; 48. HLA-C genotyping in the Japanese population by the PCR-SSP method.                                 | 1996  |       | Ando H, Mizuki N, Ando R, Miyata Y, Miyata S, Wakisaka K, et al.     |
| Immunogenetics; 44. Nucleotide sequence of the human MHC class I MICA gene.   | 1996  |       | Bahram S, Mizuki N, Inoko H, Spies T.                                |
| J Seq Map; 7. Cloning, sequencing and evolutionary analyses of the human major histocompatibility complex (MHC) region. | 1996  |       | Inoko H, Mizuki N, Shiina T, Ando A, Kimura M, Kikuchi YY, et al.    |
| Hum Immunol; 45. Genetic polymorphisms of the MHC-encoded antigen processing gene (TAP, LMP) in sarcoidosis.            | 1996  |       | Ishihara M, Ohno S, Mizuki N, Yamagata N, Ishida T, Naruse T, et al. |
| Tissue Antigens; 47. Allelic variations in the TAP2 and LMP2 genes in Behcet's disease.                                 | 1996  |       | Ishihara M, Ohno S, Mizuki N, Yamagata N, Naruse T, Shiina T, et al. |
| Hum Immunol; 51. LMP7 polymorphism in Japanese patients with sarcoidosis and Behcet's disease.                          | 1996  |       | Ishihara M, Ohno S, Mizuki N, Yamagata N, Ishida T, Naruse T, et al. |
| Hum Immunol; 49. Analysis of HLA-DM polymorphisms in sarcoidosis.   | 1996  |       | Ishihara M, Naruse T, Ohno S, Kawata H, Mizuki N, Yamagata N, et al. |
| Immunogenetics; 44. Allelic repertoire of the human MHC class I MICA gene.  | 1996  |       | Fodil N, Laloux L, Wanner V, Pellet P, Hauptmann G, Mizuki N, et al. |
| 日本臨床; 54. ヒトMHC領域の遺伝子構成.  | 1996  |       | 水木信久, 木村稔.   |

| 刊行書籍又は雑誌名(雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)  | 刊行年月日 | 刊行書店名                           | 執筆者氏名  |
|---|-------|---------------------------------|--|
| Human Molecular Genetics 5 : 23-32 Human pseudoautosomal boundary-like sequences (PABLs) ; core sequence, expression, and evolution.  | 1996  | Oxford University Press         | Inoko H, Fukagawa T, Okumura K, Ando A, Saitou N, Ikemura T  |
| Arthritis Rheum. 39 : 152-156 The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five patients.  | 1996  | Lippincott-Raven Publishers     | Inoko H, Horiki T, Moriuchi J, Takaya M, Uchiyama M, Morita K, Hoshina Y, Inada K, Tsuji K, Ichikawa Y |
| Tissue Antigens 48 : 450-453 Identification of a DRB1*0405 variant (DRB1*04052) using the PCR-RFLP method.  | 1996  | Munksgaard Copenhagen           | Inoko H, Moribe T, Kaneshige T, Hirakata M, Mimori T, Akitsuki M                                       |
| Tissue Antigens 48 : 530-537 Analysis of allelic variation of the HLA-DMB gene in Japanese by PCR-RFLP as well as direct sequencing and identification of a new DMB allele.   | 1996  | Munksgaard Copenhagen           | Inoko H, Naruse TK, Kawata H, Ishihara M, Ando A, Kagiya M, Nose Y, Isshiki G                          |
| Arthritis Rheum. 39 : 938-942 Clinical correlations with HLA type in Japanese patients with connective tissue disease and anti-U1 small nuclear RNP antibodies.   | 1996  | Lippincott-Raven Publishers     | Inoko H, Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J,  |
| Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93 : 9096-9101 Chromosomal localization of the proteasome Z subunit gene reveals an ancient chromosomal duplication involving the major histocompatibility complex.   | 1996  | THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE | Inoko H, Kasahara M, Hayashi M, Tanaka K, Sugaya K, Ikemura T, Ishibashi T                             |
| Hum. Immunol. 50 : 54-60 Human Leukocyte Antigen-DRB1*1502 (DR2Dw12) transgene reduces incidence and severity of arthritis in mice.   | 1996  | Elsevier                        | Inoko H, Gonzalez-Gay MA, Zanelli E, Khrae SD, Krco CJ, Zhou P, Griffiths MM, Luthra HS, David CS      |
| Tissue Antigens. 48 : 161-173 Monoclonal antibody mNI-58 to the leukocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) actively regulates morphological changes in a monocyte-like cell line U937 by treatment with phorbol ester acetate (PMA). | 1996  | Munksgaard Copenhagen           | Inoko H, Spies T, Theodorou I, Bahram S, Ikewaki N   |