

単核球を、採取後直ちに、或は、3日間無刺激下で培養し、CD45RA⁺細胞を除去後固定してサポニン処理し、各種抗体で細胞表面、および細胞内分子を(三重)染色し、フローサイトメーター及び、共焦点レーザー顕微鏡で解析した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、患者からインフォームドコンセントを得た上で、本学の倫理委員会規約を遵守し、学内の現有設備を用いて行った。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セキュリティシステムをもって厳重に管理した。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し、研究結果を患者に報告することを基本的義務とした。

C. 研究結果

SLE患者末梢血単核球を亜分画したところ、CD19⁺CD45RA⁺B細胞が健常人と比較して著増し、CD19⁺CD45RA⁺IL-2⁺細胞(B_{RO1}細胞)とCD19⁺CD45RA⁺IL-4⁺細胞(B_{RO2}細胞)の双方が増加する事を認めた。これらのサイトカイン産生性リンパ球サブセットにおける細胞表面及び細胞内抗原の発現に関しては、SLEでは、B_{RO2}細胞でCD40の発現増強とTh2及びTc2細胞におけるCD40Lの発現増強を認め、さらにB_{RO2}細胞におけるBcl-2の発現増強を認めた。

一方、健常人の末梢血CD4、CD8、CD19陽性リンパ球には、細胞膜上のP糖蛋白質の発現を認めないが、ステロイド薬に不応性を呈する活動期SLE患者リンパ球では、P糖蛋白質を高度に発現し、反応性患者リンパ球上に比し有意に高値を示した。また、正常リンパ球をIL-2やIL-4で刺激すると、MDR1特異的転写因子YB-1の核内移行とMDR-1転写が誘導され、細胞内ステロイド濃度は低下した。さらに、SLE患者リンパ球上のP糖蛋白質発現量は細胞内ステロイド濃度と逆相関を呈した。

D. 考察

SLE患者B細胞は無刺激下で過剰な免疫グロブリン

を産生するが、同時に、特にIL-4産生性B_{RO2}細胞では、Th2サイトカインとCD40-CD40Lを介する直接経路を介して活性化の誘導が観察され、細胞死から免れて残存する事が示唆された。また、SLEの病態は、Th2サイトカイン産生性サブセットの細胞特性に基づく質的異常によるもので、その結果、B細胞活性化が齎されるものと考えられた。

一方、リンパ球におけるIL-2やIL-4などのサイトカイン刺激は、MDR-1特異的転写因子YB-1の核内への移行やP糖蛋白質の発現を誘導し、細胞内ステロイド濃度の低下を齎した。これらの結果は、疾患活動性の高いSLEの活性化リンパ球に於いても、P糖蛋白質の発現を介する薬物療法不応性の存在を示唆するものである。

E. 結論

SLEの病態形成過程には、自己反応性T細胞やB細胞の活性化と自己抗体過剰産生が関与する。斯様な活性化B細胞の表面分子は治療標的としても重要である。殊に、CD40L抗体(IDEC-131等)については、B細胞活性化、並びに、抗原提示細胞としてのB細胞によるT細胞活性化の制御機構の解明を更に進めたい。また、疾患活動性の極めて高いSLE症例のサイトカイン活性化リンパ球に於いて、P糖蛋白質による薬剤細胞外排出亢進が認められ、治療不応性の機序が一部解明されたと同時に、疾患活動性の臨床的指標として薬剤不応性の予測や治療方針決定におけるテーラーメイド医療の実践の可能性が示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yasuda M, Nakano K, Yasumoto K, Tanaka Y: CD44: functional relevance to inflammation and malignancy. *Histol Histopathol* (2002) 17, 945-950

2. Toda Y, Tsukada J, Misago M, Kominato Y, Auron PE, Tanaka Y: Autocrine induction of the human prointerleukin 1 β gene promoter by interleukin 1 β in monocytes. *J Immunol* (2002) 168, 1984-1991.
 3. Iida T, Mine S, Fujimoto H, Suzuki K, Minami Y, Tanaka Y: Hypoxia-inducible factor-1 α induces cell cycle arrest of endothelial cells. *Genes Cells* (2002) 7, 143-149.
 4. 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 Biol Chem* (2002) 277, 21446-21452.
 5. Kamizono J, Okada Y, Shirahata A, Tanaka Y: Bisphosphonate induces remission of refractory osteolysis in Langerhans cell histiocytosis. *J Bone Miner Res* (2002) 17, 1926-1928.
 6. Nakayamada S, Saito K, Fujii K, Yasuda M, Tamura M, Tanaka Y: β 1 integrin-mediated signaling induces ICAM-1 and Fas and Fas-mediated apoptosis of rheumatoid synovial cells. *Arthritis Rheum* (in press)
 7. Fujii Y, Fujii K, Nakano K, Tanaka Y: Crosslinking of CD44 on human osteoblastic cells upregulates ICAM-1 and VCAM-1. *FEBS Letters* (in press)
 8. 田中良哉, 辻村静代, 河野公俊. 膠原病に於けるステロイド薬抵抗性の分子機構とその対策. *内科* (2002) 89, 216-220.
 9. 田中良哉, 辻村静代, 齋藤和義, 河野公俊. 膠原病・リウマチ性疾患に於けるシクロスポリン療法の理論と実際. *日本臨床免疫学会雑誌* (2002) 25, 110-114.
 10. 田中良哉: 全身性エリテマトーデスとサイトカイン. 新・膠原病: 診断と治療の最新のポイント; 皮膚から内臓へ. 竹原和彦, 桑名正隆, 宮地良樹編, 診断と治療社: 14-15 頁, 2002. 東京
2. 学会発表
 1. 田中良哉: 炎症細胞の遊走機序. 第 52 回日本アレルギー学会総会(教育講演)横浜, 平成 14 年 11 月
 2. Nakayamada S, Saito K, Nakano K, Tsukada J, Tanaka Y: Effective combination therapy of cyclophosphamide, vincristine and prednisolone for refractory lupus nephritis. 26th International Congress of Internal Medicine, Kyoto, 平成 14 年 5 月
 3. 田中良哉, 徳永美貴子, 辻村静代, 高澤(小野)亜希子, 齋藤和義. SLE の B 細胞異常とその制御. 第 46 回日本リウマチ学会総会(シンポジウム)神戸, 平成 14 年 4 月
 4. 田中良哉. 関節リウマチの病態と治療の最近の考え方. 第 25 回日本内科学会九州支部生涯教育講演会(教育講演)福岡, 平成 14 年 4 月
- H. 知的財産権の出願・登録
該当なし

〔Ⅳ〕 研究成果の刊行に関する一覧表

【研究成果の刊行に関する一覧表】

主任研究者:田中 良哉

1. Yasuda M, Nakano K, Yasumoto K, Tanaka Y: CD44: functional relevance to inflammation and malignancy. *Histol Histopathol* (2002) 17, 945-950
2. Mine S, Tabata T, Wada Y, Fujisaki T, Iida T, Noguchi N, Niki E, Kodama T, Tanaka Y: Oxidized low density lipoprotein-induced LFA-1-dependent adhesion and transmigration of monocytes via the protein kinase C pathway. *Atherosclerosis* (2002) 160, 281-288.
3. Toda Y, Tsukada J, Misago M, Kominato Y, Auron PE, Tanaka Y: Autocrine induction of the human prointerleukin 1 β gene promoter by interleukin 1 β in monocytes. *J Immunol* (2002) 168, 1984-1991.
4. Iida T, Mine S, Fujimoto H, Suzuki K, Minami Y, Tanaka Y: Hypoxia-inducible factor-1 α induces cell cycle arrest of endothelial cells. *Genes to Cells* (2002) 7, 143-149.
5. 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 Biol Chem* (2002) 277, 21446-21452.
6. Kamizono J, Okada Y, Shirahata A, Tanaka Y: Bisphosphonate induces remission of refractory osteolysis in Langerhans cell histiocytosis. *J Bone Miner Res* (2002) 17, 1926-1928.
7. 田中良哉, 辻村静代, 河野公俊. 膠原病に於けるステロイド薬抵抗性の分子機構とその対策. *内科* (2002) 89, 216-220.
8. 田中良哉, 辻村静代, 齋藤和義, 河野公俊. 膠原病・リウマチ性疾患に於けるシクロスポリン療法の理論と実際. *日本臨床免疫学会雑誌* (2002) 25, 110-114.
9. 田中良哉. シェーグレン症候群. *治療* (2002) 84, 1785-1789.
10. 田中良哉. 結節性多発動脈炎と顕微鏡的多発血管炎. *日本臨床* (2002) 51, 2140-2144
11. 田中良哉. シクロスポリン療法の理論と実際. *日本臨床* (2002) 60, 2345-2350
12. 田中良哉: 接着分子. リウマチ基本テキスト. 吉野慎一、山本一彦編、日本リウマチ財団: 81-88 頁、2002. 東京.
13. 田中良哉: 細胞性免疫機能. 免疫学コア講義. 木本雅夫, 坂口薫雄, 山下優毅編、南山堂: 209-210 頁, 2002. 東京.
14. 田中良哉: 全身性エリテマトーデスとサイトカイン. 新・膠原病: 診断と治療の最新のポイント; 皮膚から内臓へ. 竹原和彦, 桑名正隆, 宮地良樹編、診断と治療社: 14-15 頁, 2002. 東京.
15. 田中良哉: 混合性結合組織病 (MCTD). 今日診断指針 (第 5 版). 亀山正邦、高久文麿編、医学書院: 1203-1206 頁, 2002. 東京.
16. 田中良哉: ケモカインと接着分子. 免疫疾患—state of arts (第 2 版). 今西二郎、淀井淳司、湊長博、山本一彦編、医歯薬出版: 124-128 頁, 2002. 東京.

17. 田中良哉: 診断. 新しい診断と治療の ABC: 関節リウマチ. 宮坂信之編、最新医学社: 109-115 頁, 2002. 大阪.
18. 田中良哉: 関節リウマチ. 今日の治療指針 2003 年版. 山口徹、北原光夫編、医学書院: 540-542 頁, 2003. 東京.

分担研究者: 梅原 久範

1. Watanabe, I., Kitano, T., Kondo, T., Yabu, T., Taguchi, Y., Tashima, M., Umehara, H., Domae, N., Uchiyama, T., and Okazaki, T.: Increase of the ceramide content in nuclei through caspase-3 dependent inhibition of sphingomyelin synthase in Fas-induced Jurkat T cell apoptosis. *J.B.C.* (2003) in press.
2. Iwai, K., Kondo, T., Watanabe, M., Yabu, T., Taguchi, Y., Umehara, H., Takahashi, A., Uchiyama, T., and Okazaki, T.: Ceramide increases oxidative damage due to inhibition of catalase by caspase-3-dependent proteolysis in HL-60 cell apoptosis. *J. Biol. Chem.* (2003) in press.
3. Yoneda, O., Imai, T., Inoue, H., Nishimura, M., Minami, Y., Bloom, E.T., Mimori, T., Domae, N., and Umehara, H.: Membrane bound form of fractalkine induces IFN-g production by NK cells: A role for Th1 response. *Eur. J. Immunol.* (2003) 33, 53-58.
4. Umehara, H., Inoue, H., Huang, J.-Y., Kono, T., Minami, Y., Tanaka, Y., Okazaki, T., Bloom, E.T., and Domae, N.: Role for adapter proteins in costimulatory signals of CD2 and IL-2 on NK cell activation. *Mol. Immunol.* (2002) 38, 587-596.
5. Tanaka, Y., Fujimoto, H., Okada, Y., Umehara, H., Katoka, 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.
6. Nishimura, M., Umehara, H., Nakayama, T., Yoneda, O., Hieshima, K., Kakizaki, M., Domae, N., Yoshie, O., and Imai, T.: Dual functions of fractalkine/CX3CR1 in trafficking of circulating cytotoxic effector lymphocytes that are defined by CX3CR1 expression. *J. Immunol.* (2002) 168, 6173-6180.
7. Kondo, T., Suzuki, Y., Kitano, T., Iwai, K., Watanabe, M., Umehara, H., Daido, N., Domae, N., Tashima, M., Uchiyama, T., and Okazaki, T.: Vesnarinone causes oxidative damage by inhibiting catalase function through ceramide action in myeloid cell apoptosis. *Mol. Pharm.* (2002) 61, 620-627.
8. Kondo, T., Iwai, K., Kitano, T., Watanabe, M., Taguchi, Y., Yabu, T., Umehara, H., Domae, N., Uchiyama, T., and Okazaki, T.: Control of ceramide-induced apoptosis by IGF-1: involvement of PI-3 kinase, caspase-3 and catalase. *Cell Death Differnt* (2002) 9, 682-692.
9. Kawase, M., Watanabe, M., Kondo, T., Yabu, T., Taguchi, Y., Umehara, H., Uchiyama, T., Mizuno, K., and Okazaki, T.: Increase of ceramide in adriamycin-induced HL-60 cell apoptosis: detection by a novel anti-ceramide antibody. *BBA* (2002) 1584, 104-114.
10. Inoue, H., Yoneda, O., Minami, Y., Tanaka, Y., Okazaki, T., Imai, H., Bloom, E., Domae, N., and Umehara, H.: Lipid rafts as the signaling scaffold for NK cell activation: Tyrosine phosphorylation and association of LAT with PI 3-kinase and PLC- γ following CD2

stimulation. Eur. J. Immunol. (2002) 32, 2188-2198.

11. 梅原久範, 宮地理彦, 岡崎俊朗: "Lipid rafts" 細胞活性化のための"脂肪の筏". 臨床免疫学会会誌 (2003) 印刷中.
12. 梅原久範, 宮地理彦, 岡崎俊朗: T 細胞シグナル伝達における raft の役割. 炎症と免疫 (2003) 印刷中.

分担研究者:小池 竜司

1. 岩井秀之, 小池竜司, 小川 純, 杉原毅彦, 萩山裕之, 長坂憲治, 野々村美紀, 西尾純子, 南木敏宏, 鏑田利恵子, 上阪 等, 窪田哲朗, 宮坂信之. 筋症状に先行して著明な胸水を認めた皮膚筋炎の一例. 日臨免会誌 (2002) 25, 270-276.
2. 小川 純, 小池竜司, 杉原毅彦, 萩山裕之, 西尾純子, 上阪 等, 宮坂信之, 窪田哲朗, 河内 洋, 笠原一郎. 全身性エリテマトーデスおよび抗リン脂質抗体症候群に合併した慢性活動性 EB ウィルス感染症(CAEBV)の一部検例. 日臨免会誌 (2002) 25, 458-465.

分担研究者:小林 茂人

1. Kobayashi S, Yano T, Ebitsuka T, Yoshioda M, Nakabayashi K, Matsumoto Y, Hashimoto H: Recent clinico-epidemiological manifestations of primary vasculitides. Intern Med (2002)41,49-51.
2. Tamura N, Kobayashi S, Hashimoto H: Anticardiolipin antibodies in post-streptococcal reactive arthritis. Ann Rheumatic Dis (2002) 61,374
3. Kobayashi S, Tamura N, Ichikawa G, Hashimoto H: Reactive arthritis induced by tonsillar Chlamydia trachomatis and Streptococcal infection. Clin Exp Rheumatol (2002)20,732.
4. Haruta K, Kobayashi S, Tajima M, Yui R, Tamura N, Nagaoka I, Hashimoto H: Lysenin, a sphingomyelin-binding protein: its role in the activation of platelets. Biomed Research (2002)23,153-159.
5. Asakawa J, Torikoe Y, Kondo I, Yasuuda M, Kobayashi S, Hashimoto H: Reactive arthritis after pharyngeal infection: report of two siblings. Mod Rheumatol (2002)12,182-185.
6. Bando H, Tamura N, Kobayashi S, Ohyanagi Hara M, Ichimura Y, Tajima M, Haruta K, Hashimoto K: Endothelial cell-binding antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol (in press).
7. Bando H, Kobayashi S, Matsumoto T, Tamura N, Yamanaka K, Yamaji C, Takasaki C, Takasaki Y, Hashimoto H: Acute acalculous cholecystitis induced by mesenteric inflammatory veno-occlusive disease (MIVOD) in systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol (in press).
8. Kobayashi S, Tamura N, Ikeda M, Sakuraba K, Matsumoto T, Hashimoto H: Uveitis in adult patients with poststreptococcal reactive arthritis: the first two cases reported associated with uveitis. Clin Rheumatol (2002)21,533-535.

9. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H: Clinical and epidemiological analyse of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: The first government supported nationwide survey. *Arthritis Care Res* (in press).
10. Tsuchiya N, Kyogoku C, Kawasaki A, Dijtelbloem HM, Fukasawa T, Kobayashi S, Hashimoto S, Kallenberg CG, Tokunaga K: Search for susceptibility genes to systemic lupus erythematosus and ANCA-associated vasculitis using candidate gene approach. *J Rheumatol*(in press).
11. Takaya M, Tamura N, Kobayashi S, Tajima M, Hara M, Yan K-S, 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).
12. Tokano Y, Ogasawara H, Ando S, Fujii T, Kaneko H, Tamura N, Hirokawa K, (Kobayashi S): Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* (2002)12,305-310.
13. 小林茂人.多発関節炎をきたす疾患. 日医新報(2002)4103:92-94.
14. 小林茂人、田村直人. 成人 Still 病. 実践診断指、日医雑誌(2002)128:s264-265.
15. 田村直人、小林茂人.強直性脊椎炎. 実践診断指、日医雑誌(2002)128:s266-267.
16. 小林茂人、田村直人、池田 真反応性関節炎一新しく提唱された疾患概念、分類基準とその問題点. リウマチ科(2002)27:565-570.
17. 小林茂人、金井美紀. 抗リウマチの併用療法. 日臨床(2002)60:2351-2356,2002.
18. 李 鍾碩、小林茂人. 慢性関節リウマチの診断と鑑別診断, リウマチ科診療マニュアル.リウマチ科(2002) 27:556-561.
19. 藤井猛士、小林茂人. 血管炎症候群の治療、内科(2002)89:283-293.
20. 秋元智博、小林茂人. 橋本博史.大動脈炎症候群の治療の進め方、生活指導. *Heart View* (2002)16:100-103.
21. 田伏洋子、小林茂人、津田裕士.リウマトイド因子一どの検査法を選ぶかー. *Medical Practice*. (2002)19:1135-1139.
22. 田伏洋子、小林茂人、津田裕士. 悪性関節リウマチ、今月の治療.(2002)9:86-89.
23. 小林茂人、井上 久. 血清反応陰性関節炎. *Rheumatology Clinical Update* (2002)9:18-20.
24. 浅川順一、小林茂人. 関節リウマチ:エキスパートによる治療戦略. 今日の治療 10 (in press)
25. 小林茂人. 多発性関節炎をきたす疾患.日醫新(2002)4103:92-94.
26. 小林茂人、金井美紀. 抗リウマチ薬の併用療法. 薬物療法に関する最近の進歩.日本臨床.(2002)60:2351-2356.
27. 小林茂人. 側頭動脈炎(巨細胞性動脈炎).難治性血管炎の診療マニュアル. 橋本博史 編集. 厚生労働省 厚生科学特定疾患対策研究事業、難治性血管炎に関する調査研究班、13-18 頁, 2002. 東京

28. 小林茂人. 抗リン脂質抗体症候群. 難治性血管炎の診療マニュアル. 橋本博史 編集. 厚生労働省 厚生科学特定疾患対策研究事業、難治性血管炎に関する調査研究班、41- 47 頁, 2002. 東京
29. 小林茂人; 多発性関節炎と浮腫を主訴に来院した 76 歳の女性、専門医をい目指す. ケース・メソッド・アプローチ、膠原病・リウマチ、橋本博史 編、日本医事新報社、1-17 頁, 2002. 東京
30. 堀美智子、大沢秀人、国重敦子(執筆協力:小林茂人、川野照長、田中光彦他)、堀美智子監修、医薬品相互作用ハンドブック、改訂2版、じほう、東京、2002.
小林茂人、田村直人. HLA-B27 関連脊椎関節炎. 住田孝之編, Expert 膠原病・リウマチ、診断と治療社、346-357 頁, 2002. 東京
31. 小林茂人. 強直性脊椎炎、住田孝之編, Essence 膠原病・リウマチ、診断と治療社、96-97 頁, 2002. 東京
32. 小林茂人. Reiter 症候群または反応性関節炎、住田孝之編, Essence 膠原病・リウマチ、診断と治療社、98-99 頁, 2002. 東京
33. 小林茂人. 乾癬性関節炎、住田孝之編, Essence 膠原病・リウマチ、診断と治療社、100-101 頁, 2002. 東京
34. 小林茂人. 慢性炎症性腸疾患に伴う関節炎、住田孝之編, Essence 膠原病・リウマチ、診断と治療社、102-103 頁, 2002. 東京
35. 小林茂人. 血清反応陰性脊椎関節症の概念、日本リウマチ財団教育研修委員会編、リウマチ基本テキスト、355-359 頁, 2002. 東京
36. 小林茂人. ライター症候群(反応性関節炎)、日本リウマチ財団教育研修委員会編、リウマチ基本テキスト、364-367 頁, 2002. 東京
37. 小林茂人. 強直性脊椎炎. ダイナミック・メディシン 19: 2003 西村書店 新潟 (in press).
38. 小林茂人. 乾癬性関節炎. ダイナミック・メディシン 19: 2003 西村書店 新潟 (in press).
39. 小林茂人. ライター症候群(反応性関節炎)、ダイナミック・メディシン 19:2004 西村書店 新潟 (in press).
40. 小林茂人. HLA-B27 関連リウマチ疾患、内科学、医学書店、東京 (in press).

分担研究者: 駒形 嘉紀

1. 駒形嘉紀. 経口免疫寛容の基礎と応用. *Bio Clinica* (2002) 17, 542-546

分担研究者: 坂口 志文

1. Hori, S., Takahashi, T., and Sakaguchi, S.: Control of autoimmunity by natural regulatory T cells. *Adv. Immunol.* In press.
2. Sakaguchi, S.: Control of immune responses by naturally arising CD4+regulatory T Cells. *J. Exp. Med.* 197: 397-401, 2003

3. Hori, S., Nomura, T., and Sakaguchi, S.: Control of regulatory T cell development by the transcription factor FOXP3. *Science*. 299:1057–1061,2003.
4. Wood, K. and Sakaguchi, S.: Regulatory T cells in transplantation. *Nature Rev. Immunol.* In press.
5. Sakaguchi, S.: Regulatory T cells: Mediating compromises between host and parasite. *Nature Immunol.* 4: 10–11, 2003.
6. Sakaguchi, S., Hori, S., Fukui, Y., Sasazuki, T., Sakaguchi, N., and Takahashi, T.:Thymic generation and selection of CD25+CD4+ regulatory T cells:Implications of their broad repertoire and high self-reactivity for the maintenance of immunologic self-tolerance. *Novartis Foundation Symposium*. In press.
7. Wood, K. J., H. Ushigome, M. Karim, A. Bushell, H. S and S. Sakaguchi.:Regulatory T cells in transplantation. *Novartis Foundation Symposium*. In press.
8. Sakaguchi, S.: Immunologic tolerance maintained by regulatory T cells: Implications for autoimmunity, tumor immunity and transplantation tolerance. *Vox Sang* 83:S151 – S153,2002.
9. Gallimore, A., and Sakaguchi, S.: Regulation of tumor immunity by CD25+T cells. *Immunology* 107:5–9,2002.
10. Takahashi, T., and Sakaguchi, S.: The role of regulatory T cells in controlling immunologic self-tolerance. *Int. Rev. Cytoll.* In press.
11. Shimizu, J., Yamazaki, S., Takahashi, T., Ishida, Y., and Sakaguchi, S.: Immunologic self-tolerance is broken by stimulating CD25+CD4+regulatory T cells through GITR, a TNF receptor superfamily protein. *Nature Immunol.*3:135–142,2002.

分担研究者:高柳 広

1. 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* 3, 889–901(2002)
2. 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* 3, 889–901(2002)
3. Takayanagi, H., Kim, S., and Taniguchi, T. (2002). Signaling crosstalk between RANKL and interferons in osteoclast differentiation. *Arthritis Res* 4, S227–232
4. Nakamura, I., Kadono, Y., Takayanagi, H., Jimi, E., Miyazaki, T., Oda, H., Nakamura, K., Tanaka, S., Rodan, G. A. & Duong le, T. IL-1 regulates cytoskeletal organization in

- osteoclasts via TNF receptor-associated factor 6/c-Src complex. *J Immunol* 168, 5103-9. (2002).
5. Yamamoto, A., Miyazaki, T., Kadono, Y., Takayanagi, H., Miura, T., Nishina, H., Katada, T., Wakabayashi, K., Oda, H., Nakamura, K. & Tanaka, S. Possible involvement of I κ B kinase 2 and MKK7 in osteoclastogenesis induced by receptor activator of nuclear factor κ B ligand. *J Bone Miner Res* 17, 612-21. (2002).
 6. 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- α/β -induced CXCR3 chemokine signalling for CD8⁺ T cell activation. *Genes Cells* 7, 309-320. (2002).

分担研究者:竹内 勤

1. Tsuzaka T, Onoda N, Yoshimoto K, Zhang L, Pang M, Abe T, and Takeuchi T. T cell receptor ζ mRNA with an alternatively spliced 3' untranslated region is generated predominantly in the peripheral blood T cells of systemic lupus erythematosus patients.. *Modern Rheum* 12: 167-173 2002.
2. 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* 129: 160-169-8, 2002..
3. Takeuchi T, Tsuzaka K, and Abe T. Altered expression of the T cell receptor-CD3 complex in systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol* in press.
4. Tsuzaka K, Fukuhara I, Setoyama Y, Yoshimoto K, Suzuki K, Abe T, and Takeuchi T. Forced expression of TCR ζ mRNA with alternatively spliced 3' untranslated region found in SLE patients lead to decreased production and cell surface expression of TCR ζ and TCR-CD3 complex. *J Immunol* in press.
5. 竹内 勤:リウマチ性疾患の組織障害機序 *リウマチ科* 27(1):84-92,2002
6. 宮坂信之 小池隆夫 竹内 勤 山本一彦:膠原病治療の現況と問題点 *臨床雑誌 内科* 89(2):317-335, 2002
7. 竹内 勤:T細胞シグナル伝達分子機構 *炎症と免疫* 10(3):321,2002
8. 竹内 勤:炎症とサイトカイン -病態から治療応用へ-序論 *最新医学* 57(4):829-830,2002
9. 竹内 勤:抗リウマチ剤の注意すべき副作用-特徴と対応-第 46 回リウマチ学会総会・学術集会 ランチョンセミナー25, 2002.
10. 竹内 勤:全身性エリテマトーデス *総合臨床* 151(7):2122-2128.2002
11. 竹内 勤:膠原病治療薬としての生物製剤 *総合臨床* 51(7):2116-2118,2002
12. 竹内 勤:自己免疫疾患のモノクローナル抗体治療 *Medical Science digest*

28(8):330-333,2002

13. 亀田秀人、瀬戸山由美子、竹内 勤:T 細胞シグナル伝達におけるアダプター分子の役割
炎症と免疫 10(5):83-88, 2002
14. 宮坂信之 江口勝美 竹内 勤:関節リウマチの治療の現状と展望(座談会)最新医学別冊
関節リウマチ 231-244,2002
15. 宮坂信之 山本一彦 竹内 勤 河合眞一:抗サイトカイン生物製剤の現状と未来 (座談
会)治療学 36(12):1291-1303,2002

分担研究者:塚田 順一

1. Tamura K, Matsuoka H, Tsukada J, Masuda M, Ikeda S, Matsuishi E, Kawano F, Izumi Y, Uike N, Utsunomiya A, Saburi Y, Shibuya T, Imamura Y, Hanada S, Okamura S, Gondoh H. Cefepime or carbapenem treatment for febrile neutropenia as a single agent is as effective as a combination of 4th-generation cephalosporin + aminoglycosides: comparative study. Am J Hematol. 2002 Dec;71(4):248-55.
2. Kominato Y, Hata Y, Takizawa H, Matsumoto K, Yasui K, Tsukada J, Yamamoto F. Alternative promoter identified between a hypermethylated upstream region of repetitive elements and a CpG island in human ABO histo-blood group genes. J Biol Chem. 2002 Oct 4;277(40):37936-48.
3. Toda Y, Tsukada J, Misago M, Kominato Y, Auron PE, Tanaka Y. Autocrine induction of the human pro-IL-1beta gene promoter by IL-1beta in monocytes. J Immunol. 2002 Feb 15;168(4):1984-91.
4. Tsukada J, Tanaka Y, Auron PE Molecular Mechanisms of the human prointerleukin 1 beta gene activation Research Advances in Blood Vol 1-2001 p137-52 GLOBAL ResearchNetwork

分担研究者:西本 憲弘

1. 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.
2. Okazaki M, Yamada Y, Nishimoto N, Yoshizaki K, Mihara M: Characterization of anti-mouse IL-6 receptor antibody. Immunol. Lett. 2002;84:231-240.
3. Mihara M, Nishimoto N, Yoshizaki K, Suzuki T: Influences of anti-mouse IL-6 receptor antibody on immune responses in mice. Immunol. Lett. 2002;84:223-229.
4. Choy EH, Isenberg DA, Garrood 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.
5. Iwamoto M, Nara H, Hirata D, Minota S, Nishimoto N, Yoshizaki K: Humanized monoclonal anti-interleukin 6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3388-3389.
 6. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T: The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl: S233-242.
 7. 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.* 2003 (in press).
 8. Katsume A, Saito H, Yamada Y, Yorozu K, Ueda O, Akamatsu K, Nishimoto N, Kishimoto T, Yoshizaki K, Ohsugi Y: Anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice. *Cytokine* 2003 (in press).
 9. Goya S, Matsuoka H, Mori M, Morishita H, Kida H, Kobashi Y, Kato T, Taguchi Y, Osaki T, Tachibana I, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kawase I, Hayashi S: Sustained interleukin-6 signaling leads to the development of lymphoid organ-like structures in the lung. *J. Pathol.* 2003 (in press)
 10. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, Hagihara K, Kishimoto T, Yoshizaki K, Nishimoto N: Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor (VEGF) production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 (in press).
 11. Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T: Interleukin-6. In: Smolen J, Lipsky P, eds. *Targeted Therapy in Rheumatology*. London: Martin Dunitz; 2003; 231-241.

分担研究者:野島 美久

1. 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 β in human and rat crescentic glomerulonephritis. *Am J Kid Dis*,(2002) 39:174-82
2. Shigehara T, Mitsunashi H, Ota F, Kuroiwa T, Kaneko Y, Ueki K, Tsukada Y, Maezawa A, Nojima Y: Sulfite induces adherence of polymorphonuclear neutrophils to immobilized fibrinogen through activation of Mac-1 β 2-integrin (CD11b/CD18). *Life Science* (2002) 70:2225-32
3. Maeshima A, Nojima Y, Kojima I. Activin A: An autocrine regulator of cell growth and differentiation in renal proximal tubular cells. *Kid Intern*, (2002) 62:446-54
4. 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

5. 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
6. 野島美久:その他のステロイド薬、内科医が使う薬の副作用・相互作用、*Medicina*, 39: 301-303, 2002
7. 野島美久:ループス腎炎, 検査値から読む病態と診断計画, *臨床医*2002, Vol. 28, 増刊号, 中外医学社1424-1425, 2002
8. 黒岩卓, 野島美久:インテグリン副刺激経路のシグナル伝達とその調節機構, *炎症と免疫*, 10:458-463, 2002
9. 廣村桂樹, 野島美久:糸球体疾患と細胞周期制御因子, *Medical Practice*, 19:450-451, 2002
10. 野島美久:免疫抑制薬<膠原病治療薬の作用機序と副作用>、*内科*、89:249-251、2002

分担研究者:針谷 正祥

1. Kawaguchi Y, Harigai M, Hara M, Fukasawa C, Takagi K, Tanaka M, Nishimagi E, Kamatani N: Expression of hepatocyte growth factor and its receptor (c-met) in skin fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* (2002) 29, 1877-83
2. 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* (2003) 14, 917-924
3. 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 Immun* (2002) 3, 394-399
4. 針谷正祥. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎とその対策. *内科*(2002) 89, 221-225
5. 針谷正祥. 難治性筋炎に対するガンマグロブリン大量静注療法(多発性筋炎/皮膚筋炎の臨床-最近の進歩). *リウマチ科*(2002), 26, 454-460
6. 針谷正祥. TNFレセプターの多様性とシグナル伝達機構. *治療学*(2002), 36, 1243-1247
7. 針谷正祥. 免疫グロブリン薬(膠原病治療薬とその話題). *日本病院薬剤師会雑誌*(2003) 39, 167-170
8. 原まさ子, 立石睦人, 針谷正祥, 田中栄一, 川口鎮司, 鎌谷直之. 膠原病におけるエンドキサンパルス療法の効用. *日本臨床免疫学会誌*(2002) 25, 115-120
9. 勝又康弘, 岡本 完, 針谷正祥, 梶山 浩, 太田修二, 上里雅史, 栃本明子, 川口鎮司, 寺井千尋, 原まさ子, 鎌谷直之. 全身性強皮症を基礎疾患とした血球貪食症候群(HPS)に Etoposideが著効した1症例. *リウマチ*(2002) 42, 820-826

10. 針谷正祥:全身性エリテマトーデス. 今日の治療指針. 山口 徹、北原光夫編、医学書院:
192-193頁、2003、東京

分担研究者:南 康博

1. Iida, T., Mine, S., Fujimoto, H., Suzuki, K., Minami, Y., and Tanaka, Y.: Hypoxia-inducible factor-1 α induces cell cycle arrest of endothelial cells. *Genes to Cells* (2002)7: 143-149
2. Iwai, K., Oishi, I., Xu, X-Z., Minami, Y., and Yamamura, H.: Physical interaction of Dmnk protein and mRNA with Orb protein: implication in the regulated localization of Orb by Dmnk during oogenesis and embryogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2002)290: 225-229
3. 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
4. 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-g production by NK cells. *Eur. J. Immunol.* (2002)33: 53-58
5. 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*, (2003), in press.
6. 藤本 浩子、米田 修、南 康博、田中 良哉:接着分子と細胞動態・細胞特性:リンパ球を中心として:臨床免疫、印刷中、2002
7. 藤本 浩子、加藤菜穂子、依田 成玄、南 康博:DNA損傷応答におけるChk2キナーゼの機能及びChk2の異常と悪性腫瘍の関連:放射線生物研究、印刷中、2002

20020808

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.63-P.73の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。