

図1. RA および OA 滑膜組織における *ID1*, *ID3* の mRNA 量。 *GAPDH* mRNA 量との相対比で示す。いずれも、Mann Whitney の U 検定により、RA における有意な上昇が認められた。

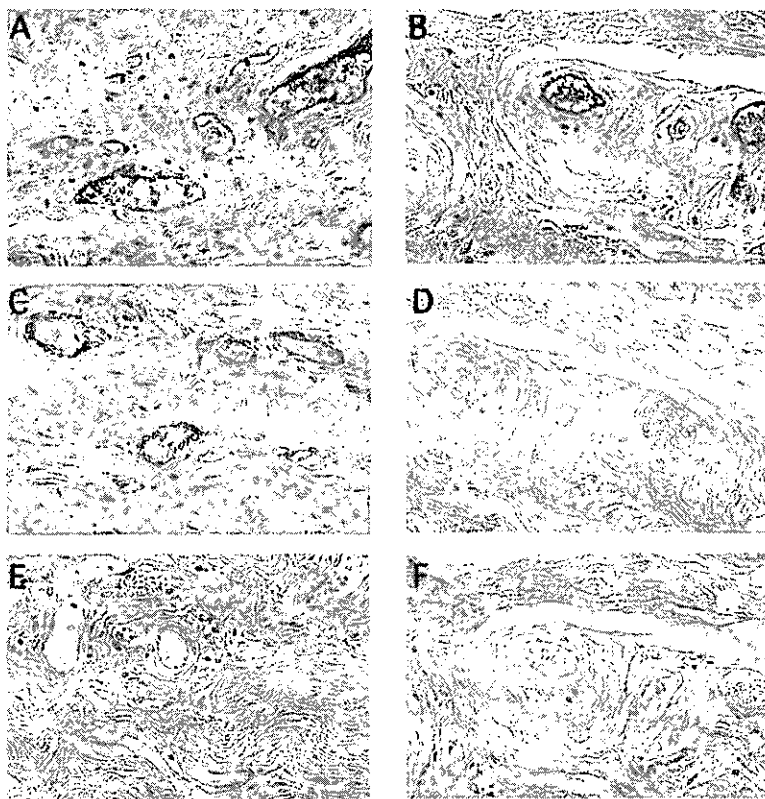


図2. RA、OA 滑膜組織における *Id1* の局在。RA 滑膜 (A、C、E) および OA 滑膜 (B、D、F) を、抗第Ⅷ因子関連抗原/von Willebrand factor 抗体 (A、B)、抗 *Id1* 抗体 (C、D)、抗 *Id1* 抗体+*Id1* ペプチド (特異的阻害因子) (E、F) によって免疫化学染色を行った。*Id1* 蛋白の血管内皮細胞における局在が検出された。(x200)。 *Id3* についても、同様の結果が観察された。

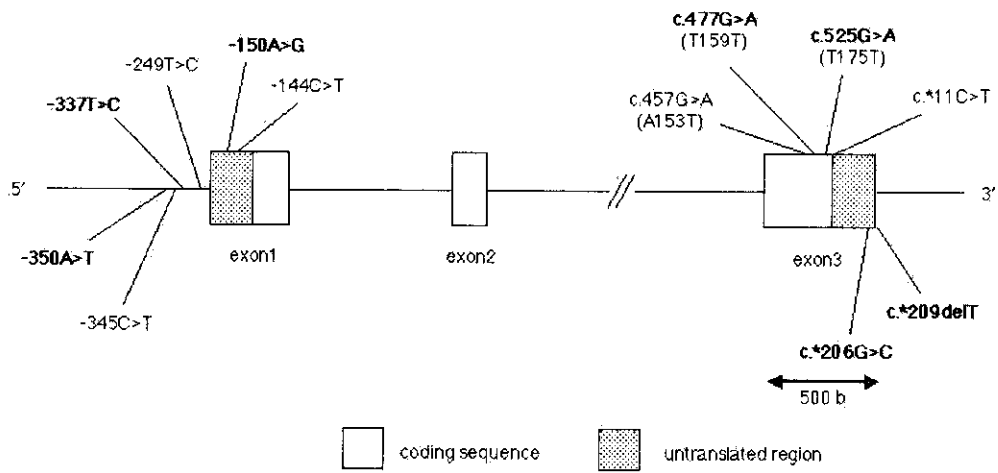


図 3. ヒト *BCMA* 遺伝子に検出された多型。頻度の多い SNP は太字で示す。

表 1. *BCMA* 遺伝子に見出されたハプロタイプ

	position						
	-350	-337	-150	c.477	c.525	c.*206	c.*209
<i>BCMA.01</i>	A	T	A	G	G	G	T
<i>BCMA.02</i>	T	T	A	G	G	C	delT
<i>BCMA.03</i>	T	C	G	A	A	C	delT
<i>BCMA.04</i>	T	C	G	A	G	C	delT

表 2. RA、SLE、健常者における BCMA ハプロタイプ頻度

	SLE (n=160)	RA (n=205)	Healthy (n=224)
ディプロタイプ頻度			
01/01	54 (33.8)	88 (42.9)	90 (40.2)
01/02	35 (21.9)	51 (24.9)	56 (25.0)
01/03	28 (17.5)	23 (11.2)	27 (12.1)
01/04	12 (7.5)	21 (10.2)	18 (8.0)
02/02	9 (5.6)	3 (1.5)	7 (3.1)
02/03	8 (5.0)	4 (2.0)	7 (3.1)
02/04	4 (2.5)	9 (4.4)	10 (4.5)
others	10 (6.3)	6 (2.9)	9 (4.0)
ハプロタイプ陽性率			
01+	133 (83.1)	184 (89.8)	193 (86.2)
02+	56 (35.0)	67 (32.7)	80 (35.7)
03+	40 (25.0)	31 (15.1)	40 (17.9)
04+	22 (13.8)	33 (16.1)	33 (14.7)
ハプロタイプ頻度			
01	187 (58.4)	272 (66.3)	283 (63.2)
02	65 (20.3)	70 (17.1)	87 (19.4)
03	40 (12.5)	33 (8.0)	42 (9.4)
04	24 (7.5)	34 (8.3)	34 (7.6)
others	4 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.4)

01:BCMA.01, 02:BCMA.02, 03:BCMA.03, 04: BCMA.04

( ) : %

## 慢性関節リウマチの多因子遺伝に関わる疾患感受性遺伝子の同定

分担研究者 塩 沢 俊 一  
神戸大学医学部保健学科膠原病学講座 教授

### 研究要旨

慢性関節リウマチの遺伝素因について、マイクロサテライトマーカーを用いた家系解析を用いて疾患感受性遺伝子座を第1染色体 D1S214/253、第8染色体 D8S556、X染色体 DXS1232/984の3箇所にて同定した。この結果を踏まえて、当該部位に位置する疾患感受性遺伝子として、第1染色体に位置する疾患遺伝子候補として細胞死に関わる Fas のファミリーである DR3 遺伝子の変異を、そして X 染色体に位置する疾患遺伝子として低分子量 G 蛋白に対する GEF 活性を有する Dbl プロトオンコジンの 3' 端欠損遺伝子を見出した。すなわち、細胞増殖あるいは細胞死に関わる分子が自己免疫疾患の遺伝素因を形作っていることが見出された。

### A. 研究目的

慢性関節リウマチの疾患遺伝子を確定し、その細胞学・生化学的作用機構を明らかにして、これを是正する治療手段を開発することを目的とする。研究の背景として私どもはこれまで、全染色体にわたるマイクロサテライトマーカー解析により、RA の疾患遺伝子座として第1染色体 D1S214/253、第8染色体 D8S556、X染色体 DXS1232/984の3カ所を同定した。さらに昨年度には、第1染色体に位置する RA の疾患遺伝子としてアポトーシスのシグナル受容体の一つである DR3 遺伝子の変異を DNA レベルで同定することに成功した。すなわち、第1染色体 D1S214/253 に位置する疾患遺伝子として、定量 RT-PCR 法によると RA 患者の DR3 の細胞外部分に比して細胞内ドメインが約半分であるなどの知見を踏まえてシーケンシングを行い、細胞死を司る death receptor ファミリーの一つ DR3 遺伝子が RA の疾患遺伝子であり、DR3 のゲノム DNA 上に 4 箇所の SNP と 1 箇所の核酸リピート部位

を発見し、これが RA 家系で有意に多く、発端者が当該遺伝子により発症した確率が 96% 以上であることをベイズ定理を用いて証明した。また、X 染色体の疾患遺伝子については、Dbl プロトオンコジンの第 23、24 エクソンのスキッピングによる 3' 端欠損変異体であることを見出した

### B. 研究方法

① RA 患者におけるアポトーシス不全の実態(頻度など)を求める。臨床的観点からアポトーシス不全が RA の病態に占める割合を正確に知る必要がある。② 変異 DR3 分子によるアポトーシス抑制機構を生化学的に確定する。私どもは変異 DR3 分子が正常型 DR3 とヘテロトリマーを形成してアポトーシスシグナル伝達をドミナントネガティブに抑制する事を証明した。本研究では、見出した変異分子がどの程度の割合で病態に関与しているかを定量的に明らかにし、変異 DR3 分子がどのような機序で RA のアポトーシス不全を来すのかを DR3 分子周辺の分子化学的

相互作用の視点から解明する。③第8染色体に位置する疾患遺伝子を発見する。細胞培養レベルで当該遺伝子の機能を確定する。ノックアウトマウスを作成して、疾患遺伝子の機能を検索する。④X染色体に位置する疾患遺伝子 *Dbl*を確定する。我々はX染色体 DXS1232/984に位置する疾患遺伝子として、GEF (GTPase exchange factor) 活性を有するプロトオンコジーン *Dbl*を同定した。本研究はこれらの遺伝子が *Dbl*下流のシグナルに及ぼす生化学的機序を解明する。中でも *Dbl*の支配化にある *rho*、*rac*、*cdc42*は細胞膜のラフリング、細胞移動等に関係するので、トランスフェクション法を用いて付着系細胞における細胞骨格、膜の運動に及ぼす *Dbl*および異常 *Dbl*分子の作用を検定する。

### C. 研究結果

2001年度の研究の当初計画では、研究の目的としては、慢性関節炎あるいは自己免疫疾患の遺伝素因を形作る疾患遺伝子の全貌を分子レベルの異常として把握することを目指した。この研究を基盤にして、第一にこれを是正できる適切な治療手段を開発し、第二に多因子遺伝による複雑性疾患の遺伝学的概念を新たに樹立するための研究へとつなげる予定である。

2001年度の研究成果については、次の通りである。RAの遺伝素因について、私共は家系解析から第1染色体 DIS214/253、第8染色体 D8S556、X染色体 DXS1232に疾患感受性遺伝子座 *RA1*、*RA2*、*RA3*を同定し、今回 *RA1*、*RA3*遺伝子として death receptor *DR3*遺伝子、*Dbl*遺伝子変異をDNA上に特定したのに加えて、第8染色体上の疾患遺伝子(特許上本年5月に学会発表にて公開を予定)を同定した。Fasファミリーに属しアポトーシスを誘導する *RA1*遺伝子は *DR3*エクソンマップ上で

nt564 (A→G); Asp159Gly、nt630+622 (del14)、nt631-538 (C→T)、nt631-391 (A→T)、nt631-243 (A→G)のSNP4箇所および核酸欠損1箇所の連鎖不平衡を示す変異であった。このために転写が早期に終結し、細胞内 death domain を欠いた変異体が生成し、*DR3*変異体は正常 *DR3*分子と三量体を形成しドミナントネガティブに *DR3*機能を低下させた。*DR3*変異体存在下に *DR3*分子は *TRADD*分子に結合せず下流のシグナルが阻害された。変異は多発家系のRAで6/60 (10%)、孤発RAで7/297 (2.36%)、健常対照者で1/266 (0.38%)に存在し、変異遺伝子は遺伝的にRA家系に有意に保存、伝承されたものと考えられた。私どもは *DR3*が、ヒトにおいてアポトーシス不全を来し、自己免疫疾患を誘起すると推定している。*RA3*遺伝子は、*Dbl3'*端近くの223bpの第23、24エキソンスキッピングで、変異は家系RAでヘテロ型25%、ホモ型25%、非家系RA例でヘテロ型19.2%、ホモ型21.2%、健常対照者でヘテロ型15.2%、ホモ型4.0%であった。さらにDNA上に nt2522+394 (C→T)、nt2632+106 (T→G)、nt2632+211 (A→C)、nt2745+576 (G→A)のSNPsがRAに有意に集積して見出された。変異体は支配下のG蛋白 *cdc42*に対するGEF活性に欠陥があり、*Rac*をはじめ低分子量G蛋白の支配下にあるNADPHオキシダーゼの活性化にも欠陥が見出され、欠損型の個人は十分量の活性酸素を生成出来なかった。さらに、好中球の活性酸素生成能は変異例において有意に低下していた。

### D. 考察

国内外での成果の位置づけについてみると、世界的にみて、マイクロサテライトマーカーによる遺伝子座の位置決めを踏まえて実際に疾患遺伝子を同定したのは我々が最初である。中でも見出された

疾患遺伝子の DR3が、従来言われていた自己免疫疾患発症の重要な素因遺伝子の Fas (マウスでのみ証明、ヒトでは検出されず) のヒト型である可能性が新たに見出されたことになるので、自己免疫疾患の発症病因に重要な示唆を与えるものと考えられる。他の第8およびX染色体の疾患遺伝子もその作用は従来炎症で云々された既知のものとは違うと予想されるが、今後新たな病態生理機構が解明されてくるものと期待される。

このような研究成果を踏まえて、今後の研究の目的と進め方は次の通りである。次年度には、当初私どもが同定した慢性関節リウマチの3つの遺伝子座 (各々第1染色体 DIS214/253、第8染色体 D8S556、X染色体 DXS1232/984の3カ所に位置する) に位置する疾患遺伝子の各々の細胞における分子作用機構を解明したい。DR3については、アポトーシスを左右する分子機構の解明を急ぐ。第8染色体の疾患遺伝子については、ベクターを構築し終えているので、本年度はこの分子機構を解析する。Dbl 遺伝子については、今年 Dbl を取り巻く生化学的シグナルを整理して解明することに力を注ぎたい (Dbl は GEF の中で余り解析されず今日に至っている)。この成果を踏まえて Dbl に拮抗・補完する治療薬の方向へと研究を進める。

さらに今後の課題として以下のようなものを想定している。

①変異型 DR3分子を産生する転写機構を解明し、正常型および変異型遺伝子の間の転写制御のバランスを保つ機構 (おそらく酵素) を発見する。見出された新たな分子機構を踏まえてこれを補完する細胞内分子機構を見つけ、これに合致する低分子治療薬を CADD (computer-assisted drug design) による創る。

②Dlb 遺伝子の変異型産物の結晶構造を解明して、これに拮抗する分子を探索する。これまで Dbl は GEF の中で余り詳しく検

討されて来なかった分子であるので、これを機会に Dbl を中心にした生化学的シグナル経路を明らかにする。とくに細胞の遊走、方向性の視点から検討する。

③第8染色体上の疾患遺伝子については、既に組換え体を用いて機能を解析しているが、5月の公開に合わせて、年度内にこれに拮抗する分子の探索への糸口を見出してさらに次年度以降につなげて行きたいと考えている。

## E. 結論

慢性関節リウマチの疾患遺伝子として、第1染色体上の DR3 遺伝子の変異を、X染色体上の Dbl プロトオンコジーンの変異をそれぞれ発見した。合わせて第8染色体上の疾患遺伝子を確定することに成功した。

共同研究者の小西良武、駒井浩一郎、村山公一、中務美紀子、佐藤優江、および教室のメンバーの協力を感謝する。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kawasaki H, Komai K, Ouyang Z, Murata M, Hikasa M, Ohgiri M, Shiozawa S. c-Fos/ activator protein-1 transactivates wee 1 kinase at G1/S to inhibit premature mitosis in antigen-specific Th1 cell. EMBO J 20: 4618-4627, 2001.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

### 1. 特許取得

- 1) 出願番号：特願平 09-125899 号 発明の名称：慢性関節リウマチの疾患遺伝子と慢性関節リウマチの診断方法
- 2) 出願番号：特願平 10-031840 号 発明

の名称：慢性関節リウマチの疾患遺伝子、慢性関節リウマチの診断方法および慢性関節リウマチの原因因子の決定方法

- 3) 出願番号：PCT/JP98/01665 (NT-2) 発明の名称：慢性関節リウマチの疾患遺伝子、慢性関節リウマチの診断方法および慢性関節リウマチの原因因子の決定方法
  - 4) 出願番号：特願平 11-116933 号 発明の名称：慢性関節リウマチの疾患遺伝子と慢性関節リウマチの診断方法
  - 5) 出願番号：PCT/JP00/01697 (NT-3) 発明の名称：慢性関節リウマチの疾患遺伝子と慢性関節リウマチの診断方法
  - 6) 出願番号：特願平 11-310805 号 発明の名称：慢性関節リウマチの診断方法
  - 7) 出願番号：特願平 11-323323 号 発明の名称：慢性関節リウマチの診断方法および慢性関節リウマチの治療法
  - 8) 出願番号：特願 2000-324296 号 発明の名称：慢性関節リウマチに関与するゲノム、その診断方法、その発症可能性の判定法およびそれらの検出用の診断キット
  - 9) 出願番号：PCT/JP00/07690 (NT-4) 発明の名称：慢性関節リウマチの診断方法
  - 10) 出願番号：PCT/JP00/07827 (TOK-10) 発明の名称：慢性関節リウマチの診断方法および慢性関節リウマチの治療法
2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

## RA の腎機能評価における血清 Cystatin C (CyC) の有用性の検討

分担研究者 中野正明  
新潟大学医学部保健学科 教授

### 研究要旨

生化学的な腎機能指標として現在広く用いられている血清クレアチニン (Cr) と、新たな生化学的腎機能指標として各領域で評価されはじめている血清 Cystatin C (CyC) の両者について、慢性関節リウマチ (RA) の腎機能評価における有用性を比較検討した。詳細な腎機能測定として24時間蓄尿法によるクレアチニンクリアランス (Ccr) を別途評価し、Ccr の低下に対する Cr と CyC の感度、特異度を算出し、両者の有用性を比較検討した。多数の RA 症例を対象とした CyC の測定はこれまでにない研究である。その結果、Ccr 低下に対する感度は Cr が51%、CyC が95%であり、同じく特異度は順に100%、76%であった。すなわち、CyC は Cr に比べて RA の腎機能低下を有意に感度よく検出し、有用な腎機能指標と思われた。一方、RA を対象として Cr により腎機能の評価する場合は、一般の Cr の基準値を下方修正する必要性が示唆された。

### A. 研究目的

慢性関節リウマチ (RA) では膜性腎症の併発がしばしば認められ、これは主に抗リウマチ薬の副作用によるものである。一方、RA の炎症反応に起因する続発性アミロイドーシスの合併頻度も比較的高く、これらを含めて RA では腎障害が高頻度に認められる。腎障害が進行性の場合も多く、腎不全に至り生命予後に影響を及ぼすこともあるため、腎機能を正確に評価することは RA の診療上きわめて重要な課題である。

腎機能の生化学的指標としては、約30年前より血清クレアチニン (Cr) が広く用いられているが、Cr の血中濃度は個人の筋肉量に左右される欠点が以前より指摘されてきた。RA は体格的に筋肉量の少ない中高年女性が患者として多く、さらに重症例を中心に疾患自体により筋肉量の一層の低下がもたらされる。従って、RA は血清 Cr が腎機能を正確に反映しない代表

的な疾患と考えられる。しかし、この点に関する詳細な検討はこれまでになく、Cr による不正確な腎機能評価は、過去における薬物過誤などによる副作用の一部と密接に関連していたものと推測される。このような背景において、近年、血清 Cystatin C (CyC) が各領域で測定され、鋭敏で感度が高く、しかも筋肉量に左右されない有用な腎機能指標として評価されている。しかし、多数の RA 症例を対象にして CyC を測定した報告はこれまでになく、今回 RA の腎機能評価における CyC の有用性を明らかにする目的で検討した。

### B. 研究方法

対象は1991年以後に新潟大学医学部附属病院第二内科に入院した RA の内、入院時の血清が保存されており、それにより血清 CyC を評価できた男性32例、女性94例の計126例である。対象の年齢は



60.1±11.7歳 (平均±SD)、罹病期間は11.5±9.0年 (同) であった。CyC は抗 CyC 抗体を用いたネフェロメトリー法での測定であり、各症例の入院時の酵素法による血清 Cr 値、24時間蓄尿法によるクレアチニンクリアランス (Ccr) も評価した。血清 CyC の基準値は男女とも0.5~0.9mg/lであり、新潟大学医学部附属病院検査部における血清 Cr の基準値は、男性が0.6~1.1mg/dl、女性が0.5~0.8mg/dl である。なお、Ccr は欧米の報告にならって1.73m<sup>2</sup>で体表面積補正し、90ml/分未満を異常低値と判定した。

### C. 研究結果

対象126例において、CyC、Ccr、Cr の異常は順に87例、81例、41例で認められた (図1)。CyC の平均値は男性 (1.63mg/l) と女性 (1.61mg/l) で差はなかったが、Cr の平均値は男性 (1.42mg/dl) と女性 (1.32mg/dl) で有意差を認めた。Cr と CyC の相関性は高かったが ( $r=0.90$ )、Ccr と Cr との相関 ( $r=-0.65$ ) より、Ccr と CyC との相関 ( $r=-0.79$ ) が高かった。Cr、CyC の Ccr 低下に対する感度は、各々51%、95%であり、同じく特異度は、各々100%、76%であった (図2)。

女性 RA 患者において、血清 Cr が0.4mg/dl 以下の26例、0.5の25例、0.6の31例、0.7の17例、0.8の4例、0.9の4例の各群における平均 Ccr は、それぞれ121ml/分、106、89、67、71、51であり、血清 Cr0.7mg/dl 以上の各群において Ccr が大きく低下する結果であった。

### D. 考察

CyC は全ての有核細胞から血中に安定して供給される物質であり、Cr に代わる新たな内因性糸球体濾過機能の指標として、各種原発性腎疾患、小児腎疾患、腎移植例での拒絶反応に伴う腎機能低下などの様々な領域でその有用性が評価され

は始めている。Cr に比べて、より早期の微妙な腎機能低下を鋭敏に検出できるといわれており、性別や個体の筋肉量の影響を受けない利点もある。

Cr は個体の筋肉量に左右されるため、腎機能を正確に反映しないことが以前より指摘されている。今回の対象は何らかの理由による入院例ではあるが、平均年齢約60歳、平均罹病期間11年程度とほぼ平均的な症例群と思われる。このような対象において、腎機能低下に対する Cr の感度は50%程度ときわめて低い結果であり、Cr が RA の腎機能評価に適さないことが改めて確認された。女性 RA 患者における血清 Cr と Ccr との測定値を比較した結果より、RA では一般の Cr の基準値を下方修正する必要性が考えられた。具体的には、当院の場合、女性の Cr の基準上限値は0.8mg/dl であるが、女性 RA においては上限値を0.6mg/dl 程度にまで下げる必要性が示唆された。

一方、CyC の腎機能低下に対する感度は95%ときわめて高く、CyC が RA の腎機能低下を感度よく検出することが確認された。RA では免疫抑制薬であるメトトレキサートなどの使用に際して、腎機能に応じた用量調節が必要である。そのような場合、Cr では腎機能の詳細な評価ができず、投与量の過剰による重篤な副作用の危険性があるが、今後 CyC による的確な評価が可能となれば、このような問題も少なくなるものと思われる。なお、CyC は新しい臨床検査試薬として、現在厚生労働省に承認申請が出されており、平成14年中にも日常臨床において測定可能となるものと思われる。

### E. 結論

Cr、CyC の Ccr 低下に対する感度は各々51%、95%であり、同じく特異度は各々100%、76%であった。すなわち、CyC は Cr に比べて RA の腎機能障害を有

意に感度よく検出し、有用な腎機能指標と思われた。また、CrによるRAの腎機能評価では、一般の基準値を下方修正する必要性が示唆された。

## F.健康危険情報

該当なし

## G.研究発表

### 1.論文発表

なし

### 2.学会発表

- 1)中野正明、風間順一郎、下条文武：  
血清 Cystatin C—新たな腎機能マーカーのRAにおける有用性の検討。  
膠原病研究会発表(2001年11月)
- 2)中野正明、村上修一、黒田 毅、伊藤 聡、下条文武：RAの腎機能評価における血清 Cystatin C (CyC)の有用性の検討。第46回日本リウマチ学会発表予定(2002年4月)
- 3)中野正明、村上修一、黒田 毅、風間順一郎、伊藤 聡、下条文武：RAの腎機能評価における血清 Cystatin C (CyC)の有用性の検討。第45回日本腎臓学会発表予定(2002年5月)
- 4)中野正明、下条文武：慢性関節リウマチ(RA)の腎機能評価における血清 Cystatin C (CyC)の有用性の検討。第49回日本臨床検査医学会発表予定(2002年11月)

## 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

なし

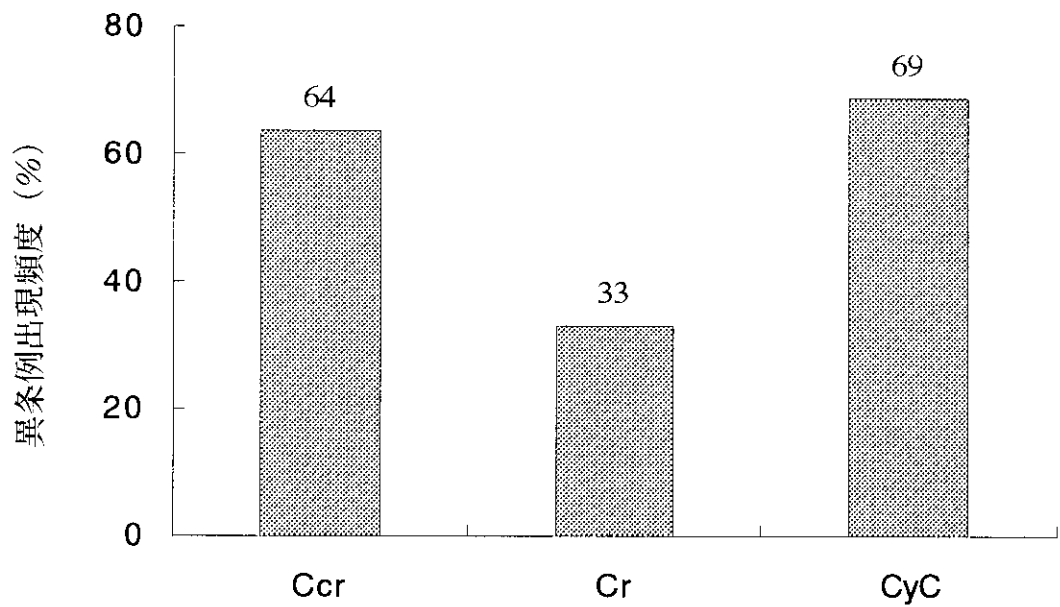


図1. Ccr、Cr、CyCによる異常例出現頻度の比較

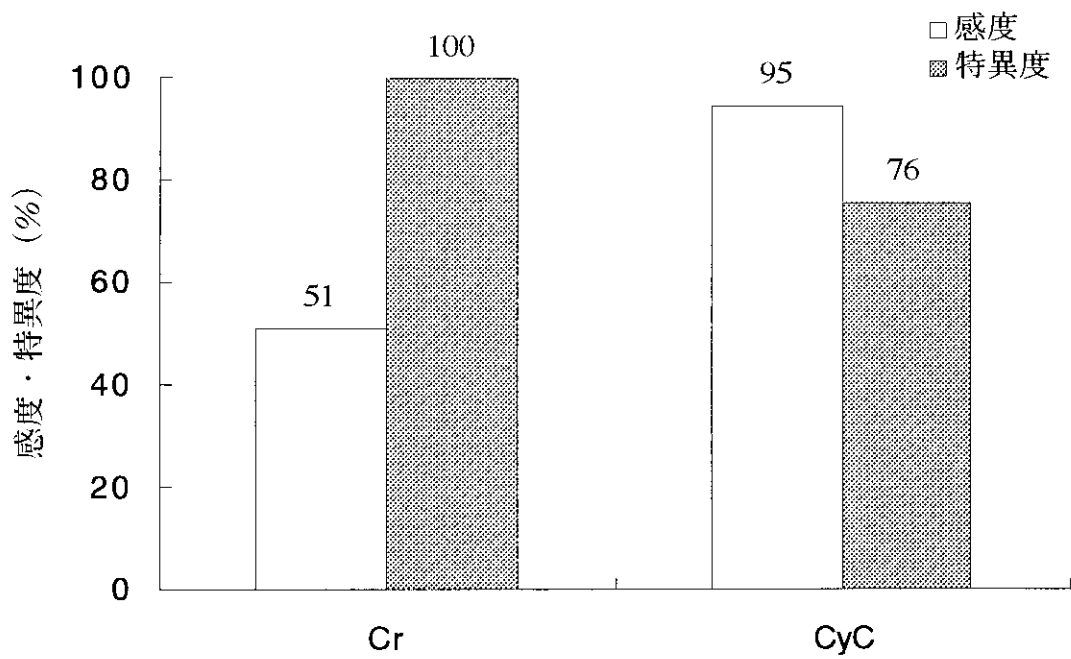


図2. Ccr 低下に対する Cr、CyC の感度と特異度

#### 4. 研究成果に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

(著書)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	ページ
		書籍名	出版地	出版年
上谷雅孝 他	足、足関節	江原 茂	メディカルビュー社	244-261
		骨軟部 CT・MRI 診断のキーワード 137	東京	2001
三森経世 他	血管炎症候群	多賀須幸男 他	医学書院	624-625
		今日の治療指針 2001 年版	東京	2001
三森経世 他	疾患標識抗体	中村耕三 他	メディカルビュー社	68-69
		リウマチナビゲーター	東京	2001
三森経世 他	抗核抗体	中村耕三 他	メディカルビュー社	70-71
		リウマチナビゲーター	東京	2001
三森経世 他	血管炎症候群	中村耕三 他	メディカルビュー社	202-205
		リウマチナビゲーター	東京	2001
三森経世 他	抗 Sm 抗体, 抗 U1RNP 抗体	古澤新平 他	永井書店	338-340
		臨床検査診断マニュアル	東京	2001
三森経世 他	多発性筋炎・皮膚筋炎	川合真一 他	南江堂	144-150
		リウマチ・膠原病の治療と看護	東京	2001
三森経世 他	アレルギー・リウマチ内科の問診のポイント	永井良三	診断と治療社	324-326
		研修医ノート 一医の基本	東京	2001
三森経世 他	抗核抗体	山本一彦	中山書店	70-77
		看護のための最新医学講座 第11巻免疫・アレルギー疾患	東京	2001
三森経世 他	リウマトイド因子	山本一彦	中山書店	78-83
		看護のための最新医学講座 第11巻免疫・アレルギー疾患	東京	2001
三森経世 他	混合性結合組織病	住田孝之 他	診断と治療社	300-308
		Expert 膠原病・リウマチ	東京	2001
三森経世 他	成人発症スチル病	多賀須幸男 他	医学書院	520-521
		今日の治療指針 2002 年版	東京	2002
岡本 尚 他	Thioredoxin and Mechanism of Inflammatory Response	Helmut Sies and Lester Racker	Academic Press, Inc.	In press
		Methods in Enzymology Vol.37	U.S.A.	2002
塩澤俊一 他	その他の治療	宮坂信之	朝倉書店	
		「最新膠原病・リウマチ学」	東京	2001

塩澤俊一 他	慢性関節リウマチの疾患 遺伝子について	七川歆次	KRK	37-48
		第 11 回近畿リウマチ病研究会 講演集	東京	2001
塩澤俊一 他	疾患遺伝子	住田孝之	診断と治療社	40-61
		EXPERT 膠原病・リウマチ	東京	2001
塩澤俊一 他	抗酵素抗体	七川歆次	永井書店	190-202
		リウマチ病セミナーXII	東京	2001
塩澤俊一 他	関節痛	井村裕夫	文光堂	976-985
		わかりやすい内科学第 2 版	東京	2001

## 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	巻号	ページ	出版年
江口勝美 他	Importance of NF- $\kappa$ B in rheumatoid synovial tissues: in situ NF- $\kappa$ B expression and in vitro study using cultured synovial cells	Ann Rheum Dis	60 (7)	678-684	2001
江口勝美 他	Nitric oxide protects cultured rheumatoid synovial cells from Fas-induced apoptosis by inhibiting caspase-3	Immunology	103	362-367	2001
江口勝美 他	Expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase in rheumatoid synovial cells	Clin Exp Immunol	126	131-136	2001
江口勝美 他	Regulation of rheumatoid synoviocyte proliferation by endogenous p53 induction	Clin Exp Immunol	126	334-338	2001
江口勝美 他	FK506-mediated T-cell apoptosis induction	Transplant P	33	2292-2293	2001
江口勝美 他	Novel immunosuppressive effect of FK506 by augmentation of T cell apoptosis	Clin Exp Immunol	125	19-24	2001
江口勝美 他	Effects of nitric oxide on matrix metalloproteinase-2 production by rheumatoid synovial cells	Life Sci	68	913-920	2001
江口勝美 他	Impaired degradation of serum amyloid A (SAA) protein by cytokine-stimulated monocytes	Clin Exp Immunol	123	408-411	2001
江口勝美 他	A novel role for interleukin-18 in human natural killer cell death	Arthritis Rheum	44 (4)	884-892	2001
江口勝美 他	Induction of apoptosis: How do tacrolimus and ciclosporin compare?	Mechanistic differences of cornerstone immunosuppressants		14-19	2001
江口勝美 他	Role of HTLV-I infection in the pathogenesis of Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis	Mod Rheumatol	11	87-90	2001
江口勝美 他	A novel murine model of Graves' hyperthyroidism with intramuscular injection of adenovirus expressing thyrotropin receptor	J Immunol		in press	2002
江口勝美 他	Apoptosis in autoimmune disease	Internal Med	40 (4)	275-284	2001

江口勝美 他	Functional change of rheumatoid fibroblast-like synovial cell through activation of PPAR $\gamma$ -mediated signaling pathway	Clin Exp Immunol		in press	2002
江口勝美 他	NF- $\kappa$ B と炎症	炎症と免疫	9 (6)	77-84	2001
江口勝美 他	T 細胞特異的 NF- $\kappa$ B 阻害薬によるコラーゲン誘発関節炎発症阻止	臨床免疫	36 (3)	444-448	2001
江口勝美 他	A20 欠損マウスにおける TNF 誘導 NF- $\kappa$ B 発現およびアポトーシス異常	臨床免疫	36 (5)	802-805	2001
江口勝美 他	炎症における HTLV-I 感染の役割	血液・免疫・腫瘍	6 (2)	61-71	2001
江口勝美 他	自己免疫疾患におけるアポトーシス	MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW	46	309-330	2001
江口勝美 他	血管内皮細胞	臨床免疫	35 (1)	69-74	2001
江口勝美 他	HTLV-I 感染によるシェーグレン症候群・慢性関節リウマチの発症機序	臨床リウマチ	13 (1)	11-17	2001
江口勝美 他	RA 治療における新しい免疫抑制薬 (レフルノミド、シクロスポリン、タクロリムス)	Pharma Medica	19 (7)	67-72	2001
上谷雅孝 他	MR assessment of meniscal movement during knee flexion: correlation with the severity of cartilage abnormality in the femorotibial joint	J Comput Assist Tomo	25	683-690	2001
上谷雅孝 他	MR imaging of cartilage lesions of the knee: what is the clinical indication? (radiologist's view)	Seminars in Musculoskeletal Radiology	5	147-149	2001
上谷雅孝 他	Osteoporosis in the Japanese population	Seminars in Musculoskeletal Radiology	5	121-126	2001
上谷雅孝 他	「特集：関節炎の画像診断」その他の関節炎	画像診断	18	304-312	2001
上谷雅孝 他	「特集：骨軟部腫瘍の画像診断」血腫、ヘモグロビン沈着や液面形成を伴う病変	画像診断	22	277-283	2002
上谷雅孝 他	「特集：骨軟部腫瘍の画像診断」血腫、ヘモグロビン沈着や液面形成を伴う病変	画像診断	22	293-300	2002
上谷雅孝 他	CT・MRI アトラス、正常解剖と読影のポイント、肩関節	Medicina	38	354-359	2001
上谷雅孝 他	「特集：骨軟部組織の外傷、診断の進め方」手関節、手の外傷	画像診断	21	281-290	2001



三森経世 他	Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease	Rheumatology (Oxford)	40 (12)	1398-404	2001
三森経世 他	Role for adapter proteins in costimulatory signals of CD2 and IL-2 on NK cell activation	Mol Immunol	38 (8)	587-596	2002
三森経世 他	自己抗体と自己抗原の分子生物学	組織培養工学	27 (5)	172-174	2001
三森経世 他	膠原病・リウマチの現状と治療	毎日ライフ	6	12-14	2001
三森経世 他	更年期医療とリウマチ疾患	産婦人科の実際	50 (7)	845-850	2001
三森経世 他	自己免疫疾患-慢性関節リウマチを中心に	学術月報	54 (7)	67-71	2001
三森経世 他	プロテアーゼインヒビターに対する自己抗体と病態形成への意義	臨床免疫	36 (5)	806-811	2001
三森経世 他	多発性筋炎／皮膚筋炎の診断と自己抗体	リウマチ科	26 (5)	403-408	2001
三森経世 他	慢性関節リウマチの難治性病態と治療	Mebio	18 (12)	97-101	2001
三森経世 他	慢性関節リウマチの新しい自己抗体	炎症と免疫	10 (1)	78-83	2002
三森経世 他	全身性エリテマトーデスの治療	内科	89 (2)	257-260	2002
三森経世 他	膠原病と自己抗体	日本皮膚科学会雑誌	111 (12)	1690-1692	2001
住田孝之 他	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	Anti-prothrombin autoantibodies in severe preeclampsia and abortion	Am J Med	110	188-191	2001
住田孝之 他	Identification of regulatory T cells among in vivo expanded ocular T cells in mice with experimental autoimmune uveoretinitis	Clin Exp Immunol	124	1-8	2001
住田孝之 他	Dysfunction of TCR AV24AJ18+ BV11+ double negative regulatory NKT cells in autoimmune diseases	Arthritis Rheum	44	1127-1138	2001
住田孝之 他	Mannose binding lectin gene: polymorphisms in Japanese patients with	Genes Immunity	2	99-104	2001

	systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome				
住田孝之 他	Interferon- $\gamma$ enhances interleukin-12 production in rheumatoid synovial cells via CD40-CD154 dependent-and independent -pathways	J Rheumatol	28	1764-1771	2001
住田孝之 他	Analysis of T cell receptor V $\beta$ gene expression and clonality in bronchoalveolar fluid lymphocytes from a patient with chronic eosinophilic pneumonitis	LUNG	179	31-41	2001
住田孝之 他	Quantitative analysis of fetal microchimerism in Japanese women with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol	11	259-260	2001
住田孝之 他	Conserved CDR3 region of TCR BV gene in bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes from patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	Clin Exp Immunol		in press	
住田孝之 他	B cells and immunoglobulins dependent mechanisms in rheumatoid arthritis.	Therapeutic Apheresis		in press	
岡本 尚 他	Involvement of the pro-oncoprotein TLS (Translocated in liposarcoma) in nuclear factor- $\kappa$ B p65-mediated transcription as a coactivator	J Biol Chem	276	11396-13401	2001
岡本 尚 他	Transcriptional dysregulation of the p73L / p63 / p51 / p40 / KET gene in human squamous cell carcinomas : expression of * Np73L, a novel dominant-negative isoform, and loss of expression of the potential tumour suppressor p51	Br J Cancer	84	1235-1241	2001
岡本 尚 他	Involvement of interaction between p21 and PCNA for the maintenance of G2/M arrest after DNA damage	J Biol Chem	276	42971-42977	2001
岡本 尚 他	Decreased expression of hippocampal cholinergic neurostimulating peptide precursor protein mRNA in the hippocampus in alzheimer's disease	J Neuropathol Exp Neurol	61	176-185	2002
岡本 尚 他	Cimetidine increases survival of colorectal cancer patients with high levels of sialyl Lewis-X and sialyl Lewis-A epitope expression on tumor cells	Br J Cancer		in press	2002

岡本 尚 他	Cdc25C interacts with PCNA at G2/M transition	Oncogene		in press	2002
岡本 尚 他	Inhibitory effects of IFN- $\gamma$ on HIV-1 replication in latently infected cells	Biochem Biophys Res Commun		in press	2002
土屋尚之 他	Comparison of statistical power between 2 x 2 allele frequency and allele positivity tables in case-control studies of complex disease genes.	Ann Hum Genet	65	197-206	2001
土屋尚之 他	Expression of membrane-type metalloproteinases in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis.	Mod Rheumatol	11	34-39	2001
土屋尚之 他	Upregulated genes in the early phase of murine graft-versus-host reaction.	Biochem Biophys Res Commun	282	200-206	2001
土屋尚之 他	Identification of genes differentially expressed in the inflamed colonic lesions of Crohn's disease	Biochem Biophys Res Commun	283	130-135	2001
土屋尚之 他	Expression of <i>ID</i> family genes in the synovia from patients with rheumatoid arthritis.	Biochem Biophys Res Commun	284	436-442	2001
土屋尚之 他	Presence of four major haplotypes in human <i>BCMA</i> gene: Lack of association with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.	Genes Immun	2	276-279	2001
土屋尚之 他	Analysis of the association of <i>HLA-DRB1</i> and <i>TNFA</i> promoter polymorphisms with SLE using transmission disequilibrium test	Genes Immun	2	317-322	2001
土屋尚之 他	Variations in the human CC chemokine eotaxin gene	Genes Immun	2	461-463	2001
土屋尚之 他	Identification of novel single nucleotide substitutions in the NKp30 gene expressed in human natural killer cells	Tissue Antigens	58	255-258	2001
土屋尚之 他	Association of <i>HLA-DRB1*1502</i> – <i>DQB1*0501</i> haplotype with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais	Tissue Antigens		in press	
土屋尚之 他	Association of Fc $\gamma$ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: Contribution of <i>FCGR2B</i> to the genetic susceptibility to SLE	Arthritis Rheum		in press	

土屋尚之 他	リウマチ・膠原病の遺伝子診療に向けて—現状と展望—	医学のあゆみ	197	1094-1099	2001
土屋尚之 他	慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデスの遺伝素因	リウマチ科	26	39-44	2001
土屋尚之 他	慢性関節リウマチ患者滑膜における ID 遺伝子群の発現	臨床免疫	37	184-190	2002
塩澤俊一 他	Alternatively-spliced EDA-containing fibronectin in synovial fluid as a predictor of rheumatoid joint destruction.	Rheumatology	40	739-742	2001
塩澤俊一 他	Activator protein-1 transactivates wee 1 kinase at G1/S to inhibit premature mitosis in antigen-specific Th1 cell.	EMBO J	20	4618-4627	2001
塩澤俊一 他	リウマチ性疾患のゲノム解析の現状について	B & J	14	16-17	2001
塩澤俊一 他	慢性関節リウマチの遺伝子解析	カレントセラピー	19	8-15	2001
塩澤俊一 他	慢性関節リウマチと疾患遺伝子	分子細胞治療	12	181-189	2001
塩澤俊一 他	RA の遺伝子治療	CLINICIAN	48	80-86	2001
塩澤俊一 他	先天性疾患と低分子量 G 蛋白質 Rho ファミリー	炎症・再生	21	129-132	2001
塩澤俊一 他	慢性関節リウマチの疾患遺伝子、Dbp1 変異体の同定とその作用機序	炎症と免疫	9	393-398	2001
塩澤俊一 他	慢性関節リウマチと疾患遺伝子	最新医学	56	833-844	2001
塩澤俊一 他	慢性関節リウマチと疾患遺伝子	リウマチ	41	763-772	2001
塩澤俊一 他	慢性関節リウマチの疾患遺伝子	ゲノム医学	1	135-145	2001
塩澤俊一 他	新しいリウマチ性疾患の治療医学に向けて	臨床リウマチ	13	161-168	2001
塩澤俊一 他	慢性関節リウマチの遺伝子解析	リウマチ科	26	225-230	2001
塩澤俊一 他	基礎炎症学—第一線の生体防御に関わる細胞成分	リウマチ科	27	1-83	2002
塩澤俊一 他	慢性関節リウマチと転写因子の異常活性化	臨床リウマチ	37	165-172	2002
塩澤俊一 他	Angioedema and acquired C1q esterase inhibitor deficiency.	Internal Med		In press	