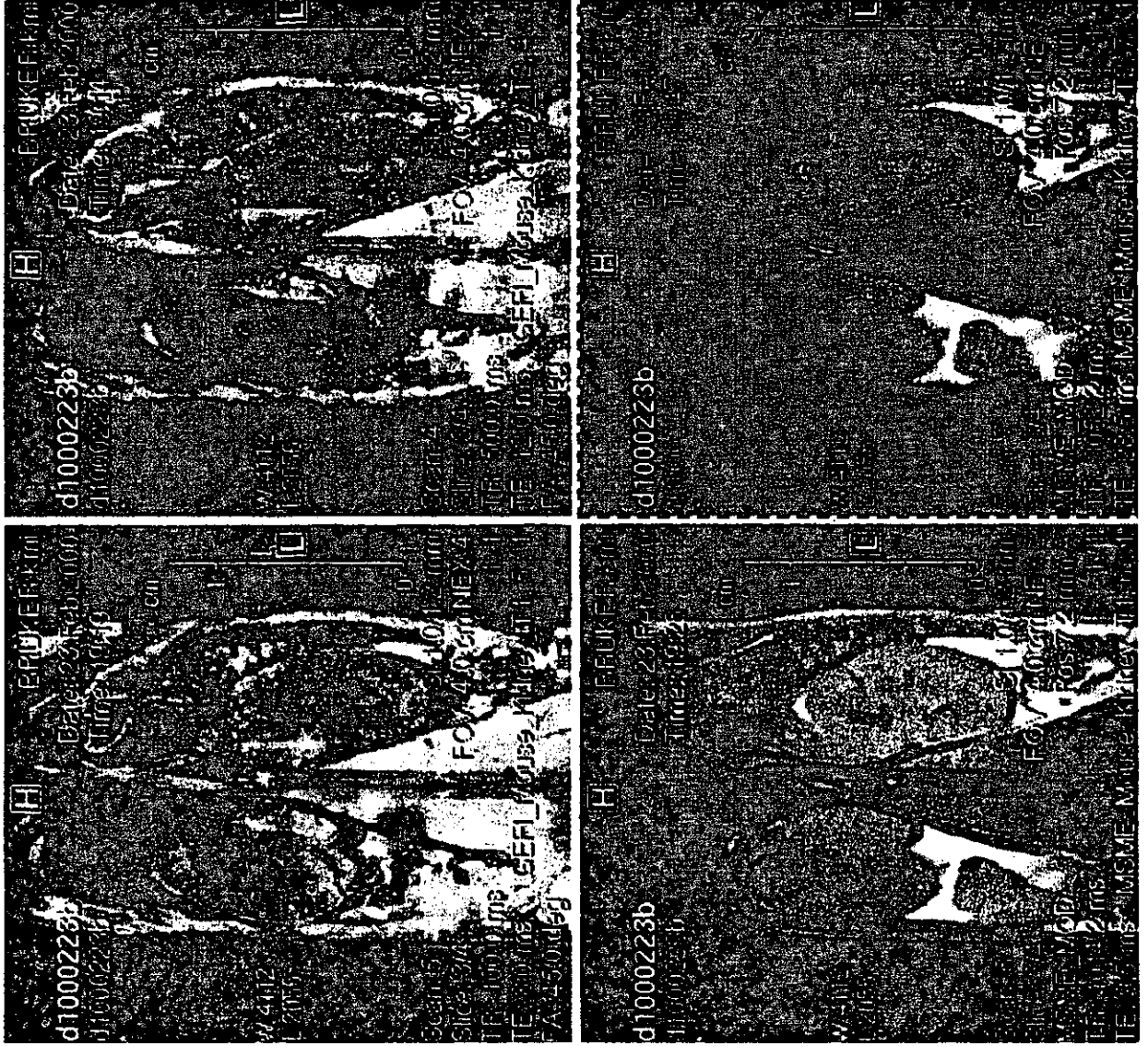


図 1 長崎大学熱帯医学研究所施設内マウス専用 MRI 装置
(SPECTROSPIN 400,9T Bruker 社)

☒ 2 12W MRL/lpr mouse



gradient

spin

図 3 MRI (フオリナート存在下)

T1 gradient

T2 spin echo

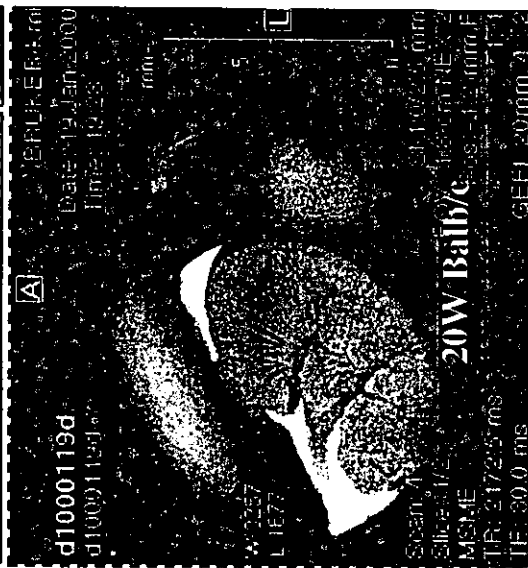
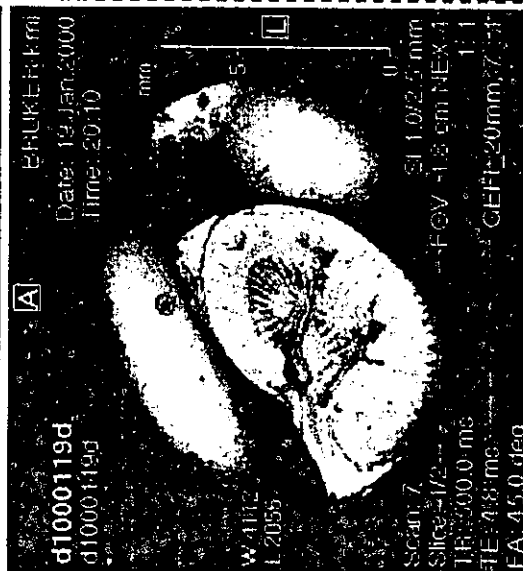
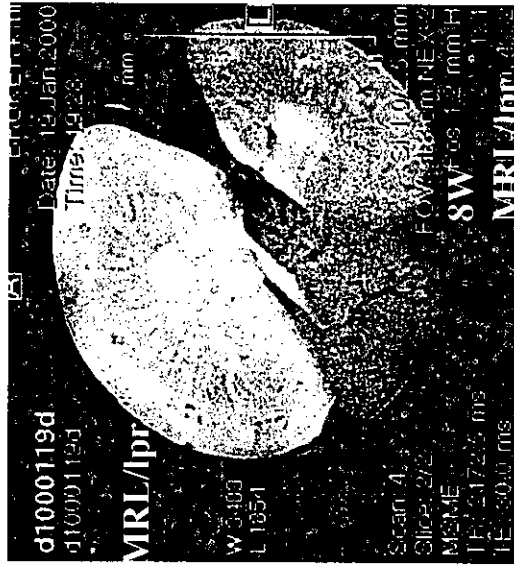
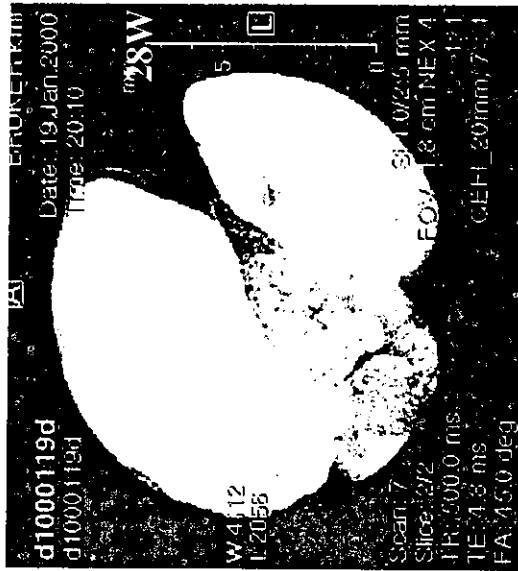
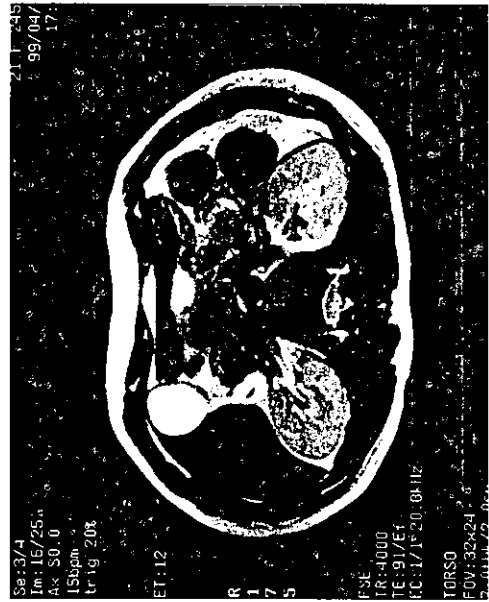


图 5 M·M 21F SLE(Lupus nephritis class IV)



T1



T2

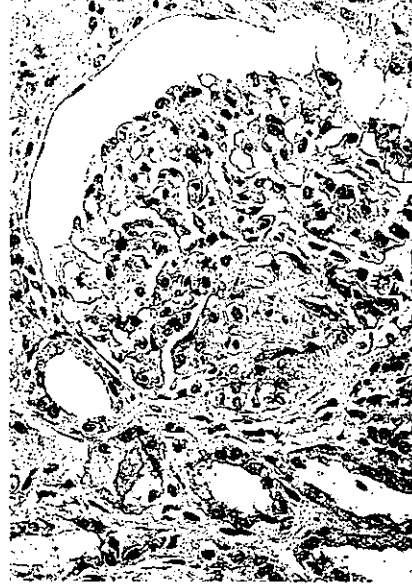
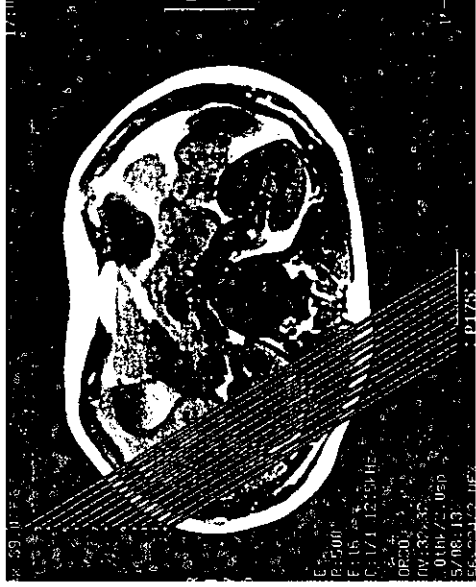
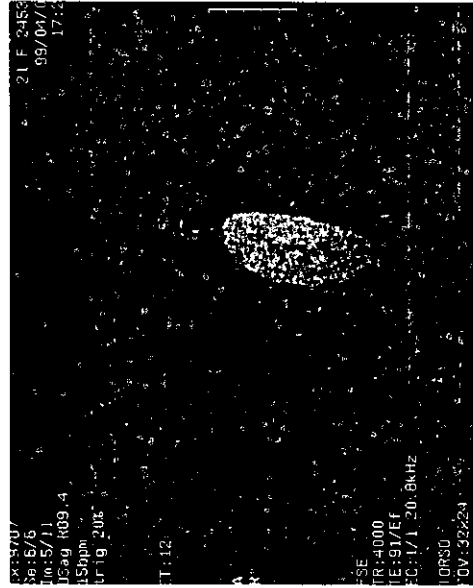
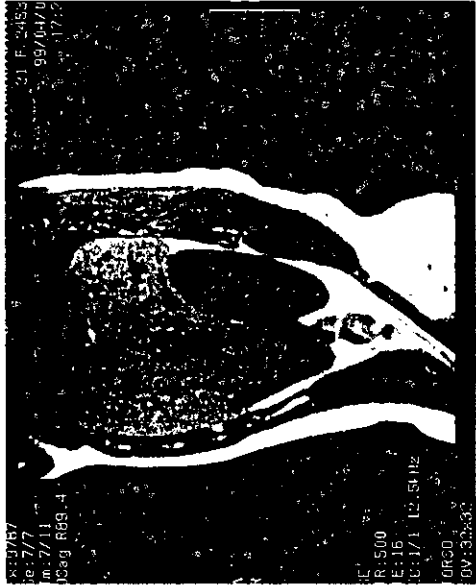
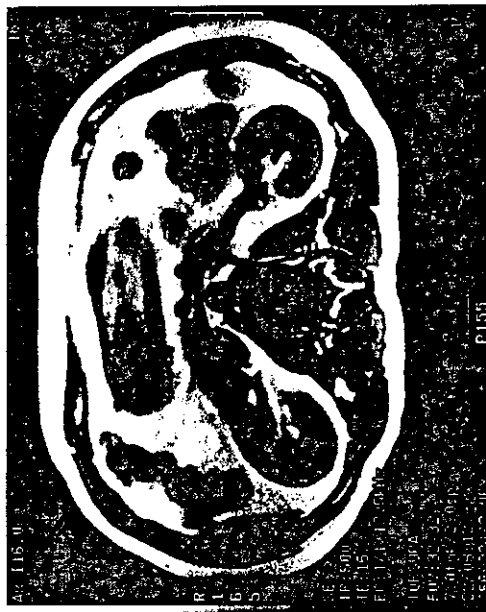
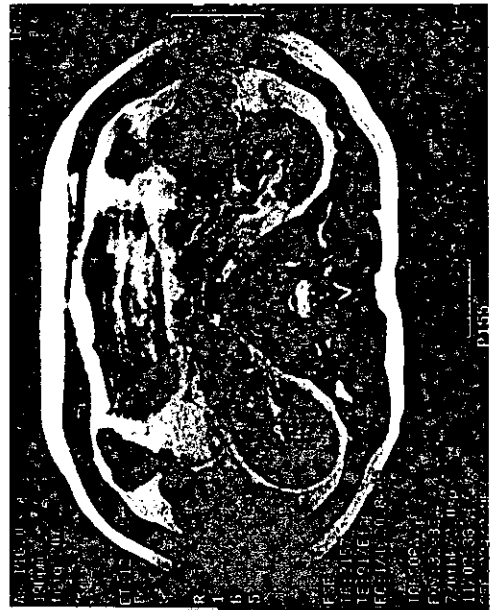
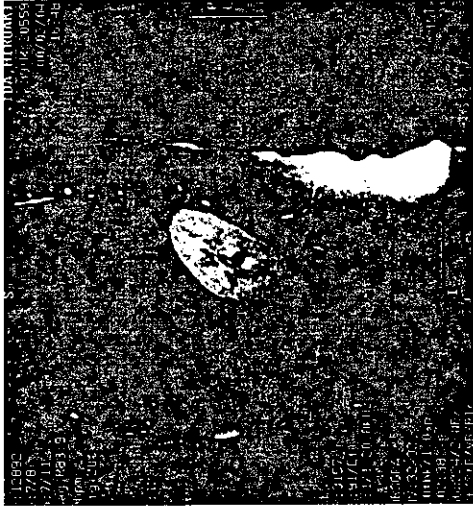
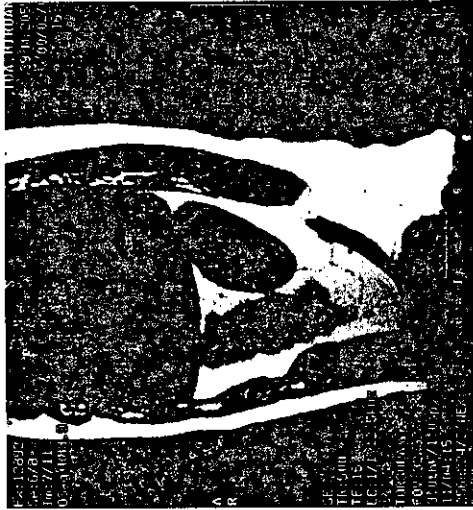


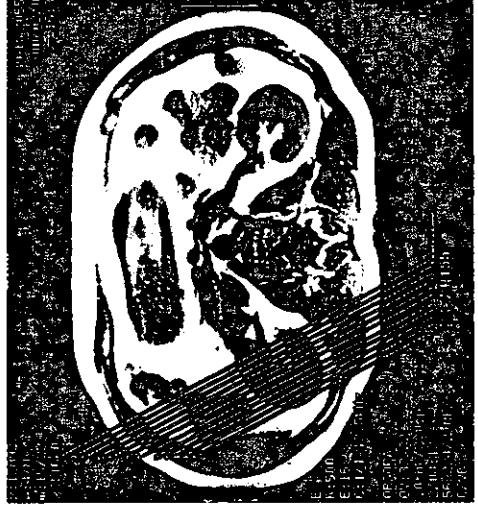
图 6 H·I 39M Healthy



T1



T2



難治性腎炎：自己抗原 GOR とループス腎炎

小池 竜司

(東京医科歯科大学医学部内科学第一講座)

研究要旨

若年女性において SLE の発病、重篤なループス腎炎が多発する事実より女性ホルモンとの関連に着目し、前年度エストロゲンで発現誘導されることを報告した HCV 関連自己抗原と認識されている GOR 遺伝子産物に対する抗体と SLE 患者および腎炎合併に伴う疾患活動性との関連を検討した。しかしながら従来 HCV と抗原交差性が存在すると推測されていた領域はヒトでは翻訳されないことが判明し、ヒトにおける翻訳部分を抗原とする ELISA の系を樹立し 52 名の SLE 患者を含む 201 名の血清サンプルで抗 GOR 抗体の存在を検討した。抗 GOR 抗体を高値で保有する患者は確かに存在するものの、SLE 患者における特異性や腎炎の合併や悪化などの疾患活動性の変化との相関は認められなかった。いっぽう GOR 遺伝子産物自体の機能や特徴の検討の結果、この分子が多量体を形成する核蛋白であり、遺伝子導入による強制発現細胞は炎症性ケモカイン産生応答に対して抑制的に作用し、エストロゲンやその下流の分子が単独では SLE の病態を助長するとは限らない可能性が示された。従って今後性ホルモンと SLE 発病及びその難治化との関連を考える上で、その作用機序を理解して他のステロイドホルモンや共役分子の関与を考慮した複雑な系として検討と解析を行っていく必要性を認識した。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス (SLE) は若年女性に多発し、また若年女性患者においては重篤な糸球体腎炎や中枢神経症状を合併し、重症化することが多い傾向にある。さらに古くより女性は男性より抗体産生や免疫応答が強い事実が指摘されている。この事実を説明するメカニズムとして性ホルモンと免疫応答との関連が予想されているが、これを具体的に結びつける証拠は未だほとんど得られていない。いっぽう性ホルモンに代表されるステロイドホルモンは、特異的レセプターに結合した後標的遺伝子の調節領域に結合し、その発現を制御することによって作用を発

現することが近年明らかになってきた。昨年度の本研究でわれわれは免疫系細胞に代表的な女性ホルモンであるエストロゲンを添加した際発現誘導される遺伝子を検索した結果、過去にチンパンジーで発見され、C 型肝炎ウイルスとの抗原交差性を指摘されている GOR 遺伝子産物のヒトホモログを単離した。そこでこの遺伝子産物の自己蛋白としての抗原性と、自身の機能を検討することで特にエストロゲンと SLE の病態、特に若年女子患者に見られるループス腎炎との関連や病態形成への関与について、検討と考察を行った。

B. 研究方法

われわれは昨年度単球系細胞である U937 細胞にエストロゲンを添加して発現誘導される遺伝子として GOR ヒトホモログの翻訳領域の塩基配列を明らかにした。これを十分に検討しアミノ酸一次構造を決定した上で、その配列に基づいて既存の系で用いられていない領域の組み替え蛋白を作製し、これを抗原に用いた ELISA の系を樹立した。この系を用いて SLE 患者の保存血清について抗 GOR 抗体の存在の検討を行い、SLE 患者との相関を調べた。さらにループス腎炎の合併によって疾患活動性の変動が認められた同一 SLE 患者（いずれも若年女性であった）においても可能な限りの保存血清を用いて抗 GOR 抗体の経時的検討を行い、疾患活動性（数値化された SLEDAI を使用）との照合を行った。またこの系を用いた検討結果は、既に HCV との抗原交差性が報告されている領域の合成ペプチドを用いて臨床使用されているキット（NANB GOR EIA キット；特殊免疫研究所製）での結果とも照合し、両者の関連性について確認も試みた。

一方、でこの GOR 遺伝子産物の基本的な構造や特徴についてはまったくわかっていないことから、その基礎的特徴についても検討を進め、自己蛍光物質である Green Fluorescence Protein (GFP) との融合蛋白を生細胞に発現させ、細胞内局在を検討した。さらにこの遺伝子導入細胞を炎症性サイトカインで刺激し、その反応の解析を行うことを通してエストロゲンや GOR 遺伝子産物と免疫応答や SLE の病態との関連性についても考察を行った。

C. 研究結果

チンパンジーにおいて発見報告された GOR 遺伝子産物は、塩基配列、アミノ酸配列ともにヒトにおいても高度に保存された構造を有していたが、1 塩基置換により C 末端側約 100 アミノ酸が翻訳されず、HCV と

の交差性が予想されていた領域も非翻訳領域に含まれることがわかった（図 1）。

これにより HCV を介在した GOR 遺伝子産物の抗原性を指摘することは困難であることが判明した。ヒトにおいて翻訳されることが確実である N 末端約 150 アミノ酸領域を抗原に用いた ELISA の系を作製し、当科の患者保存血清 201 サンプル（内 52 名が SLE 患者由来）について特異抗体の存在について検討を行ったところ、特異抗体を有する患者の存在は確認され、Western blotting によっても検証されたものの SLE 患者での特異性やループス腎炎や疾患活動性との相関を見出すことはできなかった。また既存の HCV 関連抗体検出のためのキットを用いた検討結果との比較では、関連性は全く認められなかった。

一方、GOR 遺伝子産物を Green Fluorescence Protein との融合蛋白として哺乳動物細胞に発現させると、粗大な顆粒形成を伴い核周囲への集積と核内への移行が認められ、多量体を形成する核蛋白の一種である可能性が予想された。さらに同産物をエストロゲンレセプターを発現する乳癌細胞株である MCF-7 細胞に発現させて、炎症性サイトカインである IL-1 α による刺激を加えると、本来誘導されるケモカイン MCP-1 の産生を明らかに抑制するのが観察された（図 2）。

同抑制は生理的濃度のエストロゲン添加でも見られることが報告されており、GOR 遺伝子産物がエストロゲンによる MCP-1 産生抑制の経路において 1 コンポーネントを成している可能性が示唆された。これらの結果から炎症応答に対してエストロゲンが関与する経路が抑制的に作用し、少なくとも単独では SLE の病態を増悪させない可能性が示された。

D. 考察

SLE が若年女性に多発しかつ重症化する

傾向にあることは長年指摘されてきた事実であり、またいくつか存在するモデル動物においても類似の現象が観察されている。そしてその病態への性ホルモンの関与に関しても同様に予想されてきたが、その作用機序の複雑性や他の因子の介入により理解困難なまま経過してきた。今回我々が見出した GOR 遺伝子産物は、自己抗原性が予測かつ報告されている分子であったことからエストロゲンと自己免疫疾患を結びつける上で興味深いものであったが、今回の検討では関連の可能性は低いことが推測され、性ホルモンと SLE の関連性の複雑さがあらためて認識された。

一方、GOR 遺伝子産物の基礎的検討によって、この分子が核内蛋白でありエストロゲンの機能発現になんらかの関わりを持つ可能性が示唆されたことに加えて、炎症性サイトカインやケモカインの産生に対して抑制的に機能することが明らかとなった。その上でエストロゲンの免疫系に対する作用についての知見を整理してみると、必ずしも単純に促進的に働くとは限らない可能性がわかってきた。

既に報告されている事実としても NF- κ B を介した応答の抑制、apoptosis の抑制などが明らかになっており、SLE の病態に見られるような炎症応答に対して総じて抑制的に作用することが予想される。しかしながら近年明らかになりつつあるエストロゲンの作用発現のメカニズムは従来理解されていたレセプターより標的遺伝子の発現制御を介するだけでなく、転写された mRNA や翻訳された蛋白の安定性を変化させたり、核内に存在する共役分子を介した作用などが存在する。特に共役分子はエストロゲンがレセプターと結合した後に付加結合し、標的遺伝子の転写を活性化するが、同時にクロマチンの構造変化を誘導することが報告されている。またこのような共役分子群はエストロゲン特異的な存在ではなく、グルココルチコイド

を含めた他のステロイドホルモンレセプターと共有されており、それにより作用の競合が起こりうる。実際エストロゲンレセプターの過剰な存在によりグルココルチコイドの作用低下が起こることも報告されており、このような機序を介して SLE の発病や難治化にエストロゲンが関与する可能性も考えられる。

さらにエストロゲンと共に重要な女性ホルモンであるプロゲステロンはエストロゲンの分泌やレセプターの発現調節が主な機能と考えられてきたが、グルココルチコイドと同様にプロゲステロンレセプターは共役分子についてエストロゲンと競合し、近年作製されたプロゲステロンレセプター欠損マウスにおいては、エストロゲンとプロゲステロンの刺激により子宮に著しい炎症細胞浸潤が生じることが報告され、エストロゲンと異なる作用を有すること、特に免疫応答については抑制的に作用する可能性が示された。

SLE と性ホルモンとの関連を論じる上では、エストロゲンだけでなくプロゲステロンについても今後検討の対象としていく必要がある。このように SLE の病態と性ホルモンとの関連は依然として重大かつ不明点に満ちた問題であるが、今後はステロイドホルモン全体の作用機序について最新の知識を駆使し、共役分子や他のステロイドホルモンレセプターといった要素を含めてあらためて検討していくとともに、今回の結果を参考にしてアプローチの方法論についても十分に吟味する必要性を認識した。

E. 結論

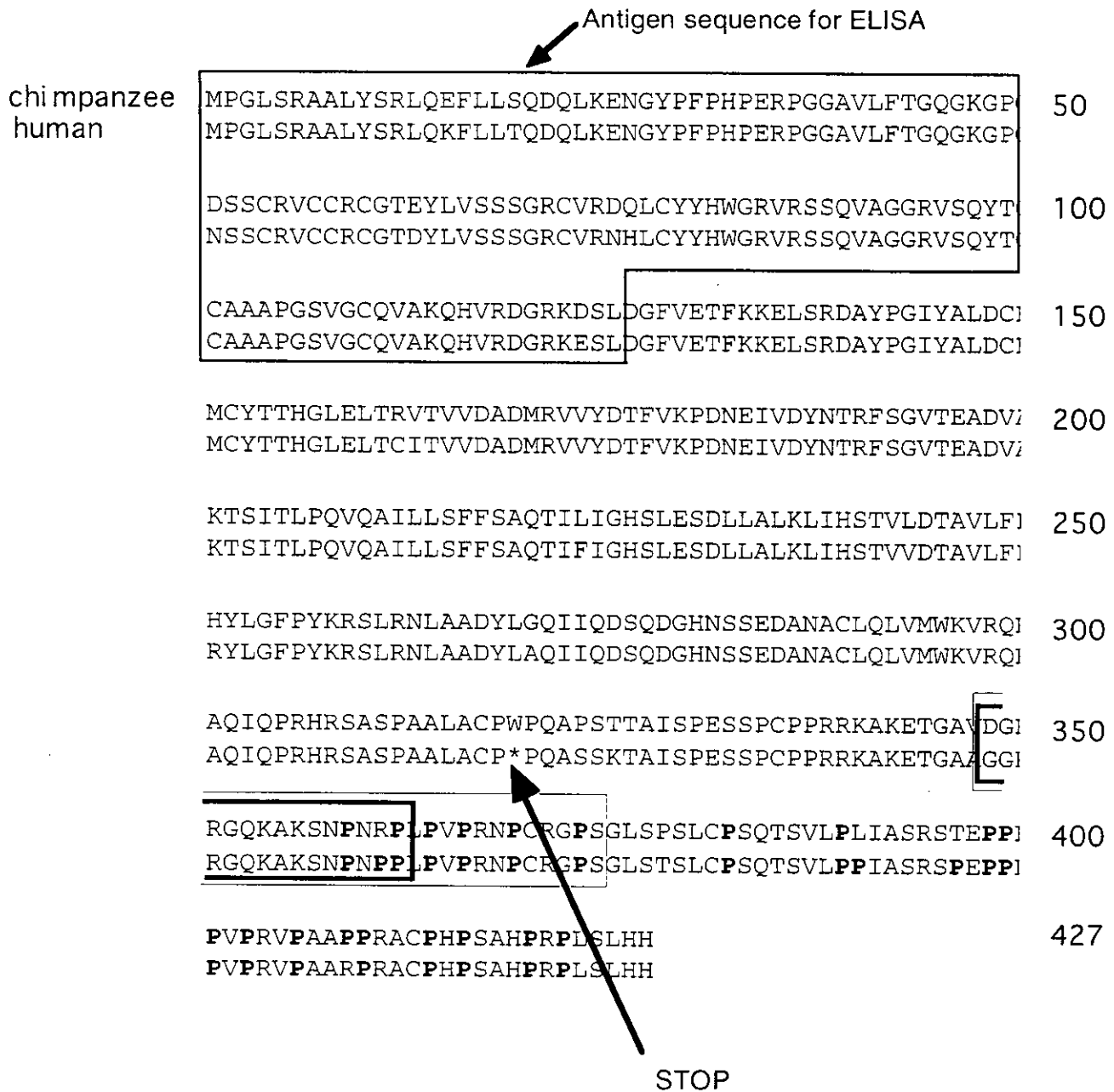
エストロゲンによって発現誘導される GOR 遺伝子産物ヒトホモログは、ヒトにおいて抗原性を有しうるが、SLE 患者において抗 GOR 抗体は特異性や疾患活動性との相関はないものと考えられた。また従来 C 型肝炎ウイルスとの抗原交差性を指摘されていた領域はヒトにおいては翻訳されず、HCV 感

染やSLEで見られる自己免疫現象にGOR遺伝子産物が介在している可能性も低いと考えられた。

一方、GOR 遺伝子産物自身やエストロゲンは炎症応答に対して単独では抑制的に作用する可能性が高く、SLE の病態や難治化における性ホルモンの役割は他のステロイドホルモンレセプターや共役分子などの関与を含めた複雑なものであることが予想され、その理解の上に新たな解析アプローチを進めていく必要性が考えられた。

F. 参考文献

1. Mishiro, S., Takeda, K., Hoshi, Y., Yoshimura, A., Gotanda T., Itoh, Y. : An autoantibody cross-reactive to hepatitis C virus core and a host nuclear antigen. *Autoimmunity*. 1991, 10: 269-273.
2. Inadera, H., Sekiya, T., Yoshimura, T., Matsushima, K. : Molecular analysis of the inhibition of Monocyte Chemoattractant Protein-1 gene expression by estrogens and xenoestrogens in MCF-7 cells. *Endocrinology*. 2000, 141: 1, 50-59.
3. McKay, L. I., Cidlowski, J. A. : Molecular control of immune/inflammatory responses: Interactions between nuclear factor- κ B and steroid receptor-signaling pathways. *Endocr. Rev.* 1999, 20: 4, 435-459. (9)



E: unidentical sequence between human and chimpanzee

PPRRKAKETGAAGRRGQ: nuclear targetting sequence

GRRGOKAKSNPNPPI : crossreactive sequence with HCV core protein

GRRGOKAKSNPNPPLPVPRNPCRGPSG: antigenic peptide in GOR Ab assay kit

P: rich proline in C terminal region

図1: ヒト及びチンパンジーのGORアミノ酸配列

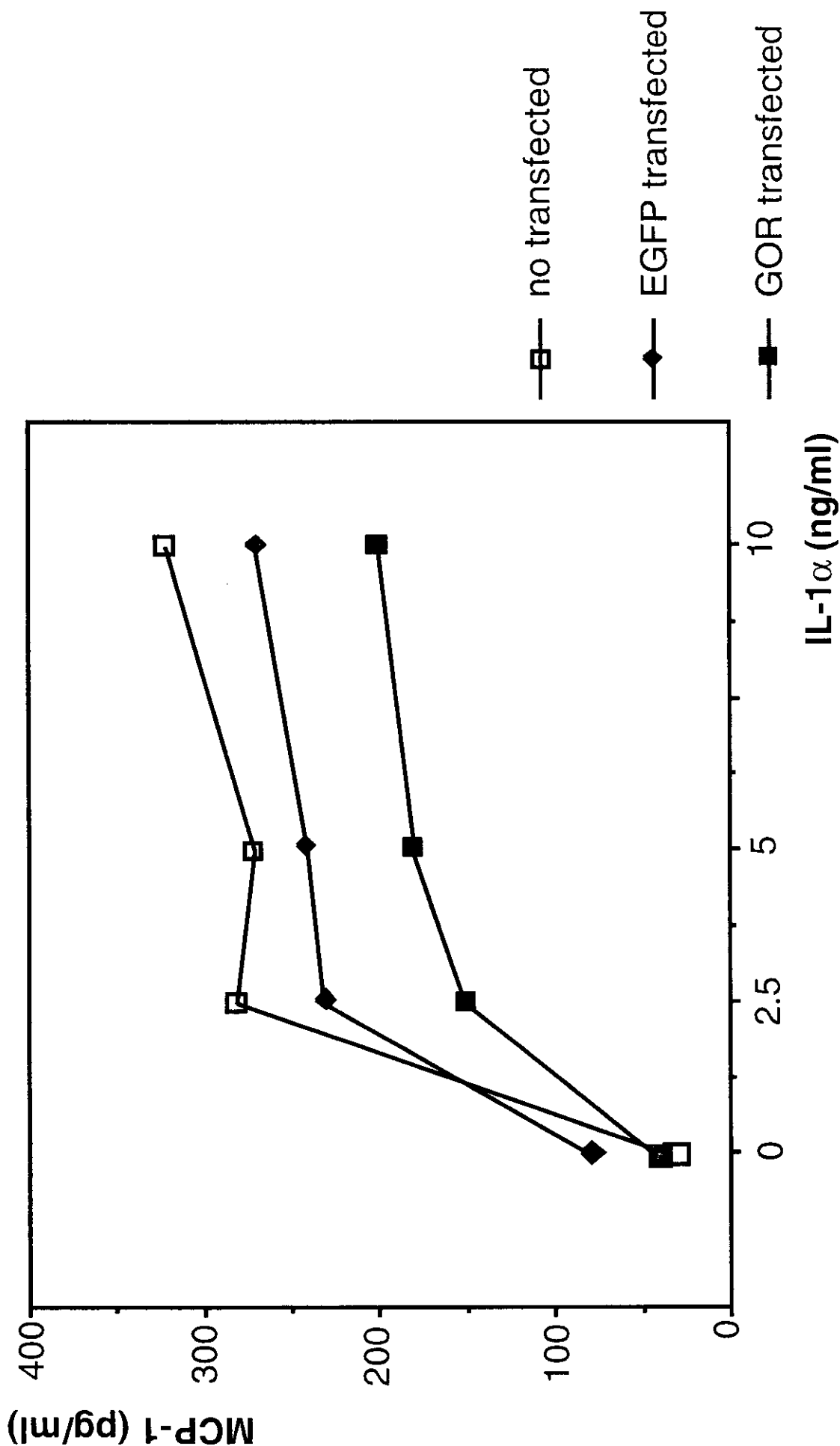


図2 : GOR遺伝子導入によるMCP-1産生誘導の抑制

(4) 研究成果の刊行に関する一覧表

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	刊行書籍名	執筆者氏名
Leukemia Reserch, 23. 1-11..Role of physiologic concentrations of stem cell factor in leukemic type griwth of myelodysplstic CD34 ⁺ cells.	1999		Sawada,K,Koizumi,K.,Tamumi,T.,Takano,H.,Ikeo,M.,Nishio,M.,Fukada,Y.,Yasukoshi,T.,Yamaguchi,M.,Koike,T.
Arthritis Rheum. 42:1, 167-174. β 2-GlycoproteinI is necessary to inhibit protein C activity by monoclonal anticardiolipin antibodies.	1999		Ikeo,M.,Ichikawa,K.,Triplett,D.A.,Mtuura,E.,Astumi,T.,Sawada,K., Koike, T.
Biochemica et Biophysica Acta. 144:283-290.	1999		Nishio, H., Suda,T., Sawada,K., Miyamoto,T., Koike, T., Yanguti, Y.
Int.Med.38.170-173.1-3).Antiphospholipidsyndrome.	1999		Ichikawa,K.,Tsutsumi,A.,Matsuura,E., Koike, T.
Thomb Haemost 81.436-441. Platelet activation induced by cominced effects of anticardiolipin and lupus anticoagulant IgG Antibodies in patients with systemic lupus erythematosus.	1999		Nojima,J.,Suehisa,E.,Karatsune,H.,Machii,T.,Koike, T.,Kitani,T.,Kanakura,Y., Amino,N
Diabetorogia. 49.579-588. Suppression of transforming growth factor beta and vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy in rats by novel advanced glycation end protect inhibitor, OPB-9195.	1999		Tsutada,K.,Makita,Z.,Yamagishi,S.,Atsumi,T.,Miyoshi,H.,Obara,S.,Ishida,M.,Ichikawa,S.,Yasumura,K., Koike, T.
Leukemia Lymphoma. 34.361-371. A pilot study of a response oriented chemotherapeutic regimen combined with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in aggressive non-hodgkin's lymphoma.	1999		Tarumi,T.,Sawada,K.,Koizumi,K.,Takano,H.,Fukuda,Y.,Nishio,M.,Fujie,T.,Ohnishi,K.,Khono,M.,Sato,N.,Sekiguti,S., Koike, T.
J.Endocrinol 22.386-389. A rare case of acromegalyassociatedwithpachydermope rriostosis.	1999		Shimizu,C.,Kubo,M.,Kijima,H.,Uematsu,R.,sawamura,Y.,Ishizu,A., Koike, T.
Molecular Medicine. 5.393-405. Anti-idiotypic immunomodulation of experimental anti -phospholipid syndrome via effect on Th1/Th2 expression.	1999		Krause,I.,Blank,M.,Levi,Y.,Koike,T.,Shoenfeld, Y.
British Society rheumatol. 38 : 721-723. Correlation between β -2glycoproteinI valine/leucine ²⁴⁷ polymorphism snd anti- β 2-glycoproteinI antibodies in paitients with primary antiphospholipid syndrome.	1999		Atsumi,T.,Tsutsumi,A.,Amengual,O.,Khama shita,M.A.,Huges,G.R.V.,Miyoshi,Y.,Ichikawa,K., Koike, T.
Lupes.8.471-473. Reflex sympathetic dystrophy in a patient with the antiphospholipid syndrome.	1999		Tsutsumi,A., Horita,T., Atsumi,T., Ichikawa,K., Tashiro,K., Koike, T.

Blood.94:5.1568-1577. Phosphatidylinositol3-Kinase is involved in the protection of primary cultured human erythroid precursor cells apoptosis.	1999	Haseyama,Y.,Sawada,K.,Oda,A.,Koizumi,K.,Tkano,H.,Tarumi,T.,Nishio,M.,Handa,M.,Ikeda,Y.,Koike,T.
Arthritis Rheum. 42:2461-2470. A chieric antibody with the human γ 1 constant region as a putative standard for assays to detect IgG β -2glycoprotein I -dependent anticardiolipin and anti- β -2glycoprotein I antibodies.	1999	Ichikawa,K.,Tsutsumi,A.,Atsumi,T.,Matsuura,E.,Kobayashi,S.,Hughes,G.R.V.,Khamashta,M.A.,Koike,T.
Seminars Arthritis Rheum. 29:112-130. Review of 5 th international congress of systemic Lupus Erythematosus, Cancun,Mexico, April 20-251998.	1999	Shoenfeld,Y.,Segovia,D.A.,Buskila,D.,Shakra,M.A.,Lorber,M.,Sherer,Y.,Meroni,P.L.,Vallesini,G.,Koike,T.,Riquelme,E.A. Fontiers of SLE
Clin.Immunopathol.93:1:75-80. Cytokine regulation of env gene expresion of human endrogenous retrovirus-Rin human vascular endothelial Cells.	1999	Katsumata,K.,Ikeda,H.,Sato,M.,Ishizu,A.,Kawarada,Y.,Kato,H.,Wakisaka,A.,Koike,T.,To shiki,T.
Cytotherapy. 1 : 4 : 316-327. Large scale purification of human blood CD34+ cells using a nylon-fiber syringe system and immunomagnetic microspheres.	1999	Koizumii,K.,Sawada,K.,Sato,N.,Ymaguchi,M.,Nishio,M.,Tarumi,T.,Takano,H.,Fukuda,Y.,Ieko,M.,Skiguchi,S.,and Koike,T.
Arthritis Rheum.42 : 1309-1311. International consensus statement onpreliminary cassification criteria for definiteantiphospholipidsyndrome.	1999	Wilson,W.A.,Gharavi,A.E.,Koike,,Lockshin,M.D.,Branch,D.W.,Piette,J.C.,Triplett,D.A.,and Khamashta,M.A.
Int.Med. 39:1.6-7. Hepatic Manifestations of antiphospholipid syndrome.	1999	Tsutsumi,A.,Koike,T.
Int.Immunol. 11:12. 1917-1926. Characteristics and pathogenic of anti β 2-glycoprotein I singlr-chain Fv domeins: induction of experimental antiphospholipid syndrome.	1999	Blank,M.,Waisman,A.,Mozes,E.,Koike,T.,Shoenfeld,Y.
Bone MarrowTransplatation.1369-1371. Effective CD34 ⁺ -selected autologous peripheral blood stem cell transplantation in anpatient with subcutaneous panniculitic T cell lymphoma(SPTCL) transformed into leukemia.	1999	Hashimoto,H.,Sawada,K.,Koizumi,K.,Nishio,M.,Endo,T.,Takashima,T.,Kobayashi,H.,Koike,T.
.Seminars thromb.hemostx. 25:5. 503-507. The putative mechanism of thrombosis in antiphosholipid syndrome: impairment of the protein C and fibrinolytic systems by monoclonal anticardiolipin antibodies.	1999	Ieko,M.,Ichikawa,K.,Koike,T.,Notoya,A.,Mukai,M.,Kohno,M.,Wada,N.,Itoh,T.,Yoshioka,N.
Arthritis Rheum. 42:12. IgA-class anti-glycoprotein I in women with unexplained recurrent spontaneous abortion.	1999	Yamada,H.,Tsutsumi,A.,Hirayama,Kato,E.,Koike,T.,Fujimoto,S.

The Decade of Autoimmunity. 57-65. Anticardiolipin Antibody, Thrombosis and Atherosclerosis. Y.Shoenfeld ed.	1999	Elsevier Science B.V.	Koike,T. and E. Matsuura
Systemic Lupus erythematosus third edition. 813-827. Immunology of Ant-iphospholipid Antibodies. Robert G. Lahita ed.	1999	Academic Press.	Koike,T. and E. Matsuura
Cytogenet. Cell Genet. 86: 223-224. Subacute severe steatohepatitis during prednisolone therapy for systemic lupus erythematosus.	1999		Satoh, H., Iizuka, T., Koike, R., Miyasaka, N., Kitada, K., Kuramoto, T., Serikawa, T., Watanabe, T.
Am.J.Gastroenterol. 94: 11, 3379. Subacute severe steatohepatitis during prednisolone therapy for systemic lupus erythematosus.	1999		Nanki, T., Koike, R., Miyasaka, N.
J.Rheumatol. 26(3):580-587. Detergent and Antigen fragility affect the ELISA for measurement of anti-prothrombin autoantibodies.	1999		Akimoto,T.,Akima,T.,Kono,I.,Yamane,K., Sumida.T.
Lupus. 8: 761-766. Relationship between clinical features and bindin domains of anti-prothrombin autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome.	1999		Akimoto,T.,Akima,T.,Kono,I.,Sumida.T.
The journal of Rhem. 26(3):580-587. Detergent and Antigen fragility affect the ELISA for measurement of anti-prothrombin autoantibodies.	1999		Akimoto,T.,Akima,T.,Kono,I.,Yamane,K., Sumida.T.
Blood 1999, 94 (11): 3847-3854. Inhibition of caspase cascade by HTLV-I Tax through induction of NF- κ B nuclear translocation.	1999		Kawakami, A., Nakashima, T., Sakai, H., Urayama, S., Yamasaki, S., Hida, A., Tsuboi, M., Nakamura, H., Ida, H., Migita, K., Kawabe, Y., Eguchi, K.
Hepatology 30: 1215-1222. Activation of caspase-8 in trasnforming growth factor- β -induced apoptosis of human hepatoma cells.	1999		Shima, Y., Nakao, K., Nakashima, T., Kawakami, A., Nakata, K., Hamasaki, K., Kato, Y., Eguchi, K., Ishii, N.
J. Biol. Chem. 274: 28075-28078. p48 (ISGF-3 γ) is involved in interferon- γ -induced suppression of hepatitis B virus enhancer-1 activity.	1999		Nakao, K., Nakata, K., Yamashita, M., Tamada, Y., Hamasaki, K., Ishikawa, H., Kato, Y., Eguchi, K., Ishii, N.
Oncology Reports. 6: 1273-1276. Most of the patients with cirrhosis in Japan die from hepatocellular carcinoma.	1999		Kato, Y., Hamasaki, K., Aritomi, T., Nakao, K., Nakata, K., Eguchi, K.
Digestive Diseases Sciences 44: 1610-1618. Use of FDP and F1P aldolase to detect tumorous and nontumorous tissue damage by ethanol injection of hepatocellular carcinoma.	1999		Khan, K.N., Nakata, K., Nakao, K., Kato, Y., Eguchi, K.
Int.Med. 38: 626-631. Prevalence and characterization of hepatitis C virus in hemodialysis patients.	1999		Morikawa, T., Nakata, K., Hamasaki, K., Tsuruta, S., Kato, Y., Nakao, K., Ohtsubo, T., Eguchi, K.
Gene. Ther., 6: 465-470. Utilization of varient-type of human α -fetoprotein	1999		Ishikawa, H., Nakata, K., Mawatari, F., Ueki, T., Tsuruta, S., Ido, A., Nakao, K., Kato, Y.,

promoter in gene therapy targeting for hepatocellular carcinoma.		Ishii, N., Eguchi, K.
<i>Tumor Biology</i> 20: 130-138. Differential regulation of albumin gene expression by heparin-binding epidermal growth factor in α -fetoprotein-producing and -nonproducing human hepatoma cells.	1999	Ishikawa, H., Nakata, K., Tsuruta, S., Nakano, K., Kato, Y., Tamaoki, T., Eguchi, K.
<i>Kidney.Int.</i> 55: 572-578. Induction of cyclooxygenase-2 in human synovial cells by β 2-microglobulin.	1999	Migita, K., Tominaga, M., Origuchi, T., Kawabe, Y., Aoyagi, T., Urayama, S., Yamasaki, S., Hida, A., Kawakami, A., Eguchi, K.
<i>Clin. Rheumatol.</i> 18: 77-81. Successful treatment of rapidly progressive lupus nephritis associated with anti-MPO antibodies by intravenous immunoglobulins.	1999	Arahata, H., Migita, K., Izumoto, H., Miyashita, T., Munakata, H., Nakamura, H., Tominaga, M., Origuchi, T., Kawabe, Y., Hida, A., Taguchi, T., Eguchi, K.
<i>J.Gastroenterol.</i> 34 (1): 128-131. Refractory hepatic hydrothorax treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt.	1999	Degawa, M., Hamasaki, K., Yano, K., Nakao, K., Kato, Y., Sakamoto, I., Nakata, K., Eguchi, K.
<i>Lab.Invest.</i> 79 (3): 261-269. Expression of CD40/CD40 ligand and Bcl-2 family proteins in labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome.	1999	Nakamura, H., Kawakami, A., Tominaga, M., Migita, K., Kawabe, Y., Nakamura, T., Eguchi, K.
<i>J.Lab.Clin.Med.</i> 133: 566-574. Inhibitory effect of a new anti-rheumatic drug T-614 on costimulatory molecule expression, cytokine production, and antigen presentation by synovial cells.	1999	Kawakami, A., Tsuboi, M., Urayama, S., Matsuoka, N., Yamasaki, S., Hida, A., Aoyagi, T., Furuichi, I., Nakashima, T., Migita, K., Kawabe, Y., Nakashima, M., Origuchi, T., Eguchi, K.
<i>Ann.Rheum.Dis.</i> 58: 320-322. HTLV-I-associated Sjögren's syndrome is aetiologically distinct from anti-centromere antibodies-positive Sjögren's syndrome.	1999	Hida, A., Kawabe, Y., Kawakami, A., Migita, K., Tominaga, M., Nakamura, H., Eguchi, K.
<i>Ann.Rheum. Dis.</i> 58: 382-385. Expression of mitogen-activated protein kinases in labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome.	1999	Nakamura, H., Kawakami, A., Yamasaki, S., Kawabe, Y., Nakamura, T., Eguchi, K.
<i>J.Neuroimmunol.</i> 95: 185-189. Elevated levels of interleukin-12 and interferon-gamma in patients with human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy.	1999	Furuya, T., Nakamura, T., Fujimoto, T., Nakane, S., Kambara C., Shirabe, S., Hamasaki, S., Motomura, M., Eguchi, K.
<i>A.J.R.</i> 172:1605-1609. Doppler spectral waveform analysis of arteries of the hand in patients with Raynaud's phenomenon as compared with healthy subjects.	1999	Chikui, T., Izumi, M., Eguchi, K., Kawabe, Y., Nakamura, T.
<i>Int.Med.</i> 38 (4): 376-379. Successful treatment of adult-onset Henoch-Schölein purpura nephritis with high-dose immunoglobulins	1999	Kusuda, A., Migita, K., Tsuboi, M., Degawa, M., Matsuoka, N., Tominaga, M., Kawakami, A., Kawabe, Y., Taguchi, T., Eguchi, K.
<i>Respiration.</i> 66: 69-72. Mesalazine-induced eosinophilic pneumonia	1999	Tanigawa, K., Sugiyama, K., Matsuyama, H., Nakao, H., Kohno, K., Komuro, Y., Iwanaga, Y., Eguchi, K., Kitaichi, M., Takagi, H.

Int. J. Oncol. 14: 1153-1156. Detection of hepatitis B virus X-region DNA in liver tissue from patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis who subsequently developed hepatocellular carcinoma.	1999	Shibata, Y., Nakata, K., Tsuruta, S., Hamasaki, K., Hayashida, Y., Kato, Y., Nakao, K., Eguchi, K.
Nephrol. Dial. Transplant. 14: 1033-1034. Sjögren's syndrome complicated by MPO-ANCA positive crescentic glomerulonephritis.	1999	Kamachi, M., Migita, K., Tominaga, M., Ichinose, Y., Nakamura, H., Origuchi, T., Urayama, S., Hida, A., Kawakami, A., Kawabe, Y., Taguchi, T., Eguchi, K.
J. Hepatol. 30: 904-910. Effect of simvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, on α -fetoprotein gene expression through interaction with the ras-mediated pathway.	1999	Mazume, H., Nakata, K., Hida, D., Hamasaki, K., Tsuruta, S., Nakao, K., Kato, Y., Eguchi, K.
J. Rheumatol. 26: 2609-2614. Sjögren's syndrome (SS) in patients with human T cell leukemia virus I associated myelopathy: Paradoxical features of the major salivary glands compared to classical SS.	1999	Izumi, M., Nakamura, H., Nakamura, T., Eguchi, K.
Vaccine 18:581-587. Long-term efficacy of immunization against hepatitis B virus in infants at high-risk analyzed by polymerase chain reaction. Vaccine 1999, 18:581-587.	1999	Nakata, K., Hamasaki, K., Hida, D., Ishikawa, H., Aritomi, T., Nakao, K., Kato, Y., Yano, M., Eguchi, K.
J. Autoimmunity 13: 257-265. Autoantibodies to multiple islet autoantigens in patients with abrupt onset type 1 diabetes and diabetes diagnosed with urinary glucose screening.	1999	Sera, Y., Kawasaki, E., Abiru, N., Ozaki, M., Abe, T., Takino, H., Kondo, H., Yamasaki, H., Yamaguchi, Y., Akazawa, S., Nagataki, S., Uchigawa, Y., Matsuura, N., Eguchi, K.
Int. J. Mol. Med. 4: 253-256. Epidermal growth factor-mediated cell maturation and apoptosis in RGM-1 rat gastric mucosal cells.	1999	Hayashida, Y., Nakata, K., Ishikawa, H., Taniguchi, K., Migita, K., Nakao, K., Kato, Y., Eguchi, K.
Diabetes Res. Clin. Pr. 46 (2): 169-175. CTLA4 gene polymorphism correlates with the mode of onset and presence of ICA512 Ab in Japanese type 1 diabetes.	1999	Abe, T., Takino, H., Yamasaki, H., Ozaki, M., Sera, Y., Kondo, H., Sakamaki, H., Kawasaki, E., Awata, T., Yamaguchi, Y., Eguchi, K.
J. Neuroimmunol. 99: 242-247. Vascular cell adhesion molecule-1-mediated matrix metalloproteinase-2 induction in peripheral blood T cells is up-regulated in patients with HTLV-I-associated myelopathy.	1999	Kambara, C., Nakamura, T., Furuya, T., Migita, K., Ida, H., Kawakami, A., Shirabe, S., Nakane, S., Kinoshita, I., Eguchi, K.
J. Lab. Clin. Med. 134: 222-231. Tumor necrosis factor- α and interleukin- 1β increase the Fas-mediated apoptosis of human osteoblasts.	1999	Tsuboi, M., Kawakami, A., Nakashima, T., Matsuoka, N., Urayama, S., Kawabe, Y., Fujiyama, K., Kiriya, T., Aoyagi, A., Maeda, K., Eguchi, K.
Clin. Exp. Rheumatol. 17: 463-466. Expression of metalloproteinase-2 (gelatinase A) in labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome with HTLV-I infection.	1999	Tominaga, M., Migita, K., Nakamura, H., Ichinose, Y., Furuya, T., Origuchi, T., Kawabe, Y., Hida, A., Nakamura, T., Eguchi, K.

<u>Transplantation</u> 68: 1018-1023. FK506 markedly enhances apoptosis of antigen-stimulated peripheral T cells by down-regulation of Bcl-x _A ¹ .	1999	Migita, K., Origuchi, T., Kawabe, Y., Tominaga, M., Ida, H., Kawakami, A., <u>Eguchi, K.</u>
<u>Internal Med.</u> 38: 717-721. Relationship between the clinical efficacy of pentoxifylline treatment and elevation of serum T helper type 2 cytokine levels in patients with human T-lymphotropic virus type-I-associated myelopathy.	1999	Fujimoto, T., Nakamura, T., Furuya, T., Nakane, S., Shirabe, S., Kambara, C., Hamasaki, S., Yoshimura, T., <u>Eguchi, K.</u>
<u>Thyroid</u> 9: 969. Satellite communication and medical assistance for thyroid disease diagnosis from Nagasaki to Chernobyl.	1999	amashita, S., Shibata, Y., Takamura, N., Ashizawa, K., Sera, N., <u>Eguchi, K.</u>
<u>RERF research protocol</u> 1-42. Thyroid disease in Hiroshima and Nagasaki atomic-bomb survivors.	1999	Tominaga, T., Akahoshi, M., Soda, M., Neriishi, K., Fujiwara, S., Yamada, M., Ezaki, H., Kodama, K., Nakashima, E., Shibata, Y., Okubo, M., Ashizawa, K., Sera, N., Yokoyama, N., <u>Eguchi, K.</u>