

いないが、我々は昨年 Ro52 分子を Jurkat T 細胞に強発現させることにより、Ro52 は CD28 誘導 IL-2 産生に密接に関与していることを明らかにした。

今回さらに Ro52 分子は T 細胞のアポトーシス誘導にも関与していることを明らかにした。すなわち、Ro52 抗原を Jurkat T 細胞に過剰に発現させることにより、Fas 刺激、CD3 刺激、 $\gamma$ -ラディエーションなどの刺激に対して、アポトーシスへの感受性を亢進させることが明かとなった。SSA/Ro52 抗体はシェーグレン症候群や SLE に伴って血清中に頻回に検出される。また日光感受性、皮膚ループス、口腔乾燥症候群、血管紫斑、先天性心臓ブロック等の種々の臨床症状に伴って出現する。さらに SSA/Ro52 抗体がこれらの病態に直接関与していると言う報告も存在する。特に SSA/Ro52 抗体はシェーグレン症候群患者の診断マーカーともなっており、高齢者ではその出現頻度が増す。

シェーグレン症候群患者での障害臓器の特徴は顕著なリンパ球浸潤である。リンパ球がだ液腺を含むそれぞれの臓器に浸潤することにより、いろいろな臨床症状を呈する。Ro52/SSA を強発現した T 細胞は IL-2 産生も亢進することから Ro52/SSA を強発現した T 細胞は局所に浸潤し、IL-2 や IFN- $\gamma$  などの TH1 型サイトカインを産生し、さらにアポトーシスに陥り、Ro52/SSA 抗原が血清中に放出される。また上皮細胞の障害が初期に生じて、MHC class II の発現を高め、またアポトーシスにより細胞外に出た SSA/Ro52 が CD4T 細胞に抗原提示され、最終的に TH1 型サイトカインや炎症性サイトカイ

ンなどが産生され、自己抗体の SSA/Ro52 抗体が産生されるものと考えられた。

Ro52/SSA の構造と機能の関係をさらに研究することにより、シェーグレン症候群などの自己免疫病の病態を一層理解することに繋がり、この結果、老化とともにその出現頻度が増すシェーグレン症候群の新しい治療法の開発が可能と思われる。

#### E. 結論

SSA/RO52 分子はアポトーシス誘導にも密接に関与しているということを初めて明らかにした。Ro52 が IL-2 産生のみならずアポトーシスにも繋がるシグナル経路の新しい構成成分であるという結果は T 細胞活性化のシグナル伝達機構のみならず、自己免疫病の病態解明や新しい治療薬開発のためにも非常に重要と考えられた。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ouchida R, Kusahara M, Shimizu N, Hisada T, Makino Y, Morimoto C, Handa H, Ohsuzu F, Tanaka H. Suppression of NF-kappaB-dependent gene expression by a hexamethylene bisacetamide-inducible protein HEXIM1 in human vascular smooth muscle cells. *Genes Cells*. 2003 8:95-107.
2. Aytac U, Sato K, Yamochi T, Yamochi T, Ohnuma K, Mills GB, Morimoto C, Dang NH. Effect of CD26 /dipeptidyl peptidase IV on Jurkat sensitivity to

- G(2)/M arrest induced by topoisomerase II inhibitors. *Br J Cancer*. 2003 ;88:455-62.
3. Watanabe S, Murakami T, Nakamura T, Morimoto C, Arai K. Human GM-CSF induces HIV-1 LTR by multiple signalling pathways. *Biochimie*. 2002;84: 633-42.
  4. Ohnuma K, Ishii T, Iwata S, Hosono O, Kawasaki H, Uchiyama M, Tanaka H, Yamochi T, Dang NH, Morimoto C. G1/S cell cycle arrest provoked in human T cells by antibody to CD26. *Immunology*. 2002;107:325-33.
  5. Dang NH, Morimoto C. CD26: an expanding role in immune regulation and cancer. *Histol Histopathol*. 2002;17:1213-26.
  6. Hase H, Kanno Y, Kojima H, Morimoto C, Okumura K, Kobata T. CD27 and CD40 inhibit p53-independent mitochondrial pathways in apoptosis of B cells induced by B cell receptor ligation. *J Biol Chem*. 2002;277:46950-8.
  7. Kobayashi H, Hosono S, Mimori T, Kawasaki H, Dang NH, Tanaka H, Morimoto C. Reduction of serum soluble CD26/DPPIV enzyme activity and its correlation with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29:1858-66..
  8. Ikushima H, Munakata Y, Iwata S, Ohnuma K, Kobayashi S, Dang NH, Morimoto, C. Soluble CD26/DPPIV enhances transendothelial migration via its interaction with mannose 6-phosphate/insulin like growth factor II receptor. *Cell. Immunol*. 2002;215,106-10.
  9. Iwata S, Kobayashi H, Nishijima R, Sasaki T, Souta A, Nori M, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Morimoto C. Distinctive signaling pathways through CD82 and  $\alpha$  integrins in human T cells. *Eur. J. Immunol*. 2002;32, 1328-37
  10. Sato K, Kawasaki H, Morimoto C, Yamashima N, Matsuyama T. An abortive ligand-induced activation of CCR1-mediated downstream signaling event and a deficiency of CCR5 expression are associated with the hyporesponsiveness of human naive CD4(+) T cells to CCL3 and CCL5. *J Immunol*. 2002;15, 6263-72
  11. Hisakawa N, Tanaka H, Hosono O, Nishijima R, Ohashi Y, Saito S, Nishiya K, Hashimoto K, Morimoto C. Aberrant Responsiveness to RANTES in Synovial Fluid T cells from Patients with Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol*. 2002;29, 1124-34.
  12. Suzuki T, Nakamoto T, Ogawa S, Seo S, Matsumura T, Tachibana K, Morimoto C. Hirai, H. MICAL, a novel CasL interacting molecule, associates with vimentin. *J Biol Chem*. 2002; 277, 14933-41.
  13. Gines S, Marino M, Mallol J, Canela EI, Morimoto C, Callebaut C, Hovanessian A, Casado V, Lluís C,

- Franco R. Regulation of epithelial and lymphocyte cell adhesion by adenosine deaminase-CD26 interaction. *Biochem J.* 2002;361, 203-9.
14. Yoshikawa N, Makino Y, Okamoto K, Morimoto C, Makino I, Tanaka H. Distinct Interaction of Cortivazol with the Ligand Binding Domain Confers Glucocorticoid Receptor Specificity. CORTIVAZOL IS A SPECIFIC LIGAND FOR THE GLUCOCORTICOID RECEPTOR. *J Biol Chem.* 2002; 277 , 5529-40
15. Nakamura T, Ouchida R, Kodama T, Kawashima T, Makino Y, Yoshikawa N, Watanabe S, Morimoto C, Kitamura T, Tanaka H. Cytokine Receptor Common beta Subunit-mediated STAT5 Activation Confers NF-kappa B Activation in Murine proB Cell Line Ba/F3 Cells. *J Biol Chem.* 2002;277, 6254-65.
- 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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に 関する一覧表

## 1) 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
Suzuki N	The pathogenic role of prolactin in patients with rheumatoid arthritis.	R Rapaport and Matera	Neuroimmune Biology, vol.3 Growth and lactogenic hormones	Elsevier	Amsterdam, The Netherlands	2002	279-304
Sakane T, Suzuki N	Behcet's disease	A N Theofilopoulos and C A Bona	The Molecular Pathology of Autoimmunity Second Edition	Gordon and Breach Science Publishers	Pensylvania, USA	2002	828-840
Suzuki N, Takeno M, Takeba Y, Nagafuchi H, Sakane T	Autoimmunity in Behcet's disease	M Zierhut, S Ohno	Immunology of Behcet's disease	Swets & Zeitlinger, Lisse	The Netherlands		in press
Takeno M, Simoyama Y, Nagafuchi H, Suzuki N, Sakane T	Neurophil hyperfunction on Behcet's disease	M Zierhut, S Ohno	Immunology of Behcet's disease	Swets & Zeitlinger, Lisse	The Netherlands		in press
Sakane T, Suzuki N	Neuro-endocrine-immune axis in human rheumatoid		Autoimmunity Kluwer	Academic Publishers	Wroclaw, Poland		in press
鈴木登	免疫不全の分子機構	井村裕夫	わかりやすい内科学第2版	文光堂	東京	2002	310-313
宮城 司、本間龍介、鈴木登	呼吸器系の生物学、胚性幹細胞 (ES細胞) と実験医学	工藤 翔二	Annual Review 呼吸器	中外医学社	東京	2003	1-9
鈴木登、宮城司	膠原病類縁疾患に伴う関節炎 (Behcet病など)		骨・関節疾患	朝倉書店	東京		印刷中
鈴木登	全身性エリテマトーデス 病因		インフォームドコンセントのための図説シリーズ 膠原病	医薬ジャーナル社	東京		印刷中

## 2) 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kasiwakura J, Suzuki N, Takeno M, Itoh S, Oku T, Sakane T, Nakajin S, Toyosima S	Evidence of autophosphorylation in Txk:Y91 is autophosphorylation site.	Biol Pharm Bull	25 (6)	718-721	2002
Takeba Y, Nagafuchi H, Takeno M, Kasiwakura J, Suzuki N	Txk, a member of non-receptor tyrosine kinase of Tec family, acts as a Th1 cell specific transcription factor and regulates IFN- $\gamma$ gene	J Immunol	168	2365-2370	2002
Mihara S, Suzuki N, Takeba Y, Soejima K, Yamamoto Y	Combination of molecular mimicry and aberrant auto antigen expression is important for development of anti-Fas ligand auto antibodies in patients with SLE	Clin Exp Immunol	129	359-369	2002
Nagafuchi H, Takeno M, Takeba Y, Miyagi T, Chiba S, Sakane T, Suzuki N	Aberrant expression of Fas ligand on anti-DNA autoantibody secreting B lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus; "immune privilege" like state of the auto reactive B cells	Clin Exp Rheumatol	20	625-631	2002
Wakisaka S, Mihara S, Takeba Y, Takeno M, Yamamoto S, and Suzuki N	Aberrant fas ligand expression on lymphocytes in patients with Behcet's disease.	Int Arch Allergy Immunol	129 (2)	79-84	2002
Miyagi T, Takeno M, Nagafuchi H, Takahashi M, and Suzuki N	Fli1 positive cells derived from mouse embryonic stem (ES) cells reconstitutes hematopoiesis in vivo in SCID mice.	Exp Hematol	30 (12)	1444-1453	2002
Nagafuchi H, Shimoyama Y, Kashiwakura J, Takeno M, Sakane T, and Suzuki N	Preferential expression of B7.2 (CD86), but not B7.1 (CD80), on B cells induced by CD40/CD40L interaction is essential for the anti-DNA autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus	Clin Exp Rheumatol	21	71-77	2003
Suzuki N, Takeno M, Inaba, G	Bilateral subdural effusion in a patient with neuro-Behcet's disease.	Ann Rheum Dis			in press
Chiba S, Iwasaki Y, Sekino H, Suzuki N	Motoneuron enriched neural cells derived from mouse ES cells reconstitute neural network to improve motor function of hemiplegic mice, a model of cerebral vascular diseases.	Cell Transplant			in press
鈴木登、山本仁、小坂橋靖	孤発性と考えられる進行性化骨性筋炎の一例。	炎症・再生	22 (6)	555-559	2002
宮城司、千葉俊明、鈴木登	再生医学	聖マリアンナ医科大学雑誌	30	121-129	2002
千葉俊明、関野宏明、鈴木登	レチノ酸を用いたマウス胚性幹細胞における神経上皮型幹細胞への分化誘導	炎症・再生	22 (6)	543-549	2002
鈴木登	リンパ球芽球化試験	検査値異常から読む病態と診断計画 臨床医	28巻増刊号	1169-1171	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
武半優子, 岳野光洋, 柏倉淳一, 鈴木登	ヒトTh1細胞特異的Tec familyチロシンリン酸化酵素、Txkの機能解析と各種自己免疫疾患における発現	炎症・再生	22(5)	475-479	2002
千葉俊明, 鈴木登	脳梗塞慢性期における移植治療	救急医学	26(9)	1094-1098	2002
本間龍介, 鈴木登	再生医療	Health Science	19(1)	78-79	2002
Ouchida R, Kusuhara M, Shimizu N, Hisada T, Makino Y, Morimoto C, Handa H, Ohsuzu F, Tanaka H.	Suppression of NF-kappaB-dependent gene expression by a hexamethylene bisacetamide-inducible protein HEXIM1 in human vascular smooth muscle cells.	Genes Cells	8	95-107	2003
Aytac U, Sato K, Yamochi T, Yamochi T, Ohnuma K, Mills GB, Morimoto C, Dang NH.	Effect of CD26/dipeptidyl peptidase IV on Jurkat sensitivity to G(2)/M arrest induced by topoisomerase II inhibitors	Br J Cancer	88	455-62	2003
Watanabe S, Murakami T, Nakamura T, Morimoto C, Arai K.	Human GM-CSF induces HIV-1 LTR by multiple signalling pathways	Biochimie.	84	633-42	2003
Ohnuma K, Ishii T, Iwata S, Hosono O, Kawasaki H, Uchiyama M, Tanaka H, Yamochi T, Dang NH, Morimoto C.	G1/S cell cycle arrest provoked in human T cells by antibody to CD26	Immunology.	107	325-33	2002
Dang NH, Morimoto C	CD26: an expanding role in immune regulation and cancer	Histol Histopathol.	17	1213-26	2002
Hase H, Kanno Y, Kojima H, Morimoto C, Okumura K, Kobata T.	CD27 and CD40 inhibit p53-independent mitochondrial pathways in apoptosis of B cells induced by B cell receptor ligation	J Biol Chem	277	46950-8	2002
Kobayashi H, Hosono S, Mimori T, Kawasaki H, Dang NH, Tanaka H, Morimoto C	Reduction of serum soluble CD26/DPPIV enzyme activity and its correlation with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus	J.Rheumatol	29	1858-66	2002
Ikushima H, Munakata Y, Iwata S, Ohnuma K, Kobayashi S, Dang NH, Morimoto C	Soluble CD26/DPPIV enhances transendothelial migration via its interaction with mannose 6-phosphate/insulin like growth factor II receptor.	Cell. Immunol.	215	106-110	2002
Iwata S, Kobayashi H, Nishijima R, Sasaki T, Souta A, Nori M, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Morimoto C.	Distinctive signaling pathways through CD82 and bintegrins in human T cells.	Eur. J. Immunol	32	1328-37	2002
Sato K, Kawasaki H, Morimoto C, Yamashima N, Matsuyama T.	An abortive ligand-induced activation of CCR1-mediated downstream signaling event and a deficiency of CCR5 expression are associated with the hyporesponsiveness of human naive CD4(+) T cells to CCL3 and CCL5	J Immunol.	15	6263-72	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Ouchida R, Kusuhara M, Shimizu N, Hisada T, Makino Y, Morimoto C, Handa H, Ohsuzu F, <u>Tanaka H.</u>	Suppression of NF-kappaB-dependent gene expression by a hexamethylene bisacetamide-inducible protein HEXIM1 in human vascular smooth muscle cells.	Genes Cells	8	95-107	2003
Ohnuma K, Ishii T, Iwata S, Hosono O, Kawasaki H, Uchiyama M, <u>Tanaka H.</u> Yamochi T, Dang NH, Morimoto C.	G1/S cell cycle arrest provoked in human T cells by antibody to CD26	Immunology.	107	325-33	2002
Kobayashi H, Hosono S, Mimori T, Kawasaki H, Dang NH, <u>Tanaka H.</u> Morimoto C	Reduction of serum soluble CD26/DPPIV enzyme activity and its correlation with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus	J.Rheumatol	29	1858-66	2002
Iwata S, Kobayashi H, Nishijima R, Sasaki T, Souta A, Nori M, Hosono O, Kawasaki H, <u>Tanaka H.</u> Morimoto C.	Distinctive signaling pathways through CD82 and bintegrins in human T cells.	Eur. J. Immunol	32	1328-37	2002
Hisakawa N, <u>Tanaka H.</u> Hosono O, Nishijima R, Ohashi ., Saito S, Nishiya K, Hashimoto K, Morimoto C	Aberrant Responsiveness to RANTES in Synovial Fluid T cells from Patients with Rheumatoid Arthritis.	J. Rheumatol	29	1124-34	2002
Yoshikawa N, Makino Y, Okamoto K, Morimoto C, Makino I, <u>Tanaka H.</u>	Distinct Interaction of Cortivazol with the Ligand Binding Domain Confers Glucocorticoid Receptor Specificity. CORTIVAZOL IS A SPECIFIC LIGAND FOR THE GLUCOCORTICOID RECEPTOR.	J Biol Chem.	277	5529-40	2002
Nakamura T, Ouchida R, Kodama T, Kawashima T, Makino Y, Yoshikawa N, Watanabe S, Morimoto C, Kitamura T, <u>Tanaka H.</u>	Cytokine Receptor Common beta Subunit-mediated STAT5 Activation Confers NF-kappa B Activation in Murine proB Cell Line Ba/F3 Cells.	J Biol Chem	277	6254-65	2002



#### IV. 平成 14 年度 班 員 名 簿

平成 14 年度 長寿科学総合研究事業

研究分野	骨関節		
研究課題名	関節疾患の原因の解明及び発症の予防・治療方法		
課題番号	H12-長寿-031		
区分	氏名	所属	職名
主任研究者	鈴木 登	聖マリアンナ医科大学・免疫学・ 病害動物学	教授
分担研究者	森本 幾夫	東京大学医科学研究所・先端医療 研究センター・免疫病態分野	教授
分担研究者	田中 廣壽	東京大学医科学研究所・先端医療 研究センター・免疫病態分野	助教授