

APRT 遺伝子変異迅速検出法の検討、臨床検査自動化学会会誌、126 : 14-19、
2001

(2)学会発表

- 1.宗像靖彦、斎藤貴子、加藤一郎、高澤徳彦、石井恵子、佐々木毅：ヒトパルボウイルスB19 と慢性関節リウマチ、第 45 回日本リウマチ学会総会、シンポジウム 6.リウマチ性疾患とウイルス、東京、5/14-16, 2001
2. 斎藤貴子、宗像靖彦、宮川英二、佐々木毅：抗パルボウイルスB19 抗体中和能測定系の確立、平成 13 年度日本ウイルス学会、大阪、11/18-20,2001
- 3.石井恵子、傅翼、宗像靖彦、斎藤貴子、佐々木毅：ヒトパルボウイルスB19 の NS-1 による TNF- α の発現誘導、平成 13 年度日本ウイルス学会、大阪、11/18-20,2001
- 4.傅翼、石井恵子、宗像靖彦、斎藤貴子、佐々木毅：AP-1 および AP-2 の活性化を介する B19・NS-1 の TNF- α 転写活性化、平成 13 年度日本ウイルス学会、大阪、11/18-20,2001
- 5.高澤徳彦、宗像靖彦、石井恵子、高橋美奈子、斎藤貴子、石井智徳、能勢真人、佐々木毅：ヒトパルボウイルスB19-NS1 遺伝子導入マウスにおける関節炎の発症、第 13 回日本免疫学会、大阪、12/11-13, 2001

細胞表面抗原の植分子に関する研究

加藤 智啓（聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター）

研究要旨

全身性自己免疫疾患の治療において、細胞膜上のレセプターを介したシグナル伝達を制御することが重要な治療方法論のひとつであることは、慢性関節リウマチにおける TNF- α の阻害治療の有効性をみても明らかである。そのための方法論のひとつとして、細胞外から生きた細胞の細胞膜上に膜蛋白分子そのものを直接導入する方法を開発した。遺伝子導入によらず、膜分子の導入ができることは、細胞膜上の分子の機能を人為的に制御する新たな生物学的製剤開発の基礎となり、幅広い応用が期待される。

A.研究目的

以前より我々はリンパ球表面抗原に対する自己抗体を検索してきた。そして、多くの全身性自己免疫疾患で CTLA-4 や CD69 などに対して自己抗体があることを見出し、さらに機能的にも CTLA-4 に対する自己抗体は CTLA-4 の機能を阻害し、T 細胞の増殖を増強する (in vitro) など、リンパ球の機能を障害する可能性を証明してきた。全身性自己免疫疾患においてこうした抗リンパ球抗体が病態の一因を成しているならば、それを是正することが自己免疫疾患の治療に役立つと考えられる。他方、慢性関節リウマチなどでは、過剰に産生される TNF- α が病態に深く関与しており、TNF- α がそのレセプターに結合するのを阻害する可溶性 TNF レセプターなどの生物学的製剤が著効を示していることは周知の通りである。両者の例からわかるように全身性自己免疫疾患において細胞表面分子の機能を人為的に制御することの治療的価値は大変大きいと考えられる。

ここで、レセプターの機能を負に制御することはリガンドの結合を阻害する、上記可溶性 TNF レセプターの如き薬剤を、作成すればよいわけで、原理的に大きな障害はないと考えられる。これに対して、正に制御することは大変に困難である。例えば、ゲノム医科学の進歩により、さまざまな疾患の原因として遺伝子の変異・欠損が同定されている。全身

性自己免疫疾患などについても、多因子疾患として疾患感受性遺伝子の同定が進みつつある。しかし、遺伝子の変異あるいは欠損などが詳細に同定され、特定の蛋白の欠損や変異あるいは低発現が見つかったとしても、それを補うような方法論がなければ、現実的な治療には結びつかないと考えられるからである。ところが、正常蛋白を新たに補う方法は進んでいない。現在まで遺伝子導入が唯一の方法であると考えられているが、さまざまな問題が残されている。我々はレセプターなど膜蛋白について、これを細胞外から細胞膜上に蛋白分子そのものを導入できないかと考え、本研究を行った。すなわち、近年、生きた細胞の細胞膜を通過できるペプチドが発見され、小さい蛋白ならば、これを付加することにより、外部から細胞内へ導入可能な場合があることが分かってきている。我々はこのペプチドと細胞膜に留まるために必要な細胞膜貫通領域のペプチドを組み合わせ外部より添加して生きた細胞膜上に留まることのできる蛋白の作成を試みた。細胞膜上に細胞外から蛋白分子そのものを導入できれば、レセプターを標的とした治療の新たな基礎手法として大きな価値があると考えられる。

B.研究方法

細胞外部より蛋白そのものを直接細胞表面へ導入する方法を検討するために、以下のモノ

デル実験を行った。材料として、マルトース結合蛋白 (maltose binding protein, MBP) 遺伝子の下流に CD4 分子の膜貫通領域および細胞内領域をコードする遺伝子を挿入し、さらに細胞膜透過性を持つ HIV Tat 蛋白の部分アミノ酸配列をコードする遺伝子 (10 アミノ酸) を化学合成し、これを下流に挿入した。発現ベクターは MBP 遺伝子をもつ pMAL-c を利用した。これを融合蛋白として大腸菌で産生させ精製した (MBP-CD4TMC-TAT)。この際、Tat 部分はその性質として、細胞膜を通過できることから、分子を誘導内に誘導する役目を負うものと期待してデザインした。対照として Tat 領域のない MBP と CD4 分子膜貫通領域のみの融合蛋白を同様に調整した (MBP-CD4TMC)。両者をヒト末梢血由来リンパ球あるいは Jurkat 細胞の培養液に添加し、細胞表面上に留まるか否かを FITC 標識抗 MBP 抗体によるフローサイトメトリーで検討した。また、同様に Hela 細胞の培養液中に添加し、FITC 標識抗 MBP 抗体で生細胞を染色した後、蛍光顕微鏡にて確認した。また、添加後の培養時間あるいは添加する融合蛋白分子濃度を変化させ、その影響を検討した。

C. 研究結果

フローサイトメトリーにて MBP-CD4TMC と共培養したヒト末梢血由来リンパ球あるいは Jurkat 細胞は FITC 標識抗 MBP 抗体で染色されなかった。一方、MBP-CD4TMC-TAT と共培養したヒト末梢血由来リンパ球あるいは Jurkat 細胞は FITC 標識抗 MBP 抗体で染色された。これにより外部から与えられた MBP-CD4TMC-TAT 分子が細胞表面に留まることが確認された。さらにこの反応は共培養した時の MBP-CD4TMC-TAT 分子の濃度依存性であること、また、共培養における MBP-CD4TMC-TAT 分子の細胞上への結合は約 1 時間以内にプラトーに達し、それ以降はほとんど変化がないことが確認された。Hera 細胞を用いた同様の実験では、蛍光顕微鏡により MBP-CD4TMC-TAT 分子が細胞膜上に分布し、細胞核内には移動していないことが判明した。これらより、細胞膜透過性アミノ酸配列と膜貫通領域のアミノ酸配列を組み合わせることで、外部より添加した蛋白が生きた細胞の細

胞膜上に結合することが判明した。

D. 考察

HIV Tat 蛋白の部分アミノ酸配列と膜蛋白の膜貫通領域を組み合わせることで、外部から細胞膜蛋白が導入可能であることが証明された。Tat のみならず、アンテナペディアなど他の細胞膜透過性ペプチド配列も検討し、さらに効率をあげることが望ましい。また、膜貫通領域についても今回は CD4 分子のそれを用いて実験を行ったが、他の分子の膜貫通領域も検討し、膜結合能力について最適化を図る必要がある。さらに、いまだ基礎的段階であり実際に機能的分子として存在可能かどうかなどの詳細な検討も今後必要である。しかしながら、現在まで、膜蛋白分子を生きた細胞上に導入することは大変むずかしく、遺伝子導入が唯一の方法である。しかし遺伝子導入はその後の遺伝子発現の制御、性細胞への移行の可能性、多因子疾患への適応など、さまざま問題がある。蛋白を直接投与した場合のほうが生物学的半減期に従って消滅することから、薬剤としての安全性も高いと考えられる。遺伝子導入によらない細胞膜蛋白導入法はコンセプトとして全く新しいものであり、生物学的製剤などの開発の面から考えると画期的と言える。

E. 結論

レセプターは自己免疫疾患治療の重要な標的のひとつである。レセプターのシグナルを正負に自在に制御するためにはレセプター分子の人為的導入は魅力的である。我々はこれを遺伝子導入によらず、蛋白を直接生きた細胞の細胞膜上に付加できることを示した。全身性自己免疫疾患をはじめとするさまざまな疾患で、生物学的治療薬の方法論のひとつとして幅広い応用が可能であろうと考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsui, T., Yamamoto, K., Nishioka, K., Kato, T. : Autoantibodies to CTLA-4

Enhance T cell Proliferation. J Rheumatol.
Jan;28(1):220-221,2001

2) 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. Jan 15;166(2):1360-
1369, 2001

2. 学会発表

なし

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

スタチン類のアポトーシス誘導作用を介した免疫抑制作用機序の解析

簗田 清次（自治医科大学内科学アレルギー膠原病学部門）

研究要旨

スタチン類の多面的効果としての免疫抑制作用の機序をアポトーシス誘導作用の観点から、そのシグナル伝達機構を含めて明らかとすることを目的とした。脂溶性スタチンのフルバスタチンはT細胞株（Jurkat）とヒト活性化T細胞とに対して *in vitro* でアポトーシス誘導能を示し、その誘導機序として protein farnesylation 阻害に基づくことが示唆された。

A.研究目的

本研究班の目的のひとつは、自己免疫疾患に対する新たな治療法を開発することである。我々は新たな治療薬の探究としてリンパ球にアポトーシス誘導作用を有し、グルココルチコイド作用のない FTY720 と C2-セラミドとに着目した。両者をループモデルマウス（MRL/lpr, NZB/WF1）に対して投与したところ、共に腎炎の軽減、自己抗体産生の低下、寿命の延長などの治療効果を示し、新しい治療法となりうることを報告した（J Rheumatol. In press）。

近年、スタチン類は HMG-CoA 還元酵素抑制に基づくコレステロール低下作用以外にも様々な多面的効果（pleiotropic effect）を持つことが報告されている。例えば、抗炎症作用（CRP 減少）や骨密度減少抑制作用、またアポトーシスを介した平滑筋細胞増殖抑制作用などが注目されている。さらにごく最近、スタチン類は免疫抑制作用を有することが心臓移植患者の移植心の生着率とその生存率との増加をもたらした結果から示唆されている。今回はスタチン類の多面的効果としての免疫抑制作用の機序をアポトーシス誘導作用の観点から、そのシグナル伝達機構を含めて明らかとすることを目的とした。

B.研究方法

スタチン類のアポトーシス誘導作用の検討は各種細胞株（T細胞系：Jurkat、T細胞ハイブリドーマ（SSP3.4）、B細胞系：Raji、

WEHI231、ミエロイド系：HL-60）とヒト末梢血単核球とを用いて、*in vitro* で解析した。アポトーシスは agarose gel を用いた DNA ladder 検出と propidium iodide を用いた DNA loss の定量をフローサイトメーターにて解析した。アポトーシスのシグナル伝達機構の解析は DiOC₆(3)を用いたミトコンドリア経路や抗 active caspase-3 抗体を用いてフローサイトメーターで行った。メバロン酸経路の解析は mevalonate、squalene、farnesyl pyrophosphate、geranylgeranyl pyrophosphate 等の添加により（add-back experiments）、アポトーシスが抑制できるか否かで検討した。

C.研究結果

1) 脂溶性スタチンのフルバスタチンは濃度（10-100 μM）、時間（24-48h）依存性にT細胞株（Jurkat, SSP3.4）とHL-60に対してアポトーシスを誘導したが、B細胞株はアポトーシス抵抗性であった。水溶性スタチンのプラバスタチンはどの細胞株に対してもアポトーシスを誘導しなかった。2) フルバスタチン誘導性 Jurkat 細胞株アポトーシスはミトコンドリア（DiOC₆(3)^{low}：膜電位（ Ψ_m ）低下）経路を介し、caspase 依存性（active-caspase3 陽性）であった。death receptor 関連の Fas（CD95）と Fas-L（CD178）の発現に変化はなかったが、Bcl-2 の発現は軽度低下させた。3) フルバスタチン誘導性 Jurkat 細胞株アポトーシスは

mevalonate、farnesyl pyrophosphate 添加で抑制されたが、squalene、farnesol、geranylgeranyl pyrophosphate 添加では抑制されなかった。また抗酸化剤である N-acetyl-L-cysteine (NAC) 添加でも抑制された。さらに選択的 farnesyl transferase 阻害剤 (FTI-277) は geranylgeranyl transferase 阻害剤 (GGTI-298) と比べて Jurkat T 細胞株に強いアポトーシス誘導能を示した。4) フルバスタチンはヒト末梢血リンパ球 (CD4、CD8、CD19、CD56 陽性細胞) に対してはアポトーシスを誘導しなかったが、PHA 刺激活性化 T 細胞に対してはアポトーシスを誘導した。

D. 考察

脂溶性スタチンのフルバスタチンは T 細胞株 (Jurkat) とヒト活性化 T 細胞とに対して *in vitro* でアポトーシス誘導能を示した。add-back experiments と選択的阻害剤 (FTI-277) とを用いた実験結果からアポトーシス誘導機序として protein farnesylation 阻害に基づくこと、target protein として Ras の活性化障害によることが強く示唆された。また一部 Bcl-2 発現低下と活性酸素産生とを介することも推定された。現在 Ras の生存シグナル (Raf-ERK、PI3K-Akt、Bcl-2) 系阻害の有無について解析を進めている。今後は *in vitro* ではヒト滑膜細胞やマウスリンパ造血器細胞に対するアポトーシス誘導能の有無を解析し、*in vivo* の解析として、マウス collagen-induced arthritis (CIA) モデルやループスモデルマウス (MRL/lpr, NZB/WF1) に対する投与実験を遂行する予定である。またごく最近、骨粗鬆症治療薬である bisphosphonates にもメバロン酸経路を介した破骨細胞アポトーシス誘導作用が報告されており、bisphosphonates の免疫担当細胞に対するアポトーシス誘導能も解析中である。

E. 結論

脂溶性スタチンのフルバスタチンは T 細胞株 (Jurkat) とヒト活性化 T 細胞とに対して *in vitro* でアポトーシス誘導能を示し、その誘導機序として protein farnesylation 阻害

に基づくことが示唆された。

副腎皮質ステロイド薬で治療中のリウマチ膠原病症例は高脂血症や動脈硬化を合併しやすく、予後に影響を及ぼすことから、臨床的にスタチン類を併用することが多い。スタチン類のアポトーシス誘導作用に基づく免疫抑制作用機序の解明により、スタチン類を臓器移植領域だけでなく、リウマチ膠原病などの自己免疫病に対する補助的な新しい免疫調整薬として使用を試みる根拠となりうる。

F. 健康危険情報

特記すべきことはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kuroiwa, K., Arai, T., Okazaki, H., Minota, S., Tominaga, S-I. : Identification of human ST2 protein in the sera of patients with autoimmune diseases. *Biochem Biophys Res Commun.* 284:1104-1108. 2001
2. Okazaki, H., Hirata, D., Kamimura, T., Sato, H., Iwamoto, M., Yoshio, T., Masuyama, J., Fujimura, A., Kobayashi, E., Kano, S., Minota, S. : In vitro and in vivo effects of FTY720 in MRL-lpr/lpr mice for a therapeutic potential on systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002, in press.
3. Okazaki, H., Kakurai, M., Hirata, D., Sato, H., Kamimura, T., Onai, N., Matsushima, K., Nakagawa, H., Kano, S., Minota, S. : Characterization of chemokine receptor expression and cytokine production in circulating CD4+ T cells from patients with atopic dermatitis: Up-regulation of C-C Chemokine Receptor 4 in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2002, in press.

4. 学会発表

佐藤英智、岡崎仁昭、平田大介、上村健、狩野庄吾、簗田清次。: SLE における *in vivo* でのアポトーシス指向性リンパ球の増加とその臨床的意義: ミトコンドリア膜電位測定による解析。リウマチ。41:2, 387。

全身性エリテマトーデス患者末梢血リンパ球における inducible co-stimulatory molecule (ICOS)の発現および機能に関する研究

原 まさ子（東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター）

研究要旨

全身性エリテマトーデス(SLE)は末梢血リンパ球活性化とそれに基づく多彩な自己抗体産生・臓器障害を特徴とする代表的な自己免疫疾患である。近年、T細胞活性化における副刺激分子として、CD28 family に属する inducible co-stimulatory molecule (ICOS)が同定された。ICOS は T細胞活性化において重要な役割を担っていることが明らかにされつつある。そこで、本研究では SLE 末梢血 T細胞活性化における ICOS の役割を明らかにすることを目的とした。CD4⁺CD45RO⁺T細胞および CD8⁺CD45RO⁺T細胞における ICOS の発現は非活動期 SLE に比較し活動期 SLE 患者で有意に高かった。抗 CD3 抗体+抗 ICOS 抗体刺激および抗 CD3 抗体+抗 CD28 抗体刺激は共に健常人 T細胞の ³H-thymidine の取り込みを増加させた。また、非活動期 SLE 患者は健常人と同等な反応性を示したが、活動期 SLE 患者の一部はこれらの刺激に対して低反応性を示した。抗 CD3 抗体+抗 ICOS 抗体刺激および抗 CD3 抗体+抗 CD28 抗体刺激は共に健常人 T細胞の IFN- γ および IL-10 産生を亢進させた。非活動期 SLE では健常人に比較し、いずれの刺激による IFN- γ 産生も有意に亢進していた。活動期 SLE 患者末梢血リンパ球を抗 ICOS 抗体存在下に培養したところ抗 dsDNA 抗体産生の抑制が認められた。これらの実験結果より、ICOS は SLE の T細胞活性化、サイトカイン産生、自己抗体産生において重要な役割を有することが示唆された。

A.研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)は末梢血リンパ球活性化とそれに基づく多彩な自己抗体産生・臓器障害を特徴とする代表的な自己免疫疾患である。近年、T細胞活性化における副刺激分子として、CD28 family に属する inducible co-stimulatory molecule (ICOS)が同定され、機能解析が急速に進められている。これまでの SLE の研究から SLE 末梢血 T細胞においては、T細胞受容体を介した活性化シグナル伝達に異常があることが知られている。そこで本研究では、末梢血 T細胞における ICOS 発現を測定し、抗 CD3 抗体刺激下での T細胞活性化能を抗 ICOS 抗体と抗 CD28 抗体で比較し、更に ICOS の抗 dsDNA 抗体産生への関与を検討することにより、SLE 末梢血 T細胞活性化における ICOS の役割を明らかにすることを目的とした。

B.研究方法

T細胞表面における ICOS の発現は抗 CD4 抗体または抗 CD8 抗体、抗 CD45RO 抗体、および抗 ICOS 抗体を用いた 3重染色を行ない、フローサイトメーターにて解析した。T細胞増殖能は ³H-thymidine の取り込みにより測定した。培養上清中の interferon- γ (IFN- γ)、interleukin-10 (IL-10)および抗 dsDNA 抗体は ELISA にて測定した。末梢血 T細胞は MACS システムを用いた negative selection により分離精製した。

C.研究結果

CD4⁺CD45RO⁺T細胞および CD8⁺CD45RO⁺T細胞における ICOS の発現は健常人 37.8 \pm 23.3%、19.1 \pm 14.9%、非活動期 SLE 8.7 \pm 3.1%、5.8 \pm 5.3%、活動期 SLE 58.8 \pm 30.9%、

34.5±27.9%であった。非活動期 SLE に比較し活動期 SLE 患者、および健常人で有意に高かった(表 1)。固相化抗 CD3 抗体+抗 CD28 刺激あるいは、固相化抗 CD3 抗体+固相化抗 ICOS 抗体刺激により健常人 T 細胞を刺激すると ICOS の発現は CD4 陽性細胞および CD8 陽性細胞のいずれにおいても増強したが、 10^{-6} M の dexamethasone の添加により ICOS の発現誘導は強く抑制された。固相化抗 CD3 抗体+固相化抗 ICOS 抗体刺激($p=0.0015$)および固相化抗 CD3 抗体+抗 CD28 抗体刺激($p=0.0015$)は共に健常人 T 細胞の ^3H -thymidine の取り込みを増加させた。また、非活動期 SLE 患者は健常人と同等な反応性を示したが、活動期 SLE 患者の一部はこれらの刺激に対して低反応性を示した(表 2)。固相化抗 CD3 抗体+固相化抗 ICOS 抗体刺激および固相化抗 CD3 抗体+抗 CD28 抗体刺激は共に健常人および非活動期 SLE 患者 T 細胞の IFN- γ および IL-10 産生を亢進させた。非活動期 SLE では健常人に比較し、いずれの刺激による IFN- γ 産生も有意に亢進していた(抗 ICOS 抗体 $p=0.009$ 、抗 CD28 抗体 $p=0.006$)。活動期 SLE 患者でも健常人と同様にいずれの刺激に対しても IFN- γ および IL-10 の産生が増加する傾向を認めたと、さらに症例数を増やして検討する必要がある(表 3)。活動期 SLE 患者末梢血リンパ球を抗 ICOS 抗体存在下に 2 日間培養後、培地の 60%を新しい抗 ICOS 抗体を含む培地に交換し、さらに 5 日間培養したところ、抗 dsDNA 抗体産生が 45%抑制された。

D. 考察

ICOS は CD80/86-CD28 系とは独立して T 細胞の増殖、サイトカイン産生(特に interleukin-10、interleukin-4、interferon- γ)、抗体産生などに関与することが報告されている。ICOS のリガンドは単球/マクロファージに発現され、GL50 と呼ばれている。ICOS は T 細胞活性化に伴い発現誘導を受け、抗 CD3 抗体刺激により誘導した場合には 60 時間後も発現が持続している。これまでの研究から活動期 SLE 患者末梢血 T 細胞は生体内で既に活性化を受け、種々の活性化マーカーを発現しているが、*in vitro* における T 細胞抗原

受容体を介した刺激に対する応答は低下していると報告されている。ICOS のメモリー T 細胞における発現については、活動期で SLE 患者で高く、非活動期 SLE 患者では健常人以下に抑制されていた。他の活性化マーカーと大きく異なる点は、ICOS が健常人においても発現している点であった。マウスでは ICOS は静止期 T 細胞には発現しないがヒト静止期 T 細胞では有意な発現が認められた。非活動期 SLE における ICOS 陽性率の低下とステロイド投与との関連を明らかにするため、dexamethasone 存在下に T 細胞を活性化し ICOS 発現を検討したところ、dexamethasone により ICOS の誘導は強く抑制され、*in vivo* でのステロイド投与が ICOS 発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。SLE 末梢血 T 細胞における IFN- γ 産生能は低下しているという報告が多く見られるが、それらは主として非特異的な PMA+ionomycin による刺激を用いた結果である。我々の検討では、T 細胞受容体を介した刺激後の IFN- γ 産生は非活動期 SLE では健常人に比較し亢進していた。刺激の種類によりサイトカイン産生パターンが異なることがこれまでの報告と異なった結果に繋がった可能性が考えられた。SLE 末梢血単核球では IL-10 産生が亢進していると報告されているが、それらの主体は B 細胞と単球であり、T 細胞の IL-10 産生亢進の報告はごく少数である。無刺激時の IL-10 産生は SLE と健常人間で有意差は無く、刺激後も非活動期 SLE で健常人よりも高い傾向があったが、有意差には至らなかった。この点に関しても症例数を増やして検討を続ける予定である。

活性化 T 細胞に発現する CD154 (CD40 ligand) は *in vitro* における抗 DNA 抗体産生に関与することが報告されている。我々が用いた抗 ICOS 抗体は液相では ICOS と GL50 の結合を阻害する。抗 DNA 抗体高値の SLE 患者末梢血リンパ球を液相で抗 ICOS 抗体と incubation したところ抗 DNA 抗体産生が抑制され、ICOS と GL50 の結合を阻害する治療法が SLE の自己抗体産生制御に繋がる可能性が示唆された。

E. 結論

ICOS は活動期 SLE 患者末梢血 T 細胞に強

く発現され、これらの細胞の活性化を反映すると共に、副刺激分子として作用して T 細胞の増殖およびサイトカイン産生、自己抗体産生に関与することが示唆された。ICOS は SLE の新たな治療標的となる可能性がある。

F.健康危険情報
特記事項なし。

G.研究発表

1.論文発表

未発表

2.学会発表

未発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

	CD4 ⁺ CD45RO ⁺ T細胞	CD8 ⁺ CD45RO ⁺ T細胞
活動期SLE	58.8 ± 30.9	34.5 ± 27.9
非活動期SLE	8.7 ± 3.1	5.8 ± 5.3
健常人	37.8 ± 23.3	19.1 ± 14.9

*=p<0.05、**=p<0.01

表2 抗CD3抗体+抗ICOS抗体または抗CD3抗体+抗CD28抗体刺激による末梢血T細胞の³H-thymidine incorporation

	無刺激	抗CD3抗体+抗ICOS抗体	抗CD3抗体+抗CD28抗体
活動期SLE	2820 ± 3481	25214 ± 25831	22044 ± 17196 *
非活動期SLE	78 ± 60	21556 ± 14869 **	25232 ± 11792 **
健常人	67 ± 52	11082 ± 11230 **	15873 ± 9783 **

*=p<0.05、**=p<0.01 (各群内の無刺激との比較)

表3 抗CD3抗体+抗ICOS抗体または抗CD3抗体+抗CD28抗体刺激による末梢血T細胞のIFN-γおよびIL-10の産生

	無刺激	抗CD3抗体+抗ICOS抗体	抗CD3抗体+抗CD28抗体
活動期SLE	IFN-γ 0.5 ± 0.6	851.6 ± 1298.2	1142.8 ± 1992.5
	IL-10 0.9 ± 0.6	31.9 ± 33.9	35.9 ± 40.4
非活動期SLE	IFN-γ 0.1 ± 0.3	1668.2 ± 1410.8 **	1615.1 ± 1230.8 **
	IL-10 0.2 ± 0.5	101.1 ± 161.4 **	204.2 ± 372.7 **
健常人	IFN-γ 0 ± 0	428.6 ± 797.9 *	431.6 ± 644.6 **
	IL-10 0.4 ± 0.6	41.6 ± 123.5 *	45.4 ± 87.7 *

*=p<0.05、**=p<0.01 (各群内の無刺激との比較)
#=P<0.01 (各群間の比較)

抗リン脂質抗体症候群の治療指針試案について

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

【目的】抗リン脂質抗体症候群の治療指針を提案する

【方法】本研究班員にアンケート調査をおこない、抗リン脂質抗体症候群の治療指針案を作成した

【結果と結語】動脈血栓症、静脈血栓症および妊娠合併症について、それぞれ異なった対応が必要である可能性が示唆された

A.研究目的

抗リン脂質抗体症候群（APS）を定義する臨床症状は、動脈血栓症、静脈血栓症および妊娠合併症がある。当班では、対象疾患のうち治療ガイドラインのない APS に対して治療指針試案を作成、公開し、我が国での臨床的検討のうえ本試案の効果を評価することを目標のひとつとしている。

静脈血栓症、流産に対しては、欧米でおこなわれている治療が適応可能と考える。しかし、APS の血栓症は静脈のみならず動脈にもおこることが特徴となっており、欧米では APS の血栓再発予防には、たとえ動脈血栓症の患者に対してももっぱらアスピリンとワーファリンが用いられている。動脈血栓の再発予防にはワーファリンを INR3 を超える高用量で使用しなければ効果がないという論文(1)に基づいて、高用量のワーファリンを使用し、その結果出血合併症の率が極めて高いという現状となっている。過凝固状態によるフィブリン血栓を病態とする静脈血栓症の再発予防にはワーファリンによる抗凝固療法は理にかなっているが、おもに血小板の粘着、凝集、活性化が原因の血小板血栓を病態の基本とする動脈血栓症に対しては、高用量ワー

ファリンで血小板血栓に続発するフィブリン血栓形成を抑制するというよりも抗血小板療法が第一選択と考えられる。アスピリンのみでは再発率が高いため、有効な血小板凝集抑制剤を使用することが予後改善に貢献すると考える。欧米では血小板凝集抑制剤が我が国ほど普及しておらず、それが欧米でアスピリンとワーファリンに治療が限定されている最大の理由のひとつであると解釈される。このことはワーファリンの使用を否定するわけではないが、抗血小板剤を動脈血栓再発予防の中心とした治療指針案を考案する。

B.研究方法

はじめに北海道大学医学部附属病院第 2 内科でおこなっている治療指針をおもに各班員へ配付し、それについてのアンケート形式による訂正・加筆を依頼した。そして、研究会議において問題点をディスカッションし、治療指針試案としてまとめた。

C.研究結果

表 1 に現時点での治療指針試案を示す。

D.考察

これはあくまで試案であり、なんらエビデンスに基づいた治療指針ではない。今後、この試案をもとに、多施設共同によって実際の治療効果、すなわち血栓や妊娠合併症の予防効果について検討していきたいと考える。

E..結論

現時点でのAPS治療指針試案を作成した。これに対する客観的な評価が必要である。

F.参考文献

1. Khamashta MA, Cuadrado MA, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med 1995;332:993-7.

抗リン脂質抗体症候群の治療方針試案

〈静脈血栓症〉

- ・ワーファリンが第一選択（INR 約 2.0）
- ・少量アスピリン（81-100 mg/日）の併用

〈動脈血栓症〉

- ・少量アスピリン必須
- ・血小板凝集抑制剤の併用：塩酸チクロピジン 100-200 mg/日、またはベラプロスト 120 µg/日、シロスタゾール 200mg/日、サルポグレラート 300 mg/日のいずれかでもよい
- ・症例により¹⁾ ワーファリンの併用（INR 約 2.0）

〈妊娠合併症〉

- 1) 妊娠合併症の既往のある場合
 - (1) 少量アスピリン
 - (2) (1) が無効のとき、ヘパリン（または低分子ヘパリン）の併用
 - 2) 血栓症の既往のある場合
少量アスピリンとヘパリン（または低分子ヘパリン）併用
-

- 1) 動脈血栓症でワーファリンが必要な場合：弁膜合併症の存在する時、明らかなトロンビン生成の亢進を認める場合、抗血小板薬を使用しても血栓症が再発するとき、など

(4) 研究成果の刊行に関する一覧表

5. 研究成果の刊行に関する一覧表

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 8 名)	Advanced glycation end products induce angiogenesis in vivo.	Mol Res	3	186-195	2002
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 a levels and the -238* a promoter polymorphism in patients with antiphospholipid syndrome.	Thromb. Haemost	85	198-203	2001
小池 隆夫 (他 9 名)	Stem cell factor prevents Fas-mediated apoptosis of human erythroid precursor cells with Scr-family kinase depanyency.	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 (他 7 名)	Insulin response patterns contribute to different perinatal risks in gestational diabetes.	Gynecol Obstet Invest	51	103-109	2001
小池 隆夫 (他 8 名)	nterleukin-6(IL-6)producing phaeochromocytoma:direct IL-6 suppression by non-steroidal anti-inflammatory drugs.	Clinical Endocrinol	54	405-410	2001
小池 隆夫 (他 4 名)	Reversal of HIV -associated mother neuron syndrome after highly active antiretrovial therapy	J Neurol	248	233-234	2001
小池 隆夫 (他 9 名)	A specific ligand for b2-glycoprotein I mediates autoantibody-dependent uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages	J Lipid Research	45	697-709	2001
小池 隆夫 (他 7 名)	Mannouse-binding lectin gene:polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus,rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome.	Hom Metab Res	33	317-322	2001
小池 隆夫 (他 7 名)	Involvement of cholinergic pathway in the pathogenesis of pituitary cushing' s syndrome.	End J.	48:3	303-309	2001
小池 隆夫 (他 2 名)	Genetics of antiphopholipid syndrome	Rheumatic disease clinics	27:3	565-572	2001
小池 隆夫 (他 9 名)	Successful non-myeloablative stem transplantation for a heavily transfused woman with severe aplastic anemia complicated by heart failure	Bone Marrow Transplantation	28	783-785	2001
小池 隆夫 (他 7 名)	Molecular cloning and characterization of a KRAB-containing zinc finger protein,ZNF317,and its isoforms	Biochem bioph res co	28	771-779	2001
小池 隆夫 (他 7 名)	Anti-phosohatidylserine/prothrombin antibodies are not frequently found in patients with unexplained recurrent miscarriages	AJRI	42	242-244	2001
小池 隆夫 (他 10 名)	Anticardiolipin antibody assey: a methodological analysis for a better consensus in routine depterminations	Thromb Haemost	86	575-583	2001
竹内 勤 (他 6 名)	Rheumatoid Arthritis and tumor necrosis factor α .	Autoimmunity	34	291-303	2001
竹内 勤 (他 8 名)	Expression of Gab1 lacking the Pleckstrin Homology domain is associated with neoplastic progression.	Mol Cell Biol	21	6895-6905	2001
竹内 勤 (他 1 名)	Amebiasis in aquired immunodeficiency sundrome.	Int Med	40	563-564	2001
竹内 勤 (他 6 名)	Association of CTLA-4 but no CD28 gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus in the Japanese population.	Rheumatology	40	662-667	2001
竹内 勤 (他 8 名)	Extremely increased levels of IL-18 and IL-18 binding protein in blood circulation of patients with adult still's disease.	Arthritis & Rheum	44	550-560	2001
竹内 勤 (他 4 名)	Failure of embryo implantation successsfully treated with prednisolone in patients with Sjogren's syndrome.	Fertility Sterility	75	640-641	2001
竹内 勤 (他 3 名)	Lacrimal gland function, lymphocyte infiltration and apoptosis of aciner cells in Mikulicz's disease and Sjögren's sundrome.	Invest Ophthal Vis Sci	42	101-110	2001
竹内 勤 (他 1 名)	The other side of TNF-targeted therapy of patients with rheumatoid arthritis.	Curr Rheum Report	3	1-2	2001
鏑田 勤 (他 2 名)	Regulation of B cell antigen receptor signaling by CD72. In "Activating and Inhibitory Immunoglobulin-like Receptors"	ed. by Max D. Cooper, Toshiyuki Takai, and Jeffrey V. Ravetch		123-128	2001
鏑田 勤 (他 5 名)	T cell-specific loss of Pten leads to defects in central and peripheral tolerance.	Immunity	14	523-534	2001
鏑田 勤 (他 5 名)	SHP-1 requires inhibitory co-receptors to down-modulate B cell antigen receptor-mediated phosphorylation of cellular substrates.	J. Biol. Chem.	276	26648-26655	2001

鏑田 勤 (他 9 名)	Molecular mechanisms for apoptosis induced by signaling through the B cell antigen receptor.	J. Immunol.	70	791-803	2001
鏑田 勤	Molecular mechanisms for apoptosis induced by signaling through the B cell antigen receptor	J. Immunol	168	9-12	2001
広瀬 幸子 (他 8 名)	Reactivity of anti-PCNA murine monoclonal antibodies and human autoantibodies to the PCNA multiprotein complexes involved in cell proliferation.	J. Immunol.	16	4780-4787	2001
広瀬 幸子 (他 5 名)	Susceptibility and negative epistatic loci contributing to type 2 diabetes mellitus and related phenotypes in a KK/Ta mouse model.	Diatetes	50	1943-1948	2001
広瀬 幸子	Genetic study of SLE: lessons from mouse models.	Genetic study of SLE: lessons from mouse models.	11	262	2001
広瀬 幸子 (他 7 名)	Polymorphism and chromosomal mapping of the murine gene for B cell activating factor belonging to the TNF family (BAFF) and association with the autoimmune phenotype.	Immunogenetics	53	810-813	2001
広瀬 幸子 (他 7 名)	Abnormal IgG galactosylation in MRL- <i>lpr/lpr</i> mice: pathogenic role in the development of arthritis.	Pathol. Int.	51	909-915	2001
広瀬 幸子 (他 3 名)	Genome screening for susceptibility loci in systemic lupus erythematosus.	Am. J. Pharmacogenomics	2	1-12	2001
宮坂 信之 (他 4 名)	Abundant expression of common cytokine receptor γ chain(CD132) in the rheumatoid joints.	J. Rheumatol.	28	240-244	2001
宮坂 信之 (他 6 名)	Overlap syndrome with cerebral hemorrhage caused by prostaglandin E1 infusion.	Int Med	40	265-266	2001
宮坂 信之 (他 5 名)	Suppression of arthritis by forced expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p21 ^{CIP1} gene into the joints.	Int Immunol	13	723-731	2001
宮坂 信之 (他 7 名)	Activation of autoreactive T cells that help nucleobindin-injected mice produce anti-DNA antibodies.	Immunol. Lett.	75	111-115	2001
宮坂 信之 (他 3 名)	Clonal biases of peripheral CD8 T cell repertoire directly reflect local inflammation in polymyositis	J. Immunol.	167	4051-4058	2001
宮坂 信之 (他 3 名)	Chemokines regulate IL-6 and IL-8 production by fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis.	J. Immunol.	167	5381-5385	2001
宮坂 信之 (他 5 名)	Rap1 is activated by erythropoietin or interleukin-3 and is involved in regulation of β 1 integrin-mediated hematopoietic cell adhesion.	J. Biol. Chem.	276	10453-10462	2001
宮坂 信之 (他 3 名)	The GOR gene product cannot cross-react with hepatitis C virus in humans.	Clin. Exp. Immunol	124	249-234	2001
宮坂 信之 (他 5 名)	Rac is activated by tumor necrosis factor α and is involved in activation of Erk.	Biochem. Biophys. Res. Commun	285	675-679	2001
松下 祥 (他 名)	Monocytes are differentially activated through HLA-DR, -DQ and -DP molecules via mitogen-activated protein kinases.	J. Immunol.	166	2202-2208	2001
松下 祥 (他 9 名)	Identification and characterization of B-cell epitopes of a 53-kDa outer membrane protein from <i>Porphyromonas gingivalis</i> .	Immunol.	16	73-78,	2001
松下 祥 (他 13 名)	Localization of human interleukin-13 receptor in non-hematopoietic cells.	Cytokine	13	75-84	2001
松下 祥 (他 11 名)	Molecular and cellular analyses of HLA class II - associated susceptibility to autoimmune diseases in the Japanese population.	Modern Rheumatology	11	103-112	2001
松下 祥 (他 5 名)	Differences between T cell reactivities to major myelin protein-derived peptides in optico-spinal and conventional forms of multiple sclerosis and healthy controls.	Tissue Antigens	57	447-456	2001
松下 祥 (他 名)	Identification of β -lactoglobulin-derived peptides and class II HLA molecules recognized by T Cells from the patients with milk allergy.	Clin. Exp. Allergy	31	1126-1134	2001
松下 祥 (他 3 名)	Clonal expansion of freshly isolated CD4T cells by randomized peptides and identification of peptide ligands using combinatorial peptide libraries.	J. Immunol	3	2395-2402	2001
松下 祥 (他 6 名)	T cell responses to major membrane protein II (MMP II) of <i>Mycobacterium Leprae</i> are restricted by HLA-DR molecules in patients with leprosy.	Vaccine	20	475-482	2001
石津 明洋 (他 8 名)	Clonotypic analysis of T cells accumulating at arthritic lesions in HTLV-I env-pX transgenic rats.	Exp Mol Pathol	72	56-61	2001
石津 明洋 (他 7 名)	Immunological hyperresponsiveness in HTLV-I LTR-env-pX transgenic rats: a prototype animal model for collagen vascular and HTLV-I-related inflammatory diseases.	Pathobiology	69	11-18	2001
石津 明洋 (他 3 名)	Anti-Thy-1 monoclonal antibody with specific reactivity with vascular endothelial cells in rat glomeruli.	Acta Histochem	103	279-286	2001

江口 勝美 (他 14 名)	Importance of NF- κ B in rheumatoid synovial tissues: in situ NF- κ B expression and in vitro study using cultured synovial cells.	Ann Rheum Dis	60	678-684	2001	
江口 勝美 (他 7 名)	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 15 名)	Expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase in rheumatoid synovial cells.	Clin Exp Immunol	126	131-136	2001	
江口 勝美 (他 9 名)	Regulation of rheumatoid synoviocyte proliferation by endogenous p53 induction.	Clin Exp Immunol	126	334-338	2001	
江口 勝美 (他 8 名)	FK506-mediated T-cell apoptosis induction.	Transplant P	33	2292-2293	2001	
江口 勝美 (他 7 名)	Novel immunosuppressive effect of FK506 by augmentation of T cell apoptosis.	Clin Exp Immunol	125	19-24	2001	
江口 勝美 (他 14 名)	Effects of nitric oxide on matrix metalloproteinase-2 production by rheumatoid synovial cells	Life Sci	68	913-920	2001	
江口 勝美 (他 6 名)	Impaired degradation of serum amyloid A (SAA) protein by cytokine-stimulated monocytes.	Clin Exp Immunol	123	408-411	2001	
江口 勝美 (他 10 名)	A novel role for interleukin-18 in human natural killer cell death.	Arthritis Rheum	44	884-892	2001	
江口 勝美 (他 11 名)	New disease-modifying antirheumatic drug 2 acetylthiomethyl-4-(4-methylphenyl)-4-oxobutanoic acid (KE-298) selectively augments activation-induced T cell death.	J Lab Clin Med	138	11-17	2001	
江口 勝美 (他 14 名)	as/FasL mediated apoptosis of thyrocytes in Graves' disease.	Clin Exp Immunol	124	197-207	2001	
江口 勝美 (他 10 名)	Geranylgeraniol, an intermediate product in mevalonate pathway, induces apoptotic cell death in human hepatoma cells: death receptor-independent activation of caspase-8 with down-regulation of Bcl-xL expression	Jpn J Cancer Res	92	918-925	2001	
江口 勝美 (他 1 名)	Induction of apoptosis: How do tacrolimus and ciclosporin compare?	Mechanistic differences of cornerstone immunosuppressants		なし	14-19	2001
江口 勝美 (他 1 名)	Role of HTLV-I infection in the pathogenetic of Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	11	87-90	2001	
江口 勝美	Apoptosis in autoimmune disease.	Int Med	40	275-284	2001	
加藤 智啓 (他 6 名)	Expression of MHC class I molecules together with antigenic peptides on filamentous phages.	Immunology Letters.	80	163-168	2001	
加藤 智啓 (他 7 名)	Expression of Fas-associated death domain-like interleukin-1 beta-converting enzyme (FLICE) inhibitory protein (FLIP) in human articular chondrocytes: possible contribution to the resistance to Fas-mediated death of in vitro cultured human articular chondrocytes.	Rheumatol Int.	21:3	112-121	2001	
加藤 智啓 (他 1 名)	Re-evaluation of autoantibodies to surface molecules on lymphocytes in systemic autoimmune diseases.	Recent Research Developments in Immunology	3	33-41	2001	
加藤 智啓 (他 5 名)	Disappearance of clonally expanded T cells after allogeneic leukocyte immunotherapy in peripheral blood of patients with habitual abortion.	Hum Immunol	63	1111-1121	2001	
加藤 智啓 (他 6 名)	Infection of Synoviocytes with HTLV-I induces telomerase activity.	Rheumatol Int.	20:5	175-179	2001	
加藤 智啓 (他 5 名)	Autoantibodies to osteopontin in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis.	J Rheumatol.	44:7	1545-1554	2001	
加藤 智啓 (他 3 名)	Apoptosis and arthritis: Pathogenesis and therapeutic intervention. In programmed cell death vol.II advances in cell aging and gerontology.	Elsevier(Amsterdam)	6	81-100	2001	
加藤 智啓 (他 9 名)	Patients with neoplastic and nonneoplastic hematologic diseases acquire CTLA-4 antibodies after blood transfusion.	Transfusion.	41:4	462-469	2001	
加藤 智啓 (他 9 名)	The role of CC chemokines and their receptors CCR2 and CCR5 in osteoarthritis.	Arthritis Rheum	44:5	1056-1070	2001	
加藤 智啓 (他 5 名)	Implication of cartilage intermediate layer protein (CILP) in cartilage destruction in subsets of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum	44:4	838-845	2001	
加藤 智啓 (他 7 名)	Characterization of T cell receptor beta chains of accumulating T cells in chronic ongoing myocarditis demonstrated by heterotopic cardiac transplantation in mice.	Arthritis Rheum.	65:2	106-110	2001	
加藤 智啓 (他 7 名)	Detection of autoantibodies to killer immunoglobulin-like receptors(KIRs) using recombinant KIRs in patients with systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum.	44:2	384-388	2001	

加藤 智啓 (他 7 名)	Paired-cloning of the T cell receptor α and β genes from a single T cell without the establishment of a T cell clone.	Clin Exp Immunol.	123: 2	340-345	2001
加藤 智啓 (他 3 名)	Autoantibodies to CTLA-4 Enhance T cell Proliferation.	J Rheumatol.	28:1	220-221	2001
加藤 智啓 (他 6 名)	anti-CD69 autoantibodies cross react with low density lipoprotein receptor-related protein 2 in systemic autoimmune diseases.	J Immunol.	166: 2	1360- 1369	2001
加藤 智啓 (他 6 名)	YKL-39, a human cartilage-related protein, is recognized as a target antigen in patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis.	60:1	49-54	2001
佐々木 毅 (他 5 名)	Measurement of tumor necrosis factor- α messenger RNA in synovial fibroblasts by real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction.	J.Lab.Clin.Med	137	101-106	2001
佐々木 毅 (他 6 名)	Quantitative PCR Determination of Human Cytomegalovirus in Blood Cells.	J.Clin.Lab.Anal.	15	122-126	2001
佐々木 毅 (他 5 名)	Decreased expression of transcription factor GATA-2 in haematopoietic stem cells in patients with aplastic anaemia.	Brit J.Haematol.	113	52-57	2001
佐々木 毅 (他 7 名)	Expression of gp34(ox40 Ligand) and ox40 on Human T cell Clones.	Jpn.J.Cancer Res.	92	377-382	2001
佐々木 毅 (他 5 名)	Prednisolone Sodium Succinate Down-Regulates BSAP/Pax5 and Causes a Growth Arrest in the Nalm6 Pre-B Cell Line.	Tohoku J. Exp. Med.	193	237-244	2001
佐々木 毅 (他 6 名)	A repressor element in the 5'-untranslated region of human Pax5 exon 1A.	Gene.	263	59-66	2001
佐々木 毅 (他 8 名)	Quantitative evaluation of cytomegalovirus DNA in infantile hepatitis.	J.Viral Hepatitis.	8	217-222	2001
佐々木 毅 (他 16 名)	Clonal evolution from trisomy into tetrasomy of chromosome 8 associated with the development of acute myeloid leukemia from myelodysplastic syndrome	Cancer Genet Cytogen.	124	159-164	2001
佐々木 毅 (他 12 名)	Autoimmune neutropenia in pregnant women causing neonatal neutropenia.	Br J Haematol	114	198-200	2001
佐々木 毅 (他 6 名)	Genetic structure and regulation of a novel human gene, Klp1 ¹	Biochem. Bioph. Acta.	91600	1-5	2001
篠原 隆司 (他 19 名)	PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. Nat.	Immunol.	2	261-268	2001
篠原 隆司 (他 1 名)	PD-1: an inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance.	Trends Immunol	22	265-268	2001
篠原 隆司 (他 3 名)	PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine.	Proc. Natl.Acad. Sci.	98	13866- 13871	2001
篠原 隆司 (他 9 名)	PD-L inhibitory pathway affects both CD4(+) and CD8(+) T cells and is overcome by IL-2.	Eur.J. Immunol.	32	634-643	2001
菅井 進 (他 4 名)	A comparative study between MR sialography and salivary gland scintigraphy in the diagnosis of Sjogren syndrome.	J Comput Assist Tomogr.	25:2	262-268.	2001
菅井 進	Systemic manifestations in Sjogren's syndrome	Intern Med.	40:4	269-70	2001
菅井 進 (他 5 名)	Clinical and laboratory features of antinuclear antibody positive primary Sjogren's syndrome.	J Rheumatol.	28: 10	2238- 2244	2001
田中良哉 (他 7 名)	Stimulation of $\beta 1$ integrin down-regulates ICAM-1 expression and ICAM-1-dependent adhesion of lung cancer cells through focal adhesion kinase.	Cancer Res.	61	2022- 2030	2001
田中良哉 (他 10 名)	Down-regulation of $\alpha 6$ integrin, an antioncogene product, by functional cooperation of H-Ras and c-Myc.	Genes to Cells	6	337-343	2001
田中良哉 (他 3 名)	CD44 is the physiological trigger of Fas up-regulation on rheumatoid synovial cells.	J Immunol	167	1198- 1203	2001
田中良哉 (他 3 名)	CD44 stimulation down-regulates Fas expression and Fas-mediated apoptosis of lung cancer cells	Int Immunol	13	1309- 1319	2001
田中良哉 (他 8 名)	Oxidized low density lipoprotein-induced LFA-1-dependent adhesion and transmigration of monocytes via the protein kinase C pathway.	Atherosclerosis	160	281-288	2001
田中良哉 (他 5 名)	Autocrine induction of the human prointerleukin 1 β gene promoter by interleukin 1 β in monocytes.	J Immunol	168	1984- 1991	2001
西村 孝司 (他 6 名)	Th1 cytokine-conditioned bone marrow-derived dendritic cells can bypass the requirement for Th functions during the generation of CD8 ⁺ CTL.	J. Immunol.	167	3687- 3691	2001
西村 孝司 (他 12 名)	A critical role for mouse CXC chemokine(s) in pulmonary neutrophilia during Th type 1-dependent airway inflammation.	J. Immunol	167	2349- 2353	2001
西村 孝司 (他 3 名)	Heterobifunctional ligands: Practical chemoenzymatic synthesis of a cell adhesive glycopeptide that interacts with both selectin and integrins.	J. Med. Chem.	44	715-724	2001

德永 勝士 (他 15 名)	Wide distribution of the MICA - MICB null haplotype in East Asian.	Tissue Antigens	57:1	1-8	2001
德永 勝士 (他 7 名)	Y chromosome compound haplotypes with the microsatellite makers DXYS265, DXYS266, and DXYS241.	J. Hum. Genet.	46:2	80-84,	2001
德永 勝士 (他 9 名)	Polymorphism of human leukocyte antigen-E gene in the Japanese population with or without recurrent abortion.	J. Reprod. Immunol. Microbiol.	45:3	168-173	2001
德永 勝士 (他 3 名)	Haplotype-specific sequence encoding protein kinase, interferon-inducible double-stranded RNA-dependent activator (PRKRA) in the human leukocyte antigen (HLA) class II region.	Immunogenet.	52	186-194	2001
德永 勝士 (他 4 名)	Negative association of the HLA-DRB1*1502-DQB1*0601 haplotype with human narcolepsy.	Immunogenet.	52	299-301	2001
德永 勝士 (他 4 名)	Haplotype analyses with the human leukocyte antigen (HLA) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) genes in narcolepsy families.	Psychiat. Clin. Neurosci.	55	37-39	2001
德永 勝士 (他 10 名)	Dendritic cells rapidly undergo apoptosis in vitro following culture with activated CD4+ α 24 natural killer T cell expressing CD40L.	Immunol.	102: 2	137-145	2001
德永 勝士 (他 7 名)	Genes highly expressed in the early phase of murine graft-versus-host reaction.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	282: 1	200-206	2001
德永 勝士 (他 8 名)	The origin of Minnan and Hakka, the so-called Taiwanese, inferred by HLA study.	Tissue Antigens	57:3	192-199	2001
德永 勝士 (他 7 名)	Case-control study with narcoleptic patients and healthy controls who, like the patients, possess both HLA-DRB1*1501 and -DQB1*0602.	Tissue Antigens	57:3	230-235	2001
德永 勝士 (他 11 名)	TRAIL expression by activated human CD4(+) α 24 NKT cells induces in vitro and in vivo apoptosis of human acute myeloid leukemia cells.	Blood.	97:7	2067-2074	2001
德永 勝士 (他 7 名)	Identification of genes upregulated in the inflamed colonic lesions of Crohn's disease. Biochem.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	283: 1	130-135	2001
德永 勝士 (他 6 名)	Comparison of statistical power between 2 x 2 allele frequency and allelic positivity tables in case-control studies of complex diseases genes.	Ann. Hum. Gene.	65:2	197-206	2001
德永 勝士 (他 1 名)	Allele-specific binding of the ubiquitous transcription factor OCT-1 to the functional single polymorphism (SNP) sites in the tumor necrosis factor- α gene (TNFA) promoter.	Genes Immun.	2	105-109	2001
德永 勝士 (他 4 名)	Monozygotic twins incompletely concordant for narcolepsy.	Biol. Psychiat.	49:1	943-947	2001
德永 勝士 (他 6 名)	Recombination and gene conversion-like events may contribute to ABO gene diversity causing various phenotypes	Immunogenet	53:3	190-199	2001
德永 勝士 (他 4 名)	Expression of ID family genes in the synovia from patients with rheumatoid arthritis.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	284: 2	436-442	2001
德永 勝士 (他 8 名)	HLA-DRB1 gene polymorphism in the Kyrgyz population.	MHC	8:1	40-46	2001
德永 勝士 (他 8 名)	Expression of renin-angiotensin system genes in immature and mature dendritic cells identified using human cDNA.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	285: 4	1059-1065	2001
德永 勝士 (他 9 名)	Profiling of genes expressed in human monocytes and monocyte-derived dendritic cells using cDNA expression array.	Br. J. Haematol.	114: 1	191-197	2001
德永 勝士 (他 1 名)	The power of genome-wide association studies of complex disease genes: Statistical limitations of indirect approaches using SNP markers.	J. Hum. Genet.	46:8	478-482	2001
德永 勝士 (他 5)	Absence of association of the allele coding methionine at position 29 in the N-terminal domain of ICAM-1 (ICAM-1 ^{K101M}) with Severe Malaria in the northwest of Thailand.	Jpn. J. Infect. Dis	54:3	114-116	2001
德永 勝士 (他 4 名)	Presence of four major haplotypes in human BCMA gene: Lack of association with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.	Genes Immun.	2:5	276-279	2001
德永 勝士 (他 5 名)	Lack of association of -308A/G TNFA promoter and 196R/M TNFR2 polymorphisms with disease severity in Thai adult malaria patients.	Am. J. Med. Genet.	102: 4	391-392	2001
德永 勝士 (他 3 名)	Genetic link between Asians and Native Americans: Evidence from HLA genes and haplotypes.	Hum. Immunol.	62:9	1001-1008	2001
德永 勝士 (他 6 名)	Diversity of HLA among Taiwan's indigenous tribes and the Ivatans in the Philippines.	Tissue Antigens	58:1	9-18	2001
德永 勝士 (他 5 名)	Analysis of the association of HLA-DRB1, TNF α promoter and TNFR2 (TNFRSF1B) polymorphisms with SLE using transmission disequilibrium test.	Genes Immun.	2:6	317-322	2001
德永 勝士 (他 9 名)	Gene expression analysis in human monocytes, monocyte-derived dendritic cells, and alpha-galactosylceramide-pulsed monocyte-derived dendritic cells.	Biochem Biophys Res Commun.	289: 2	531-538	2001
德永 勝士 (他 3 名)	A novel apolipoprotein E5 variant with a 24-bp insertion causing hyperlipidemia.	J. Hum. Genet.	46: 11	633-639	2001

徳永 勝士 (他 6 名)	Identification of novel single nucleotide substitutions in the NKp30 gene expressed in human natural killer cells.	Tissue Antigens	58:4	255-258	2001
徳永 勝士 (他 7 名)	Variation in the human CC chemokine eotaxin gene.	Genes Immun.	2:8	461-463	2001
徳永 勝士 (他 5 名)	Association studies of the tumor necrosis factor-alpha (TNFA) and its receptor 1 (TNFR1) and 2 (TNFR2) genes with human narcolepsy.	Korean J Genetics	23:4	365-370	2001
橋本博史 (他 8 名)	Reactivity of anti-proliferating cell nuclear antigen (PCNA) murine monoclonal antibodies and human autoantibodies to the PCNA multiprotein complexes involved in cell.	J Immunol	166	4780-4787	2001
橋本 博史 (他 10 名)	Quantitative analyses of messenger RNA of human endogenous retrovirus in patients with systemic lupus erythematosus.	J Rheum	28	533-538	2001
橋本 博史 (他 4 名)	Presence of four major haplotypes in human BCMA gene: lack of association with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.	Genes and Immunity	2	276-279	2001
橋本 博史 (他 5 名)	Increased interleukin-13 patients with systemic lupus erythematosus: relations to other th1-th2-related cytokines and clinical findings.	Autoimmunity	34	19-25	2001
橋本 博史 (他 7 名)	Iida N, Hashimoto H: A possible role of CD8+ T cells and their derived cytokine, IL-16, in SLE.	Autoimmunity	33	37-44	2001
橋本 博史 (他 4 名)	Retroviruses and autoimmunity.	Internal Med	40	80-86	2001
原 まさ子 (他 9 名)	Guillain-Barre syndrome accompanied by central nervous system lupus in a patients with juvenile rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	11	155-158	2001
原 まさ子 (他 11 名)	Antiphospholipid syndrome with complete abdominal aorta occlusion and chondritis.	Mod Rheumatol	11	159-161	2001
原 まさ子 (他 4 名)	Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease.	Arthritis Rheum	44:7	1716-1717	2001
原 まさ子 (他 4 名)	Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: Evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment.	J Rheumatol	29:2	282-287	2001
平形 道人 (他 4 名)	Human anti-asparaginyl-tRNA synthetase autoantibodies (anti-KS) increase the affinity of the enzyme for its tRNA substrate.	FEBS Letters	494	170-174	2001
平形 道人 (他 8 名)	Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult still's disease. Association with chronic articular disease.	Rheumatology	40:12	1398-1404	2001
簗田 清次 (他 11 名)	Interaction between monocytes and vascular endothelial cells induces adrenomedullin production. A	Atherosclerosis	155	381-387	2001
簗田 清次 (他 4 名)	Lipophilic stains augment inducible nitric oxide synthase expression in cytokine-stimulated cardiac myocytes.	J. Cardiovasc Pharmacol	38	69-77	2001
簗田 清次 (他 4 名)	Identification of human ST2 protein in the sera of patients with autoimmune diseases.	Biochem Biophys Res Commun.	284	1104-1108	2001
簗田 清次 (他 4 名)	Antineutrophil cytoplasmic autoantibody specific for proteinase 3 in a patient with shunt nephritis induced by gemella morbillorum.	Am. J. Kidney Dis.	37	38	2001
三村 俊英 (他 8 名)	Influence of various hemodialysis membranes on the plasma (1→3)-β-D-Glucan level.	Kid. Int.	60	319-323	2001
三村 俊英 (他 10 名)	Tyrosine phosphorylation of proteins in primary human myeloid leukemic cells stimulated by macrophage colony-stimulating factor: analysis by disease type and comparison with normal human hematopoietic cells.	Int. J. Hematol	73	100-107	2001