

E. 結論

p21^{Cip1} は IL-1R1 依存のおよび非依存にも炎症性メディエーターの発現を抑制する。p21^{Cip1} は、細胞周期抑制のみならず、これらの機構により関節炎の治療効果に関与していると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・Yoshinori Nonomura, Hitoshi Kohsaka, Kenji Nagasaka, and Nobuyuki Miyasaka: Multiple molecular effects of cyclin-dependent kinase inhibitor p21^{Cip1} gene induction for treatment of arthritis. American College of Rheumatology 66th Annual Scientific Meeting, New Orleans, October, 2002.

・野々村美紀、上阪等、長坂憲治、宮坂信之：細胞増殖抑制療法の分子機構；炎症、関節破壊を促す分子の発現について。第46回日本リウマチ学会総会、神戸、2002年5月。

・野々村美紀、上阪等、長坂憲治、宮坂信之：サイクリン依存性キナーゼインヒビターp21^{Cip1} 遺伝子導入による関節リウマチ由来滑膜線維芽細胞の炎症性メディエーター発現の変化の分子機構。第32回日本免疫学会・学術集会（ワークショップ）、東京、2002年12月。

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

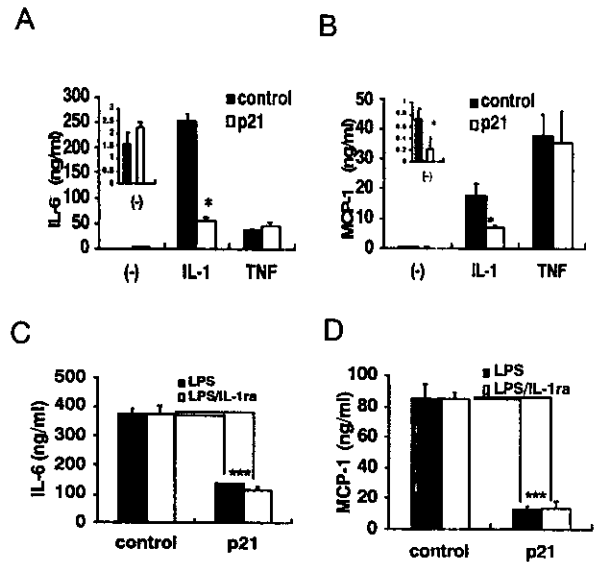


図 1 A, B p21^{Cip1} は、無刺激時(-)や IL-1 刺激による IL-6, MCP-1 産生を抑制するが、TNF α 刺激による産生は抑制しない。C, D さらに、p21^{Cip1} は LPS 刺激による MCP-1 産生も抑制する。この産生抑制に IL-1ra は影響しなかった。

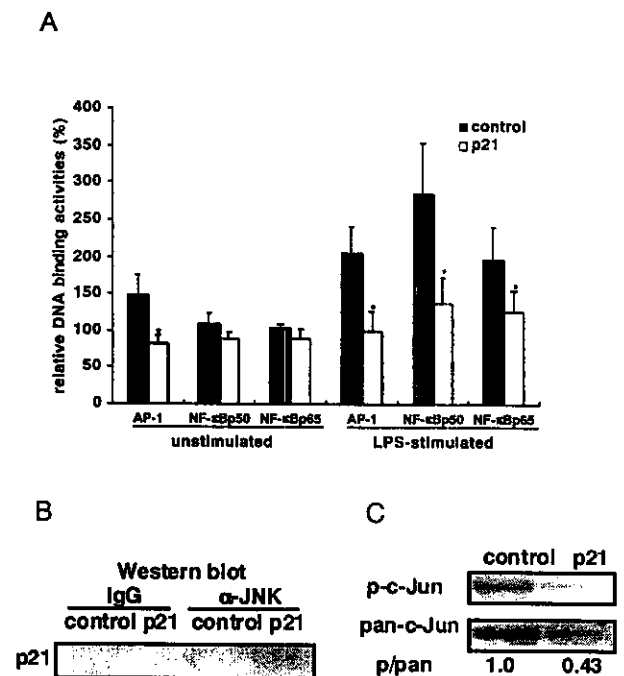


図 2 A. p21^{Cip1} は無刺激の RSF において AP-1 の DNA 結合活性を抑制した。NF-κBp50, p65 に関して有意差はなかった。LPS 刺激をした RSF においては、p21^{Cip1} は、AP-1 のみならず、NF-κBp50, p65 の活性化も抑制した。B. p21^{Cip1} は JNK と結合して JNK キナーゼ活性を低下させた。

多剤耐性遺伝子を標的とする難治性関節リウマチの新規治療に関する研究

分担研究者 田中 良哉 産業医科大学 医学部 第一内科学講座 教授

研究要旨 関節リウマチ RA では、抗リウマチ薬や抗炎症薬の長期連用を治療法の主体とするが、治療抵抗性獲得は臨床上重要な問題点である。多剤耐性遺伝子 MDR-1 がコードする細胞膜 P-糖蛋白質は、薬物投与等により発現し、細胞内薬物を細胞外に能動排出して治療抵抗性を齎す。今回、RA 患者末梢血リンパ球において P-糖蛋白質の細胞膜上での発現、及び、MDR-1 の特異的転写因子 YB-1 の細胞内での発現が著明に増強する事を見出した。また、P-糖蛋白質や YB-1 の発現は、罹患年数や投与された DMARD 数と相関傾向を示し、P-糖蛋白質の発現が増強している RA 患者リンパ球では、細胞内ステロイド薬濃度が減少した。さらに、リンパ球細胞内ステロイド薬濃度は、シクロスポリンなどの P-糖蛋白質拮抗阻害薬の共存下で回復した。以上、RA 患者の末梢血リンパ球に於ける P-糖蛋白質発現増強と細胞内ステロイド薬濃度減少が薬剤耐性の主因である事、P-糖蛋白質阻害薬は治療抵抗性を改善させうる事が示唆された。今後、治療抵抗性の臨床的指標として、RA 患者リンパ球の P-糖蛋白質発現を一般普及し得るかを検討し、薬物

A. 研究目的

関節リウマチ RA は、関節滑膜を病変の主座とする全身性炎症性疾患である。RA の薬物療法は中心的位置を占め、抗リウマチ薬 DMARD 療法は、免疫異常の是正と臨床病態の改善を目的とし、根本療法として位置づけられ、第一選択薬として発症早期からの使用が、関節破壊の進行抑制のためにも推奨される。しかし、抗リウマチ薬の長期連用は、しばしば治療抵抗性獲得を齎し、臨床上重要な問題点である。

薬物抵抗性獲得機序としては、経口薬物吸収障害、薬物受容体のポリモルフィズム等があるが、癌に対する化学療法の分野では、多剤耐性遺伝子 MDR-1 の表現型として細胞膜に発現する P-糖蛋白質による薬物細胞外排出促進作用を介した抗癌剤耐性獲得機序が解明された。さらに、シクロスポリン、シクロスポリン誘導体や新規キノリン化合物等の様々な拮抗阻害薬等を用いた抗癌剤耐性克服を目的とした臨床試験がなされる。しかし、RA における MDR-1 の関与については不詳であり、治療耐性克服に関しては全く対策がなされていない。

RA の治療に用いる抗リウマチ薬やステロイド薬の作用のターゲットは、免疫異常や病態形成に中心

的に関与する T 細胞や B 細胞等である。本研究では、治療抵抗性 RA 患者リンパ球を用いて、MDR-1 転写調節、P-糖蛋白質発現調節、細胞内薬物排出機序、さらに、P-糖蛋白質拮抗薬による細胞内薬物濃度改善機構を *in vitro* で検討し、多剤耐性遺伝子の関与を明白にする。さらに、治療抵抗性 RA 症例に P-糖蛋白質拮抗薬の併用投与を行い、多剤耐性、疾患活動性、関節破壊進行などの改善効果を評価し、新たな観点からの新規治療法の確立を目指す。

B. 研究方法

健常人と RA 患者より採取した末梢血リンパ球、及び、RA 患者の滑膜組織より抽出した滑膜細胞に発現する P-糖蛋白質、並びに、細胞内に発現する MDR-1 特異的転写活性因子 YB-1 を抗体で染色し、フローサイトメーターで解析した。リンパ球の細胞内外のステロイド濃度比は、リンパ球を *in vitro* で、³H-デキサメサゾンと ¹⁴C-ブタノールで標識して測定した。

(倫理面への配慮)

患者からの検体採取、薬物投与に当たっては、本学の倫理委員会での承認の上、利益と不利益・危険性

に関して十分な説明を行い、文書にてインフォームドコンセントを得ること、研究結果を患者に報告することを基本的義務とする。

C. 研究結果

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、並びに、細胞質内の YB-1 の発現は認めないが、調査した 25 症例の RA 患者のリンパ球に於いては、P-糖蛋白質と YB-1 の何れの発現も著明に増強した。RA 患者リンパ球に於ける P-糖蛋白質や YB-1 の発現は、罹患年数や投与された DMARD 数と相関傾向を示した。また、P-糖蛋白質の発現が増強している RA 患者リンパ球では、*in vitro* で細胞内ステロイド薬濃度が減少し、逆に、アクタリットの細胞内濃度は、P-糖蛋白質の発現の影響を受けなかった。さらに、*in vitro* で RA 患者リンパ球にシクロスポリンを 15 分間添加し、添加前後でリンパ球の細胞内外のステロイド濃度比を測定したところ、RA 患者で低下していた細胞内ステロイド濃度は、シクロスポリン処理により健常人の濃度にまで改善した。なお、滑膜細胞では、YB-1 や P-糖蛋白質の発現は全く検出されず、MDR-1 を介する機構を有さない事が示された。

D. 考察

RA の内科臨床に於いて、薬剤長期連用の結果もたらされる治療耐性(二次無効)は、多くの臨床家が経験し難渋する点であるが、その機序に関しては不詳であった。MDR-1 がコードする細胞膜 P-糖蛋白質は、薬物投与等により発現し、細胞内薬物を細胞外に能動排出して治療抵抗性を齎す。今回、申請者は、RA 患者の末梢血リンパ球に於ける P-糖蛋白質発現増強と細胞内ステロイド薬濃度減少が薬剤耐性の主因である事を認めた。また、従来報告や著者らの予備的成績から、ステロイド薬、抗マラリア薬、サラゾピリン等は、P-糖蛋白質と結合して薬物耐性に陥り易い一方、アクタリット、メトトレキサート、アザチオプリンやシクロホスファミドは、P-糖蛋白質と結合せず、長期連用しても抵抗性を獲得し難い

薬剤である可能性が示唆された。

一方、癌の化学療法の分野では、P-糖蛋白質と拮抗的に結合して抗癌剤耐性克服を目的とする薬物が解明されてきた。免疫抑制薬であるタクロリムスやシクロスポリン、ベラパミル等のカルシウムチャンネル阻害薬、キニジン等の抗不整脈薬、抗マラリア薬、エリスロマイシン等の抗生物質、タモキシフェン等のホルモン等が含まれ、カルシウム拮抗作用が弱く強い耐性克服効果を有する新規キノリン化合物 MS-209 や免疫抑制作用や腎毒性がなく強力な耐性克服効果を有するシクロスポリン誘導体 PSC833 等の臨床試験が、造血器腫瘍等の患者を対象に進行している。

一方、膠原病・リウマチ性疾患の治療分野では、斯様な観点からの薬剤抵抗性改善の試みは成されていない。今回、*in vitro* で RA 患者末梢血リンパ球にシクロスポリンを添加すると、細胞内放射線標識デキサメタゾンの濃度が回復する事を見出し、RA 患者のステロイド薬などの薬剤の二次無効は、シクロスポリンの P-糖蛋白質拮抗阻害作用を介して、改善され得るものである事が示唆された。

今後、RA 患者末梢血リンパ球に於ける P-糖蛋白質や YB-1 が、治療抵抗性の臨床的指標として、普及可能か否かを検討し、薬物治療耐性の観点からのオーダーメイド医療を目指す。さらに、細胞レベルで P-糖蛋白質特異的拮抗薬による細胞内薬物の排出制御機構を立証し、新規治療法の確立を模索する。

E. 結論

RA では、抗リウマチ薬や抗炎症薬の長期連用を治療法の主体とするが、治療耐性獲得は临床上重要な問題点である。今回、RA 患者末梢血リンパ球において P-糖蛋白質の細胞膜上での発現、並びに、MDR-1 特異的転写因子 YB-1 の細胞内での発現が著明に増強する事を見出した。P-糖蛋白質の発現は、罹患年数や投与された DMARD 数と相関傾向を示し、P-糖蛋白質の発現が増強している RA 患者リンパ球では、細胞内ステロイド薬濃度が減少した。さらに、リンパ球細胞内ステロイド薬濃度は、シクロ

スポリン等の P-糖蛋白質拮抗阻害薬の共存下で回復した。以上、RA 患者リンパ球では、MDR-1 の転写と P-糖蛋白質の発現が治療耐性獲得に関与する事、P-糖蛋白質阻害薬は治療抵抗性を改善させうる事が示唆された。

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。

関節リウマチ治療における生物製剤の cost-effectiveness analysis プロトコール開発に関する研究

分担研究者	津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科・医薬経済学	客員教授
研究協力者	福田 敬	東京大学大学院薬学系研究科・医薬経済学	客員助教授
	五十嵐 中	東京大学大学院薬学系研究科・医薬経済学	修士課程学生

研究要旨 関節リウマチ治療において高い有効性が認められている数種の生物製剤が、2003 年度中に承認予定である。このうち etanercept に関し、自己注射と通院治療との比較による cost-effectiveness analysis (CEA) のプロトコール開発を行った。この CEA のプロトコール開発により、将来的に生物製剤の有用性と問題点を経済性の面から明らかにしていく研究方針の基本的道筋が得られた。

A. 研究目的

関節リウマチ治療における生物製剤の cost-effectiveness analysis のプロトコールを開発する。

B. 研究方法

現在、臨床試験が進行中の関節リウマチ生物製剤に関して、昨年 2001 年度の研究で利用した世界的に定評のある臨床経済評価文献データベースである The National Health Service - Economic Evaluation Database (NHS-EED) を用い、世界中の関節リウマチ治療の生物製剤に対する経済評価論文を検索し、主種介入、主要なアウトカム評価項目、研究タイプ、経済評価の方法、研究の行われた国などを分析した。

さらに保険医療制度など日本特有の事情を十分に考慮した上で、解決すべき臨床経済学的なリサーチ・クエスチョンを同定し、リストを作成した。この中で、日本にとって重要性の高いリサーチクエスチョンについて独自の cost-effectiveness analysis (CEA) プロトコール

を開発した。

(倫理面への配慮)

本年度は、文献データベース調査とプロトコール開発が主となっているため、特別に配慮する必要はない。

C. 研究結果

(1) 関節リウマチ治療薬の一つである生物製剤の問題点はコストが高いことであり、その点に着目した研究として以下の 2 つがあった。

1) Malone DC. Cost-effectiveness analysis of Etanercept versus Infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis. 2002 (poster presentation)

米国のデータに基づき etanercept 単剤療法と infliximab+MTX 併用療法とを cost-effectiveness analysis により比較している。結果は etanercept がアウトカム・コストともに有利で dominant であり、より cost-effective であると結論している。

2) Nuijten MJC, et al. A cost-cost study comparing Etanercept with Infliximab in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2001; 19 (10) :1051-64.

オランダのデータに基づき etanercept と infliximab に関して有効性は同等と仮定して cost minimization analysis (CMA)を行っている。結果は薬剤費用自体にはほとんど差がないものの、併用剤などの直接費用、労働損失などの間接費用を加味すると etanercept が圧倒的に有利で、etanercept が医薬経済学的には好ましいと結論している。

(2) 関節リウマチ生物製剤の経済評価候補として、次に挙げるリサーチクエスチョンを同定した。

- 1) 生物製剤使用率の精度の高い推定
- 2) etanercept の自己注射と通院治療の cost - effectiveness analysis (CEA)
- 3) infliximab と etanercept 双方の cost - effectiveness analysis (CEA)
- 4) ACR を一次元の preference scale に変換した上での cost - utility analysis (CUA)
- 5) 適応外使用の WTP 算出 (CBA)

(3) 当面のリサーチクエスチョンとして前項 2 のクエスチョンと定めた。

すなわち 2003 年 9 月に承認が予定されている生物製剤の etanercept に関して、海外では自己注射の承認となっているが日本では通院治療の承認と予想されていることに着目し（自己注射の承認が取れる可能性もあり）、etanercept の自己注射と通院治療の比較による cost - effectiveness analysis (CEA)を計画し、そのプロトコルを開発した。

(4) プロトコルの概要

有効性・安全性については、現在日本で進行中の継続長期投与試験と、海外の臨床試験・市

販後調査の結果を使用する。

コストは、薬剤費以外の治療コストも両群で異なっていると予想され、direct cost（初診料・再診料、処方費・注射費・検査費、通院費、自己注射の教育コスト）、indirect cost（介護者を含めた労働損失）ともに、そのデータソースを確定した。

D. 考察

近年登場した関節リウマチに対する生物製剤は、既存の DMARD などとは異なり骨破壊を止める優れた薬剤である。だが、治療コスト（薬剤費のみならず併用剤なども含めて）は高額で、また潜在的患者数が多いことから、生物製剤に関連するトータルの医療費は相当の額になると予想される。そこで、有効性・安全性を含めた臨床的エビデンスを用いた経済評価が急務である。

生物製剤の経済評価として様々な分析が考えられるが、本研究では、2003 年 9 月に承認が予定されている生物製剤の etanercept に関して、海外では自己注射の承認となっているが日本では通院治療の承認と予想されていることに着目し（自己注射の承認が取れる可能性もあり）、etanercept の自己注射・通院治療の cost - effectiveness analysis (CEA)を計画した。

本年度同定されたリサーチクエスチョンにもあるように、将来的には生物製剤と既存の関節リウマチ治療薬との長期のアウトカムを用いた CEA を行うことで、生物製剤の有用性と問題点を経済性の面から明らかにする予定である。

E. 結論

有効性・コストともに高い関節リウマチ生物製剤に関する医療費は相当高額になると予想され、有効性・安全性データおよびコストデータを正確なデータソースに依拠した上での臨床経済評価が急務である。

2003 年中に承認予定の生物製剤 etanercept

に関し、自己注射と通院治療の比較による CEA のプロトコルを開発した。次年度の実施が期待される。本年度の作業を通じて将来的に生物製剤の有用性と問題点を経済性の面から明らかにしていく研究方針の基本的道筋が得られた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

Ⅲ. 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

分担研究者氏名： 宮坂 信之

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	T.Nanki, T.Iwai, K.Nagasaka, Y.Nonomura, K.Taniguchi, K.Hayashida, J.hasegawa, N.Miyasaka	Migration of CX3CR1 ⁺ T cells producing Th1-or-Tc1-type cytokines and cytotoxic molecules, into the synovium of patients with rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum.	46	2878-2883	2002
2	C.Sakashita, T.Fukuda, S.Okabe, H.Kobayashi, S.Hirosawa, T.Tokuhisa, N.Miyasaka, O.Miura, T.Miki	Cloning and characterization of the human BAZF gene, a homologue of the BCL6 oncogene.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	291	567-573	2002
3	H.Iwai, Y.Kozono, S.Hirose, H.Akiba, H.Yagita, K.Okumura, H.Kohsaka, N.Miyasaka, M.Azuma	Amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of inducible costimulator-B7 homologous protein costimulation.	J. Immunol.	169	4332-4339	2002
4	K.Yamamoto, F.Shibata, N.Miyasaka, O.Miura	The human perforin gene is a direct target of STAT4 activated by IL-12 in NK cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	297	1245-1252	2002
5	S.Miyake, Y.Ohtani, M.Sawada, N.Inase, Y.Miyazaki, S.Takano, N.Miyasaka, Y.Yoshizawa	Usefulness of cyclosporine A on rapidly progressive interstitial pneumonia in dermatomyositis.	Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.	19	128-133	2002
6	H.Kohsaka, K.Nasu, S.Matsushita, N.Miyasaka	Complete cDNA coding sequence of the HLA-DRB1*1405 allele.	DNA Sequence	13	359-361	2002
7	K.Nagasaka, M.Harigai, M.Tateishi, M.Hara, Y.Yoshizawa, T.Koike, N.Miyasaka	Efficacy of combination treatment with cyclosporin A and corticosteroids for acute interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis.	in press			
8	J.Nishio, M.Suzuki, T.Nanki, N.Miyasaka, H.Kohsaka	Development of TCRB CDR3 length repertoire of human lymphocytes.	in press			
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者氏名： 渥美達也

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	小池隆夫、渥美達也	抗リン脂質抗体症候群	日本リウマチ財団教育研修委員	日本リウマチ財団	2002
			リウマチ基本テキスト	東京	329-36
2	渥美達也	膠原病領域	森下竜一	メディカルレビュー社	2002
			プロスタサイクリンの多様性と今後の展望	東京	212-23
3	渥美達也	全身性エリテマトーデス	亀山正邦、高久史麿	医学書院	2002
			今日の診断指針・第5版	東京	1177-9
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者氏名： 渥美達也

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表名誌	巻号	ページ	出版年
1	Atsumi T, Koike T	Clinical relevance of antiprothrombin antibodies	Autoimmunity Reviews	1	49-53	2002
2	Ieko M, Nakabayashi T, Takeda M, Naitoh S, Atsumi T, Koike T	The inhibition of protein C anticoagulant activity by anti-b2-glycoprotein I antibodies isolated from patients with antiphospholipid syndrome by chromatography methods.	Mod Rheumatol	12	44-9	2002
3	Horita T, Tsutsumi A, Takeda T, Yasuda S, Takeuchi R, Amasaki Y, Ichikawa K, Atsumi T, Koike T.	Significance of magnetic resonance imaging in the diagnosis of nodular regenerative hyperplasia of the liver complicated with systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature.	Lupus	11	193-6	2002
4	Yasuda S, Tsutsumi A, Atsumi T, Bertolaccini ML, Ichikawa K, Khamashta MA, Hughes GRV, Koike T.	Gene polymorphisms of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with antiphospholipid antibodies.	J Rheumatol	29	1192-7	2002
5	Ambrozic A, Avicin T, Ichikawa K, Kveder T, Matsuura E, Hojnik M, Atsumi T, Rozman B, Koike T.	Anti-b2-glycoprotein I antibodies in children with atopic dermatitis.	Int Immunol	14	823-30	2002
6	Takeuchi R, Atsumi T, Ieko M, Amasaki Y, Ichikawa K, Koike T.	Suppressed intrinsic fibrinolytic activity by monoclonal anti-beta2 glycoprotein I autoantibodies: possible mechanism for thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome.	Br J Haematol	119	781-8	2002
7	Oku K, Atsumi T, Furukawa S, Horita T, Sakai Y, Jodo S, Amasaki Y, Ichikawa K, Amengual O, Koike T.	Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement.	Rheumatology		in press	
8	Amengual O, Atsumi T, Koike T	Specificities, properties and clinical significance of antiprothrombin antibodies.	Arthritis Rheum		in press	
9	Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA.	Tissue factor in antiphospholipid syndrome: Shifting the focus from coagulation to endothelium.	Rheumatology		in press	
10	Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, Bertolaccini M, Makino H, Sakairi N, Yamamoto I, Yasuda T, Khamashta MA, Hughes GR, Koike T, Voelker DR, Matsuura E.	Circulating oxidized LDL forms complexes with beta 2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen.	J Lipid Res		in press	
11	Sakai Y, Atsumi T, Itoh T, Koike T	Uveitis, pancarditis, haemophagocytosis, and abdominal masses.	Lancet		in press	

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者氏名： 山 本 一 彦

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Kawahata K, Misaki Y, Yamauchi M, Tsunekawa S, Setoguchi K, Miyazaki J, and Yamamoto K.	Generation of CD4+CD25+ regulatory T cells from autoreactive T cells simultaneously with their negative selection in the thymus and from nonautoreactive T cells by endogenous TCR expression.	J. Immunol.	168	4339-4405	2002
2	Kawahata K, Misaki Y, Yamaguchi M, Tsunekawa S, Setoguchi K, Miyazaki J, and Yamamoto K.	Peripheral tolerance to a nuclear autoantigen/dendritic cells expressing a nuclear autoantigen lead to persistent anergic state of CD4+ autoreactive T cells after proliferation.	J. Immunol.	168	1103-1112	2002
3	Kono H, Suzuki T, Yamamoto K, Okada M, Yamamoto T, and Honda Z.	Spatial raft coalescence represents an initial step in Fc γ R signaling.	J. Immunol.	169	193-203	2002
4	Takahama H, Masuko-hongo K, Tanaka A, Kawa Y, Ohta N, Yamamoto K, Mizoguchi M, Nishioka K, and Kato T.	T-cell clonotypes specific for dermatophagoides pteronyssinus in the skin lesions of patients with atopic dermatitis.	Human Immunol.	63	558-566	2002
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者氏名：亀田秀人

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	亀田秀人、竹内勤	代謝拮抗薬（免疫抑制薬として）	「medicina」編集委員会	医学書院	2002
			内科医が使う薬の副作用・相互作用	東京	304-306
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者氏名：亀田秀人

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	亀田秀人	アレルギー反応におけるGab2の役割	臨床免疫	38(2)	209-212	2002
2	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)	581-586	2002
3	亀田秀人	アダプター蛋白	臨床免疫	37(2)	173-178	2002
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者氏名：原まさ子

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	原まさ子	関節リウマチの管理・治療 薬物療法・選択基準	宮坂信之	最新医学社	2002
			関節リウマチ	大阪	151-157
2	柏崎禎夫・ 原まさ子	側頭動脈炎（巨細胞動脈炎） リウマチ性多発筋痛症	島田薫	中山書店	2002
			内科学書	東京	963-965
3	原まさ子	繊維筋痛症	島田薫	中山書店	2002
			内科学書	東京	966-967
4	原まさ子	関節リウマチ	橋本博史・西崎統	総合医学社	2002
			臨床医のためのステロイド薬	東京	46-50
5	原まさ子	多発性筋炎・皮膚筋炎	日本リウマチ財団教育委員会	日本リウマチ財団	2002
			リウマチ基本テキスト	東京	277-286
6	原まさ子	全身性硬化症（強皮症）	亀山正邦・高久史磨	医学書院	2002
			今日の診断指針	東京	1185-1187
7	原まさ子	全身性エリテマトーデス	山口徹・北原光夫	医学書院	2002
			今日の治療指針	東京	511-513
8					
9					
10					
11					
12					

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者氏名：原まさ子

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	29	1877-83	2002
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	14	917-924	2002
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	3	394-399	2002
4	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	25(1)	115-120	2002
5	勝又康弘、岡本 完、針谷正祥、梶山 浩、太田修二、上里雅史、橋本明子、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	42(5)	820-826	2002
6	針谷正祥、原まさ子	新規TNFファミリー分子LIGHTの滑膜における発現とその役割	リウマチ科	29(1)	73-78	2003
7	原まさ子	自己免疫疾患	最新医学	57(11)	65-71	2002
8	原まさ子	免疫抑制薬の使い方	リウマチ科	27(Supp 11)	477-486	2002
9	原まさ子	リウマチ性疾患の疫学	現代医療	32(1)	106-110	2003
10	原まさ子	慢性関節リウマチに対するFK506の臨床的検討	炎症・再生	22(3)	213-226	2002
11	Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N, Wright TM.	Identification of an IL1A gene segment that determines aberrant constitutive expression of interleukin-1a in systemic sclerosis	Arthritis Rheum	48(1)	193-202	2003
12						

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者名 右田清志

雑誌

	著者氏名	論文タイトル名	雑誌名		出版年
			雑誌名	出版地	ページ
1	Migita K, Yamasaki S, Ida H, Kita M, Hida A, Shibatomi K, Aoyagi T, Eguchi K.	The role of peroxynitrite in cyclooxygenase-2 expression of rheumatoid synovium			2002
			Clin Exp Rheum		20:59-62
2	Yamasaki S, Nakashima T, Kawakami A, Miyashita T, Ida H, Migita K, Nakata K, Eguchi k.	Functional changes in rheumatoid fibroblast-like synovial cells through activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated signalling pathway			2002
			Clin Exp Immunol		129:379-384
3	Migita K, Udono M, Kimura H, Eguchi K.	Association of subacute cutaneous lupus erythematosus in a rheumatoid arthritis patient with Sjogren's syndrome			2002
			Mod Rheumatol		12:354-356
4	Tanaka F, Migita K, Eguchi K.	Clinical outcome of secondary amyloidosis patients with rheumatic diseases depends on cardiac involvement			2003
			Clin Exp Rheum		in press
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者氏名：橋本博史

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Ken Yamaji, Kwangseok Yang, Hiroshi Tsuda, <u>Hiroshi Hashimoto</u>	Fluctuations in the Peripheral Blood Leukocyte and Platelet Counts in Leukocytapheresis in Healthy Volunteers.	Therapeutic Apheresis	6	402-412	2002
2	Haruta K, Kobayashi S, Tajima M, Yui R, Tamura N, Nagoka I, <u>Hashimoto H</u>	Lysenin, a sphingomyelin-binding protein: its role in the activation of platelets.	Biomedical Research	23	153-159	2002
3	Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, <u>Hashimoto H</u> , Tokunaga K	Analysis on the association of human BLYS (BAFF, TNFS13B) polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.	Genes Immunity	3	424-429	2002
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者氏名：上阪 等

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Iwai H, Kozono Y, Hirose S, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Kohsaka H, Miyasaka N, and Azuma M	Amelioration of Collagen-induced Arthritis by Blockade of ICOS-B7h Costimulation	J Immunol	169(8)	4332-4339	2002
2	Kohsaka H, Nasu K, Matsushita S, and Miyasaka N.	Complete cDNA coding sequence of the HLA-DRB1*1405 allele.	DNA Sequence	13 (6)	359-361	2002
3	上阪 等	細胞周期阻害による慢性関節リウマチの治療	現代医療	34(1)	146-151	2002
4	上阪 等	変貌する膠原病治療 遺伝子治療	内科	89(2)	313-316	2002
5	上阪 等	リウマチ科診療マニュアル 基礎免疫学	リウマチ科	第27巻特別号	60-65	2002
6	上阪 等	細胞周期調節分子と関節炎	Me bio	19(5)	55-60	2002
7	杉原毅彦、上阪 等	抗リウマチ薬の使い方	治療	84(6)	1713-1717	2002
8	西尾純子、上阪 等	抗原特異的メモリーCD8T細胞の動態とサブセット	臨床免疫	37(3)	347-350	2002
9	上阪 等	慢性関節リウマチ滑膜細胞選択的な増殖抑制	臨床薬理の進歩	23号	87-90	2002
10	萩山裕之、上阪 等	遺伝子治療の臨床応用：問題点と改良	日本臨床	60(12)	2281-2286	2002
11	上阪 等	自己免疫疾患の遺伝子治療	治療学	36(12)	1289-1290	2002
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者氏名： 田中 良哉

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	田中 良哉	接着分子	吉野慎一、山本一彦編	日本リウマチ財団	2002
			リウマチ基本テキスト	東京	81-88
2	田中 良哉	細胞性免疫機能	木本雅夫、坂口薫雄編	南山堂	2002
			免疫学講義	東京	209-210
3	田中 良哉	全身性エリテマトーデスとサイトカイン	竹原和彦、桑名正隆、宮地良樹編	診断と治療社	2002
			新・膠原病：診断と治療の最新ポイント；皮膚から内臓へ	東京	14-15
4	田中 良哉	混合性結合組織病(MCTD)	亀山正邦、高久文麿編	医学書院	2002
			今日の診断指針(第5版)	東京	1203-1206
5	田中 良哉	ケモカインと接着分子	今西二郎、淀井淳司、澁長博、山本一彦編	医歯薬出版	2002
			state of arts(第2版)	東京	124-128
6	田中 良哉	免疫1 関節リウマチ 断 診	宮坂信之編	最新医学社	2002
			別冊 新しい診断と治療のABC 8	大阪	109-115
7	田中 良哉	関節リウマチ	山口徹、北原光夫編	医学書院	2003
			今日の治療指針 2003年版	東京	540-542
8					
9					
10					
11					
12					
13					