

20020808

厚生労働科学研究研究費補助金  
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

免疫難病のシグナル異常と  
病態解明・治療応用に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

平成15年 3月

主任研究者 田中 良哉

## 目 次

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告	5
免疫難病のシグナル異常と病態解明・治療応用に関する研究	7
田中 良哉 (産業医科大学 医学部 第一内科学講座)	
III. 分担研究報告	17
1. 細胞活性化シグナルにおけるlipid raft・スフィンゴ脂質の機能解析に関する研究	19
梅原 久範 (京都大学大学院医学研究科 臨床生体統御医学講座 臨床免疫学)	
2. 免疫シグナル異常におけるエピジェネティック遺伝子の解明に関する研究	22
小池 竜司 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生態応答調節学)	
3. 全身性エリトマテードス(SLE)抹消血リンパ球におけるシグナル伝達異常-CD154	25
発現異常への関与について	
小林 茂人 (順天堂大学 医学部 膠原病内科)	
4. 免疫抑制性シグナル異常と経口免疫寛容の誘導に関する研究	29
駒形 嘉紀 (東京大学 医学部 アレルギーリウマチ内科)	
5. 膠原病における免疫寛容シグナル異常に関する研究	32
坂口 志文 (京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野)	
6. 膠原病に於けるIFNなどのサイトカインシグナル異常の解明とその制御に関する研究	35
高柳 広 (東京大学大学院医学系研究科 免疫学講座)	
7. 自己免疫疾患患者に認められるT細胞レセプターシグナル伝達異常の分子機構に	38
関する研究	
竹内 勤 (埼玉医科大学総合医療センター 第2内科)	
8. 自己免疫疾患におけるヒトIL-1遺伝子活性化の制御に関する研究	41
塚田 順一 (産業医科大学 医学部 第一内科学講座)	
9. IL-6シグナル阻害による免疫難病の治療法の開発に関する研究	44
西本 憲弘 (大阪大学健康体育部 健康医学第1部門)	
10. 新しい抑制性シグナリングシステムCD47/SHPS-1系の自己免疫疾患における	50
機能解析に関する研究	
野島 美久 (群馬大学 医学部 第3内科)	
11. 免疫賦活化シグナルを伝達するT細胞共刺激分子ICOS/GL50シグナル系の機能異常と	53
自己免疫制御に関する研究	
針谷 正祥 (東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)	
12. 免疫難病における癌関連遺伝子産物の動態・機能解析に関する研究	56
南 康博 (神戸大学大学院医学系研究科 ゲノム科学講座)	
13. SLEリンパ球における免疫シグナル異常と病態への関連性に関する研究	58
田中 良哉 (産業医科大学 医学部 第一内科学講座)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	61
V. 研究成果の刊行物・別刷	75

## 〔I〕 構成員名簿



厚生労働省免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業構成員名簿

(免疫難病のシグナル異常と病態解明・治療応用に関する研究)

区分	氏名	所 属	職 名
主任研究者	田中 良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座	教授
分担研究者	梅原 久範	京都大学大学院医学研究科臨床生体統御医学講座臨床免疫学	助教授
	小池 竜司	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体応答調節学	助手
	小林 茂人	順天堂大学医学部膠原病内科	講師
	駒形 嘉紀	東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科	助手
	坂口 志文	京都大学再生医科学研究所・生体機能調節学分野	教授
	高柳 広	東京大学大学院医学系研究科免疫学講座	助手
	竹内 勤	埼玉医科大学総合医療センター第2内科	教授
	塚田 順一	産業医科大学医学部第一内科学講座	助教授
	西本 憲弘	大阪大学健康体育部健康医学第1部門	助教授
	野島 美久	群馬大学医学部第3内科	教授
	針谷 正祥	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	講師
	南 康博	神戸大学大学院医学系研究科ゲノム科学講座	教授



## 〔Ⅱ〕 総括研究報告





厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）  
総括研究報告書

免疫難病のシグナル異常と病態解明・治療応用に関する研究  
(H14-免疫-016)

主任研究者 田中 良哉 産業医科大学 医学部 第一内科学講座 教授

分担研究者

梅原久範 京都大学大学院医学研究科臨床生体統御医学講座臨床免疫学助教授  
小池竜司 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体応答調節学助手  
小林茂人 順天堂大学医学部膠原病内科講師  
駒形嘉紀 東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科助手  
坂口志文 京都大学再生医科学研究所・生体機能調節学分野教授  
高柳 広 東京大学大学院医学系研究科免疫学講座助手  
竹内 勤 埼玉医科大学総合医療センター第2内科教授  
塚田順一 産業医科大学医学部第一内科学講座助教授  
西本憲弘 大阪大学健康体育部健康医学第1部門助教授  
野島美久 群馬大学医学部第3内科教授  
針谷正祥 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター講師  
南 康博 神戸大学大学院医学系研究科ゲノム科学講座教授

研究要旨 SLE をはじめとする膠原病は、多臓器病変を特徴とする全身性自己免疫疾患である。病因・病態形成に関与する賦活化・抑制性免疫シグナルの分子・遺伝子レベルでの特定、並びに、制御・修復すべき標的の解明は治療に多大な進歩を齎すはずである。斯様な背景を踏まえ、膠原病の病因や病態形成に本質的に関与する免疫シグナルの異常な賦活化、及び、免疫抑制性シグナルの機能異常を究明し、以下の結果を得た。SLE に於ける免疫活性化シグナルの異常賦活化は、共刺激分子 CD40L や ICOS の過剰発現により齎され、mRNA 安定化や遺伝子メチル化がその背景に関与した。斯様なリンパ球活性化シグナルを齎す遺伝子は、癌遺伝子産物 Wip1、炎症性核内因子 C/EBP  $\beta$  や PU.1 により転写調節された。一方、免疫抑制性シグナルに関与する TCR $\zeta$  鎖の発現低下、CD47/SHPS-1 刺激経路の遮断、TGF- $\beta$  シグナルの遮断は、SLE などの自己免疫疾患を齎す事が、患者、及び、モデル動物で示された。また、斯様な免疫抑制性シグナルは、TCR 近位のシグナル伝達分子の一塩基突然変異や IRF-2 遺伝子欠損で齎される事が示された。以上より、活性化シグナル過剰と抑制性シグナル低下が SLE の発症を齎す事が解明された。さらに、SOCS-1 等の細胞内シグナルネガティブフィードバック因子の遺伝子導入による治療応用の可能性が期待された。

## A. 研究目的

免疫難病である膠原病は多臓器病変を特徴とする全身性自己免疫疾患である。多くは、特定疾患治療研究医療費支給対象疾患であり、代表的膠原病である全身性エリテマトーデスSLEだけでも5万人余の上記医療費受給者数を数え、他の膠原病でも同様に患者総数と医療費支給額は増大の一途を辿る。膠原病は、多臓器病変が若年者に好発する為、医療費負担増大のみならず、労働能力損失にも繋がる。しかし、免疫難病の治療は、ステロイド薬中心の副作用の多い非特異的免疫療法に終止し、長期予後やQOLの向上に繋がる治療法の開発は途上であり、病態解明と疾患特異的な新規治療開発は社会的にも急務である。

長年の厚生科学研究事業は、臨床研究では診断基準の作成等による診断技術の向上を齎した。膠原病の病態形成に於ける免疫シグナル異常の重要性が認識されるが、斯様な観点からの組織的研究は国内外共既存がない。膠原病の病因に本質的に関与する賦活化・抑制性免疫シグナルが分子や遺伝子レベルで特定されれば、それを指標とした発症前診断、原因療法の開発を可能とし、また、正と負のシグナル伝達を規定する分子・遺伝子の解明は、制御・修復すべき標的を明らかにし、予防、治療に多大な進歩を齎すものである。これらの背景を踏まえ本研究に於いては、①膠原病病態を齎す免疫シグナル異常に関する系統的、組織的研究の実践、②基礎研究の臨床開発への応用研究に主眼を置く。主目的は、膠原病の病因や病態形成に本質的に関与する免疫シグナルの異常な賦活化、及び、免疫抑制性シグナルの機能異常を究明し、免疫シグナル異常の是正という視点から疾患制御を追求する事である。

本研究組織の特色として、第一に、細胞・動物モデルでの基礎的エビデンスの確立と新規治療を目標としたトランスレーショナルリサーチの実践の両立にある。第二に、本組織は、先駆的臨床研究者を中心に構成され、disease-orientedな研究が、豊富な症例と同一施設内での臨床と基礎研究の施行を背景に組織的に実践される。第三に、本組織を構成する免疫

シグナル分野の第一線の研究者が既に確立した抗体、融合蛋白質、遺伝子、動物モデル、膠原病患者末梢血やゲノムDNAなどのマテリアルやコンセプトを班員相互間で共有し、組織的かつ効率的な連携研究が成される。

## B. 研究方法

膠原病の病因や病態形成に直接関与する、自己免疫系シグナルの過剰賦活化、免疫抑制性シグナルの機能異常を同定する。その際、①リンパ球の細胞間相互作用を担う細胞間シグナル伝達分子の質的、量的異常、②リンパ球の活性化、細胞死、サイトカイン産生などを担う細胞内シグナル伝達分子の質的、量的異常、③これらの異常に関与する細胞内外のシグナル伝達分子の蛋白質レベル、或は遺伝子レベルでの特定を行う。膠原病患者検体のみならず、基礎的エビデンスを確立するために、正常リンパ球、リンパ系細胞株、動物モデルを用いた研究を駆使する。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、研究分担者の所属機関の倫理委員会で承認を得た研究に限定し、患者及び家族からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入所機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益も被らない事を明確にする。また、動物実験は、各動物実験施設指針等に則り、材料、モデルともに、動物愛護上の十分な配慮をもって行う。

## C. 研究結果

### 1. 免疫活性化シグナルの異常賦活化分子の検討

自己免疫疾患の発症には、免疫担当細胞のシグナル伝達異常による免疫自己寛容の破綻が関与する。SLEに於ける免疫活性化シグナルの異常賦活化の機序を、T細胞の抗原刺激による活性化に於いて中心的役割を担うcostimulation(共刺激)分子を中心に検討した。SLE患者B細胞、特にIL-4産生性

B<sub>RO2</sub> 細胞は、Th2 サイトカインと代表的共刺激分子 CD40-CD40L を介するシグナル経路を介して活性化され、細胞死から免れて残存した。この CD40L の発現過剰は、p38MAPK による mRNA の安定化に起因していた。また、SLE 患者単核球由来ゲノム DNA を用いてエピジェネティック機序を解析し、CD40L 遺伝子上流域 8 ケ所の CpG 配列が全て非メチル化 CpG であるクローンが SLE 患者において少ない傾向が見られ、発現過剰シグナルとの関連性が示唆された。同様に重要な共刺激シグナル伝達経路として CD28-CD80/CD86 が存在するが、SLE では CD28 の関与は軽度で、同様に CD28 ファミリーに属する分子 inducible costimulator (ICOS) が T 細胞で高発現し、ICOS を介するシグナルは IFN- $\gamma$  と dsDNA 抗体の産生を誘導した。さらに、T 細胞のシグナル分子である CD2 の架橋形成刺激により、細胞内シグナル物質が集積する raft の局在蛋白質 LAT のチロシンリン酸化により PI-3 キナーゼと PLC  $\gamma$  の活性化を齎した。(田中、小林、小池、針谷、梅原)

## 2. 免疫活性化シグナルの賦活化転写調節に関する検討

自己免疫発症の鍵を握ると考えられる免疫担当細胞の活性化は、核内転写調節レベルで賦活化され、或は、制御される。リンパ球の細胞外ストレス(DNA 損傷ストレス)に対するシグナル伝達においては、癌遺伝子産物である Wip1 ホスファターゼ及び癌抑制遺伝子産物である Chk2 キナーゼ及び PML が重要な役割を担い、また、両分子が核内において拮抗的シグナルを伝達し、アポトーシスと細胞増殖を制御した。また、Chk2、Wip1、PML は核内 PML ボディーに局在し、自己免疫疾患で見出される抗核抗体の標的である可能性を示唆した。また、免疫担当細胞に於ける転写調節機構の一例として IL-1 転写を検討し、ヒト IL-1  $\beta$  遺伝子転写には炎症性核内転写因子である NF-IL6 (C/EBP  $\beta$ ) および単球特異的核内転写因子 Spi-1 (PU.1) が必須であり、Spi-1 と転写基本因子 TBP との蛋白質間結合、細胞内キナーゼなどによる NF-IL6 および Spi-1 蛋白質リン酸化が IL-1 遺伝

子誘導に必要なシグナルである事を示した。(南、塚田)

## 3. 免疫抑制性シグナルの機能異常分子の検討

自己免疫疾患の発症には細胞活性化過程の障害に加え、活性化細胞の制御・抑制、或は、除去過程の障害も重要な役割を果たす事が注目される。レセプターリガンド関係を形成しながら免疫系においても抑制性のシグナル伝達分子として機能する CD47 と SHPS-1 を検討し、マウスの脾臓内において CD47 分子は赤脾髄、白脾髄を含め広範囲に、SHPS-1 分子は2次濾胞内と濾胞周辺に存在し、T、B 細胞の活性化制御シグナルを伝達する可能性を示し、SHPS-1 分子の細胞内シグナルを遮断したマウスでは、脾臓の細胞密度が増加し、自己免疫疾患のモデルマウスに類似する所見を呈した。一方、TCR 構成分子の中で TCR  $\zeta$  鎖は、T 細胞活性化に伴う負のシグナル制御や、収束シグナルに関与するが、SLE 患者の約 60%において、TCR  $\zeta$  鎖の蛋白質発現が著明に低下し、TCR  $\zeta$  鎖の short 3'-UTR 変異が TCR  $\zeta$  鎖蛋白質、さらには CD3  $\epsilon$  鎖の発現低下の要因である事を解明した。また、T 細胞において TGF- $\beta$  を介するシグナルを阻害すると TCR の負のシグナル制御を齎し、各種の自己免疫疾患類似の病態を示す事をから、T 細胞特異的な TGF- $\beta$  ノックアウトマウスを作成し、免疫抑制や免疫寛容の維持に於ける T 細胞産生 TGF- $\beta$  の役割を検討している。(野島、竹内、駒形)

## 4. 免疫抑制性シグナルの転写調節に関する検討

免疫細胞の抑制性シグナル伝達の遺伝的異常の結果、免疫自己寛容が破綻し、ヒトの膠原病と酷似した病変を自然発症する動物モデル SKG マウスに於いて、疾患原因遺伝子は TCR 近位のシグナル伝達分子の一塩基突然変異であった。トランスジェニックマウスを作製し、SKG マウスに正常遺伝子を発現させた結果、関節炎の発症は阻止された。また、当該遺伝子の他の部位における変異によっても同様のシグナル異常、ひいては関節炎を惹起できる可能性を

得た。一方、IFN 系は、自然免疫系および獲得免疫系の双方に於いて、重要な免疫調節作用を発揮するが、IFN の細胞内シグナル伝達に關与する IRF ファミリー転写因子の遺伝子欠損マウスを用いて、免疫系の機能における意義を解析した。IRF-2 遺伝子欠損マウスでは、膠原病様の症状を発症し、特に CD8<sup>+</sup>T 細胞の CXCR3 の過剰発現と活性化による自己免疫性皮膚炎の発症を呈した。さらに、CD25 陽性制御性 T 細胞が抑制され、IRF-2 が免疫抑制性シグナルの転写と自己免疫の発症に於いて、重要な役割を担う事が示唆された。(坂口、高柳)

## 5. 免疫シグナル異常の是正

炎症性サイトカインである IL-6 のトランスジェニックマウスでは、血管周囲に炎症性細胞浸潤を生じることから、血管炎の発症に IL-6 の関与が示唆される。IL-6 の細胞内シグナルのネガティブフィードバック因子である SSI-1/SOCS-1 分子の発現により、IL-6 依存性細胞株 S6B45、KPM2 ヒトミエローマ細胞、KT-3 ヒト T リンパ腫、MH60 ならびに B9 マウスハイブリドーマプラズマサイトーマの *in vitro* での増殖は阻害されたが、IL-6 非依存性細胞ではその増殖を全く抑制しなかった。また、ウェスタンブロット法による解析において、IL-6 刺激による STAT1 と STAT3 リン酸化は SSI-1/SOCS-1 の発現により抑制された。以上より、SOCS-1 の遺伝子導入による IL-6 シグナル阻害の可能性が示唆された。(西本)

## D. 考察

SLE をはじめとする膠原病の病態形成に於ける免疫シグナル異常の重要性が認識されるが、病因や病態形成に本質的に關与する免疫シグナルの異常な賦活化、及び、免疫抑制性シグナルの機能異常に關与する分子、並びに、遺伝子を究明し、それらの異常を是正する事を目的として研究を行ってきた。まず、自己免疫疾患の発症には、免疫担当細胞のシグナル伝達異常による免疫自己寛容の破綻が關与するが、SLE に於ける免疫活性化シグナルの異常賦活化は、共刺激分子 CD40L や ICOS の過剰発現に

より齎され、mRNA 安定化や遺伝子メチル化がその背景に關与した。斯様なリンパ球活性化シグナルを齎す遺伝子は、癌遺伝子産物 Wip1、炎症性核内因子 C/EBP $\beta$  や PU.1 により転写調節された。以上の結果より、T 細胞などのリンパ球活性化には、特定の転写因子や共刺激分子の発現シグナルの賦活化が關与する事が示唆された。

一方、TCR $\zeta$  鎖のスプライスアウトによる発現低下、CD47/SHPS-1 刺激経路の遮断、TGF- $\beta$  シグナルの遮断は、SLE などの自己免疫疾患を齎す事が、患者、及び、モデル動物で示された。これらの分子は、細胞活性化過程の障害に加え、活性化細胞の制御・抑制、或は、除去過程の障害に重要な役割を果たす事が示唆された。また、斯様な免疫抑制性シグナルは、TCR 近位のシグナル伝達分子の一塩基突然変異や IRF-2 遺伝子欠損で齎される事が示され、免疫細胞の抑制性シグナル伝達の遺伝的異常の結果、免疫自己寛容が破綻し、ヒトの膠原病と酷似した病変を自然発症する事が動物モデルで示唆された。さらに、膠原病の病態に關与する IL-6 の細胞内シグナルのネガティブフィードバック因子 SOCS-1 の遺伝子導入により IL-6 シグナルが阻害され、治療応用の可能性が期待された。

今後は、斯様な結果やコンセプトに基づく免疫シグナル異常の中から、病因や病態形成に特異的かつ中心的に關与する特定の分子群や具体的な遺伝子群の同定を進める。さらには、シグナル分子の欠損細胞やモデル動物、同分子のトランスジェニックモデル、SLE などの膠原病患者検体などを用いた検討により、免疫難病の免疫シグナル異常の是正を目的とした標的的絞込みを進め、最終的には、免疫シグナル異常の是正による新規治療軸の確立を目指している。

## E. 結論

SLE の病因・病態形成過程に於いて、免疫活性化シグナル伝達には CD40L や ICOS 等の特定の共刺激分子の転写誘導と異常賦活化が關与し、逆に、免疫制御性シグナルは TCR $\zeta$  鎖や SHPS-1 等の低下

により抑制され、これらの異常は TCR 突然変異や IRF-2 遺伝子欠損によって齎される事が示された。即ち、活性化シグナル過剰と制御性シグナル低下が SLE の発症に関与する事が示唆された。さらに、SOCS-1 等のネガティブフィードバック因子の遺伝子導入による治療応用の可能性が期待された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

(主任研究者)

田中良哉

- Nakayamada S, Fujimoto H, Okada Y, Umehara H, Kataoka T, Minami Y: Nakayamada S, Saito K, Fujii K, Yasuda M, Tamura M, Tanaka Y:  $\beta$  1 integrin-mediated signaling induces ICAM-1 and Fas and Fas-mediated apoptosis of rheumatoid synovial cells. *Arthritis Rheum* (in press)
- Tamura M, Osajima A, Nakayamada S, Anai H, Kabashima N, Kanegai K, Ota T, Tanaka Y, Nakashima Y. High glucose levels inhibit focal adhesion kinase-mediated wound healing of rat peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* (in press)
- Tanaka Y, Nakayamada S, Fujimoto H, Okada Y, Umehara H, Kataoka T, Minami Y: H-Ras/mitogen-activated protein kinase pathway inhibits integrin-mediated adhesion and induces apoptosis in osteoblasts. *J Biochem Chem* (2002) 277, 21446-21452.
- Toda Y, Tsukada J, Misago M, Kominato Y, Auron PE, Tanaka Y: Autocrine induction of the human prointerleukin 1  $\beta$  gene promoter by interleukin 1  $\beta$  in monocytes. *J Immunol* (2002) 168, 1984-1991
- Iida T, Mine S, Fujimoto H, Suzuki K, Minami Y, Tanaka Y: Hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$  induces cell cycle arrest of endothelial cells.

*Genes Cells* (2002) 7, 143-149.

- Fujii K, Fujii Y, Hubscher S, Tanaka Y: CD44 is the physiological trigger of Fas up-regulation on rheumatoid synovial cells. *J Immunol* 2001 167: 1198-1203
- Yasuda M, Tanaka Y, Tamura M, Fujii K, Sugaya M, So T, Takenoyama M, Yasumoto K: 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* 2001 61: 2022-2030
- Tanaka Y, Nomi M, Fujii K, Hubscher S, Maruo A, Matsumoto S, Awazu Y, Saito K, Eto S, Minami Y: ICAM-1 distinguishes functional heterogeneity of synovial cells in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000 43: 2513-2522

(分担研究者)

梅原久範

- Inoue H, O Yoneda, Y Minami, Y Tanaka, T Okazaki, H Imai, E Bloom, N Domae, and H Umehara. 2002. Lipid rafts as the signaling scaffold for NK cell activation: Tyrosine phosphorylation and association of LAT with PI 3-kinase and PLC-g following CD2 stimulation. *Eur. J. Immunol.* (2002) 32, 2188-2196.
- Umehara H, Bloom ET, Okazaki T, Domae, N., and Imai, T. Fractalkine and vascular injury. *Trends Immunol*, 2001 22: 602-607,
- Yoneda, O., Imai, T., Gouda, S., Inoue, H., Yamauchi, A., Okazaki, T., Yoshie, O., Domae, N., and Umehara, H. NK cell-mediated vascular injury. *J. Immunol.* 2000 164: 4055-4062,
- Goda, S., Imai, T., Yoshie, O., Yoneda, O., Inoue, H., Nagano, Y., Okazaki, T., Imai, H., Bloom, E.T., Domae, N. and Umehara, H.

CX3C-chemokine, fractalkine enhanced adhesion of THP cells to endothelial cells through integrin-dependent and independent mechanisms. *J. Immunol.* 2000 **164**: 4313-4320,

#### 駒形嘉紀

- Maron R, Slavin AJ, Hoffmann E, Komagata Y, Weiner HL. Oral tolerance to copolymer 1 in myelin basic protein (MBP) TCR transgenic mice: cross-reactivity with MBP-specific TCR and differential induction of anti-inflammatory cytokines. *Int Immunol.* (2002) **14**:131-138.

#### 坂口志文

- Hori S, Nomura T, and Sakaguchi S: Control of regulatory T cell development by the transcription factor FOXP3. *Science.* (in press, online Jan 9, 2003).
- Wood, K. and Sakaguchi, S. Regulatory T cells in transplantation. *Nature Rev. Immunol.* (in press).
- Shimizu J, Yamazaki S, Takahashi T, Ishida Y, Sakaguchi S: Stimulation of CD25+ CD4+ regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance. *Nature Immunol.* **3**: 135-142, 2002.
- Sakaguchi, S: Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell.* **101**: 455-458, 2000.
- Takahashi, T., Tagami, T., Yamazaki, S., Uede, T., Shimizu, J., Sakaguchi, N., Mak, T. W., and Sakaguchi, S: Dominant immunologic self-tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells constitutively expressing CTLA-4. *J. Exp. Med.* **192**: 303-309, 2000.

#### 高柳広

- Takayanagi, H., Kim, S., Matsuo, K., Suzuki, H., Suzuki, T., Sato, K., Yokochi, T., Oda, H.,

Nakamura, K., Ida, N., Wagner, E. F. & Taniguchi, T. RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of IFN- $\beta$ . *Nature* (2002) **416**, 744-749

- Takayanagi, H., Kim, S., Koga T., Nishina H., Isshiki, M., Yoshida, H., Saiura, A., Isobe, M., Yokochi, T., Inoue, J-I, Wagner, E. F., Mak T. W., Kodama, T., and Taniguchi, T. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling for terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell* (2002) **3**, 889-901
- Ogasawara, K., Hida, S., Weng, Y., Saiura, A., Sato, K., Takayanagi, H., Sakaguchi, S., Yokochi, T., Kodama, T., Naitoh, M., De Martino, J. A. & Taniguchi, T. Requirement of the IFN- $\alpha / \beta$ -induced CXCR3 chemokine signalling for CD8+ T cell activation. *Genes Cells* (2002) **7**, 309-320
- Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, Chiba T, Murata S, Sato K, Takaoka A, Yokochi T, Oda H, Tanaka K, Nakamura K, Taniguchi T. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN- $\gamma$ . *Nature* (2000) **408**, 600-6005
- Takayanagi, H., Iizuka, H., Juji, T., Nakagawa, T., Yamamoto, A., Miyazaki, T., Koshihara, Y., Oda, H., Nakamura, K. & Tanaka, S. Involvement of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* (2000) **43**, 259-269
- Hida, S., Ogasawara, K., Sato, K., Abe, M., Takayanagi, H., Yokochi, T., Sato, T., Hirose, S., Shirai, T., Taki, S. & Taniguchi, T. CD8+ T cell-mediated skin disease in mice lacking IRF-2, the transcriptional attenuator of interferon- $\alpha / \beta$  signaling. *Immunity* (2000) **13**, 643-655

竹内勤

- Pang M, Setoyama Y, Tsuzaka K, Yoshimoto K, Amano K, Abe T, and Takeuchi T. Defective expression and tyrosine phosphorylation of the T cell receptor  $\zeta$  chain in peripheral blood T cells from systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Immunol* (2002) **129**: 160-169.
- Tsuzaka T, Onoda N, Yoshimoto K, Zhang L, Pang M, Abe T, and Takeuchi T. Alternatively spliced 3' untranslated region of TCR  $\zeta$  mRNA in the peripheral blood T cells of systemic lupus erythematosus patients. *Modern Rheum* (2002) **12**: 167-173
- Kameda H, Rinsinger JI, Han B-B, Baek SJ, Barrett JC, Abe T, Takeuchi T, Glasgow WC, and Elling TE. Expression of Gab1 lacking the Pleckstrin Homology domain is associated with neoplastic progression. *Mol Cell Biol* (2001) **21**: 6895-6905

田村直人

- Bando H, Tamura N, Kobayashi S, Ohyanagi Hara M, Ichimura Y, Tajima M, Haruta K, Hashimoto H: Endothelial cell-binding antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* (in press)
- Takaya M, Tamura N, Kato K, Kobayashi S, Haruta K, Tajima M, Hara M, Yang K, Tsuda H, Hashimoto H: CD154 expression and mRNA stability of activated CD4 positive T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* (in press)
- Haruta K, Kobayashi S, Tajima M, Tamura N, Ebizuka T, Fujii T, Nagaoka I, Hashimoto H: Lysenin, a sphingomyelin-binding protein, activates the platelets. *Biomedical Res* (2002) **23**: 153-159.

西本憲弘

- Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda, K, Kuritani T, Deguchi H, Sato B, Imai N, Kakehi T, Takagi N, Suemura M, Kishimoto T. Toxicity, pharmacokinetics, and dose finding study of repetitive treatment with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody, MRA, in rheumatoid arthritis -a phase I/II clinical study of MRA for rheumatoid arthritis in Japan-. *J. Rheum.* (in press).
- Song J, Ohkura T, Sugimoto M, Mori Y, Inagi R, Yamanishi K, Yoshizaki K, Nishimoto N. Human interleukin-6 induces human herpesvirus-8 replication in a body-cavity-based lymphoma cell line. *J. Med. Virol.* (2002) **68**: 404-411.
- Choy EH, Isenberg DA, Garrod T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, Cheung N, Williams B, Price R, Yoshizaki K, Nishimoto N, Kishimoto T, Panay GS. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum* (2002) **46**: 3143-3150.
- Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, Nakagawa M, Matsumoto T, Shirai T, Kishimoto T, Yoshizaki K. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-Interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* (2000) **95**: 56-61.
- Atreya R, Mudter J, Finotto S, Mühlberg J, Jostock T, Wirtz S, Schütz M, Holtmann M, Schlaak JF, Lehr HA, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T, Galle PR, Rose-John S, Neurath MF. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nature Med* (2000) **6**: 583-588.
- Nishimoto N, Ito A, Ono M, Tagoh H,

Matsumoto T, Tomita T, Ochi T, Yoshizaki K. IL-6 inhibits the proliferation of fibroblastic synovial cells from rheumatoid arthritis patients in the presence of soluble IL-6 receptor. *Int. Immunol.* (2000) 12: 187-193.

#### 野島美久

- Takagi C, Ueki K, Ikeuchi H, Kuroiwa T, Kaneko Y, Tsukada Y, Mawzawa A, Mitaka T, Sasaki T, Nojima Y: Increased expression of cell adhesion kinase  $\alpha$  in human and rat crescentic glomerulonephritis. *Am J Kid Dis*, 2002, 39:174-82
- Tanaka T, Kuroiwa T, Ikeuchi H, Ota F, Kaneko Y, Ueki K, Tsukada Y, McInnes IB, Boumpas DT, Nojima Y. Human platelets stimulate mesangial cells to produce monocyte chemoattractant protein-1 via the CD40/CD40 ligand pathway and may amplify glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13:2488-96
- Maeshima A, Maeshima K, Nojima Y, Kojima I: Involvement of Pax-2 in the action of activin A on tubular cell regeneration. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 2850-2859
- Maeshima A., Zhang Y., Nojima Y., Naruse T., and Kojima I. Involvement of the activin-follistatin system in renal regeneration: follistatin accelerates tubular regeneration after renal ischemia in rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001, 12:1685-95
- Takagi C, Ueki K, Ikeuchi H, Kuroiwa T, Kaneko Y, Tsukada Y, Mawzawa A, Mitaka T, Sasaki T, Nojima Y: Increased expression of cell adhesion kinase  $\beta$  in human and rat crescentic glomerulonephritis. *Am J Kid Dis*, 2001, 39:174-82

#### 針谷正祥

- Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y,

Hara M, Kamatani N. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol* (2002) 29: 282-7.

- Sugiura T, Harigai M, Kawaguchi Y, Takagi K, Fukasawa C, Ohsako-Higami S, Ohta S, Tanaka M, Hara M, Kamatani N. Increased IL-15 production of muscle cells in polymyositis and dermatomyositis. *Int Immunol* (2002) 14: 917-924.
- Sugiura T, Kawaguchi Y, Harigai M, Terajima-Ichida H, Kitamura Y, Furuya T, Ichikawa N, Kotake S, Tanaka M, Hara M, Kamatani N. Association between adult-onset Still's disease and interleukin-18 gene polymorphisms. *Genes Immunol* (2002) 3: 394-399
- Kawaguchi Y, Terajima H, Harigai M, Hara M, Kamatani N. Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2001 44: 1716-1717.
- Sugiura T, Kawaguchi Y, Harigai M, Takagi K, Ohta S, Fukasawa C, Hara M, Kamatani N. Increased CD40 expression on muscle cells of polymyositis and dermatomyositis: role of CD40-CD40 ligand interaction in IL-6, IL-8, IL-15, and monocyte chemoattractant protein-1 production. *J Immunol.* 2000 164: 6593-6600.

#### 南 康博

- Yoda, A., Oishi, I., and Minami, Y.: Expression and function of the Ror-family receptor tyrosine kinases during development: lessons from genetic analyses of the nematodes, mice, and human. *J. Receptor and Signal Transduction*, (in press).
- Yoneda, O., Imai, T., Nishimura, M., Miyaji, M.,



- Mimori, T., Okazaki, T., Domae, N., Fujimoto, H., Minami, Y., Kono, T., Bloom, E. T., and Umehara, H.: Membrane bound form of fractalkine induces IFN- $\gamma$  production by NK cells. *Eur. J. Immunol* (2003) 33, 53-58
- Tanaka, Y., Nakayamada, S., Fujimoto, H., Okada, Y., Umehara, H., Kataoka, T., and Minami, Y.: H-Ras/Mitogen-activated protein kinase pathway inhibits integrin-mediated adhesion and induces apoptosis in osteoblasts. *J. Biol. Chem.* (2002) 277: 21446-21452
- Oishi I, Iwai K, Kagohashi, Y., Fujimoto, H., Kariya, K., Kataoka, T., Sawa, H., Okano, H., Otani, H., Yamamura, H., and Minami, Y.: Critical role of a *C. elegans* homolog of Cds1/Chk2-related kinase, Ce-CDS-1, in meiotic recombination. *Mol. Cell. Biol.*, (2001) 21: 1329-1335
- Nomi, M., Oishi, I., Kani, S., Suzuki, H., Matsuda, T., Yoda, A., Kitamura, M., Itoh, K., Takeuchi, S., Takeda, K., Akira, S., Ikeya, M., Takada, S., and Minami, Y.: Loss of mRor1 enhances the heart and skeletal abnormalities in mRor2 deficient mice: redundant and pleiotropic functions of mRor1 and mRor2 receptor tyrosine kinases. *Mol. Cell. Biol.* (2001) 21: 8329-8335

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし



### 〔Ⅲ〕 分担研究報告

