

RA 滑膜の増殖抑制機序の一つとして、関節液中の可溶性 Fas (sFas) と可溶性 FasL (sFasL) の関与が考えられるため、まず RA 患者滑液中の sFas、sFasL 濃度を ELISA 法で測定した。次に sFasL は何らかのプロテアーゼによって Fas L から分離産生されることから、RA 滑液中に多量に存在するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) のどれが最も深く関与しているかを解析した。まず RA 滑液中の種々の MMPs と sFasL 濃度の関係を検討し、さらに各種の活性化型 MMP (MMP-1, -2, -3, -7, -9) を FasL を発現した L5178Y 細胞に添加して sFasL の産生にかかわる MMP を明らかにすることを試みた。

2) ヒト化抗 Fas モノクローナル抗体によるアポトーシス誘導療法と関節破壊抑制。

SCID-HuRAg マウスの作成には、滑膜切除術・人工関節置換術に採取した RA 滑膜組織あるいは骨・軟骨下骨を含む滑膜組織の一定サイズを直ちに雄 SCID マウス (6-7 週齢) の背部に移植した。移植後 4 週の時点で、ヒト化抗 Fas モノクローナル抗体 (h-HFE7A、三共バイオメディカル研究所) をマウス腹腔内に投与 (100 μ g/mouse) し、投与直後から投与後 4 週目まで定期的に屠殺し、RA 滑膜組織と軟骨を組織学的に観察するとともに、アポトーシスの出現と軟骨変性の進行の有無を検討した。

C. 研究結果

1) アポトーシス抑制機構における sFasL の役割と可溶化に関与する MMP :

RA 患者滑液中の sFas、sFasL 濃度を測定すると、いずれの可溶性分子も RA では変形性関節症患者に比し有意に高値であり、RA 患者におけるアポトーシス抑制にこれら可溶性分子が深いかわりを持っていることが考えられた。次に sFasL がどのようなプロテアーゼにより生じるかを推定するために、RA 滑液中の種々の MMPs と sFasL 濃度

の関係を検討した。その結果、MMP-3 のみが sFasL 濃度と強い相関を示した。さらに *in vitro* での FasL 発現細胞を用いた sFasL の可溶化実験では、MMP-3 と MMP-7 のみが Fas L を可溶化して sFasL を形成することが明らかとなった。MMP-7 については実際の関節液中にはほとんど存在しないことから、RA の関節内では関節軟骨破壊に最も中心的な役割を果たしている MMP-3 の働きにより sFasL が主に産生され、その結果として、滑膜の増殖に対するアポトーシスの抑制状態が形成されていることが示唆された。

2) ヒト化抗 Fas モノクローナル抗体によるアポトーシス誘導 :

ヒト化抗 Fas モノクローナル抗体 (h-HFE7A、グロブリンアイソタイプ・IgG1k) は、*in vitro* で単独では RA 滑膜細胞にアポトーシスを誘導することはないが、リンパ球または Fc γ レセプターの存在下では、細胞に対して 30-40 % のアポトーシスを引き起こすことが確認された。さらに SCID-HuRAg マウスモデルでは、h-HFE7A は移植滑膜組織中の炎症細胞数を対照と比較して 70-90 % と有意に減少させた。一方、過去の CH-11 などの抗 Fas 抗体を用いた単純なアポトーシス誘導療法では、軟骨をはじめ他臓器へのアポトーシス誘導も引き起こしてしまうことがあった。しかし今回の h-HFE7A ではそのアポトーシス誘導は活性化リンパ球特異的であり、関節軟骨細胞でのアポトーシス誘導や軟骨変性の進行作用を認めていない。この機序として、ヒト化した h-HFE7A は、その効力を発現するために Fc γ レセプターが必須であることも *in vitro* の実験から証明された。従ってこの抗体は軟骨細胞に対してはアポトーシスを誘導せず、逆に滑膜炎抑制によって関節軟骨破壊を抑制できる可能性が高いものと考えられた。

D. 考察

今回の結果から、RA の滑膜増殖には Fas / FasL

系を介したアポトーシスの不全状態が深く関わっているとともに、そこには sFas、sFasL の存在や sFasL 産生にかかわる MMP-3 の役割があることも明らかになった。さらに実際に抗 Fas 抗体によって SCID-HuRAg マウスにアポトーシスを誘導することにより、ヒト滑膜の著明な退縮効果が得られることも明確になった。最近、軟骨細胞のアポトーシスが軟骨の変性破壊の進行に深く関与しているという事実が認識されるようになってきているが、滑膜増殖に対して非常に有効なアポトーシス誘導療法が、一方では軟骨に対しては変性を導く破壊促進因子として働く可能性が考えられる。今回の結果は、ヒト化抗 Fas モノクローナル抗体が、in vitro さらには in vivo においても滑膜増殖に対する非常に有効なアポトーシス誘導療法として使用可能であることを示している。さらにこの抗体は軟骨細胞に対してはアポトーシスを誘導せず、逆に滑膜炎抑制によって関節軟骨破壊を抑制できる可能性が高いと考えられた。以上より、ヒト化した抗 Fas 抗体は免疫担当細胞や滑膜細胞をターゲットとしたアポトーシス誘導療法として臨床応用出来る可能性が高い。

発表論文

・ Yudoh K, Matsuno H and Kimura T, Different mechanisms of synovial hyperplasia in RA and pigmented villonodular synovitis. -the role of telomerase activity in synovial proliferation-. *Arthritis Rheum* 1999 42: 669-677.

・ Yudoh K, Matsuno H, Nakazawa F, Yonezawa T and Kimura T. Increased expression of multidrug resistance of P-glycoprotein on Th1 cells correlates with drug resistance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999 42: 2014-2015

・ Matsuno H, Yudoh K, Morita I, Sawai T, Uzuki M, Hasunuma T, Nishioka K, Tsuji H and Kimura T. Apoptosis is a novel therapeutic strategy for RA - Investigations using an experimental arthritis animal model. In: *Mechanical Loading of Bones and Joints*, 1999

(Ed, Takahashi HE), pp.215-226, Springer-Verlag, Tokyo

・ Matsuno H, Yudoh K, Kondo M, Goto M and Kimura T. Biochemical effect of intra-articular injections of high molecular weight hyaluronate in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res* 1999 48: 154-159

・ Yudoh K, Matsuno H and Kimura T. Plasma adrenomedulin in rheumatoid arthritis compared with other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1999 42: 1297-1298

・ Inada M, Yasui T, Nomura S, Miyake S, Deguchi K, Himeno M, Sato M, Yamagiwa H, Kimura T, Yasui N, Ochi T, Endo N, Kitamura Y, Kishimoto T and Komori T. Maturation disturbance of chondrocytes in Cbfa1-deficient mice. *Dev Dynam* 1999 214: 279-290

・ Yudoh K, Matsuno H and Kimura T. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits the in vivo invasiveness through the extracellular matrix and in vivo pulmonary metastasis of B16 mouse melanoma. *J Lab Clin Med* 1999 133: 120-128

・ Tsumaki N, Tanaka K, Arikawa-Hirasawa E, Nakase T, Kimura T, Thomas JT, Ochi T, Luyten FP and Yamada Y. Role of CDMP-1 in skeletal morphogenesis: Promotion of mesenchymal cell recruitment and chondrocyte differentiation. *J Cell Biol* 1999 144: 161-173

慢性関節リウマチナース細胞による軟骨破壊機序に関する研究析

分担研究者 富田 哲也

大阪大学医学部整形外科

A. 研究目的

我々はこれまで慢性関節リウマチ(RA)の骨髄病態を解析し、RA に特徴的な変化について報告してきた。RA 骨髄において種々の造血系細胞の分化・維持・活性化に重要な役割をはたしているナース細胞を見出しその特性を明らかにしてきた。ナース細胞に特徴的なのは共存するリンパ球を自分自身の下に潜り込ませて維持・増殖・活性化させる能力(ナース機能)であり、この潜り込み現象は pseudoemperipolesis と呼ばれている。この RA ナース細胞は骨髄・滑膜から共に樹立され、共通の病態形成機能を有すると考えられる。本研究では RA ナース細胞の軟骨破壊への影響を検討した。

B. 研究方法

RA 造血系骨髄より樹立されたナース細胞株で明らかに pseudoemperipolesis 能が確認された細胞株を用いた。RA 滑膜組織よりナース細胞依存性に増殖する B 細胞株を樹立した。RA 患者腸骨骨髄より同意を得た上で骨髄血を採取し、比重分離法にて単核細胞(MNC)を得た。ナース細胞と B 細胞を共培養し経時的に培養上清を回収し、培養上清中の proteinase 量を ELISA にて測定した。RANC による軟骨破壊を検討する目的で、96 穴プレートでヒト関節軟骨上にコラーゲングル内でナース細胞と B 細胞あるいは MNC を共培養し一日後、SCID マウスの皮下に移植した。移植後一ヶ月でこの複合体を取り出し、組織切片を作製し、H&E 染色、免疫染色(IL-1b, TNF-a, MMP-1, -2, -3, -9)を行い軟骨破壊について検討した。

C. 研究結果

RA ナース細胞単独でも MMP-1 (53.9ng/ml ± 15.4)、MMP-2 (150.0ng/ml ± 6.2)、MMP-3 (102.4ng/ml ± 12.5)、cathepsin B (1.7ng/ml ± 1.3)、L (5.1ng/ml ± 2.4) を産生したが、B 細胞と共培養することにより MMP-1 (123.9ng/ml ± 12.1)、MMP-3 (220.0ng/ml ± 18.5) の産生は有意に増加した (P<0.05)。in vitro では少なくとも一ヶ月は

MMP-1, -2, cathepsin B, L の産生は認められた。SCID マウスでの検討では、RANC 単独培養でも関節軟骨の invasion は認められたが、B 細胞、腸骨骨髄単核細胞との共培養では invasion の程度は著しく増強した。特に単核細胞との共培養では関節軟骨深層にまで RANC と単核細胞が侵食する像が認められた。コントロールとして用いた NHDF の単独培養では関節軟骨の invasion は全く認められず、腸骨骨髄単核細胞との共培養でわずかに関節軟骨の invasion が認められたのみであった。RANC と B 細胞の共培養系において免疫染色による検討を行った。RANC が関節軟骨を侵食している部位で L-1b, TNF-a, MMP-1, -3 の発現が認められた。

D. 考察および結論

これまでに我々は RANC は造血系骨髄や関節病巣局所で血球系細胞を抱き込むことにより、これらの細胞の分化・維持・活性化に関与し、RA の病態形成に重要な役割を果たしていることを告げてきた。今回の検討では pseudoemperipolesis により一部の proteinase の産生の増強が認められ、関節軟骨の侵食や破壊も著しく増強することが明らかとなり、RANC が血球系細胞との相互作用において直接的に軟骨破壊に関与することが示唆された。

AP-1ヌクレオチドによる慢性関節リウマチにおける骨・軟骨破壊の抑制に冠する研究

—ラットコラーゲン関節炎を用いた検討—

分担研究者 藤井 克之 共同研究者 辻 美智子 東京慈恵会医科大学 整形外科

研究要旨 慢性関節リウマチ(RA)罹患関節では、関節破壊の初期より、関節軟骨深層の細胞ならびに軟骨下骨髄の多核巨細胞にc-fosが過剰に発現され、本遺伝子が、軟骨組織のマトリックス合成を抑制するのみならず、分解酵素とそのインヒビターとの不均衡をもたらすことにより、関節の破壊に密接に関与していると考えられる。そこで、本研究では、c-fos遺伝子の作用部位での競合的阻害を目的としたAP-1ヌクレオチドを、RAの病態モデルであるコラーゲン関節炎に投与し、関節破壊に与える影響について検討した。AP-1ヌクレオチドは、TRAP陽性細胞の軟骨下骨髄への集積ならびにII型コラーゲンに対する自己抗体産生を抑制することにより、関節炎の発症ならびに関節破壊を抑制する事実が観察された。

A.研究目的

我々は、これまでに、慢性関節リウマチ(RA)罹患関節では、関節軟骨の破壊は深層より始まり、これに接する軟骨下骨髄には多核巨細胞、マクロファージ、T cellなどが集積してくるのを見出ししている。また、こうした関節破壊の初期には、関節軟骨深層の細胞ならびに軟骨下骨髄の多核巨細胞にc-fosが過剰に発現されていることから、本遺伝子が、軟骨組織のマトリックス合成を抑制するのみならず、分解酵素とそのインヒビターとの不均衡をもたらすことにより、関節の破壊に密接に関与していることを示唆している。そこで、本研究では、c-fos遺伝子の作用部位での競合的阻害を目的としたAP-1ヌクレオチドを、RAの病態モデルであるコラーゲン関節炎(CIA)に投与し、関節破壊に与える影響について検討した。

B.研究方法

Lewis系メスラット72匹に、ウシII型コラーゲンをを用いてCIAを作製した。2本鎖AP-1オリゴヌクレオチド(AP-1 oligo)ならびに、対照としてAP-1部位のみランダムな同一長の2本鎖オリゴヌクレオチド(control oligo)を作製した。CIAラットは各12匹6群に分け、オリゴ投与群には、感作1週目より週2回5週間連続で、1回5,25,100 μ gのAP-1 oligoを、対照には、等量の生理食塩水あるいは25,100 μ gのcontrol oligoを腹腔内に投与した。経時的に、Arthritic score,血清中の抗II型コラーゲン(CII)抗体価、脛骨骨髄内の酒石酸耐性酸フォスファターゼ(TRAP)陽性細胞数の変化を測定した。さらに、膝・足・手関節について組織学的観察を行った。

C.研究結果

AP-1オリゴ投与群では関節炎の発症は抑制された。また、抗ウシII型コラーゲン抗体価には明らかな変化は認めないものの、抗ラットII型コラーゲン抗体価は対照群に比べ低値を示した。また、対照群のラットの関節には、滑膜の増生とパンヌス様組織による著しい関節破壊像が観察されたのに対してAP-1オリゴ投与群では、滑膜に細胞浸潤を伴った軽度の炎症所見を認めるものの、関節軟骨ならびに軟骨下骨の破壊はわずかで関節の構築が保たれていた。さらに、AP-1オリゴ投与群では、脛骨骨髄内のTRAP陽性細胞の増加ならびにTRAP活性は抑制されていた。

D.考察

ラットCIAにAP-1ヌクレオチドを投与すると、関節炎の発症ならびに関節破壊が抑制される事実が観察された。RA患者における抗II型コラーゲン抗体産生には関節軟骨深層と、関節軟骨下骨髄に集積する細胞とのinteractionが関与しており、同部に生じる病態がRAにおける骨・軟骨破壊の発症と進展に重要な役割を演じているものと考えられる。AP-1ヌクレオチドによるc-fos遺伝子の作用部位での競合的阻害は、この部分でのinteractionをブロックし、RAの関節破壊の進行を抑制する可能性が大であることを示唆するものと考えられる。

E.結論

AP-1活性亢進の抑制が、RA関節の骨・軟骨破壊の発症と進展を抑制することが見出された。こうした知見は、RAの発症のメカニズムの解明のみならず、罹患関節の破壊の抑制効果を有する新たな治療薬の開発に有用と考える。

F.研究発表

1.論文発表

K Fujii, M Tsuji, M Tajima: Rheumatoid arthritis: A synovial disease? Ann. Rheum. Dis. 1999;58:727-730.

2.学会発表

1) 辻 美智子,藤井克之:慢性関節リウマチの関節破壊のメカニズムからみた治療法の検討

ワークショップ;マトリックス代謝からみた関節構成体の病態と治療

第31回日本結合組織学会1999年6月11日;名古屋

2) 辻美智子,舟木清美,田中真希,根本高幸,加藤章嘉,向千恵美,黒坂大三郎,藤井克之:AP-1オリゴヌクレオチドによる慢性関節リウマチにおける骨・軟骨破壊の抑制—コラーゲン関節炎を用いた検討—

“パネルディスカッション”関節リウマチと骨関節破壊”

第14回日本整形外科学会基礎学術集会

1999年10月8日;奈良

G.知的所有権の取得状況

特記すべきことなし

慢性関節リウマチにおける滑膜増殖機構の解明と遺伝子治療による人為的制御

分担研究者 宮坂信之

東京医科歯科大学第一内科教授

研究要旨 慢性関節リウマチ(RA)における滑膜増殖を人為的に制御する目的で、RA 滑膜細胞におけるサイクリン依存性キナーゼインヒビター(CDKI)の発現を検討した。その結果、増殖している滑膜より得られた滑膜線維芽細胞が、増殖抑制により容易に p16INK4a を発現することを見出した。この結果は他の種類の線維芽細胞では認められなかった。さらにアデノウイルスベクターをもちいた p16INK4a 遺伝子治療により、RA 動物モデルの骨関節組織破壊を著明に改善させることができた。

A. 研究目的

本研究の目的は、慢性関節リウマチ (RA) における滑膜細胞の増殖機構を、細胞周期調節に関与する分子 (特にサイクリン依存性キナーゼ (CDK) とそのインヒビター (CDKI)) の面より多角的に検討し、CDKI 遺伝子を滑膜細胞に導入することにより、RA における滑膜増殖を人為的に制御し、骨関節破壊を防止しうる新たな治療法を開発することである。

B. 研究方法

1) サイクリン依存性キナーゼインヒビター (CDKI) 遺伝子のクローニング: まず遺伝子療法に用いるための CDKI 遺伝子をクローン化するために、CDKI 遺伝子 p16cDNA を PCR 増幅してサブクローニングした遺伝子を得る。コントロールとして β ガラクトシダーゼ遺伝子を用いる。

2) ベクターへのサブクローニング: p16 遺伝子を E1A, E2B 領域を欠損するカセットコスミド (pAdex1 コスミド) にクローニングする。そして不活性化アデノウイルスと組換えコスミドを 293 細胞へトランスフェクトして組換えウイルスを合成する。

3) 滑膜細胞への in vitro 遺伝子導入: RA 患者より得られた滑膜細胞と、前述の p16 遺伝子あるいは β ガラクトシダーゼ遺伝子を組み込んだアデノウイルスと混合培養することにより遺伝子導入を行う。そして IL-1, TNF α , PDGF などの炎症性サイトカインと滑膜細胞との培養系において滑膜細胞の増殖が抑制されるか否かを検討する。

4) in vivo 遺伝子導入による滑膜増殖制御:

ラットアジュバント関節炎の系を用いて、アジュバント投与時とその後 1 週間間隔で 3 回上記の組み換えウイルスを関節内に直接注射し、関節炎発症に及ぼす影響を検討する。

C. 研究結果

1. 正常および RA 滑膜における CDKI の発現

正常および RA 滑膜における p15INK4b、p16INK4a、p21Cip1、p27Kip1 の発現をウエスタンブロット法で比較検討したところ、正常滑膜は p27Kip1 を発現していたが、p15INK4b、p16INK4a、p21Cip1 の発現は認められなかった。この発現パターンは RA 患者滑膜でも同じだった。この結果は、単に CDKI の持続的な発現の障害が RA 滑膜の増殖を生じさせているのではないことを示している。

2. 増殖抑制下の RA 滑膜線維芽細胞における CDKI の発現

滑膜線維芽細胞を、放射線照射、高密度培養、低濃度血清培地による培養、老化静止するまでの継代によりその細胞増殖を抑制した。各細胞から得られたタンパクにおける p15INK4b、p16INK4a、p21Cip1、p27Kip1 の発現をウエスタンブロット法で検討した。その結果、対数増殖期にあり増殖抑制を受けていない細胞は、滑膜組織と同じ発現様式を示していた。しかし、増殖を抑制した滑膜線維芽細胞においては、p27Kip1 の発現は増加し、p16INK4a、p21Cip1 の発現が誘導された。これに対して、正常皮膚由来のヒト皮膚線維芽細胞とヒト胎児肺線維芽細胞である WI-38 では、どの増殖抑制も p21Cip1、p27Kip1 の発現を誘導したが、滑膜線維芽細胞と異なり p16INK4a は誘導されなかった。

p16INK4b の発現はどの細胞でも認められなかった。このように RA 滑膜線維芽細胞においても CDKI の発現は障害されていなかった。そればかりか、他の細胞には認められない増殖抑制による p16INK4a の発現誘導を認めた。

3. 増殖抑制した滑膜線維芽細胞の再刺激

滑膜線維芽細胞を低血清培地で増殖抑制した後、再び高濃度血清培地で培養し CDKI の発現の変化を検討した。その結果、p21Cip1、p27Kip1 の発現は減少したが p16INK4a の発現は増加したままであり、しかも再刺激には反応しなかった。一方、正常皮膚線維芽細胞と WI-38 肺線維芽細胞を同じ方法で処理すると、再刺激により p21Cip1、p27Kip1 の発現が減少したが、やはり p16INK4a の発現は実験を通して認められなかった。さらに、再刺激によって増殖抑制していない細胞と同程度の細胞増殖を示した。この結果より、滑膜線維芽細胞に誘導された p16INK4a は機能的に細胞周期を抑制したといえる。

4. 誘導した p16INK4a の発現による培養滑膜線維芽細胞の増殖抑制

培養滑膜線維芽細胞にさまざまな力価の AxCAp16 または AxCALacZ を感染させた後、TNF- α と IL-1 で滑膜線維芽細胞の増殖を刺激した。その結果、AxCALacZ 感染では影響を認めなかったのに対し、AxCAp16 感染は力価依存性に増殖を抑制した。

5. アデノウイルスベクターによる滑膜への外来遺伝子導入

アデノウイルスベクターによる生体内における滑膜細胞への遺伝子導入効率を 5×10^8 pfu の AxCALacZ ウイルスを膝関節に注射したその結果、対照としてもちいた AxCAp16 感染関節がまったくベクターガラクトシダーゼ基質である X-gal で染色されないのに対し、AxCALacZ 感染関節の滑膜面が全体に染色された。また、LacZ 遺伝子の発現は表層の滑膜層全体と内部および基底部の滑膜細胞の一部に認めた。さらに、ラット膝関節における p16INK4a 遺伝子の発現動態をノーザンブロット法とともに抗 p16INK4a 抗体をもちいたウエスタンブロット法で検討したところ、少なくとも 2 週間の発現を認めた。

6. p16INK4a 遺伝子の導入によるラットアジュバント関節炎の抑制

アジュバント関節炎を発症させたラットに

p16INK4a 遺伝子を関節腔内に導入し治療した。アジュバント関節炎を発症させた 9 匹のラットを使用して独立に 3 回の実験を行った。免疫して 1 週間後、 5×10^8 pfu の AxCAp16 ベクターを右関節に、同量の AxCALacZ を同じ個体の左関節内に注射した。遺伝子導入は 1 週ごとに 3 回繰り返した。別に 2 匹のラットの関節に生理食塩水を繰り返し注射した。それらの関節は 4 週間後に評価した。その結果、AxCAp16 治療側では、あきらかに腫脹と滑膜増殖が抑制されていた。また、軟骨の非薄化や硝子化と単核球の浸潤、パンヌスの形成も抑えられていた。軟骨のプロテオグリカンをアルシアンブルー染色した結果でも、AxCALacZ で治療した側とは対照的に、p16INK4a 治療側ではプロテオグリカンがよく保存されていた。

D. 考察

RA は、全身性かつ難治性の炎症性疾患である。病理組織学的には、滑膜組織におけるリンパ球浸潤、血管新生、滑膜細胞増殖を特徴とする。特に増殖した滑膜からは、炎症性サイトカイン、中性プロテアーゼを始めとするの各種の炎症性メディエーターが産生され、骨関節破壊に関与していることが推測されている。しかし、今日まで RA における滑膜細胞増殖の分子機構は未だ解明されておらず、さらに骨関節破壊を未然に防止できる有効な治療法は開発されていないのが現状である。しかし、今回の研究において CDKI 遺伝子のうち p16 遺伝子を滑膜細胞に導入することにより、*in vitro* 及び *in vivo* において滑膜細胞の増殖を抑制できた。さらに、本遺伝子導入により軟骨及び骨破壊が抑制されたことは特筆に値すると思われる。

E. 結論

滑膜増殖において CDKI は負の調節因子として重要であり、本遺伝子を用いた遺伝子療法の有用性が示唆された。

F. 研究発表

-1073741716 論文発表

1. Taniguchi, K., Kohsaka, H., Inoue, N., Terada, Y., Ito, H., Hirokawa, K., Miyasaka, N.: Induction of the p16INK4a senescence gene as a new therapeutic strategy for the

treatment of rheumatoid arthritis. Nature
Medicine, 5:760-767, 1999.

2. Nasu, K., Kohsaka, H., Nonomura, Y.,
Terada, Y., Ito, H., Hirokawa, K., Miyasaka,
N.: Adenoviral transfer of cyclin-
dependentkinaseinhibitorgenes suppresses
collagen-inducedarthritisnmice.J.
Immunol., submitted for publication.

G. 知的所有権の取得状況

1, 特許取得

p21Cip1 リウマチ治療剤 上阪 等
宮坂信之 (個人発明)

2, その他

1 平成 1 1 年度日本医師会研究助成金受賞