

免疫担当細胞のプロトタイプとして B リンパ球系細胞株である Raji、T リンパ球系細胞株である Jurkat、マクロファージ系細胞株である U937 を、activated charcoal でステロイド分画を吸着させた FCS を 10%含むフェノールレッド除去 RPMI 培地で starve した後 10^{-6} M の 17β -estradiol を添加して 48 時間培養し、RNA を回収した。これらを Clontech 社 Human I・II DNA microarray system によって特異的プライマーを作製し、同メンブレンとハイブリダイズを行った後専用ソフトで解析を行い、 17β -estradiol 添加、非添加サンプルの間で差を認めた遺伝子をリストアップした。発現変化を認めた遺伝子のうち免疫応答に関与することが認知されているものの一部について、フローサイトメトリーやウェスタンブロット法によって蛋白レベルでの発現の違いを検証するとともに、発現変化を認めた遺伝子群について広くその生理的意義を調査し、全体として免疫応答や SLE の病態に対する関与について考察を試みた。

C. 研究結果

多くの遺伝子発現の変動が観察され、エストロゲンが免疫応答に対して多彩かつ複雑な影響を与えている可能性が推察された。これらの中で免疫応答の成立に重要な役割を果たしていることがすでに明らかとされている遺伝子として、B リンパ球系細胞株 Raji において CD40 の発現が estradiol 添加に伴って減弱するのが認められた。この現象はフローサイトメトリー (図 1) とウェスタンブロット (図 2) によって蛋白質レベルでも確認され、抗 CD40 抗体と IL-4 による刺激への反応性の低下も認められた。またマクロファージ系細胞株 U937 においては、CD4 リンパ球の初期分化に関連すると報告されている early growth response gene-1 (hEGR-1) の発現が減弱することがウェスタンブロットで確認された (図 3)。また、すでにエストロゲンによって発

現誘導されることが知られている hsp27 も比較的強く誘導される結果が得られた。全体の遺伝子発現の変動は必ずしも免疫応答に対する作用において一定の傾向を示しているものではなかったが、炎症反応と apoptosis に対しては抑制的に作用し (IL-1、caspase の発現減弱)、自己抗原性を指摘されている遺伝子発現の誘導 (hsp60、topoisomerase I など) が認められ (図 4、5、6)、このような結果をもとに SLE の疾患成立や難治化に対してどのように関与するかについて考察を行った。

D. 考察

エストロゲンは自己抗原を誘導し apoptosis を抑制することより、自己反応性リンパ球や自己抗体産生細胞の生存を維持することによって SLE の病態の維持や持続に関与する可能性が予想され、これまでになされてきたいくつかの報告に合致するものであった。いっぽう昨年までのわれわれの研究や近年の報告を併せて考えると、急性期炎症応答やそれに伴う免疫系の活性化に対しては、エストロゲン自身は一部の例外を除けば抑制的に作用すると考えられたことより、SLE 発病や急性期の病態に対しては性周期や生殖活動に伴う血中濃度の変動がむしろ関与すると推測した。今後さらに研究を進めて、さらに多数の遺伝子での解析を行い詳細なプロフィールを作製するとともに、性ホルモンの生理的血中濃度変動や他の性ホルモンの関与などを考慮に入れたアプローチも必要と思われる。

E. 結論

代表的な女性ホルモンであるエストロゲンは、自己抗原の誘導や apoptosis の抑制によって、自己免疫病態の維持に関与していることが予想されるが、急性期免疫応答に対しては抑制的に作用するため、SLE の急性期や免疫応答活性化を伴う状況に対しては、性周期などに

伴う血中濃度の変動が重要である可能性があり、特に若年女性患者においてはこのような二面性をもって SLE の病態や難治化に関与していると推測された。これらをさらに明らかにしていくことによって、低用量ホルモン製剤やテストステロン誘導体などを用いてホルモン変動を安定化することによって SLE の難治化や病状の遷延を抑制できる可能性もある。

参考文献

- 1) Datta, S., K., Kalled S., L. : CD40-CD40 ligand interaction in autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 1997, 40: 1735-1745.
- 2) Komi, J., Lassila, O. : Toremifene increases the expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on MCF-7 breast cancer cells and Jurkat cells. *Scand. J. Immunol.* 51: 73-78, 2000.
- 3) Faucher, C., Capdevielle, J., Canal, I., Ferrara, P., Mazarguil, H., McGuire, W., L., Darbon, J.-M. : The 28-kDa protein whose phosphorylation is induced by protein kinase C activators in MCF-7 cells belongs to the family of low molecular mass heat shock proteins and is the estrogen-regulated 24-kDa protein. *J. Biol. Chem.* 268: 15168-15173, 1993.
- 4) De, A., K., Kodys, K., M., Yeh, B., S., Miller-Graziano, C. : Exaggerated human monocyte IL-10 concomitant to minimal TNF- α induction by heat-shock protein 27 (Hsp27) suggests Hsp27 is primarily an antiinflammatory stimulus. *J. Immunol.* 165: 3951-3958, 2000.
- 5) Bruey, J.-M., Ducasse, C., Bonniaud, P., Ravagnan, L., Susin, S., A., Diaz-Latoud, C., Gurbuxani, S., Arrigo, A.-P., Kroemer, G., Solary, E., Garrido, C. : Hsp27 negatively regulates cell death by interacting with cytochrome c. *Nat. Cell Biol.* 2: 645-652, 2000.
- 6) Shao, H., Kono, D., H., Chen, L.-Y., Rubin, E.,

M., Kaye, J. : Induction of the early growth response (Egr) family of transcription factors during thymic selection. *J. Exp. Med.* 185: 731-744, 1997.

F.健康危険情報

健康者の健康危険に関する情報には該当なし。低容量女性ホルモン製剤使用に伴う SLE 悪化や難治化は、現在のところほぼ否定されている。

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) Iizuka, T., Tanaka, T., Suematsu, M., Miura, S., Watanabe, T., Koike, R., Ishimura, Y., Ishii, H., Miyasaka, N., Miyasaka, M. : Stage-specific expression of Mucosal Addressin cell Adhesion Molecule-1 during embryogenesis in rats. *J. Immunol.* 2000, 164: 2463-2471.
- 2) Nishimura, T., Koike, R., Miyasaka, M. : Mammary glands of *Aly* mice: developmental changes and lactation-related expression of specific proteins, α -casein, GlyCAM-1 and MAdCAM-1. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2000, 43: 351-358.
- 3) Koike, R., Iizuka, T., Watanabe, T., Miyasaka, N. : The GOR gene product cannot cross-react with hepatitis C virus in humans. *Clin. Exp. Immunol.* 2001, in press.

2. 学会発表

- 1) 小池竜司、飯塚利彦、宮坂信之：性ホルモンにより発現誘導される新規遺伝子産物の自己抗原性 第 44 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2000 年 5 月 13-15 日 横浜
- 2) 小池竜司、山田寛子、飯塚利彦、宮坂信之：エストロゲン誘導遺伝子産物の免疫応答への影響 第 28 回日本臨床免疫学会総会 2000 年 9 月 28-30 日 東京

H.知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

MRI を使用したループス腎炎の早期診断法に関する研究

江口 勝美（長崎大学医学部・第一内科）

研究要旨

SLE における難治性病態の一つであるループス腎炎を早期に診断するため、非侵襲的検査法である MRI(核磁気共鳴映像)を使用した。設定条件を決定する目的でループス腎炎のモデルマウスである MRL/lpr マウスを使用、MRI 撮影(9.4T)を行った。麻酔下生存マウスにおける腎臓 MRI では、呼吸性移動、心拍のアーチファクトの影響で腎皮質病変の詳細な描出は困難であった。また、ループス腎炎患者の腎臓 MRI 撮影(1T)においても、腎皮質・髓質の区別はついたが、腎皮質病変の詳細な描出は困難であった。今後、MRI 機器の解像度の向上を待たなければ、ループス腎炎患者の腎病変の描出は困難と考えられたため、腎臓 MRI を拡散強調画像で撮影することによって、機能的に評価できないか検討したところ、早期ループス腎炎患者の腎皮質部の見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient; ADC)値が正常者に比べ増加していた。腎臓 MRI 拡散強調画像の腎皮質部の ADC 値の上昇が、ループス腎炎の早期診断に有用である可能性が示唆された。

A.研究目的

私達はこれまで、シェーグレン症候群の耳下腺や涙腺の MRI 撮影において、その MRI 像が診断に有用であることを報告してきた。SLE の難治性病態の一つであるループス腎炎の診断は、腎生検という侵襲的な方法で行われている。腎生検では、腎出血などの副作用も少なくなく、頻回に経過をみるために施行できる検査ではない。また、腎生検を行う時期についても経験的なものにゆだねられており、SLE を発症していつすべきなのか、蛋白尿が出現したらすぐすべきなのか、判断に苦慮することが多い。この研究では、ループス腎炎の早期診断がシェーグレン症候群の耳下腺の場合と同様に MRI 撮影という非侵襲的な方法で可能か検討することを目的とする。

B.研究方法

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, 9.4T, Bruker 社)を使用して、ループス腎炎のモデルマウスである MRL/lpr マウスの腎臓 MRI 撮影を行った。2) 腎生検直前のループス腎炎患者の腎臓 MRI を T1・T2 画像にて撮影した(1T, GE Yokogawa 社)。3) ループス腎炎患者 5 例の腎臓 MRI を拡散強調画像で撮影した。表 1 のような撮影条件における見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient; ADC)を測定(図 1)、正常者 5 例と比較した。

C.研究結果

1) 麻酔下生存マウスにおける腎臓 MRI では、腎皮質と腎髓質の区別はついたが、腎皮質病

変の描出は困難であった。その原因として、呼吸性移動、心拍のアーチファクトの影響が大きかった。フロリナート中の腎臓 MRI 像では、MRL/lpr マウス、Balb/c マウスともに、組織染色のスライスに匹敵する解像度が得られた。

2) ループス腎炎患者の腎臓MRIにおいても、腎皮質と腎髄質の区別はついたが、腎皮質病変の描出は困難であった。その原因として、呼吸性移動、MRI自体の解像度の問題が大きかった。

3) 傾斜磁場係数 (gradient factor)=500 [sec/mm²]にてループス腎炎患者は正常者に比べ、ADC値が有意に増加していた (表2)。

D. 考察

マウスおよびループス腎炎患者の腎臓MRIの検討では、腎皮質の詳細な変化を画像上とらえることは、困難であった。そこで今回、腎臓MRIの拡散強調画像を利用して機能的に評価できないか検討した。一般に正常腎では、水分が豊富で水の運動制限が少なく血流も豊富であるのに対し、慢性腎不全では線維化が生じるため、水分が比較的少なく水分子の運動制限は大きく血流も低下する。急性腎不全では細胞内浮腫のため水分子の運動制限を生じ、血流低下も生じる。これらの影響により、見かけの拡散係数 (ADC) 値は、正常、急性腎不全、慢性腎不全の順に低くなる。

まだクレアチニンの上昇がみられないループス腎炎患者5例の検討では、傾斜磁場係数500において、正常者に比べ、ADC値が有意に増加していた。早期ループス腎炎患者において腎血流の増加はないことから、腎皮質内の拡散運動が増加している可能性が考えられる。今後、早期ループス腎炎患者に加え、腎不全をきたしたループス腎炎患者も検討、症例を増やし、なぜADC値が増加するか考察したい。

臨床への応用として、たとえば、SLE患者

に定期的に侵襲のない腎臓MRIを施行、腎皮質部のADC値が上昇してきたら、ループス腎炎発症を考え、腎生検、および治療を行う。また、経過中正常者の値より低い値がみられれば、腎不全へ進行している可能性も考えられる。

E. 結論

今後、MRI機器の解像度の向上を待たなければ、画像上でのループス腎炎患者の腎病変の描出は困難と考えられた。腎臓MRI拡散強調画像の腎皮質部のADC値の上昇が、ループス腎炎の早期診断に有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kosaka M., Owatari N., Seo Y., Kawakubo H., Harada S., Katsumata T., Ida H., Eguchi K., Lehmann V. *In Vivo* NMR micro-imaging of kidney and liver of mouse at 9.4T. Japanese Journal of Physiology 2000;50; 463-467.

2. 学会発表

井田弘明、瀬戸牧子、辻畑光宏、柴富和貴、川上純、右田清志、河部庸次郎、江口勝美 MRIを使用したループス腎炎の早期診断法の確立：MRL/lprマウスの検討 第44回日本リウマチ学会総会・学術集会(横浜) 2000年 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究協力者名

石丸英樹、磯本一郎、林邦昭(長崎大学医学
部放射線科)

瀬尾芳輝(京都府立医科大第一生理)

岩崎陽子(長崎大学医学部第一内科)

原田整一、川久保秀彦、小坂光男(長崎大学
熱帯医学研究所) 辻孝司(日本シェーリング
社) 辻畑光宏(長崎北病院)

抗リン脂質抗体症候群患者由来のフォスファチジルセリン依存性モノクローナル抗プロトロンビン抗体の特異性とトロンビン生成への影響に関する研究

小池 隆夫（北海道大学大学院医学研究科分子病態制御学・第二内科）

研究要旨

全身性エリテマトーデス等の自己免疫患者血中に、プロトロンビンに対する抗体がしばしば認められ、動・静脈血栓症、習慣流産等の抗リン脂質抗体症候群の症状と関連することが明らかにされてきた。抗プロトロンビン抗体の測定は、フォスファチジルセリンに結合したプロトロンビンを認識する抗体（抗 PS/PT 抗体）として検出する方法と、酸素原子が導入されたプレートに固相化されてプロトロンビンに対する抗体（抗 PT 抗体）として検出する方法の2種類があるが、抗 SP/PT 抗体の方が、より臨床像との関連することが示されてきた。抗 PS/PT 抗体の特異性と、凝固への影響を検討するため、抗リン脂質抗体症候群患者末梢血リンパ球より、EBV による形質転換と、体細胞融合法を併用し、モノクローナル抗プロトロンビン抗体を4クローン作成した。4クローン中1クローンは、酸素化プレートに固相化した PT にも結合したが、残りの3クローンは結合しなかった。全てのクローンは、プロトロンビンのフラグメント 1 には結合しなかった。トロンビン生成に対する影響を検討したモノクローナル抗 PS/PT 抗体 HG-4 は、トロンビン生成を阻害し、ループスアンチコアグラント様の活性を持つことが示された。抗 PS/PT 抗体には、酸素化されたプレートに固相化されたプロトロンビンに結合する群としない群がありその特異性には多様性があることが示され、抗プロトロンビン抗体を測定する上でこの多様性に注意する必要がある。また、抗 PS/PT 抗体には、ループスアンチコアグラント活性を持つものがあることが示された。

A.研究目的

SLE や抗リン脂質抗体症候群患者血清中に出現する、ループスアンチコアグラントや抗カルジオリピン抗体等のいわゆる抗リン脂質抗体は、血中のリン脂質結合蛋白、 β 2-グリオプロテイン I 等が、真の抗原であることが明らかにされてきている。プロトロンビンは、カルシウムイオンの存在下で陰性荷電のリン脂質であるフォスファチジルセリンに結合する凝固・線溶系の要となる蛋白である。SLE 患者血中に、プロトロンビンに対する抗体が出現することが明らかにされてきた。抗プロトロンビン抗体の測定は、プレートに固相化したフォスファチジルセリンに結合したヒトプロトロンビンに対する抗体(抗 PS/PT 抗体)を検出する方法と、酸素化ポリスチレンプレ

ートに直接固相化されたヒトプロトロンビンに対する抗体（抗 PT 抗体）を検出する方法とがある。抗 PS/PT 抗体は、抗リン脂質抗体症候群にみられる臨床像と関連するが、抗 PT 抗体と抗リン脂質抗体症候群の症候との関連はほとんどみられない。そこで、本研究は、抗リン脂質抗体症候群患者由来の、モノクローナル抗 PS/PT 抗体を樹立し、その特異性と、トロンビン生成に対する影響を検討することを目的とした。

B.研究方法

2. モノクローナル抗 PS/PT 抗体の作成：抗リン脂質抗体症候群患者末梢血より、磁気ビーズを用いて CD20 陽性細胞を分離し、EB ウィルスを用いて 96 穴プレート

にて不死化した。抗 PS/PT 抗体産生細胞を含む細胞集団を SHMD-33 細胞と細胞融合し、ハイブリドーマを作成し抗 PS/PT 抗体産生細胞を限界希釈法にてクローニングした。

3. 特異性の検討：作成したモノクローナル抗体の、フォスファチジルセリンに結合したプロトロンビン (PS/PT) と、酸素化プレートに固相化されたプロトロンビンへの反応性を固相酵素抗体法にて検討した。さらに、プロトロンビンをトロンビンで処理して作成し精製したフラグメント 1 へのモノクローナル抗 PS/PT 抗体の結合性を、フォスファチジルセリンを固相化したプレートを用いた固相酵素抗体法にて検討した。陽性コントロールとして、ヒトプロトロンビンを免疫して作成したポリクローナル抗ヒトプロトロンビン抗体を用いた。
4. 精製したリン脂質、ファクター V、ファクター X、カルシウムよりなるプロトロンビナーゼ複合体による、プロトロンビンからトロンビンの生成に対する、モノクローナル抗 PS/PT 抗体、HG-4 の影響を検討した。トロンビン生成量は合成基質を用いて測定した。

C. 研究結果

1. 抗 PS/PT 抗体の特異性

IgM クラスの抗 PS/PT 抗体産生細胞株を 4 クローン (HG-4, KE-6, KF-5, KF-6) 樹立した。

4 クローンのうち 3 クローン (HG-4, KF-5, KF-6) は、PS/PT のみに結合したが、KE-6 は、PS/PT にも、酸素化ポリスチレンプレートに固相化されたプロトロンビンにも結合した (図 1)。作成した全てのモノクローナル抗 PS/PT 抗体は、フラグメント 1 に結合せず、プロトロンビンのみ結合した。陽性コントロールとして用いたポリクローナル抗プロトロンビン抗体は、フラグメント 1 と、プロトロンビンの両者に結合した (図 2)。

2. トロンビン生成に対する影響

作成したモノクローナル抗 PS/PT 抗体、HG-4 の、プロトロンビナーゼ複合体によるトロンビン生成への影響を検討した。HG-4 は、濃度

依存性にプロトロンビンの生成を阻害した。プロトロンビナーゼ複合体作成のため添加したフォスファチジルセリンを増量するとこの阻害作用は弱くなった (図 3)。

D. 考察

作成したモノクローナル抗 PS/PT 抗体の多くが、酸素化ポリスチレンプレートに固相化されたプロトロンビンに結合しないこと。モノクローナル抗 PS/PT 抗体の内 1 クローンは、両者に結合した。また、これまでの報告では、抗 PS/PT 抗体と抗 PT 抗体の抗リン脂質抗体症候群の臨床像との関連性が異なることより、プロトロンビンに対する抗体は、抗 PS/PT 抗体と、抗 PT 抗体、および抗 SP/PT 抗体と抗 PT 抗体の両者の性質を持った抗体とに分けることができると考えられた。これら 3 群の抗プロトロンビン抗体の臨床的意義を今後検討していく必要がある。

現在、抗プロトロンビン抗体として、酸素化プレートに固相化されたプロトロンビンに対する抗体が測定されることが多い。しかし、抗 PS/PT 抗体が、抗 PT 抗体より、有意に抗リン脂質抗体症候群の臨床像との関連が深いことが報告されており、臨床の場において、抗 PT 抗体とは異なる自己抗体群と考えられる抗 PS/PT 抗体も測定する必要があると考えられる。抗 PS/PT 抗体と抗 PT 抗体の両者の性質を持った抗体と、抗 PS/PT 抗体の性質のみを持った抗体の、臨床的意義の異同については今後の検討課題と考えられる。

抗 PS/PT 抗体は、トロンビンのフラグメント 1 に結合しないことより、そのエピトープは、トロンビンの酵素活性部位があるプレトロンビン 1 上にある可能性がある。抗 PS/PT 抗体が、トロンビンの生体内での活性・機能を変化させ、血栓傾向を惹起する可能性が考えられる。

HG4 が、トロンビン生成をリン脂質の濃度依存性に阻害することより、抗 PS/PT 抗体がループスアンチコアグラント活性を持つことが示唆された。ループスアンチコアグラントは、SLE によくみられる抗リン脂質抗体症候群の病態と関連した重要な抗体であるが、定量的な検出方法がなかった。抗 PS/PT 抗体が

を測定することにより、ループスアンチコアグラントの一部が定量的に測定できる可能性が示唆された。

E..結論

抗プロトロンビン抗体は、プロトロンビンとフォスファチジルセリンの複合体を認識する抗体（抗 PS/PT 抗体）、酸素化プレートに固相化されたプロトロンビンを認識する抗体

（抗 PT 抗体）、両者の性質を持った抗体に分けることができる。抗リン脂質抗体症候群の臨床像と抗 PS/PT 抗体の関連が示唆されており、今後、抗 PS/PT 抗体を測定することが重要と考えられた。抗 PS/PT 抗体と、抗 PT 抗体の両者の性質を持った抗体と抗 PS/PT 抗体の性質のみを持った抗体の臨床的意義に違いがあるのか否かについては、今後の検討課題と考える。

ループスアンチコアグラントの一部は、抗 PS/PT であることが示された。

(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

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
小池隆夫 (他 7 名)	Serum-free coculture system for ex vivo expansion of human cord blood prozitive progenitors and SCID mouse-reconstituting cells using human bone marrow primary stromal cells.	Exp Hematol	29	174-182.	2001
小池隆夫 (他 9 名)	Plasma tumor necrosis factor α levels and the -238* a promoter polymorphism in patients with antiphospholipid syndrome.	Thromb Haernost	85	198-203	2001
小池隆夫 (他 10 名)	Serum-free coculture system for ex vivo expansion of human cord blood prozitive progenitors and SCID mouse-reconstituting cells using human bone marrow primary stromal cells.	Exp.Hematol.	29	19-29	2001
小池隆夫 (他 9 名)	A possible role for lamivudine as prophylaxis against hepatitis B reactivation in carriers of hepatitis B who undergo chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma.	Bone Marrow Transplantation.	27	433-436	2001
小池隆夫	Antiphospholipid antibodies in arterial thrombosis.	Ann Med	32	27-31	2000
小池隆夫 (他 1 名)	Hepatic Mnifestations of the antiphospholipid syndrome.	Int.Med.	39:1	6-7	2000
小池隆夫 (他 4 名)	Heterogeneous behavior anti- β 2-glycoprotein.	J. Rheumatol.	22	391-397	2000
小池隆夫 (他 6 名)	Association of antiphospholiphatidylserine / prothombin autoantibodies with HLA class II genes.	Arthritis Rheum.	43	683-688	2000
小池隆夫 (他 2 名)	Accelerated atheroma andanti- β 2-glycoprotein I antibodies.	Lupus.	9	210-216	2000
小池隆夫 (他 6 名)	Effects of β 2glycoprotein I and monoclonal anticardiolipin antibodies on extrinsic fibrinolysis.	Seminars Thrombosis Hemostasis	26	85-90	2000
小池隆夫 (他 1 名)	Cardiac valve diseases and antiphospholipid syndrome.	Int.med.	39	446-447.	2000
小池隆夫 (他 4 名)	Lytic epstein-barr virus infection in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis.	Arthritis.Rheum	43	1218-1225	2000
小池隆夫 (他 1 名)	Antiphospholipid syndrome in the elderly.	Int .Med	39	529-530	2000
小池隆夫 (他 12 名)	Proteolytic cleavage of β 2-glycoprotein I: reduction of antigenicity and the structural relationship.	Int Immunol	12	1183-1192	2000
小池隆夫 (他 8 名)	Coagulation and fibrinolytic activities in 2siblins with β 2-glycoprotein I deficiency.	Blood	96:4	1594-1595	2000
小池隆夫 (他 10 名)	β 2-blycoprotein I deficiency: prevalence, genetic background and effects on plasma lipoprotein metabolism and hemostasis.	Atherosclerosis	152	337-346	2000
小池隆夫 (他 6 名)	Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-proteronbin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant.	Arthritis Rheum.	43	1982-1985	2000
小池隆夫 (他 11 名)	Large scale purification of human blood CD34+ cells from cryopreserved peripheral blood stem cells,using a nylon-fiber syringe system and immunomagnetic microspheres.	Bone Marrow Transplantation.	26	787-793	2000
小池隆夫 (他 8 名)	Neurotoxicity of advanced glycation end-products cultured cortical neurons.	J.Neuropathol Exp. Neurology.	59	1094-1105	2000
小池隆夫 (他 5 名)	Immological evidence that non-carboxymethyllysine advanced glycation end-products are produced from short chain sugars and dicarbonyl compounds in vivo.	Molecular Medicine.	6	114-125	2000
小池隆夫 (他 10 名)	Phospholipid-bound β 2glycoprotein I induces the production of anti-phospholipid antibodies.	J. Autoimm	15	1315-1317	2000

小池隆夫 (他 4 名)	β 2-glycoprotein I -anti- β 2-glycoprotein I Interaction.	J Autoimm	15	961-965	2000
小池隆夫 (他 8 名)	Mannose-binding lectin polymorphisms in patients with hepatitis C virus infection.	Scand J Gastroenterol.	9	961-965	2000
小池隆夫 (他 8 名)	Effective high-dose chemotherapy combined with CD34 ⁺ -selected autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with cutaneous CD30-negative Large T cell Lymphoma.	Bone Marrow Transplantation.	25	1315-1317	2000
江口勝美 (他 7 名)	In Vivo NMR micro-imaging of kidney and liver of mouse at 9.4T..	Japanese Journal of Physiology	50	463-467	2000
住田孝之 (他 11 名)	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
住田孝之 (他 3 名)	Alternative splicing forms of human CD1D gene in mononuclear cells.	Biochem. Bioph. Res. Co.	276	107-111	2000
住田孝之 (他 4 名)	Necrotizing fasciitis caused by streptococcus pneumoniae in mixed connective tissue disease.	Modern Rheumatol.	10	180-182	2000
住田孝之 (他 6 名)	Fas-associated death domain protein is a Fas-mediated apoptosis modulator in synoviocytes.	Rheumatology	39	471-480	2000
住田孝之	T cells and autoantigens in Sjögren's syndrome	Mod. Rheumatol	10	193-198	2000
住田孝之 (他 10 名)	The multicenter cooperative study of HLA class II alleles in Japanese patients with systemic lupus erythematosus.	Mod. Rheumatol	10	235-239	2000
住田孝之 (他 3 名)	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
住田孝之 (他 3 名)	Clonally accumulating ocular T cells in patient with Behcet's disease.	Am. J. Ophthal	130	243-245	2000
住田孝之 (他 4 名)	The relationship between serum immunoglobulin levels and pulmonary involvement in systemic sclerosis.	J. Rheumatol.	27	1207-1214	2000
住田孝之 (他 3 名)	Synovial hyperplasia in HTLV-I associated arthropathy is induced by tumor necrosis factor- α produced by HTLV-I infected CD68 ⁺ cells.	J. Rheumatol.	27	874-881	2000
住田孝之 (他 5 名)	A single cell analysis of Fas-ligand positive T cells in rheumatoid synovium.	J. Rheumatol	27	311-318	2000
住田孝之 (他 6 名)	Palmar Fasciitis and polyarthritis associated with gastric carcinoma: a paraneoplastic syndrome.	Int. Medicine	39	754-757	2000
小池竜司 (他 8 名)	Stage-specific expression of Mucosal Addressin cell Adhesion Molecule-1 during embryogenesis in rats.	J. Immunol	164	2463-2471	2000
小池竜司 (他 2 名)	Mammary glands of Aly mice: developmental changes and lactation-related expression of specific proteins, α -casein, GlyCAM-1 and MAdCAM-1.	Am. J. Reprod. Immunol.	43	351-358	2000
土肥 眞 (他 3 名)	Hepatocyte growth factor attenuates collagen accumulation in a murine model of pulmonary fibrosis.	Am J Respir Crit Care Med.	162	2302-2307	2000

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小池隆夫 (他 4 名)	Oxidized autoantigens in atherosclerosis.	Y Shoenfeld, D. Harats, G Wick	In Atherosclerosis and Autoimmunity.	Elsevier Science B.V		2001	143-150
小池隆夫 (他 2 名)	Measurement of anti- β 2glycoprotein I antibodies.	M Khamashta	Hughes Syndrome; Antiphospholipid Syndrome.	Springer .		2000	238-244.