

厚生科学研究（特定疾患対策研究事業）

ベーチェット病に関する研究

平成12年度研究報告書

平成13年3月

主任研究者 大野重昭

# 目次

## I. 班員名簿

## II. 総括研究報告

## III. 分担研究報告

### 1. 『ベーチェット病患者における HLA-B 領域のシーケンシング解析』

分担研究者 猪子英俊 1)

共同研究者 矢吹和朗 1) 2) 佐野和美 1) 椎名隆 1) 今川由加利 3)

1) 東海大学医学部分子生命科学 2

2) 横浜市立大学医学部眼科学教室

3) 横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

4) 国際親善病院

5) 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野

### 2. 『ベーチェット病関連遺伝子導入マウスの作成・解析』

分担研究者 木村 穰 1)

共同研究者 佐藤正宏 2) 渡辺敏輝 2) 末永洋志 1) 野村英一 3)

木村孝博 3) 矢吹和朗 3) 大野重昭 4)

1) 東海大学医学部分子生命科学 2

2) 東海大学総合医学研究所

3) 横浜市立大学医学部眼科

4) 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野

### 3. 『ベーチェット病モデル動物を用いた免疫制御に関する研究』

分担研究者 小野江和則 1)

共同研究者 岩渕和也 1) 北市伸義 2) 小竹 聡 2) 大野重昭 2)

1) 北海道大学大学遺伝子病制御研究所

2) 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野

4. 『東大眼科ぶどう膜外来過去20年間（80年代及び90年代）における  
ベーチェット病患者の統計的考察』  
分担研究者 藤野雄次郎 1)  
共同研究者 吉田 淳、本山祐大、渋井洋文、蕪城俊克、北川真由美、谷合 厚、  
清水一之、沼賀二郎、伊澤保穂、林 清文、川島秀俊 2)  
1) 東京厚生年金病院眼科  
2) 東京大学医学部眼科学教室
5. 『ベーチェット病におけるメモリーT細胞のケモカイン受容体発現』  
分担研究者 藤野雄次郎 1)  
共同研究者 蕪城俊克、吉田 淳、沼賀二郎、川島秀俊 2)  
1) 東京厚生年金病院眼科  
2) 東京大学医学部眼科学教室
6. 『ファージクローンによる IK-6 阻害分子の開発』  
研究分担者 吉崎和幸（大阪大学健康体育部健康医学第一部門・  
同大学院医学系研究科分子病態医学専攻生理病態学）
7. 『ベーチェット病患者 NK 細胞の KIR の発現』  
分担研究者 岳野光洋 1)  
共同研究者 永渕裕子 2) 鈴木 登 1) 坂根 剛 1)  
1) 聖マリアンナ医大 免疫学・病害動物学  
2) 聖マリアンナ医大 難病治療研究センター
8. 『ベーチェット病患者 T 細胞の IL-12 受容体の発現』  
分担研究者 岳野光洋 1)  
共同研究者 永渕裕子 2) 鈴木 登 1) 坂根 剛 1)  
1) マリアンナ医大 免疫学・病害動物学  
2) 聖マリアンナ医大 難病治療研究センター
9. 『ベーチェット病における CTLA-4 遺伝子多型解析』  
研究分担者 太田正穂（信州大学医学部法医学教室）  
共同研究者 勝山善彦（信州大学付属病院薬剤部）

10. 『*Streptococcus sanguis* と分子添相同性を示す網膜抗原および熱ショック蛋白合成ペプチドに対するベーチェット病患者における抗体応答の相関』

分担研究者 磯貝恵美子 1)

共同研究者 磯貝 浩 2) 石原麻美 3) 小熊恵二 4) 横田憲治 4)  
小竹 聡 5) 大野重昭 6)

1) 北海道医療大学口腔衛生学

2) 札幌医科大学実験動物

3) 横浜市立大学医学部眼科学教室

4) 岡山大学細菌学教室

5) 北海道大学医学部付属病院眼科

6) 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野

11. 『ベーチェット病患者由来 *Streptococcus sanguis* から抽出される新規糖脂質の探索』

分担研究者 磯貝恵美子 1)

共同研究者 松尾幸毅 2) 荒木善雄 2) 磯貝 浩 3) 金子史男 4)  
大野重昭 5)

1) 北海道医療大学口腔衛生学

2) 北大大学院地球環境分子生物学

3) 札幌医科大学実験動物

4) 福島県立医科大学皮膚科

5) 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野

12. 『ブドウ膜炎を惹起するスピロヘータ感染後のヒト熱ショック蛋白合成ペプチドに対する抗体応答----ベーチェット病となにが共通し、なにが異なるのか』

分担研究者 磯貝恵美子 1)

共同研究者 磯貝 浩 2) 秋山和夫 3) 木村浩一 4) 小熊恵二 5)  
大野重昭 6)

1) 北海道医療大学口腔衛生学

2) 札幌医科大学実験動物

3) 宮城保健環境センター

4) 北海道工業大学応用電子

5) 岡山大細菌学

6) 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野

1 3. 『ベーチェット病の眼重症度に関する検討』

分担研究者 小竹 聡（北海道大学医学部附属病院眼科）

共同研究者 鷹見公貴 北市伸義 寺山亜希子（北海道大学医学部附属病院眼科）  
大野重昭（北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野）

1 4. 『ベーチェット病における片眼発症例の検討』

分担研究者 小竹 聡（北海道大学医学部附属病院）

共同研究者 渡辺一順 合田千穂 笹本洋一 北市伸義  
（北海道大学医学部附属病院眼科）

1 5. 『ベーチェット病患者の QOL に関する研究』

分担研究者 福原俊一（京都大学大学院医学系研究科）

1 6. 『ベーチェット病患者の QOL に関する研究』

分担研究者 福原俊一 1)

共同研究者 西森美奈 2) 小竹 聡 3) 金子 史男 4) 岳野光洋 5)  
大野重昭 6)

1) 京都大学大学院医学系研究科

2) 東京大学大学院医学系研究科

3) 北海道大学医学部附属病院眼科

4) 福島県立医科大学皮膚科学教室

5) 聖マリアンナ医科大学難病治療センター

6) 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野

1 7. 『ベーチェット病における MICA に対する T 細胞の検討』

分担研究者 桑名正隆（慶応義塾大学医学部先端医科学研究所）

共同研究者 安岡秀剛（慶応義塾大学医学部内科学）

河上 裕（慶応義塾大学医学部先端医科学研究所）

18. 『ELISPOT 法によるベーチェット病患者末梢血のサイトカイン動態の解析  
—抗 TNF $\alpha$  抗体療法前後のサイトカイン産生細胞の動態』

分担研究者 石ヶ坪良明 1)

共同研究者 萩原恵里 1) 三角 緑 1) 中村 聡 2)  
大野重昭 3)

1) 横浜市立大学医学部内科学第一講座

2) 横浜市立大学医学部眼科

3) 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野

19. 『福島医大皮膚科における過去10年間のベーチェット病患者の統計』

分担研究者 金子文男 (福島医大皮膚科)

共同研究者 佐久間陽子 東條理子 尾山徳孝 佐藤正隆 (福島医大皮膚科)

20. 『ベーチェット病皮膚病変におけるウィルス及び細菌抗原の遺伝子・  
免疫組織学的解析』

分担研究者 金子文男 (福島医大皮膚科)

共同研究者 佐久間陽子 東條理子 尾山徳孝 佐藤正隆 (福島医大皮膚科)  
高橋和郎 (同細菌学)

磯貝恵美子 (北海道医療大学歯学部口腔衛生学)

藤井暢弘 (札幌医大微生物学)

21. 『異なる5民族のベーチェット病患者における HLA-B51 抗原サブタイピング  
に関する研究』

分担研究者 水木信久 1)

共同研究者 太田正穂 2) 勝山善彦 2) 安藤 等 3) 猪子英俊 3)  
矢吹和朗 4) 中村 聡 4) 大野重昭 5)

1) 国際親善総合病院眼科

2) 信州大学医学部法医学教室

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学教室

5) 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野

22. 『ベーチェット病による難治性ぶどう膜炎のあたらしい治療に関する研究』

分担研究者 中村 聡 (横浜市立大学医学部眼科学教室)

23. 『ベータレット病患者の保健・医療・福祉サービスの利用状況と満足度に関する研究』

研究協力者 稲葉 裕 1)

共同研究者 松葉 剛、黒沢美智子 1) 山路善生 2) 片平冽彦 3)  
松下祥子 4)

1) 順天堂大学医学部衛生学

2) 順天堂大学医学部・公衆衛生学

3) 東京医科歯科大学・難治疾患研究所

4) 東京都神経科学総合研究所・難病ケア看護

24. 『ベータレット病の予後調査結果—不明例への対応—』

研究協力者 稲葉 裕 1)

共同研究者 黒沢美智子 1) 大野重昭 2) 藤野雄次郎 3)  
坂根 剛 4) 中江公裕 5)

1) 順天堂大学医学部衛生学

2) 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野

3) 東京厚生年金病院眼科

4) 聖マリアンナ医大 難病治療研究センター

5) 獨協大学医学部・公衆衛生学

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

V. 第一回班会議プログラム

VI. 第二回総会プログラム

## I. 班員名簿



<区分>	<氏名>	<所属>	<役職>
主任研究者	大野 重昭	北海道大学大学院医学研究科 視覚器病学分野	教授
分担研究者	猪子英俊	東海大学医学部 分子生命科学系遺伝情報部門	教授
	木村 穰	東海大学医学部 分子生命科学系遺伝情報部門	教授
	小野江和則	北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫応答分野	所長・教授
	藤野雄次郎	東京厚生年金病院 眼科	部長
	吉崎和則	大阪大学健康体育部健康医学第一部門	教授
	岳野光洋	聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学教室	講師
	太田正穂	信州大学医学部 法医学教室	講師
	磯貝恵美子	北海道医療大学歯学部口腔衛生学	助手
	小竹 聡	北海道大学医学部付属病院眼科	講師
	福原俊一	京都大学大学院医学研究科 理論疫学分野	教授
	桑名正隆	慶應義塾大学医学部先端医学研究所細胞情報研究部門	講師
	石ヶ坪良明	横浜市立大学医学部第一内科学教室	教授
	金子史男	福島県立医科大学医学部皮膚科学教室	教授
	水木信久	横浜市立大学医学部眼科学教室	助手
中村 聡	横浜市立大学医学部眼科学教室	講師	
研究協力者	稲葉 裕	順天堂大学医学部衛生学教室	教授
事務局	陳 進輝	北海道大学医学部付属病院眼科 〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野内 TEL: (011)706-5944 直通 FAX: (011)736-0952	助手

## Ⅱ. 総括研究報告

# 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業総括研究報告

## 研究課題名

ベーチェット病に関する研究

## 主任研究者

大野重昭 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野

## 分担研究者名

猪子英俊	東海大学医学部分子生命科学系遺伝情報部門
小野江和則	北海道大学遺伝子病制御研究所病態研究部門免疫応答分野
木村 穰	東海大学医学部分子生命科学系遺伝情報部門
藤野雄次郎	東京厚生年金病院
吉崎和幸	大阪大学健康体育部健康医学第一部門
岳野光洋	聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学教室
太田正穂	信州大学医学部法医学教室
磯貝恵美子	北海道医療大学歯学部口腔衛生学
小竹 聡	北海道大学医学部附属病院
福原俊一	京都大学大学院医学研究科社会健康医学専攻理論疫学分野
桑名正隆	慶應義塾大学医学部先端医学研究所細胞情報研究部門
石ヶ坪良明	横浜市立大学医学部第1内科学教室
金子史男	福島県立医科大学医学部皮膚科学教室
水木信久	国際親善総合病院
中村 聡	横浜市立大学医学部眼科学教室

## I. 研究目的と概要

### 課題 I ベーチェット病の発症機構の解析

ベーチェット病は従来より HLA-B51 抗原との相関が知られており、HLA-B51 遺伝子あるいはその近傍に位置する MICA、MICB 遺伝子がベーチェット病の責任遺伝子の候補としてあげられている。そこでこれら 3 つの遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作成して発症機構の解明を試みる。また、これまでベーチェット病の外因の候補として *Streptococcus sanguis* が示されてきたが、*S. sanguis* と相同性を示す網膜抗原ペプチドに対する免疫反応を患者末梢血をもちいて検討する。これまでにベーチェット病患者のリンパ球からのケモカイン、炎症性サイトカインの産生が亢進していることが示されてきたが、今回はケモカイン受容体、さらに、炎症性サイトカインの産生を制御するサイトカインである IL-12 に注目して患者 T 細胞について検討する。今まであまり注目されることのなかった NK 細胞、NKT 細胞のベーチェット病における役割について、患者末梢血からの解析、また、実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎という動物モデルを用いて解析する。

### 課題 II ベーチェット病の新しい薬物療法の開発

ぶどう膜炎の活動性と TNF- $\alpha$ 産生能が相関を有することが明らかになり、新しい治療法として抗 TNF- $\alpha$ 抗体の使用が注目されている。今回抗 TNF- $\alpha$ 抗体による治療の前期 II 相臨床試験を行う。また、抗 TNF- $\alpha$ 抗体の治療を受けた眼症状の活動性の高いベーチェット病患者を対象に、治療前後の末梢血サイトカイン産生細胞プロファイルをサイトカイン ELISPOT 法にて経時的に観察する。すでに抗 TNF- $\alpha$ 抗体の有用性は示されてきたが、抗体分子タンパクは巨大であり抗 TNF- $\alpha$ 抗体荷対する抗体の出現や静脈内注入によるアナフィラキシーが懸念される。この問題を解決するため、scFv (H 鎖と L 鎖の可変部のみの遺伝子を結合させた異型抗体) を得る方法を探る。また、ベーチェット病の統計的調査、QOL 調査を行い、より質の高い治療の開発を目指す。

## II. 研究成果

### 課題 I ベーチェット病の発症機構の解析

ベーチェット病の責任遺伝子の候補である MICA, MICB, HLA-B 遺伝子を導入したトランスジェニックマウス(Tg)を作成した。MICA-Tg では赤血球減少、IgG 増加が見られ、MICB-Tg では低体重、白血球増多、角化異常が見られた。これらは慢性の炎症を反映していると考えられた。また、HLA-B51-Tg では網脈絡膜萎縮が見られた。今後これらのトランスジェニックマウスを研究することによりベーチェット病の病体解明が期待される。また、MICA 分子の膜貫通領域のペプチド A6 により B51 陽性ベーチェット病患者の T 細胞が刺激されることが示され、ベーチェット病患者では CD8+細胞障害性 T 細胞が B51 分子に提示された MICA 分子中のペプチドによって活性化し炎症性病体に関わっている可能性が示唆された。これまでベーチェット病の外因の候補として *Streptococcus sanguis* が示されてきたが、*Streptococcus sanguis* から抽出された糖脂質中には3つの主要糖脂質が存在することが示されたが、V $\alpha$ NKT 細胞を特異的に活性化する能力を持つ  $\alpha$ ガラクトシルセラマイドは抽出され

なかった。さらに *Streptococcus sanguis* 由来の網膜抗原共通領域を持つ合成ペプチドに対してベーチェット病患者の抗体価は有意に高値を示した。ケモカインについてはベーチェット病患者においてケモカインレセプター (CCR4, CCR5) 陽性細胞の割合が健常人にくらべて有意に高かった。ベーチェット病の病体形成には炎症性サイトカインの産生が重要な役割を果たしていることが知られているが、今回、活動期ベーチェット病患者末梢血 T 細胞は IFN- $\gamma$  産生能の亢進と相関して IL-12 受容体を過剰に発現していることを見出した。NK 細胞については、重症型のベーチェット病患者において NK 細胞の機能調節因子である Killer inhibitory receptor が選択的に低下していること、NK 細胞サブセットのバランスに異常があることが解った。このことは NK 細胞の機能性御不全、NK 細胞のサブセットの偏りがベーチェット病の病体形成に寄与している可能性を示唆している。マウスの実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎 (EAU) において NK 細胞、NKT 細胞に発現している NK1.1 に対する抗体を投与したマウスでは EAU は有意に抑制された。このことから NK 細胞、あるいは NKT 細胞がぶどう膜炎の発症を増強するものと考えられる。

T 細胞の鎮静化に重要な機能を果たしていると思われる CTLA-4 遺伝子のエクソン1の49番目の多型 (A/G) の G がベーチェット病患者において有意に増加していることが解った。HLA-B 領域のシークエンシング解析によって、エクソンについては HLA-B\*51011 で変異は認められなかったが、イントロン領域にはベーチェット病患者、健常者の両者共に複数の変異が認められた。

## 課題 II ベーチェット病の新しい薬物療法の開発

網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病患者でシクロスポリン治療の効果が不十分、あるいは副作用により投与が不可能になった症例において、抗 TNF- $\alpha$ 抗体の投与が行われ、ぶどう膜炎の改善が見られた。また、抗 TNF- $\alpha$ 抗体治療後に IFN- $\gamma$ 産生細胞数の低下が見られたが、4週後には治療前値よりも増加していた。抗サイトカイン抗体の scFv を導入した抗体ファージライブラリーを用いてサイトカインに結合する scFv の発現クローンを得る方法を確立した。この方法を抗 TNF- $\alpha$ 抗体に応用することにより、より安全で効果的な治療法が期待できる。90年から99年の10年間のベーチェット病患者の臨床

統計的観察によると、臨床症状の出現頻度はアフタ性口内炎が最多で、病型は不全型が最多であった。また、HLA-B51 陽性率は完全型で約 70%と高頻度であり、疾患特異性が確認された。また、80年代受診患者と、90年代受診患者との間で統計的比較検討を行ったところ、90年代受診群において眼発作頻度の減少、視力不良例の減少、視力良好例の増加が有意に見られた。シクロスポリンの使用頻度は逆に減少していたことから、シクロスポリンの導入という治療の変革以外にも軽症化につながる要因が存在していたことを示唆している。ベーチェット病と HLA-B51 との相関については一般によく知られているが、日本人以外のギリシャ人、イタリア人、サウジアラビア人、を対象としてサブタイピングを行ったところ、ベーチェット病と相関する HLA-B51 アリルの相違が見られたが、それは各民族における B51 アリルに分布の相違によるものと考えられ、本疾患は民族をこえて HLA-B51 と相関していることが分かった。昨年来準備をすすめてきたベーチェット病患者に対する大規模 QOL 研究が実施され、外来治療中の本研究班協力施設である14の医療機関へ通院中のベーチェット病患者125名の QOL を、包括的な健康関連

QOL の指標である SF-36 を用いて測定し、国民標準値との比較が行われた。消化器病変、血管病変、中枢神経病変など重篤な副症状を持つ患者はいなかったにもかかわらずすべての側面で患者 QOL が国民標準より低かったことから、症状の活動性が直接患者の QOL に関わってくるということが分かった。

### Ⅲ. 分担研究報告



ベーチェット病患者における HLA-B 領域のシーケンシング解析

分担研究者

猪子英俊 1)、矢吹和朗 1) 2)、佐野和美 1)、椎名隆 1)、今川由加利 3)  
水木信久 4)、大野重昭 5)

- 1) 東海大学医学部分子生命科学 2
- 2) 横浜市立大学医学部眼科学教室
- 3) 横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室
- 4) 国際親善病院
- 5) 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野

研究要旨

（目的）ベーチェット病患者および健常成人における HLA-B51 遺伝子領域の塩基配列を決定し、両者間における塩基配列を比較し、ベーチェット病特異的な変異部位を探索することを目的とした。

（方法）①HLA-B 領域を含む 4.4Kb を特異的に PCR 反応にて増幅させた後、この PCR 産物をクローニングした。そして、HLA-B51 を有することを確認した後シーケンシング解析を行った。②得られた塩基配列データとデータベースに登録されている配列、ならびに患者群、健常者群との間にて比較した。

（結果）ベーチェット病患者 3 検体、健常者 3 検体の塩基配列を決定した。データベース検索の結果、これら 6 検体は全て、HLA-B\*51011 であった。すなわち、全検体が、エクソンについてはデータベースに報告されている HLA-B\*51011 の配列と同一であり、変異は認められなかった。これに対してイントロン領域には患者群では 14 箇所の SNP(single nucleotide polymorphism)、6 塩基の挿入箇所が 1 箇所、健常者群では 13 箇所の SNP が認められた。

A. 研究目的

我々はこれまでに、ベーチェット病は、HLA-B 遺伝子のハプロタイプの一つである HLA-B51 と高い相関関係にあることを報告してきた。そのため、HLA-B 遺伝子がベーチェット病発症に関与している可能性が非常に高い。そこで、本研究では、ベーチェット病患者および健常成人の DNA を用いて、HLA-B51 遺伝子領域の塩基配列を決定し、その塩基配列

を両者間で比較することにより、ベーチェット病特異的な変異部位を探索することを目的とした。

B. 研究方法

HLA-B51 抗原陽性のベーチェット病患者 3 検体、および HLA-B51 抗原陽性の健常成人 3 検体の DNA を用いて PCR 反応を行った。PCR 反応は、目的の HLA-B 領域をホモロジーの高い HLA-C 領域と分けて特異的に増幅

させるために、nested-PCR 法を用いて行った。まず、HLA-B 遺伝子領域を含む 11Kb を増幅し、その産物を用いて HLA-B 領域を含む 4.4Kb を増幅させた。この 4.4Kb の PCR 産物を GATEWAY のクローニングシステムを用いてクローニングした。これらのクローンから HLA-B51 を有するクローンを選別し、プライマーウォーキング法にてシーケンシング解析を行った。得られた塩基配列データを DNA データバンクに登録されている配列、ならびに患者群、健常者群で比較した。

(倫理面への配慮)

すべての血液提供者に対して研究の目的、使用法を説明し、同意を得た上で採血を行っている。

#### C. 研究結果

データベース検索の結果、ベーチェット病患者 3 検体、健常者 3 検体とも、HLA-B\*51011 であった。すなわち、患者群、健常者群の、すべての検体の HLA-B 遺伝子の塩基配列が、エクソンについてはデータベースに登録されている塩基配列と同一であり、エクソン領域内に変異箇所は認められなかった。これに対して、イントロン領域内には患者群で、14 箇所の SNP (single nucleotide polymorphism)、6 塩基の挿入箇所が 1 箇所みられ、健常者群では 13 箇所の SNP が見られた。

#### D. 考察

ベーチェット病患者は HLA-B51 対立遺伝子をヘテロに持つ者が多いた

め、精度の高い塩基配列の決定を行うためには、PCR 産物のクローニングを行い HLA-B51 対立遺伝子を有するクローンを分離してシーケンシング解析を行う必要があった。今回の解析では、HLA-B 遺伝子のエクソン内にベーチェット病特異的な変異箇所は認められなかった。イントロン内には両群とも複数箇所の変異が見られたが、患者特異的、あるいは健常者特異的な変異箇所は認められなかった。しかし、イントロン領域内の変異が、疾患発症に関わっている可能性も考えられるため、さらに検体数を増やして、同様の解析を行う必要があると思われる。また、ベーチェット病患者における HLA-B51 陽性率が 64%であることから、HLA-B51 陰性のベーチェット病患者に対しても、HLA-B 遺伝子の塩基配列を解析していく必要があると考えられる。

#### E. 結論

ベーチェット病患者および健常成人の HLA-B51 対立遺伝子全長の塩基配列を決定した。両者間では、エクソン内の塩基配列に違いは見られなかった。イントロン内には両群とも複数箇所の変異が見られたが、患者特異的、あるいは健常者特異的な変異は認められなかった。

#### F. 研究発表

論文発表

- 1 Shiina T, Kikkawa E, Iwasaki H, Kaneko M, Narimatsu H, Sasaki K, Bahram S, Inoko H : The beta 1,3-

- galactosyltransferase-4 (B3GALT4) gene is located in the centromeric segment of the human MHC class II region. *Immunogenetics* 51 : 75-78, 2000.
- 2 Gao PS, Kawada H, Kasamatsu T, Mao XQ, Roberts MH, Miyamoto Y, Yoshimura M, Saitoh H, Yasue H, Nakao K, Adra CN, Kun JF, Morooka S, Inoko H, Ho LP, Shirakawa T, Hopkin JM : Variants of NOS1, NOS2 and NOS3 genes in Asthmatics. *Biochem Biophys Res Commun* 267 : 761-763, 2000.
  - 3 Teraoka Y, Naruse TK, Oka A, Matsuzawa Y, Shiina T, Iizuka M, Iwashita K, Ozawa A, Inoko H : Genetic polymorphisms in the cell growth regulated gene, SC1 telomeric of the HLA-C gene and lack of association with psoriasis vulgaris. *Tissue Antigens* 55 : 206-211, 2000.
  - 4 Dai KZ, Vergnaud G, Ando A, Inoko H, Spurkland : The SH2D2A gene encoding the T-cell-specific adapter protein (TSAd) is localized centromeric to the CD1 gene cluster on human chromosome 1. *Immunogenetics* 51 : 179-185, 2000.
  - 5 Keicho N, Ohashi J, Tamiya G, Nakata K, Taguchi Y, Azuma A, Ohishi N, Emi M, Park H, Inoko H, Tokunaga K, Kudoh S : Fine localization of a major disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Am J Hum Genet* 66 : 501-507, 2000.
  - 6 Kawamura K, Yamamura T, Yokoyama K, Chui DH, Fukui Y, Sasazuki T, Inoko H, David CS, Tabira T : Induction of autoimmune encephalitis by proteolipid protein 95-116-specific T cells from HLA-DR2 (DRB1\*1502) transgenic mice. *J Clinical Investigation* 105 : 977-984, 2000.
  - 7 Ikewaki I, Tamauti H, Yamada A, Mori N, Yamao H, Inoue H, Inoko H : A unique monoclonal antibody mNI-11 rapidly enhances spread formation in human umbilical vein endothelial cells. *J Clinical Immunology* 20 : 317-324, 2000.
  - 8 Yabuki K, Inoko H, Ohno S : HLA testing in patients with uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 40 : 19-35, 2000.
  - 9 Kobayashi T, Yokoyama I, Inoko H, Naruse T, Hayashi S, Morozumi K, Uchida K, Nakao A : Significance of transporter associated with antigen processing 2 (TAP2) gene polymorphism in living-related renal transplantation. *Human Immunol* 61 : 670-674, 2000.
  - 10 Watanabe Y, Tenzen T, Nagasaka Y, Inoko H, Ikemura T : Replication timing of the human X-inactivation center (XIC) region : correlation with

- chromosome bands. *Gene* 252 : 163-172, 2000.
- 11 Naruse TK, Mastuzawa Y, Ota M, Kastuyama Y, Matsumori A, Hara M, Nagai S, Morimoto S, Sasayama S, Inoko H : HLA-DQ1\*0601 is primarily associated with the susceptibility to cardiac sarcoidosis. *Tissue Antigens* 56 : 52-57, 2000.
  - 12 Iwasaki M, Kobayashi K, Suzuki K, Anan S, Ohno S, Geneg GL, Inoko H : Polymorphism of the ABO blood group genes in Hans, Kazak and Uygur populations in the Silk Route of northwestern China. *Tissue Antigens* 56 : 136-142, 2000.
  - 13 Niizeki H, Naruse T, Hashigucci K, Yokoyama M, Yamasaki Y, Akiya K, Tojo T, Urushibara T, Yamazaki Y, Inoko H, Nishikawa T : Polymorphisms in the TNFA promoter region is not associated with palmoplantar pustulosis. *Tissue Antigens* 56 : 162-165, 2000.
  - 14 Ota M, Bahram S, Katsuyama Y, Saito S, Nose Y, Sada M, Ando H, Inoko H : On the MICA deleted-MICB null, HLA-B4801 haplotype. *Tissue Antigens* 56 : 268-327, 2000.
  - 15 Kuwana M, Kaburaki J, Pandey JP, Murata Y, Kawakami Y, Inoko H, Ikeda Y : HLA class II alleles in Japanese patients with immune thrombocytopenic purpura. Associations with anti-platelet glycoprotein autoantibodies and responses to splenectomy. *Tissue Antigens* 56 : 337-343, 2000.
  - 16 Kimura A, Ota M, kastuyama Y, Ohbuchi N, Takahashi M, Kobayashi Y, Inoko H, Numano F : Mapping of the HLA-linked genes controlling the susceptibility to Takayasu's arteritis. *Int J Cardiology* 75 : S105-S110, 2000.
  - 17 Mizuki N, Ota M, Yabui K, Katsuyama Y, Ando H, Palimeris GD, Kaklamani E, Accorinti M, Pivetti-Pezzi P, Ohno S, Inoko H : Localization of the pathogenic gene of Behcet's disease by microsatellite analysis of three different populations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 3702-3708, 2000.
  - 18 Matsuzaka Y, Makino S, Nakajima K, Tomizawa M, Oka A, Kimura M, Bahram S, Tamiya G, Inoko H : New polymorphic microsatellite markers in the human MHC class II region. *Tissue Antigens* 56 : 492-500, 2000.
  - 19 Saito S, Ota S, Yamada E, Inoko H, Ota M : Allele frequencies and haplotypic associations defined by allelic DNA typing at HLA class I and class II loci in the Japanese population. *Tissue Antigens* 56 : 522-529, 2000.