

し ELISA 法により VKH、交感性眼炎 (SO)、 (BD) およびサルコイドーシスの患者群と健康対照群の血清中の自己抗体価を測定した。

Human	MKSLKSRLLRRQDVPGPASGAAAAASAHAADWNKYDDRLMKAAERGDVEKVTSLI LAKKGVN	60
Bovine	-M-CWFSCAPK*****NRQ-----S-----	
	<u>PGKLDVVEGRSVFHVVTSGKNLECLNALLIHGVDITTSDFAGRNALHLAAKYGHALCLOKI</u>	120
	-----A-----A-----	
	<u>LYNCEPTEHADIQGRALOKKAMADCPSSIOLLCDHGASVNAKIVKGRTPILVLA TOMSRP</u>	180
	-----V-----HDA-----D-----C-----	
	<u>TICOLLIDRGAIVNSRDQNRVTALMLGCEYGCRAVEVLIKNGADISLDAIGHDSSYYA</u>	240
	-----R-----I-----K-----V-----C-----	
	<u>RKGDNDLILTLIKTASENTNKGRELWKKGPSLQQRNLTHMQDEVNVKSHQREHQNIQDLE</u>	300
	-----S-----SQ-L-----T-----N-----	
	IENEDLKERLRKIQQEQRILLDKVNGLQLQ LNEEVMVADDLESEREKLSLLAAKEKQHE	360
	-----K-----	
	ESLRTIEALKNRFKYFESDHLGSGSHFSNRKEDMLLKQGQMYMADSQCTS PGI PAHMQSR	420
	-----S-----*****-----T-----M-----V-----	
	SMLRPLELSLPSQTSYSENEIILKKELEAMRTPCESAKQDRLLKQNELAHKVAECKALALE	480
	-----A-----N-----A-----D-----	
	CERVKEDSDEQIKQLELADKDVQKRMYESEGKVKQMOTHP LALKEHILTSEAASGNHRLTE	540
	-----D-----T-----M-----	
	EIKDQLKDLKVKYEGASAEVGLRNQIKQNEMIVEEFKRDEGLIEENKRLQKELSMCEM	600
	-----M-----L-----M-----L-----	
	EREKKGRKVTMEGQAKELSAKLALSIPAEKFNEMKSSLSNEVNEKAKKLVEMEREHEKS	660
	---R---L---L---D---L---L---L---IDV---Y---R---	
	LSEIRQIKRELENVKAKLAQHVKPEEHEQVKSDEQKSGHEKTKITLTLKNDQKKEIE	720
	N-T-P-----L-----L-----R-----S-----Y-----	
	KVYLDNKLKQAHNLTIEMKNHVYPLKVSEIMKKSHDAI IDDLNRKLLDVTQKYTEKKL	780
	---C---T---Q---V---N---T---E---V---V---K---S---H---	
	EMEKLLENDSLSKDVSRLETVPVPEKHEKEI IALKSNIVELKKQLSELKKKCGEDQEK	840
	-----M-----A-----N-----I-----R-----MM-----T-----N-----	
	IHALTSENTNLKMMNSQYVPVKTHEEVKMTLNDTLAKTNREL DVKKKPFEDINQEFVKI	900
	-YS-M---ND---T---H---I---TA---SS---D---V---C---	
	KDKNEILKRNLENTQNIKAEYISLAHEAKMSLSQSMRKKVQDSNAEILANYRKGQEEI	960
	--E---V---R---E---G---R---K---NS-----K---S---	
	VTLHAEIKAQKELDTIQECIKVKYAPIVSFECCERKFKATEKELKDQLSEQTQKYSVSE	1020
	-----E---A---R---L---I---L---E---Q---NT---	
	EEVKKNQENDKLKKEIFTLQKDLRDKTVLIEKSHEMERALSRTDELNKQLKDLKSQYK	1080
	---A---C---L---K---N---H---N---Y---T---E---R---L---	
	EVKNVKEKLVENAKQTSSEI LAVQNLLQKHVPLEQVEALKKSLNGTIE NLKEELKSMQR	1140
	-A-KE-----A-T-----S-----S-----T-----TK---	
	<u>CYEKEQQTVTKIHLQLENQKNSSVPLAEHLQIKEAFEKEVGI IKASIREKEEESQNK MEE</u>	1200
	-----Q-R-M-----V-----T-----	
	<u>VSKLQSEVQNTKQALKKLETREVDLSKYKATKSDLETQISSLNEKLANLNRKYEEVCEE</u>	1260
	-----I-----D-----	
	<u>VLHAKKEISAKDEKELLHFSIEQEI KDQKERCDSLTITITELQRRIQESAKOIEAKDNK</u>	1320
	-----L-----Q-----	
	<u>ITELLNDIVERLQALNGLSQTLYTS*GNPTKRSQOLIDTLQHQVKSLQQQLADADRCHQE</u>	1379
	-----AHLMEV-S-S-----S-Q-R-----*	
	<u>VIAIYRTHLLSAAQGHMDEDVQEA LLADHTNAAGACVLA VSTDCQYVFLAGAEHSLCNS</u>	1439
	-----A-T-----D-----R---V*G-PQPTVAFP-----VR-F	
	MVFLGLTVLV	1449
	-A-----A-----	

図2 ヒトおよびウシ UACA の cDNA 配列と推定されるアミノ酸配列。-はウシで共通のアミノ酸残基であることを示す。四角および丸で囲んだアミノ酸配列は、それぞれアンキリン反復配列およびロイシンジッパー様の配列を示す。下線は GST 融合タンパク質に用いた領域を示す。

C. 研究結果

標的抗原の候補として2種類の cDNA クローンを単離同定した。1つはヒト Lens epithelial cell derived growth factor (LEDGF) の相同遺伝子で、もう1つは我々が uveal autoantigen with coiled coil domains and ankyrin repeats (UACA)と命名した新規遺伝子である。ウシ LEDGF についてはその cDNA 全長をクローニングした。すでに報告されているヒト LEDGF およびウシ LEDGF のアミノ酸配列の比較を図1に示す。ヒト UACA については同定したウシ

UACA cDNA をプローブとして Jurkat 細胞 cDNA ライブラリーのスクリーニングを行ない、その cDNA 全長をクローニングした(図2)。それぞれの GST 融合ヒトタンパク質 (UACA に関してはC末端側の約 310aa (図2)) を用いた ELISA により、自己抗体陽性率は、LEDGF では VKH 66.7%、BD 34.4%、サルコイドーシス 25.0%、健康対照群 21.6% であり、UACA については、VKH 19.6%、BD 28.1%、サルコイドーシス 21.1%、健康対照群 0%であった(表1と2)。

**表1 汎ぶどう膜炎患者群と健康対照群におけるIgG 抗LEDGF 自己抗体陽性率**

疾患	IgG 抗LEDGF抗体陽性率		p 値*
Vogt-小柳-原田病	24/36	66.7%	p<0.001
交感性眼炎	5/ 7	71.4%	
ベーチェット病	11/32	34.4%	
サルコイドーシス	4/16	25.0%	
健康対照	8/37	21.6%	

\*患者群と健康対照群の抗LEDGF 抗体陽性率の差に関して統計学的有意差を検定した。

**表2 汎ぶどう膜炎患者群と健康対照群におけるIgG 抗UACA自己抗体陽性率**

疾患	IgG 抗UACA抗体陽性率		p 値*
Vogt-小柳-原田病	9/46	19.6%	p<0.005
交感性眼炎	0/ 7	0.0%	
ベーチェット病	9/32	28.1%	p<0.001
サルコイドーシス	4/19	21.1%	p<0.05
健康対照	0/36	0.0%	

\*患者群と健康対照群の抗UACA 抗体陽性率の差に関して統計学的有意差を検定した。

#### D. 考察

VKH は 自己反応性 Th 細胞の活性化に基づく炎症反応が病因と考えられているが、自己反応性 T 細胞が標的とする自己抗原に対する自己抗体が血清中に存在すると推測される。この推測に基づき、VKH 患者血清中の IgG 自己抗体をプローブとしてウシぶどう膜 cDNA 発現ライブラリーをスクリーニングし、VKH における自己抗原を 2 種類同定した。それぞれのヒトの相同分子に対する血清中の自己抗体陽性率は、VKH 患者群では健康対照群と比較して有意に高いことが示された。今後、これらの自己抗原が自己免疫性ぶどう膜炎の発症に重要な自己抗原であるか否かを検討するために、同抗原に対する自己反応性 T 細胞の検索ならびに動物を用いた実験的自己免疫性ぶどう膜炎の解析などを行なう。

#### E. 結論

我々は本研究において初めて、ウシぶどう膜 cDNA 発現ライブラリーと VKH 患者血清を用いた SEREX 法による自己免疫性ぶどう膜炎を発症すると考えられている VKH の自己抗原 2 種類 (LEDGF と UACA) を同定した。UACA は 6 個のアンキリンリピートとロイシンジッパー構造を有する総アミノ酸残基 1449 個から成る分子量約 160 キロダルトンの新規タンパク質であった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Senju, S., Iyama, K., Kudo, H., Aizawa, Shinichi., and Nishimura, Y.

Immunocytochemical Analyses and Targeted Gene Disruption of GTPBP1. *Mol. Cell Biol.* 2000; 20: 6195-6200

2. Lai, Z-F\*, Chen, Y-Z\*, Nishimura, Y., and Nishi, K. (\*equal contribution) An amiloride sensitive and voltage-dependent Na<sup>+</sup> channel in an HLA-DR-restricted human T cell clone. *J. Immunol.* 2000; 165: 83-90
3. Kudo, H., Senju, S., Mitsuya, H., and Nishimura, Y. Mouse and Human GTPBP2, Newly identified Members of the GP-1 family of GTPase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 272: 456-465
4. Fukuzawa, T., Yamasaki, K., Ito H., Kikuchi, S., Minohara, M., Horiuchi, I., Tsukishima, E., Sasaki, H., Hamada, T., Nishimura, Y., Tashiro, K., and Kira, J. Both the HLA-DPB1 and -DRB1 alleles correlate with risk for multiple sclerosis in Japanese clinical phenotypes and gender as important factors. *Tissue Antigens* 2000; 55: 199-205
5. Ito, H., Matsushita, S., Tokano, Y., Nishimura, H., Tanaka, Y., Fujisao, S., Mitsuya, H., Hashimoto, H., and Nishimura, Y. Analysis of T-cell Responses to the  $\beta$ 2-Glycoprotein I-Derived Peptide Library in Patients with Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein I Antibody-Associated Autoimmunity. *Human*

Immunol. 2000; 61: 366-377

6. Yasukawa, M., Ohminami, H., Kojima, K., Inokuchi, K., Nishimura, Y., and Fujita, S. Analysis of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with chronic myelogenous leukemia. *Am. J. Hematol.* 2000; 63: 99-101
7. Tabata, H., Matsuoka, T., Endo, F., Nishimura, Y., and Matsushita, S. Ligation of HLA-DR molecules on B cells induces enhanced expression of IgM heavy chain genes in association with Syk activation. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 34998-35005
8. Shigematsu, H., Shimoda, S., Nakamura, M., Matsushita, S., Nishimura, Y., Sakamoto, N., Ichiki, Y., Niho, Y., Gershwin, M.E., and Ishibashi, H. Fine specificity of T cells reactive to human PDC-E2 163-176 peptide, the immunodominant autoantigen in primary biliary cirrhosis: implications for molecular mimicry and cross-recognition among mitochondrial autoantigens. *Hepatology* 2000; 32: 901-909
9. Nakatsura, T., Senju, S., Yamada, K., Jyotsuka, T., Ogawa, M., and Nishimura, Y. Gene cloning of immunogenic antigens over-expressed in pancreatic cancer. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* in press
10. Minohara, M., Ochi, H., Matsushita, S., Irie, A., Nishimura, Y., and Kira, J-I. Differences between T cell reactivities to major myelin protein-derived peptides in opticospinal and conventional forms of multiple sclerosis and healthy controls. *Tissue Antigens* in press
11. Yamada, K., Senju, S., Nakatsura, T., Murata, Y., Ishihara, M., Nakamura, S., Ohno, S., Negi, A., and Nishimura, Y. Identification of a novel autoantigen UACA in patients with panuveitis. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2001; 280: 1169-1176
12. Nishimura, Y., Ito, H., Tabata, H., Fujii, S., Tokano, Y., Chen, Y-Z., Matsuda, I., Mitsuya, H., Kira, J-I., Hashimoto, H., Senju, S., and Matsushita, S. (review) Molecular and cellular analyses of HLA class II - associated susceptibility to autoimmune diseases in the Japanese population. *Modern Rheumatology* in press
13. Maeda A, et al. Identification of human antitumor cytotoxic T lymphocytes epitopes of recoverin, cancer-associated retinopathy antigen, to achieve a clinical better prognosis in a paraneoplastic syndrome. *Eur J Immunol.* 2001; 31: 563-572

## 2. 学会発表

1. Nishimura, Y., Chen, Y-Z., Matsuoka, T., and Matsushita, S. Modification of human CD4<sup>+</sup> T cell responses by altered peptide ligands (APL). 自己免疫病の誘導と調節機構に関する国際ワークショップ, ケアンズ, 2000年2月21日~25日
2. Nishimura, Y., Fujii, S., Chen, Y-Z., Senju, S., and Irie, A. Responses of human CD4<sup>+</sup> T cell clones to genetically engineered HLA-DR/APL complexes. 自己免疫病の誘導と調節機構に関する国際ワークショップ, ケアンズ, 2000年2月21日~25日
3. Yasuharu Nishimura, 「Analyses of HLA class II-associated susceptibility to autoimmune diseases, autoimmune uveitis and IDDM」, 1st International Seminar on Immunology, Pathogenesis and Regulation of Immunological Refractory Diseases (Tokyo), Nov.17, 2000
4. 西村泰治, 「T細胞の抗原認識と応答の多様性」, 文部省科学研究費特定研究(A)(1): 免疫病の分子機構とその修復, 「高次複雑系免疫システムの情報伝達制御」公開シンポジウムプログラム(東京), 2000年2月29日~3月1日
5. 西村泰治, 「HLAクラスII多型と疾患感受性」, 第28回日本臨床免疫学会(東京), 2000年9月28~30日
6. 中面哲也, 千住 覚, 山田和博, 城塚透子, 小川道雄, 西村泰治, 「SEREX法によるヒト膵癌抗原の同定; HSP105は種々のヒト癌細胞に特異的に高発現する」, 第59回日本癌学会総会(横浜), 2000年10月4~6日
7. 西村泰治, 「MLAクラスII遺伝子の多型と疾患感受性」, 第45回日本人類遺伝学会(福岡)シンポジウム, 2000年10月25~27日
8. 増田聖子, 千住 覚, 湯本英二, 橋本真一, 松島綱治, 西村泰治, 「ヒト樹状細胞に発現する新規遺伝子の同定」, 第45回日本人類遺伝学会(福岡), 2000年10月25~27日
9. 山田和博, 千住 覚, SHINOHARA Toshimichi, 松下 祥, 村田恭啓, 中面哲也, 石原麻美, 中村 聡, 大野重昭, 根本 昭, 西村泰治, 「疾患感受性がHLAと強く相関するVogt-小柳-原田病における自己抗原の解析」, 第45回日本人類遺伝学会(福岡), 2000年10月25~27日
10. 植村靖史, 藤井慎嗣, 千住 覚, 田畑博巳, 西村泰治, 「HLA遺伝子の多型によるIDDMへの疾患感受性の決定機序の解析: CLIP置換型インバリアント鎖遺伝子を用いたGAD65自己反応性TCRリガンドの多様性の解析」, 第45回日本人類遺伝学会(福岡), 2000年10月25~27日
11. 三野原元澄, 松下 祥, 西村泰治, 吉良潤

一, 「アジア型多発性硬化症におけるミエリン蛋白自己反応性 T 細胞の解析」, 第 30 回日本免疫学会総会・学術集会(仙台), 2000 年 11 月 14~16 日

in requirements and threshold for proliferative response」, 第 30 回日本免疫学会総会・学術集会(仙台), 2000 年 11 月 14~16 日

12. 山田和博, 千住 覚, SHINOHARA Toshimichi, 村田恭啓, 中面哲也, 石原麻美, 中村 聡, 大野重昭, 根木 昭, 西村泰治, 「Vogt ー小柳ー原田病関連自己抗原の解析」, 第 30 回日本免疫学会総会・学術集会(仙台), 2000 年 11 月 14~16 日

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

13. 入江 厚, Yu-Zhen CHEN, 城塚透子, 増田聖子, 西村泰治, 「TCR 部分アゴニスト・HLA-DR 複合体の過剰発現が T 細胞応答に及ぼす影響の解析」, 第 30 回日本免疫学会総会・学術集会(仙台), 2000 年 11 月 14~16 日

14. 中面哲也, 千住 覚, 山田和博, 城塚透子, 伊藤雅昭, 小川道雄, 伊東恭悟, 西村泰治, 「SEREX 法により同定したヒト膵癌抗原の解析」, 第 30 回日本免疫学会総会・学術集会(仙台), 2000 年 11 月 14~16 日

15. 植村靖史, 藤井慎嗣, 千住 覚, 田畑博巳, 西村泰治, 「CLIP 置換型インバリアント鎖遺伝子を用いた HLA クラス II ・ペプチド複合体発現ライブラリーによる TCR リガンド同定システムの開発」, 第 30 回日本免疫学会総会・学術集会(仙台), 2000 年 11 月 14~16 日

16. Yu-Zhen CHEN, Yasuharu Nishimura, 「Analyses of a human T cell clone in resting stage which exhibits alterations

## 多発性硬化症における NK 細胞の機能的偏倚に関する研究

分担研究者 山村 隆 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 部長

**研究要旨** 多発性硬化症 (MS) は再発と寛解で特徴づけられる中枢神経系の自己免疫疾患で、炎症誘導には Th1 細胞が中心的な役割を果たす。本研究では MS の病態制御における natural killer (NK) 細胞の役割を明らかにすることを目的とし、患者末梢血 NK 細胞の表面抗原、サイトカイン産生能を評価した。MS 寛解期では NK 細胞の IL-5 産生能亢進、CD95 発現増強が見られ、最近提唱されている NK2 細胞の表現型を獲得していることがわかった。MS の増悪に伴って NK2 phenotype は消失すること、in vitro で誘導された NK2 細胞は Th1 細胞の誘導を抑制することも明確になり、MS の寛解維持に NK 細胞が消極的な役割を果たしている可能性が示唆された。

### A. 研究目的

多発性硬化症 (MS) は中枢神経を標的とする自己免疫疾患の 1 つで、Th1 T 細胞を介して中枢神経に限局した炎症病巣が形成される。再発・寛解を繰り返すことがその臨床的特徴の一つにあげられ、再発のメカニズムとして自己抗原に相同性のある外来抗原による T 細胞活性化が推測されている。しかし、寛解が維持される機構は謎に包まれている。

MS の動物モデル実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) では、natural killer (NK) 細胞が調節細胞として疾患抑制的に働くことが明らかになっている (Zhang et al. J. Exp. Med. 186: 1677-1687, 1997)。しかし、MS の病態における NK 細胞の役割は依然明確にはなっていない。

今回我々は、再発・寛解型 MS の寛解期でステロイドや免疫抑制剤の未投与の患者を対象にし、NK 細胞の機能をサイトカインの分泌を中心に健常人と比較検討した。その結果、寛解期 MS では NK 細胞の IL-5 分泌能が増加し再発時には低下していることを見いだした。また寛解期 MS では NK 細胞が Fas (CD95) を弱く発現することも見いだした。近年サイトカインの分泌パターンから、NK 細胞を IFN $\gamma$  を大量に産生する NK1 細胞と、IL-5, IL-13 を主として産生する NK2 細胞の二つの機能的サブセットに分類されるという

説が提唱されている (Peritt et al. J. Immunol. 161: 5821-5824, 1998)。我々の観察は、MS の寛解期で NK 細胞の NK2 偏倚が存在することをはじめて証明したものである。また NK2 細胞が T 細胞の IFN $\gamma$  産生を抑制することも見出した。これらの結果から、MS 寛解期の維持には、NK2 に偏倚した NK 細胞が積極的に関与する可能性が考えられた。

### B. 研究方法

#### 1. 症例：

臨床的に 3 ヶ月以上症状変化がなく免疫抑制剤等の投与を受けていない患者を選択した。

#### 2. NK 細胞の分離と、NK1/NK2 サブセットの誘導：

末梢血 NK 細胞および T 細胞は磁気ビーズによる negative selection 法で分離した。NK1、NK2 細胞は Peritt らの方法 (J. Immunol. 161: 5821-5824, 1998) に準拠して誘導した。誘導された NK1/NK2 細胞は T 細胞と PMA/ionomycin 存在下に共培養された。

#### 3. フロー・サイトメトリー：

表面抗原の染色には抗 CD3、抗 CD56、抗 CD95 の各蛍光抗体を使用した。細胞内染色には、PMA/ionomycin 刺激 3 時間後に brefeldin A を添加、さらに 3 時間培養後細胞を固定及び透過処理を行い、抗サイトカイン抗体で染色した。

#### 4. RT-PCR 法

IFN $\gamma$ , IL-5, IL12R $\beta$ 2 の定量的 RT-PCR のために各 cDNA を  $\beta$ -actin で補正し、SYBR-G を用いた LightCycler システムで定量的 PCR を行った。

#### C. 研究結果

寛解期 MS 患者末梢血 NK 細胞では健常人と比較して IL-5 mRNA の増加が見られたが、IL-12R $\beta$ 2 mRNA は低下傾向にあった (図 1 左パネル)。また PMA/ionomycin で刺激した NK 細胞上清中の IL-5 産生量は、MS 寛解期で明らかに亢進していた。一方、CD95 弱陽性の NK 細胞の割合は寛解期 MS で対照に比べて有意に増加していた (図 1 右パネル)。これらの結果は、MS 寛解期で NK 細胞が NK2 細胞優位になっていることを示唆した。

一方、増悪期には末梢血 NK 細胞 IL-5 産生能、CD95 弱陽性細胞ともに減少し (図 2a)、NK2 偏倚が MS の寛解に関連した変化であることが示唆された。また、MS 再発により入院した患者の NK 細胞 CD95 発現を経時的に観察したところ、再発時に健常人のレベルまで低下した CD95 発現率が、約一ヶ月後には MS 寛解期のレベルに戻ることがわかった (図 2b)。

さらに、in vitro で誘導した NK1 細胞、NK2 細胞の T 細胞の機能的分化におよぼす影響を解析した。PMA/ionomycin 刺激による T 細胞のサイトカイン誘導系では、NK2 細胞を添加することにより IFN $\gamma$  陽性 T 細胞の誘導が抑制され (図 3)、NK2 細胞が Th1 抑制的に働くことが示唆された。

#### D. 考察

MS の寛解期における免疫調節機構について、これまでほとんど情報がなかった。また NK1 細胞や NK2 細胞が、in vivo で存在しうるのかどうかという点についても不明確であった。以上の実験結果より、MS の寛解期には、NK2 に偏倚した NK 細胞が患者体内で調節細胞として自己免疫性 Th1 T 細胞を抑制していることが推測される。NK2 細胞が減少することにより自己免疫性 T 細胞が活性化されやすくなり MS

が再発する可能性も十分考えられる。

NK2 細胞の減少が再発前か再発直後かは現在のところ不明であるが、いずれにせよ再発時には NK 細胞による免疫調節が破綻していることが考えられる。今後、NK 細胞のサイトカイン産生について MS 以外の疾患でも調査を行い、その意義についてさらに理解を深める必要がある。

#### E. 結論

MS の寛解期には末梢血 NK 細胞の NK2 偏倚が見られる。寛解の維持における NK 細胞の積極的な関与が推測される。また、再発時の NK 細胞の機能的変化については、病態の増悪メカニズムに深くかかわる可能性があり、今後の研究が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Illes, Z., T. Kondo, J. Newcombe, N. Oka, T. Tabira, and T. Yamamura: Differential expression of natural killer T cell V $\alpha$ 24J $\alpha$ Q invariant TCR chain in the lesions of multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Immunol.* 164:4375-4381, 2000
- 2) Kawamura, K., T. Yamamura, K. Yokoyama, D-H. Chui, Y. Fukui, T. Sasazuki, H. Inoko, C.S. David, and T. Tabira: HLA-DR2 restricted responses to proteolipid protein 95-116 peptide cause autoimmune encephalitis in transgenic mice. *J. Clin. Invest.* 105:977-984, 2000
- 3) Nam, K-H., Zs. Illes, K. Terao, Y. Yoshikawa, T. Yamamura: Characterization of expanded T cell clones in healthy macaques: ontogeny, distribution and stability. *Dev. Comp. Immunol.* 24: 703-715, 2000
- 4) Pal, E., T. Tabira, T. Kawano, M. Taniguchi,

S. Miyake, T. Yamamura: Costimulation –dependent modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by ligand stimulation of V $\alpha$ 14 natural killer (NK) T cells. *J. Immunol* 166: 662-668, 2001

5) Takahashi, K., S. Miyake, T. Kondo, K. Terao, M. Hatakenaka, S. Hashimoto and T. Yamamura : Natural killer type 2 (NK2) bias in remission of multiple sclerosis. *J. Clin. Invest.* 107:R23-R29, 2001

6) 山村 隆、近藤 誉之: T cell receptor と神経免疫疾患. 特集. ゲノム時代の脳神経系医学. *Molecular Medicine 臨時増刊号 vol 37*: 105-110, 2000

7) 山村 隆: 多発性硬化症. 第115回日本医学会シンポジウム記録集. pp59-64, 2000

8) 近藤 誉之、山村 隆: 多発性硬化症の免疫病態. *内科* 85:617-621, 2000

9) 山村 隆: NKT 細胞と自己免疫疾患モデル. *最新医学* 55:858-863, 2000

10) 山村 隆: 多発性硬化症の発症機序. *Current Insights in Neurological Science* 8: 10-11, 2000

11) 山村 隆, 三宅幸子, 高橋和也 : NK と NKT による自己免疫性脳脊髄炎の制御. *免疫・Immunology Frontier* 10:304-307, 2000

12) 山村 隆: 多発性硬化症の病態と治療. *Bio Clinica* 15:937-941, 2000

13) 山村 隆: 特集 多発性硬化症治療の最新情報. その病態と治療. *難病と在宅ケア* 6 : 7-10, 2001

## 2. 学会発表

1) Yamamura, T. and E. Pal : Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by ligand activation of natural killer (NK) T cells. *Immunology 2000*(The American Association of Immunologists and the Clinical Immunology Society Joint Annual Meeting), Seattle, May 16, 2000

2) Miyamoto, K., S. Miyake, Melitta Schachner and T. Yamamura : Higher susceptibility of heterozygous P0 knockout mice to P0-induced experimental autoimmune neuritis (EAN): Lower P0 expression in the thymus may be a cause. the 13th Naito Conference on Molecular Biological Approaches for Intractable Diseases. Kanagawa, November 10, 2000

3) 高橋 和也、山村 隆: 多発性硬化症(MS) 患者寛解期末梢血 Natural Killer (NK)細胞における IL-5 産生能亢進. 第41回日本神経学会総会, 松本, 2000年5月25日

4) Endre Pal, 田平 武、三宅 幸子、山村 隆: 糖脂質による NKT 細胞活性化を介した実験的自己免疫性脳炎 (EAE) の抑制. 第41回日本神経学会総会, 松本, 2000年5月26日

5) 川村 和之、崔 得華、田平 武、山村 隆: 多発性硬化症のヒト化動物モデルとしての HLA-DR2 I-A0/0 マウス. 第41回日本神経学会総会, 松本, 2000年5月26日

6) 宮本 勝一、三宅 幸子、那須 薫、Melitta Schachener、山村 隆: P0 +/- マウスにおける胸腺内 P0 発現低下と実験的神経炎 (EAN) 感受性の亢進. 第30回日本免疫学会総会. 仙台、2000年11月16日

7) 那須 薫、三宅 幸子、高橋 和也、山村 隆: IL-2 活性化NK細胞による EAE の抑制. 第30回日本免疫学会総会. 仙台、2000年11月16日

8) 高橋 和也、近藤 誉之、三宅 幸子、山村 隆: 多発性硬化症(MS)寛解期に末梢血NK細胞はNK2に偏倚しTH1 T細胞を抑制する. 第30回日本免疫学会総会. 仙台、2000年11月16日

9) Illes Zsolt, Takeshi Tabira, Takashi Yamamura: Increased frequency and expansion of activated cytolytic CD56+ T-cells in the peripheral blood of multiple sclerosis patients. 第30回日本免疫学会総会. 仙台、2000年11月16日

10) 山村 隆: 臓器特異的自己免疫疾患とその制御. 第50回日本アレルギー学会総会シンポジウム 10.

自己免疫疾患の病態と治療をめぐる最近の進歩。  
2000年11月30日、横浜

11) 三宅 幸子、山村 隆：シンポジウム 1. 自己  
免疫病と免疫調節の分子機構。-細胞内シグナル伝  
達とその異常を中心に- Cbl ファミリーによる免疫  
調節機構の解析。第13回日本神経免疫学会。東京、  
2001年2月1日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

著者名	論文題目	雑誌名	巻、頁、西暦
Desaki M., Takizawa H., Ohtoshi T., Kasama T., Kobayashi K., Sunazuka T., Omura S., Yamamoto K., Ito K.	Erythromycin suppresses nuclear factor- $\kappa$ B and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells.	Biochem.Bioph.Res. Co.	267:124-128,2000
Nagase H., Miyamasu M., Yamaguchi M., Fujisawa T., Ohta K., Yamamoto K., Morita Y., Hirai K.	Expression of CXCR4 in eosinophils : Functional analyses and cytokine-mediated regulation.	J Immunol.	164:5935-43, 2000
Sasaki M., Nakamura S., Ohyama Y., Shinohara M., Ezaki I., Hara H., Kadena T., Kishihara K., Yamamoto K., Nomoto K., Shirasuna K.	Accumulation of common Tcell clonotypes in the salivary glands of patients with human T lymphotropic virus typel-associated and idiopathic Sjögren's syndrome.	J.Immunol.	164:2823-2831, 2000
Nakajima T., Imanishi M., Yamamoto K., Cyong JC., Hirai K.,	Inhibitory effect of baicalein, a flavonoid in scutellaria root,on eotaxin production by human dermal fibroblasts.	Planta Medica.	(in press), 2000
Shiokawa S., Miyazaki Y., Nakamura M., Nakayama T., Ohshima K., Suehiro Y., Yamamoto K., Nishimura J.	Expansion of identical B-cell clones in the bilateral parotid glands and their circulation in the peripheral blood in a patient with Sjögren's syndrome.	Mod Rheumatol.	10:58-61, 2000
Yamada H., Yamaguchi M., Nakajima T., Morita Y., Yamamoto K., Sano Y., Hirai K.	Eotaxin in induced sputum of asthmatics. Relationship with eosinophils and eosinophil cationic protein in sputum.	Allergy.	55: 392-397,2000.
Honda A., Suzuki T., Kono H., Okada M., Yamamoto T., Ra C. Morita Y., Yamamoto K.	Sequential requirements of N-terminal palmitoylation site and SH2 domain of Src family kinases in the initiation and progression of Fc $\epsilon$ RI signaling.	Molecular & Cellular Biology	20: 1759-1771, 2000
Fujio K., Nosaka T., Kojima T., Kawashima T., Yahata T., Copeland NG., Gilbert DJ., Jenkins NA., Yamamoto K., Nishimura T., Kitamura T.	Molecular cloning of a novel type 1 cytokine receptor similar to the common gamma chain.	Blood.	95:2204-2210, 2000
Yamada R., Tanaka T., Ohnishi Y., Suematsu K., Minami M., Seki T., Yukioka M., Maeda A., Murata N., Saiki O., Teshima R., Kudo O., Ishikawa K., Ueyosi A., Tateishi H., Inaba M., Goto H., Nishizawa Y., Tohma S., Ochi T., Yamamoto K., Nakamura Y.	Identification of 142 single nucleotide polymorphisms in 41 candidate genes for rheumatoid arthritis in the Japanese population.	Hum.Genet.	106: 293-297, 2000
Sawabe T., Shiokawa S., Sugisaki K., Tsuda T., Yamamoto K.	Accumulation of common clonal T cells in multiple lesions of sarcoidosis.	Molecular medicine.	6:793-802, 2000
Sekiya T., Miyamasu M., Imanishi M., Yamada H., Nakajima T., Yamaguchi M., Fujisawa T., Pawankar R., Sano Y., Ohta K., Ishii A., Morita Y., Yamamoto K., Matsushi K., Yoshie O., Hirai K.	Inducible expression of a Th2-type CC chemokine thymus-and activation-regulated chemokine (TARC) by human bronchial epithelial cells.	J.Immunol.	165: 2205-2213, 2000
Nagase H., Yamaguchi M., Jibiki S., Yamada H., Ohta K., Kawasaki H., Yoshie O., Yamamoto K., Morita Y., Hirai K.	A rapid and simple photometric assay for quantification of eosinophil chemotaxis. Int.Arch.Allergy.	Immunol.	122:10-14, 2000
Fujio K., Misaki Y., Setoguchi K., Morita S., Kawahata K., Kato I., Nosaka T., Yamamoto K., Kitamura T.	Functional reconstitution of classII MHC-restricted Tcell immunity mediated by retroviral transfer of the $\alpha$ $\beta$ TCR complex.	J.Immunol.	165:528-532,2000
Sekine T., Kato T., Masukohongo K., Kameko F., Maruyama M., Nishioka K., Yamamoto K.	Accumulation of identical T cell clones in the right and left lobes of the thyroid gland in patients with graves disease : Analysis of T cell clonotype in vivo.	Endocrine J.	47:127-136, 2000

著者名	論文題目	雑誌名	巻、頁、西暦
Sawada T., Hashimoto S., Tohma S., Nishioka Y., Nagai T., Sato T., Ito K., Inoue T., Iwata M., Yamamoto K.	Inhibition of L-leucine methyl 1 ester mediated killing of THP-1, a human monocytic cell line, by a new anti-inflammatory drug, T614.	Immunopharmacology.	49:285-294, 2000
Matsui T., Yamamoto K., Nishioka K., Kato T.	Autoantibodies to CTLA-4 enhance T cell proliferation.	J. Rheumatol.	(in press), 2000
Matsui T., Otsuka M., Maenaka K., Furukawa H., Yabe T., Yamamoto K., Nishioka K., Kato T.	Detection of autoantibodies to killer immunoglobulin-like receptors using recombinant fusion proteins for two killer immunoglobulin-like receptors in patients with systemic autoimmune diseases.	Arthritis Rheum.	(in press), 2000
Yu X., Matsui T., Otsuka M., Sekine T., Yamamoto K., Nishioka K., Kato T.	Anti-CD69 autoantibodies cross react with low density lipoprotein receptor-related protein 2 in systemic autoimmune diseases.	J. Immunol.	(in press), 2000
Oonura H., Nakajima T., Nagata T., Iwasawa K., Wang Y., Hazama H., Morita Y., Wang Y., Yamamoto K., Nagai R., Omata M.	Endothelin-1 is a potent activator of nonselective cation currents in human bronchial smooth muscle cells.	Am. J. Resp. Cell. Mol.	23:213-221, 2000
Setoguchi K., Misaki Y., Araki Y., Fujio K., Kawahata K., Kitamura T., Yamamoto K.	Antigen-specific T cells transduced with IL-10 ameliorate experimentally induced arthritis without impairing the systemic immune response to the antigen.	J. Immunol.	165:5980-5986, 2000
Nagase H., Miyamasu M., Yamaguchi T., Kawasaki H., Ohta K., Yamamoto K., Morita Y., Hirai K.	Glucocorticoids preferentially upregulate functional CXCR4 expression in eosinophils.	J. Allergy. Clin. Immunol.	106:1132-1139, 2000
Desaki M., Takizawa H., Kasama T., Kobayashi K., Morita Y., Yamamoto K.	Nuclear factor-kappa b activation in silica-induced interleukin 8 production by human bronchial epithelial cells.	Cytokine.	12:1257-1260, 2000
Kato T., Kurokawa M., Sasakawa H., Masuko-hongo K., Matsui T., Sekine T., Tanaka C., Yamamoto K., Nishioka K.		Arthritis & Rheumatism.	43:2712-2721, 2000
Dohi M., Hasegawa T., Yamamoto K., Marshall C.		Am. J. Respir. Crit. Care. Med.	162:2302-2307, 2000
Misaki Y., Ezaki I., Ariga T., Kawamura N., Sakiyama Y., Yamamoto K.	Gene-transferred oligoclonal T cells predominantly persist in peripheral blood from an adenosine deaminase-deficient patient during gene therapy.	Molecular. Therapy.	3:24-27, 2001
Iikura M., Miyamasu M., Yamaguchi M., Kawasaki H., Matsushima K., Kitaura M., Morita Y., Yoshie O., Yamamoto K., Hirai K.	Chemokine receptors in human basophils; Inducible expression of functional CXCR4.	J. Leukocyte. Biol.	(in press), 2000
Yamaguchi M., Hirai K., Komiya A., Miyamasu M., Fukumoto Y., Teshima R., Ohta K., Morita Y., Galli SJ., Ra C., Yamamoto K.	Regulation of mouse mast cell surface Fc epsilon RI expression by dexamethasone.	International. Immunol.	(in press), 2000
Yamaguchi M., Chiba A., Yanagawa T., Mato T., Hirai K., Inoue T., Oya Y., Kusunoki S., Ito K., Yamamoto K.	Guillain-Barre syndrome following herpes zoster in a patient with systemic sclerosis.	Modern. Rheumatol.	(in press), 2000
Sakurai, J., J. Ohata, K. Saito, H. Miyajima, T. Hirano, T. Kohsaka, S. Enomoto, K. Okumura, M. Azuma.	Blockade of CTLA-4 signals inhibits Th2-mediated murine chronic graft-versus-host disease by an enhanced expansion of regulatory CD8+ T cells.	J. Immunol.	164: 664-669, 2000
Saegusa, K., Ishimaru, N., Yanagi, K., Haneji, N., Nishino, M., Azuma, M., Saito, I., Hayashi, Y.	Treatment with anti-CD86 costimulatory molecule prevents the autoimmune lesions in murine Sjogren's syndrome (SS) through up-regulated Th2 response.	Clin. Exp. Immunol.	119: 354-360, 2000
Kawamura T., Azuma M., Kayagaki N., Shimada S., Yagita H., Okumura K.	Fas-Fas ligand-mediated apoptosis of murine Langerhans cells.	J. Dermatol. Sci.	22: 96-101, 2000
Kobata, T., M. Azuma, H. Yagita, K. Okumura.	Role of costimulatory molecules in autoimmunity.	Rev. Immunogenetics	2: 74-80, 2000
Ok, S., N. Otsuki, T. Kohsaka, M. Azuma	Stat6-activation and Th2 cell differentiation driven by CD28 signals.	Eur. J. Immunol.	30: 1255-1525, 2000

著者名	論文題目	雑誌名	巻、頁、西暦
Saegusa, K., N. Ishimaru, K. Yanagi, N. Haneji, M. Nishino, M. Azuma, I. Saito, Y. Hayashi	Autoantigen-specific CD4 <sup>+</sup> CD28 <sup>low</sup> T cell subset prevents autoimmune exocrinopathy in murine Sjogren's Syndrome.	J. Immunol.	165: 2251-2257, 2000
Yamamoto, M., H. Kiyono, M. Kweon, S. Yamamoto, K. Fujihashi, H. Kurazono, K. Imaoka, H. Bluethmann, I. Takahashi, Y. Takeda, M. Azuma, J. R. McGhee.	Enterotoxin adjuvants have direct effects on T cells and antigen-presenting cells that result in either interleukin-4-dependent or-independent immune responses.	J. Infectious Diseases	182: 180-90, 2000
Mogi, S., J. Sakurai, T. Kohsaka, S. Enomoto, H. Yagita, K. Okumura, M. Azuma.	Tumor rejection by gene transfer of 4-1BB ligand into a CD80 <sup>+</sup> murine squamous cell carcinoma and the requirements of co-stimulatory molecules on tumour and host cells.	Immunology	101: 541-547, 2000
Okano, M., Nishizaki, K., Abe, M., Wang M-M., Yoishino, T., Satoskar A. R., Ogawa, T., Azuma, M., Nishizaki, K.	Expression of costimulatory CD80/CD86-CD28/CD152 molecules in nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis.	Clin. Exp. Allergy,	in press
Nuriya, S., Enomoto, S., Azuma, M.	The role of CTLA-4 in murine contact hypersensitivity.	J. Invest. Dermatol.	in press
Ebata, T., S. Mogi, Y. Hata, J. Fujimoto, K. Okumura, M. Azuma.	Rapid induction of CD95 ligand and CD4 <sup>+</sup> T cell-mediated apoptosis by CD137 (4-1BB) costimulation.	Eur. J. Immunol.	in press
Nohara C., Akiba H., Nakajima A., Inoue A., Koh C-S., Ohshima H., Yagita H., Mizuno Y., Okumura K.	Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis with anti-OX40 ligand monoclonal antibody: A critical role for OX40 ligand in migration, but not development, of pathogenic T cells.	J Immunol	166:2108-2115, 2001
Ichikawa M., Koh C-S., Inoue A., Tsuyusaki J., Yamazaki M., Inaba Y., Sekiguchi Y., Itoh M., Yagita H., Komiyama A.	Anti-IL-12 antibody prevents the development and progression of multiple sclerosis like demyelinating disease in NOD mice induced with myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide.	J Neuroimmunol	102:56-66, 2000
Koh C-S., Inoue A., Yamazaki M., Kim BS	High-dose mouse immunoglobulin G administration suppresses Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease.	J Neuroimmunol	108:22-28, 2000
Sekiguchi Y., Ichikawa M., Inoue A., Itoh M., Koh C-S.	Brain-derived gangliosides suppress the chronic relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis in NOD mice induced with myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide.	J Neuroimmunol	in press
Inaba Y., Ichikawa M., Inoue A., Itoh M., Kyogashima M., Sekiguchi Y., Nakamura S., Komiyama A., Koh C-S	Plasma thrombin-antithrombin III complex associated with the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis.	J Neurol Sci	in press
Kim BS., Palma JP., Inoue A., Koh C-S.	Pathogenetic immunity in Theiler's virus-induced demyelinating disease: a viral model for multiple sclerosis.	Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis	in press
Nishio J., Suzuki M., Miyasaka N., Kohsaka H.	Biased Peripheral CD8 T Lymphocyte Repertoires Disclosed Candidate Autoaggressive Cells in Polymyositis (submitted for publication)		
Kohsaka H.	Gene therapy for arthritis.	Modern Rheumatol	10(2), 78-82, 2000
Nasu K., Kohsaka H., Nonomura Y., Terada Y., Ito H., Hirokawa K., Miyasaka N.	Adenoviral Transfer of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Genes Suppresses Collagen-Induced Arthritis in Mice.	J Immunol	165(12): 7246-7252, 2000.
Nishio J., Kohsaka H., Shimamura T., Hamuro J., Miyasaka N.,	Abundant Expression of Common Cytokine Receptor $\gamma$ Chain (CD132) in the Rheumatoid Joints.	J Rheumatol	28(2): 240-244, 2000.
Nonomura Y., Kohsaka H., Nasu K., Terada Y., Ikeda M., Miyasaka N.	Suppression of arthritis by forced expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p21Cip1 gene into the joints.	Int Immunol	in press
Suzuki, K., Nakajima, H., Saito, Y., Saito, T., Leonard, W. L. Iwamoto, I.	Janus kinase 3(Jak 3) is essential for common cytokine receptor $\gamma$ chain ( $\gamma$ c)-dependent signaling: comparative analysis of $\gamma$ c, Jak3, and $\gamma$ c and Jak3 double deficient mice.	Int. Immunol.	12:123-132, 2000.

著者名	論文題目	雑誌名	巻、頁、西暦
Fossati-Jimack, L., Ioan-Facsinay, A., Reininger, L., Chicheportiche, Y., Watanabe, N., Saito, T., Hofhuis, F.M.A., Gessner, J.E., Schiller, C., Schmidt, R.E., Honjo, T., Verbeek, J.S. Izui, S.	Markedly different pathogenicity of four immunoglobulin G isotype-switch variants of an antierythrocyte autoantibody is based on their capacity to interact in vivo with low-affinity Fcγ receptor III.	J. Exp. Med.	191:1293-1302, 2000.
Hamano, Y., Arase, H., Saisho, H., Saito, T.	Immune complex and Fc receptor-mediated augmentation of antigen presentation for <i>in vivo</i> helper T cell responses.	J. Immunol.	164:6113-6119 2000
Nakatsu, F., Sakuma, M., Matsuo, Y., Arase, H., Yamasaki, S., Nakamura, N., Saito, T., Ohno, H.	A di-leucine signal in the ubiquitin moiety: possible involvement in ubiquitination-mediated endocytosis.	J. Biol. Chem.	275:26213-26219, 2000.
Tsujino, S., Di Santo, J. P., Takaoka, A., McKernan, T. L., Noguchi, S., Taya, C., Yonekawa, H., Saito, T., Taniguchi, T., Fujii, H.	Differential requirement of the cytoplasmic subregions of γc chain in T cell development and function.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	97:10514-10519. 2000.
Suzuki, K., Nakajima, H., Watanabe, N., Kagami, S., Suto, A., Saito, Y., Saito, T., Iwamoto, I.	Role of common cytokine receptor γ chain (γc)- and Jak3-dependent signaling in the proliferation and survival of murine mast cells.	Blood	96:2172-2180, 2000.
Iida, T., Ohno, H., Nakaseko, C., Sakuma, M., Takeda-Ezaki, M., Arase, H., Kominami, E., Fujisawa, T., Saito, T.	Regulation of cell surface expression of CTLA-4 by secretion of CTLA-4-containing lysosomes upon activation of CD4 <sup>+</sup> T cells.	J. Immunol.	165:5062-5068, 2000.
Okazaki, Y., Ohno, H., Takase, K., Ochiai, T Saito, T.	Cell surface expression of calnexin, a molecular chaperone in the endoplasmic reticulum.	J. Biol. Chem.	275:35751-35758 2000.
Watanabe, N., Arase, H., Onodera, M., Ohashi, P., Saito, T.	The quantity of TCR signaling determines positive selection and commitment of T cells.	J. Immunol.	165:6252-6261 2000.
Wang H., Chuhjo T., Yamazaki H., Shiobara S., Teramura M., Mizoguchi H., Nakao S.	Relative increase of granulocytes with a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype in aplastic anaemia patients: the high prevalence at diagnosis.	Eur J Haemaol	in press
Kondo Y., Shiobara S., Nakao S.	Identification of T-cell clones showing expansion associated with graft-versus-leukemia effect on chronic myelogenous leukemia in vivo and in vitro.	Exp Hematol	in press
Miura Y., Ueda M., Zeng W., Wang H., Takami A., Yamazaki H., Kawamura Y., Shiobara S., Nakao S.	Induction of autologous graft-versus-host disease with cyclosporin A after peripheral blood stem cell transplantation: analysis of factors affecting induction.	J Allergy Clin Immunol	106:S51-57, 2000
Kita T., Nei J., Matsu T., Yoshihara H., Matsuda T., Yahagi H., Uchida S., Nakao S.	GVHD after transfusion of stored RBC concentrates in a solution of mannitol, adenine, phosphate, citrate, glucose, and NaCl following trauma.	Transfusion	40: 297-301, 2000
Kojima S., Nakao S., Tomonaga M., Hows J., Marsh J., Gerard S., Bacigalupo A., Mizoguchi H.	Consensus conference on the treatment of aplastic anemia.	Int J Hematol	72:118-123, 2000
Myou S., Sano H., Fujimura M., Zhu X., Kurashima K., Kita T., Nakao S., Nonomura A., Shioya T., Kim KP., Munoz NM., Cho W., Leff AR.	Inhibition of cytosolic PLA2 and lysophospholipid synthesis blocks antigen-induced eosinophil migration and airway hyperresponsiveness.	Nat Immunol	2:145-149, 2001
Ohshima S., Mima T., Sasai M., Nishioka K., Shimizu M., Murata N., Yoshikawa H., Nakanishi K., Suemura M., McCloskey RV., Kishimoto T., Saeki Y.	Tumor necrosis factor alpha (TNFα) interferes with Fas mediated apoptotic cell death on rheumatoid arthritis (RA) synovial cells: A possible mechanism of rheumatoid synovial hyperplasia and a clinical benefit of anti-TNFα therapy for RA.	Cytokine	12(3):281-288 (2000)
Okuda Y., Sakoda S., Saeki Y., Kishimoto T., Yanagihara T.	Enhancement of Th2 response in IL-6-deficient mice immunized with myelin oligodendrocyte glycoprotein.	J Neuroimmunol	26:105(2):120-123 (2000)
Saeki Y., Ohshima S., Kurimoto I., Miura H., Suemura M.	Maintaining remission of lupus erythematosus profundus (LEP) with cyclosporin A.	Lupus	9:390-392 (2000)
Nishioka K., Ohshima S., U-Sasai M., Yamaguchi N., Mima T., Nomura S., Murata N., Shimizu M., Miyake T., Yoshizaki K., Suemura M., Kishimoto T., Saeki Y.	Enhanced expression and DNA binding activity of the two C/EBP isoforms, C/EBPβ and -d, in the rheumatoid synovium.	Arthritis Rheum	43(7):1591-1596 (2000)

著者名	論文題目	雑誌名	巻、頁、西暦
Saeki Y., Ohshima S., Ishida T., Shima Y., Umeshita-Sasai M., Nishioka K., Yamaguchi N., Suemura S.	Remission of the renal involvement in a patient with primary Sjogren's syndrome (SS) after pulse high-dose corticosteroid infusion therapy.	Clin Rheum	in press
Tanaka T., Katada Y., Higa S., Fujiwara H., Wang W., Saeki Y., Ohshima S., Okuda Y., Suemura M., Kishimoto T.	Enhancement of T Helper(2)Response in the Absence of Interleukin (IL-)6; An Inhibition of IL-4-Mediated T Helper(2)Cell Differentiation by IL-6.	Cytokine.	in press
佐伯行彦	慢性関節リウマチ(RA)における病因 T 細胞クローンの樹立	リウマチ科	23 (4) : 389-397 (2000)
小林秀之、佐伯行彦	TNF を中心とした抗サイトカイン療法	内科	86 (2) : 285-290 (2000)
佐伯行彦	一酸化窒素 (NO) と関節炎	リウマチ病セミナー XI 七川敬次 監修 永井書店	p166-172 (2000)
Akimoto, T., Akama, T., Saito, M., Kono, I., Sumida T.	Anti-prothrombin autoantibodies in gestational toxicosis and abortion.	Am. J. Med	in press
Kojo, S., Adachi, Y., Keino, H., Taniguchi, M., Sumida T.	Dysfunction of TCR AV24AJ18+ BV11+ double negative regulatory NKT cells in autoimmune diseases.	Arthritis Rheum.	in press
Kitagawa, M., Nakamura, H., Yoshino, S., Suzuki, H., Adachi, Y., Sumida T.	Interferon- $\gamma$ enhances interleukin-12 production in rheumatoid synovial cells via CD40-CD154 dependent- and independent- pathways.	J. Rheumatol.	in press
Tsutsumi, A., Sasaki, K., Wakamiya, N., Ichikawa, K., Atsumi, T., Ohtani, K., Suzuki, Y., Koike, T., and Sumida T.	Mannose binding lectin gene: polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome.	Genes Immunity	in press
Keino, H., Takeuchi, M., Kojo, S., Suzuki, J., Sakai, J.-I., Nishioka, K., Sumida T., Usui, M.	Identification of regulatory T cells among in vivo expanded ocular T cells in mice with experimental autoimmune uveoretinitis.	Clin. Exp. Immunol.	in press
Oishi, Y., Sumida T., Sakamoto, A., Kita, Y., Kurasawa, K., Nawata, Y., Takabayashi, K., Takahashi, H., Yoshida, S., Taniguchi, M., Saito, S., Iwamoto, I.	Selective reduction and recovery of invariant Va24JaQ T cell receptor T cells in correlation with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus.	J. Rheumatol.	28: 275-283 2001.
Kojo, S., Adachi, Y., Tsutsumi, A., Sumida T.	Alternative splicing forms of human CD1D gene in mononuclear cells. <u>Biochem.</u>	Bioph. Res. Co.	276:107-111, 2000.
Yuhara, T., Takemura, H., Akama, T., Yamane, K., Sumida T.	Necrotizing fasciitis caused by streptococcus pneumoniae in mixed connective tissue disease.	Modern Rheumatol.	10:180-182, 2000.
Okamoto, K., Kobayashi, T., Kobata, T., Hasunuma, T., Kato, T., Sumida T., Nishioka, K.	Fas-associated death domain protein is a Fas-mediated apoptosis modulator in synoviocytes.	Rheumatology	39:471-480, 2000.
Sumida T.	T cells and autoantigens in Sjögren's syndrome (review).	Modern Rheumatol.	10:193-198, 2000.
Morimoto, S., Hashimoto, H., Yamanaka, K., Tokano, Y., Nishimura, Y., Sawada, S., Kamatani, N., Sumida T., Yoshizaki, K., Nagasawa, K., Miyasaka, N.	The multicenter cooperative study of HLA class II alleles in Japanese patients with systemic lupus erythematosus.	Mod. Rheumatol.	10: 235-239 2000.
Suzuki, M., Takemura, H., Suzuki, H., Sumida T.	Light chain determines the fine specificity of anti-dsDNA IgG autoantibodies obtained by a phage-display method.	Biochem. Bioph. Res. Co.	27:240-243, 2000
Keino, H., Sakai, J.-I., Nishioka, K., Sumida T., Usui, M.	Clonally accumulating ocular T cells in patient with Behcet's disease.	Am. J. Ophthal.	130:243-245, 2000.
Yuhara, T., Takemura, H., Akama, T., Yamane, K., Sumida T.	The relationship between serum immunoglobulin levels and pulmonary involvement in systemic sclerosis.	J. Rheumatol.	27:1207-1214, 2000.
Yin, W., Hasunuma, T., Kobata, T., Sumida T., Nishioka, K.	Synovial hyperplasia in HTLV-I associated arthropathy is induced by tumor necrosis factor- $\alpha$ produced by HTLV-I infected CD68+ cells.	J. Rheumatol.	27: 874-881, 2000.

著者名	論文題目	雑誌名	巻、頁、西暦
Wang, M., Keino, H., Matsumoto, I., Kurokawa, M., Kato, T., Nishioka, K., Sumida, T.	A single cell analysis of Fas-ligand positive T cells in rheumatoid synovium.	<u>I. Rheumatol.</u>	27: 311-318, 2000.
Enomoto, M., Takemura, H., Suzuki, M., Yuhara, T., Akama, T., Yamane, K., Sumida, T.	Palmar Fasciitis and polyarthritis associated with gastric carcinoma: a paraneoplastic syndrome.	<u>Int. Medicine</u>	39: 754-757, 2000.
Senju S., Iyama K., Kudo H., Aizawa Shinichi, Nishimura Y.	Immunocytochemical Analyses and Targeted Gene Disruption of GTPBP1.	Mol.Cell Biol.	20:6195-6200,2000
Lai Z-F*, Chen Y-Z*, Nishimura Y., Nishi K., (*equal contribution)	An amiloride sensitive and voltage-dependent Na <sup>+</sup> channel in an HLA-DR-restricted human T cell clone.	J. Immunol.	165:83-90,2000
Kudo H., Senju S., Mitsuya H., Nishimura Y.	Mouse and Human GTPBP2 Newly identified Members of the GP-1 family of GTPase. Biochem.Biophys.	Res.Commun.	272:456-465,2000
Fukuzawa T., Yamasaki K., Ito H., Kikuchi S., Minohara M., Horiuchi I., Tsukishima E., Sasaki H., Hamada T., Nishimura Y., Tashiro K., Kira J.	Both the HLA-DPB1 and -DRB1 alleles correlate with risk for multiple sclerosis in Japanese clinical phenotypes and gender as important factors.	Tissue Antigens	55:199-205,2000
Ito H., Matsushita S., Tokano Y., Nishimura H., Tanaka Y., Fujisao S., Mitsuya H., Hashimoto H., Nishimura Y.	Analysis of T-cell Responses to the $\beta$ 2-Glycoprotein I-Derived Peptide Library in Patients with Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein I Antibody-Associated Autoimmunity.	Human Immunol.	61:366-377,2000
Yasukawa M., Ohminami H., Kojima K., Inokuchi K., Nishimura Y., Fujita S.	Analysis of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with chronic myelogenous leukemia.	Am. J. Hematol.	63:99-101,2000
Tabata H., Matsuoka T., Endo F., Nishimura Y., Matsushita S.	Ligation of HLA-DR molecules on B cells induces enhanced expression of IgM heavy chain genes in association with Syk activation.	J.Biol.Chem.	275:34998-35005,2000
Shigematsu H., Shimoda S., Nakamura M., Matsushita S., Nishimura Y., Sakamoto N., Ichiki Y., Niho Y., Gershwin M. E., Ishibashi H.	Fine specificity of T cells reactive to human PDC-E2 163-176 peptide, the immunodominant autoantigen in primary biliary cirrhosis: implications for molecular mimicry and cross-recognition among mitochondrial autoantigens.	Hepatology	32:901-909,2000
Nakatsura T., Senju S., Yamada K., Jyotsuka T., Ogawa M., Nishimura Y.	Gene cloning of immunogenic antigens over-expressed in pancreatic cancer.	Biochem.Biophys.R es.Comm.	in press
Minohara M., Ochi H., Matsushita S., Irie A., Nishimura Y., Kira J-I.	Differences between T cell reactivities to major myelin protein-derived peptides in opticospinal and conventional forms of multiple sclerosis and healthy controls.	Tissue Antigens	in press
Yamada K., Senju S., Nakatsura T., Murata Y., Ishihara M., Nakamura S., Ohno S., Negi A., Nishimura Y.	Identification of a novel autoantigen UACA in patients with panuveitis. Biochem.	Biophys.Res.Comm.	280:1169-1176,2001
Nishimura Y., Ito H., Tabata H., Fujii S., Tokano Y., Chen Y-Z., Matsuda I., Mitsuya H.Kira J-I., Hashimoto H., Senju S., Matsushita S. (review)	Molecular and cellular analyses of HLA class II-associated susceptibility to autoimmune diseases in the Japanese population.	Modern Rheumatology	in press
Maeda A. et al.	Identification of human antitumor cytotoxic T lymphocytes epitopes of recoverin, cancer-associated retinopathy antigen, to achieve a clinical better prognosis in a paraneoplastic syndrome.	Eur.J.Immunol.	31:563-572,2001
伊藤 裕志、西村 泰治	「HLA クラス II 分子による抗原提示と疾患感受性」、Molecular Medicine 特集「ゲノム多様性と機能解析—MHC 多型と疾患感受性」	中山書店 (東京)	37: 558-570, 2000
西村泰治	抗原のプロセッシングと T 細胞への提示機構	臨床検査、医学書院(東京)	44: 354-365, 2000
西村泰治	T 細胞に抗原を認識させる主要組織適合抗原の構造と機能	蛋白質・核酸・酵素、共立出版 (東京)	45: 1205-1218, 2000
西村泰治	T 細胞抗原受容体におけるリガンドと伝達シグナルの多様性：抗原の質的変化が応答に及ぼす影響、特集「免疫システムを支える抗原情報伝達の多様な分子機構」、	細胞工学	19: 228-238, 2000

著者名	論文題目	雑誌名	巻、頁、西暦
西村泰治	HLA と疾患感受性、特集「臨床医のための免疫学」	日本医師会雑誌	123: 1754, 2000
藤井慎嗣、西村泰治	CLIP 置換型インバリアント鎖遺伝子を利用した HLA クラス II ・ペプチド複合体発現細胞ライブラリーの構築：がん免疫療法への応用の可能性、特集「がん免疫療法の最前線」	分子細胞治療、先端医学社（東京）	1: 14-22, 2000
三野原元澄、西村泰治	HLA と神経疾患	免疫学から見た神経系と神疾患	印刷中
入江 厚、西村泰治	抗原提示細胞と T 細胞のインターフェースにおける抗原認識の分子機構	「臨床免疫」科学評論社	34: 197-203, 2000
入江 厚、西村泰治	免疫遺伝学と遺伝病	「病理と臨床」分光堂	18: 841-852, 2000
西村泰治	免疫制御機構破綻の修復－将来の方向性－ワクチン開発の新戦略	現代医学の基礎、感染と生体防御、岩波書店（東京）	第 11 巻 2000; 221-243
西村泰治	概論：ペプチド抗原の提示と MHC	Bio Science 用語ライブラリー免疫、(斉藤隆、竹森利忠編)、羊土社（東京）、3 章	2000; 73-77
西村泰治	組織適合性抗原「HLA」ほか	医学書院医学大辞典、医学書院（東京）	印刷中
西村泰治	「MHC と抗原認識」	わかる実験医学：免疫-基本免疫応答を理解する、(小安重夫企画)、羊土社(東京)	印刷中、2000.
西村泰治	「免疫遺伝学」	膠原病・リウマチ学、(宮坂信之 編)、膠原病・リウマチ疾患総論、朝倉書店(東京)	印刷中、2000.
入江 厚、西村泰治	抗原提示細胞上のリガンドの密度と T 細胞の活性化	Annual Review 免疫 2001 中外医学社	84-93, 2000
Illes, Z., T. Kondo, J. Newcombe, N. Oka, T. Tabira, T. Yamamura	Differential expression of natural killer T cell V $\alpha$ 24J $\alpha$ Q invariant TCR chain in the lesions of multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	J. Immunol.	164:4375-4381, 2000
Kawamura, K., T. Yamamura, K. Yokoyama, D-H. Chui, Y. Fukui, T. Sasazuki, H. Inoko, C.S. David, T. Tabira	HLA-DR2 restricted responses to proteolipid protein 95-116 peptide cause autoimmune encephalitis in transgenic mice.	J. Clin. Invest.	105:977-984, 2000
Nam, K-H., Zs. Illes, K. Terao, Y. Yoshikawa, T. Yamamura	Characterization of expanded T cell clones in healthy macaques: ontogeny, distribution and stability.	Dev. Comp. Immunol.	24: 703-715, 2000
Pal, E., T. Tabira, T. Kawano, M. Taniguchi, S. Miyake, T. Yamamura	Costimulation-dependent modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by ligand stimulation of Va14 natural killer (NK) T cells.	J. Immunol	166: 662-668, 2001
Takahashi, K., S. Miyake, T. Kondo, K. Terao, M. Hatakenaka, S. Hashimoto, T. Yamamura	Natural killer type 2 (NK2) bias in remission of multiple sclerosis.	J. Clin. Invest.	107:R23-R29, 2001
山村 隆、近藤 誉之	T cell receptor と神経免疫疾患. 特集. ゲノム時代の脳神経系医学.	Molecular Medicine 臨時増刊号	vol 37: 105-110, 2000
山村 隆	多発性硬化症	第 115 回日本医学会シンポジウム記録集	p59-64, 2000
近藤 誉之、山村 隆	多発性硬化症の免疫病態	内科	85:617-621, 2000
山村 隆	NKT 細胞と自己免疫疾患モデル	最新医学	55:858-863, 2000
山村 隆	多発性硬化症の発症機序	Current Insights in Neurological Science	8: 10-11, 2000
山村 隆、三宅幸子、高橋和也	NK と NKT による自己免疫性脳脊髄炎の制御	免疫・Immunology Frontier	10:304-307, 2000
山村 隆	多発性硬化症の病態と治療	Bio Clinica	15:937-941, 2000

著者名	論文題目	雑誌名	巻、頁、西暦
山村 隆	特集 多発性硬化症治療の最新情報 その病態と治療、難病と在宅ケア		6 : 7-10, 2001
山村 隆	神経疾患各論	脱髄疾患、神経内科学（江藤 文夫・飯島 節編） 南江堂	p183-190, 2000
近藤 誉之、山村 隆	多発性硬化症の病態と治療	Annual Review 神経 2001（柳澤信夫、篠原幸人、岩田 誠、清水輝夫、寺本明編）, 中外医学社（東京）	p 230-237, 2001

## V. 平成12年度班会議プログラム