

炎で発症することが多いので、両側手を解析している。MRI 解析項目は、① dynamic study (造影 MRI) による滑膜炎の評価、②骨髄浮腫、③骨浸食の3項目である。骨髄浮腫は骨浸食に進展する MRI 所見として注目されている (分担研究者 上谷雅孝の報告書参照)。

3. 臨床検査値 (血清学的マーカー) は CRP、matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)、IgM-rheumatoid factor (RF)、抗シトルリン化 filaggrin 抗体 (抗 filaggrin 抗体)、抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) で評価している。抗 filaggrin 抗体および抗 CCP 抗体は RF より関節リウマチに特異度が高い抗体として注目されている。

### C. 研究結果

1. 症例は全例手関節炎で発症した 46 症例で、発症より初回検査までの罹病期間は  $5.2 \pm 4.4$  ヶ月であった。

2. MRI での評価

①滑膜炎は 41 症例 (89.2%)、骨髄浮腫は 22 症例 (47.8%)、骨浸食は 19 症例 (41.3%) に認められた。

②個々の関節での検討では、滑膜炎のない関節では骨髄浮腫は認められず、骨浸食がある関節は、ほとんどの関節 (95%) で滑膜炎および/または骨髄浮腫を伴っていた。

③Dynamic study における最大立ち上がり速度 (e-rate) は骨髄浮腫を伴う滑膜炎 ( $16.6 \pm 9.6$ )、骨髄浮腫のない滑膜炎 ( $7.4 \pm 5.6$ )、滑膜炎のない関節 ( $4.5 \pm 5.6$ ) であり、各群間に有意差を認めた ( $p <$

$0.0001$ )。

3. 血清学的マーカー

全例の平均 CRP ( $1.85 \pm 2.80$  mg/dl)、平均 MMP-3 ( $150.1 \pm 167.3$  ng/ml) であり、IgM-RF は 72.7%、抗 filaggrin 抗体は 50.0%、抗 CCP 抗体は 70.2%の症例で陽性であった。

4. MRI 所見と血清学的マーカーとの相関

①骨病変 (骨髄浮腫および骨浸食) が検出された群 (27 症例) では、これらが検出されなかった群 (19 症例) と比較して CRP は有意に高値 ( $2.69 \pm 3.42$  mg/dl vs  $0.86 \pm 1.22$  mg/dl,  $p=0.036$ ) であった。

MMP-3 は高値であったが有意差はなかった ( $187.0 \pm 194.1$  ng/ml vs  $103.9 \pm 114.7$  ng/ml,  $p=0.12$ )。IgM-RF 陽性率 (76.0% vs 70.2%, N.S.) および抗 CCP 抗体陽性率 (76.2% vs 61.5%, N.S.) は両群で差異を認めなかった (表 1)。

②CRP が 1mg/dl 以上の症例 (23 症例) では 1mg/dl 以下の症例群 (23 症例) と比較し、滑膜炎が高率に検出された (100% vs 78.3%,  $p=0.02$ )。骨髄浮腫及び骨浸蝕も高率に検出されたが、有意の差ではなかった (66.7% vs 43.5%,  $p=0.09$ )。MMP-3 は有意に高値であった ( $198.3 \pm 206.6$  ng/ml vs  $97.5 \pm 102.3$  ng/ml,  $p=0.039$ )。IgM-RF 陽性率 (73.3% vs 70.2%, N.S.) および抗 CCP 抗体陽性率 (77.8% vs 62.5%, N.S.) では両群で有意差を認めなかった (表 2)。

### D. 考察

MRI は早期関節リウマチでも高率に関節所見を検出し、骨病変も 50%以上の

症例で認められた。骨病変は MRI での滑膜炎の強度と相関しており、また、これら所見と血清学的マーカーとの関連性も認められた。

抗 CCP 抗体は約 70 % の症例で陽性で、早期関節リウマチの診断にも有用と考えられる。また、CRP や MMP-3 が低値でも、MRI 画像診断と抗 CCP 抗体を用い、関節リウマチを早期から診断できることが示唆された。

## E. 結論

関節リウマチの早期診断および滑膜・骨病変把握への手関節 MRI と抗 CCP 抗体の有用性が示唆された。今後は prospective study で関節所見を経過観察し、遺伝子多型を含む臨床経過に寄与する因子を解析する予定である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tamada Y, Nakao K, Nagayama Y, Nakata K, Ichikawa T, Kawamata Y, Ishikawa H, Hamasaki K, Eguchi K, Ishii N. Linp48 Overexpression enhances interferon-mediated expression and activity of double-stranded RNA-dependent protein kinase in human hepatoma cells. *J Hepatol* 37 (4): 493-499, 2002.
- 2) Takino H, Yamasaki H, Abiru N, Sera Y, Abe T, Kawasaki E, Yamaguchi Y, Eguchi K, Kanazawa Y, Nagataki S. Antibodies to GAD in Japanese patients classified as Type 2 diabetes at diagnosis. High titre of GAD Ab is a predictive marker for early insulin treatment-report of west Japan (Kyushu, Yamaguchi, Osaka) study for GAD Ab(+) diabetes. *Diabet Med* 19 (9): 730-734, 2002.
- 3) Miyazoe S, Hamasaki K, Nakata K, Kajiya Y, Kitajima K, Nakao K, Daikoku M, Yatsunashi H, Koga M, Yano M, Eguchi K. Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* 97 (8): 2086-2092, 2002.
- 4) Ohkubo K, Kato Y, Ichikawa T, Kajiya Y, Takeda Y, Higashi S, Hamasaki K, Nakao K, Nakata K, Eguchi K. Viral load is a significant prognostic factor for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer* 94 (10): 2663-2668, 2002.
- 5) 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. *Clin Exp Immunol* 129 (2): 379-384, 2002.
- 6) Sun F, Akazawa S, Sugahara K, Kamihira S, Kawasaki E, Eguchi K, Koji T. Apoptosis in normal rat embryo tissues during early organogenesis: the possible

- involvement of Bax and Bcl-2. *Arch Histol Cytol* 65 (2): 145-157, 2002.
- 7) Degawa-Yamauchi M, Uotani S, Yamaguchi Y, Takahashi R, Abe T, Kuwahara H, Yamasaki H, Eguchi K. Ethanol inhibits leptin-induced STAT3 activation in Huh7 cells. *FEBS Lett* 525 (1-3): 116-120, 2002.
  - 8) Kawakami A, Hida A, Yamasaki S, Miyashita T, Nakashima K, Tanaka F, Ida H, Furuyama M, Migita K, Origuchi T, Eguchi K. Modulation of the expression of membrane-bound CD54 (mCD54) and soluble form of CD54 (sCD54) in endothelial cells by glucosyl transferase inhibitor: possible role of ceramide for the shedding of mCD54. *Biochem Biophys Res Commun* 296 (1): 26-31, 2002.
  - 9) Nakao K, Nakata K, Ohtsubo N, Maeda M, Moriuchi T, Ichikawa T, Hamasaki K, Kato Y, Eguchi K, Yukawa K, Ishii N. Association between nonalcoholic fatty liver, markers of obesity, and serum leptin level in young adults. *Am J Gastroenterol* 97 (7): 1796-1801, 2002.
  - 10) Hamada H, Yatsushashi H, Yano K, Daikoku M, Arisawa K, Inoue O, Koga M, Nakata K, Eguchi K, Yano M. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. *Cancer* 95 (2): 331-339, 2002.
  - 11) Ide A, Kawasaki E, Abiru N, Sun F, Takahashi R, Kuwahara H, Fujita N, Kita A, Oshima K, Sakamaki H, Uotani S, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Eguchi K. Genetic association between interleukin-10 gene promoter region polymorphisms and type 1 diabetes age-at-onset. *Hum Immunol* 63 (8): 690-695, 2002.
  - 12) Kawakami A, Eguchi K. Involvement of apoptotic cell death in autoimmune diseases. *Med Electron Microsc* 35 (1): 1-8, 2002.
  - 13) Ishikawa H, Nakata K, Aritomi T, Ohkubo K, Migita K, Hamasaki K, Yamasaki S, Nakao K, Kato Y, Hayashi T, Eguchi K. Amyloid a protein amyloidosis in a patient with plasma cell dyscrasia. *Intern Med* 41 (5): 386-391, 2002.
  - 14) Ichikawa T, Nakao K, Nakata K, Yamashita M, Hamasaki K, Shigeno M, Abiru S, Ishikawa H, Ishii N, Eguchi K. Involvement of IL-1 $\beta$  and IL-10 in IFN- $\alpha$ -mediated antiviral gene induction in human hepatoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 294 (2): 414-422, 2002.
  - 15) Kawasaki E, Yamaguchi H, Hattori H, Egashira T, Eguchi K. Autoantibodies to IA-2 in type 1 diabetes: measurements with a new enzyme-linked immunosorbent assay. *Ann N Y Acad Sci* 958: 241-246, 2002.
  - 16) Kawasaki E, Sera Y, Abiru N, Yamauchi M, Ozaki M, Yamakawa K, Abe T, Uotani S, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Eguchi K. Distinct IA-2 autoantibody epitope recognition between childhood-onset and

- adult-onset type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 958: 235-240, 2002.
- 17) Eguchi K. Systemic complications in patients with rheumatism and collagen disease and their treatment. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 91 (Suppl): 106-110, 2002.
- 18) Abiru S, Nakao K, Ichikawa T, Migita K, Shigeno M, Sakamoto M, Ishikawa H, Hamasaki K, Nakata K, Eguchi K. Aspirin and NS-398 inhibit hepatocyte growth factor-induced invasiveness of human hepatoma cells. *Hepatology* 35 (5): 1117-1124, 2002.
- 19) Kambara C, Nakamura T, Furuya T, Nishiura Y, Kawakami A, Ichinose K, Shirabe S, Eguchi K. Increased sialyl Lewis (x) antigen-positive cells mediated by HTLV-1 infection in peripheral blood CD4(+) T lymphocytes in patients with HTLV-1-associated myelopathy. *J Neuroimmunol* 125 (1-2): 179-184, 2002.
- 20) Fujimoto T, Nakamura T, Nishiura Y, Ichinose K, Furuya T, Shirabe S, Eguchi K. Up-regulation of interleukin-12 receptor expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci* 196 (1-2): 21-26, 2002.
- 21) Yamasaki S, Ueki Y, Nakamura H, Yano M, Matsumoto K, Miyake S, Tominaga T, Tominaga M, Eguchi K. Effect of filtration leukocytapheresis therapy: modulation of white blood cell enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis. *Artif Organs* 26 (4): 378-384, 2002.
- 22) Yokoyama N, Nagataki S, Uetani M, Ashizawa K, Eguchi K. Role of magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 12 (3): 223-227, 2002.
- 23) Abiru S, Kato Y, Hamasaki K, Nakao K, Nakata K, Eguchi K. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma associated with elevated levels of interleukin 18. *Am J Gastroenterol* 97 (3): 774-775, 2002.
- 24) Ueki Y, Nakamura H, Matsumoto K, Tominaga T, Miyake S, Kita Y, Katayama Y, Fukuyama S, Hirasawa Y, Yoshida K, Eguchi K. NOR-1: a nitric oxide releasing agent for calibrating low levels of nitric oxide by the chemiluminescence method. *Blood Coagul Fibrinolysis* 13 (2): 75-80, 2002.
- 25) Migita K, Yamasaki S, Ida H, Kita M, Hida A, Shibatomi K, Kawakami A, Aoyagi T, Eguchi K. The role of peroxynitrite in cyclooxygenase-2 expression of rheumatoid synovium. *Clin Exp Rheumatol* 20 (1): 59-62, 2002.
- 26) Arima T, Nakao K, Nakata K, Ishikawa H, Ichikawa T, Hamasaki K, Ishii N, Eguchi K. Transactivation of human  $\alpha$ -fetoprotein gene by X-gene product of hepatitis B virus in human hepatoma cells. *Int J Mol Med* 9 (4): 397-400,

- 2002.
- 27) Nagayama Y, Kita-Furuyama M, Ando T, Nakao K, Mizuguchi H, Hayakawa T, Eguchi K, Niwa M. A novel murine model of Graves' hyperthyroidism with intramuscular injection of adenovirus expressing the thyrotropin receptor. *J Immunol* 168 (6): 2789-2794, 2002.
- 28) Kajiya Y, Hamasaki K, Nakata K, Nakagawa Y, Miyazoe S, Takeda Y, Ohkubo K, Ichikawa T, Nakao K, Kato Y, Eguchi K. Full-length sequence and functional analysis of hepatitis B virus genome in a virus carrier: a case report suggesting the impact of pre-S and core promoter mutations on the progression of the disease. *J Viral Hepat* 9 (2): 149-156, 2002.
- 29) Kamachi M, Kawakami A, Yamasaki S, Hida A, Nakashima T, Nakamura H, Ida H, Furuyama M, Nakashima K, Shibatomi K, Miyashita T, Migita K, Eguchi K. Regulation of apoptotic cell death by cytokines in a human salivary gland cell line: distinct and synergistic mechanisms in apoptosis induced by tumor necrosis factor  $\alpha$  and interferon  $\gamma$ . *J Lab Clin Med* 139 (1): 13-19, 2002.
- 30) Eguchi K. Systemic lupus erythematosus complicated by cytomegalovirus-induced hemophagocytic syndrome and colitis. *Intern Med* 41 (2): 77-78, 2002.
- 31) Yonetsu K, Takagi Y, Sumi M, Nakamura T, Eguchi K. Sonography as a replacement for sialography for the diagnosis of salivary glands affected by Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 61 (3): 276-277, 2002.
- 32) 川上純, 山崎聡士, 宮下賜一郎, 中島コト, 飛田あゆみ, 江口勝美. アポトーシス誘導療法. *内科* 89: 309-312, 2002.
- 33) 川上純, 江口勝美. カスパーゼカスケード. *炎症と免疫* 10: 106-107, 2002.
- 34) 宮下賜一郎, 川上純, 山崎聡士, 江口勝美. OPG/OPG リガンド. *臨床免疫* 37 (2): 191-196, 2002.
- 35) 川上純, 宮下賜一郎, 山崎聡士, 田中史子, 和泉泰衛, 飛田あゆみ, 中島コト, 古山雅子, 井田弘明, 右田清志, 江口勝美, 坪井雅彦, 松岡直樹, 折口智樹. 治療抵抗性関節リウマチに対するシクロスポリンとタクロリムスの有効性. *臨床リウマチ* 14: 219-223, 2002.
- 36) 江口勝美. 慢性関節リウマチの治療. *内科* 89: 261-268, 2002.
- 37) 江口勝美. HTLV-I 感染とリウマチ性疾患. *リウマチ科* 27: 238-246, 2002.
- 38) 江口勝美. アポトーシス抑制因子. *リウマチ科* 28: 184-195, 2002.
- 39) 江口勝美. Fas と疾患. *日内会誌* 91: 59-63, 2002.
- 40) 江口勝美. 甲状腺疾患. *最新医学* 57: 2524-2532, 2002.
2. 学会発表
- 1) 右田清志, 江口勝美他. 二次性アミ

- ロイドーシスの早期診断と治療. 第46回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 228, 2002.
- 2) 山崎聡士, 江口勝美他. 滑膜線維芽細胞における NF- $\kappa$ B の制御. 第46回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 303, 2002.
- 3) 川上 純, 江口勝美他. HTLV-I Tax Tax による抗アポトーシス作用の検討. 第46回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 305, 2002.
- 4) 川上 純, 江口勝美他. サイトカインによる唾液腺細胞アポトーシスの制御. 第46回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 321, 2002.
- 5) 田中史子, 江口勝美他. IL-18 による血清アミロイド A 蛋白 (SAA) の誘導. 第46回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 323, 2002.
- 6) 右田清志, 江口勝美他. 免疫抑制剤のミトコンドリアに対する作用—シクロスポリン・タクロリムスの対比—. 第46回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 360, 2002.
- 7) 折口智樹, 江口勝美他. Sjögren 症候群の発症における IL-10 遺伝子多型の関与. 第46回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 396, 2002.
- 8) 山崎聡士, 江口勝美他. PPAR $\gamma$  による滑膜細胞の制御. 第46回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 424, 2002.
- 9) 宮下賜一郎, 江口勝美他. 滑膜細胞の TRAIL 誘導性アポトーシスの検討. 第46回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 450, 2002.
- 10) 井田弘明, 江口勝美他. Granzyme B leakage induced NK cell death. 第46回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 451, 2002.
- 11) 井田弘明, 江口勝美他. Granzyme B leakage induced cell death (GLCD): 新しいタイプの activation induced cell death (AICD). 第32回日本免疫学会総会・学術集会記録 81, 2002.
- 12) 川上 純, 江口勝美他. PDGF による滑膜細胞 TRAIL 誘導性アポトーシスの抑制. 第32回日本免疫学会総会・学術集会記録 294, 2002.
- 13) Kawakami A, Eguchi K, et al. Examination of anti-apoptogenic property of salivary infiltrating T cell: Possible association with HTLV-I infection. *Arthritis Rheum* 46 (Supple): S362, 2002.
- 14) Kawakami A, Eguchi K, et al. Immunohistochemical detection of apoptosis-related molecules of the labial salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. *The VIII th International Symposium on Sjögren's syndrome* 8, 2002.
- 15) Origuchi T, Eguchi K, et al. Association between interleukin-10 gene promoter region polymorphisms and Sjögren's syndrome. *The VIII th International Symposium on Sjögren's syndrome* 29, 2002.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 骨変化 (骨髄浮腫及び骨浸蝕) が検出された群と検出されなかった群の比較

	骨変化あり (n=27)	骨変化なし (n=19)	
CRP (mg/dl)	2.69±3.42	0.86±1.22	P=0.036
MMP-3 (ng/ml)	187.0±194.1	103.9±114.7	N.S. (p=0.12)
IgM-RF (%)	76.0%	70.2%	N.S.
抗 CCP 抗体 (%)	76.2%	61.5%	N.S.

表 2. 初診時 CRP 値と MRI 所見及び臨床検査値との関係

	CRP 値		
	1mg/dl 以下	1mg/dl 以上	
	(n=23)	(n=23)	
滑膜炎 (%)	78.3%	100%	p=0.02
骨髄浮腫及び浸蝕 (%)	43.5%	66.7%	p=0.09
IgM-RF (%)	70.2%	73.3%	p=0.93
抗 CCP 抗体 (%)	62.5%	77.8%	p=0.33
MMP-3 (ng/ml)	97.5±102.3	198.3±206.6	p=0.04



## 関節リウマチの自己抗体による早期診断 —抗 Filaggrin/CCP 抗体の意義—

分担研究者：三 森 経 世  
京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授

### 研究要旨

これまで関節リウマチ (RA) では他の膠原病に見られるような疾患特異的自己抗体の報告は少なく、RA において臨床的に利用される唯一の血清マーカーであるリウマトイド因子は感度・特異度とも満足すべきものではなかった。近年、シトルリン化 Filaggrin およびその環状化ペプチドである CCP に対する自己抗体が RA の新たな自己抗体として注目されている。今回の検討で、抗 Filaggrin/CCP 抗体は日本人の RA においても感度と特異度に優れることが明らかとなり、特に抗 CCP 抗体は RA における診断確度が 87% (感度 82%、特異度 95%)、早期 RA においても診断確度 82% (感度 78%、特異度 85%) と、極めて高い診断的意義を持つことが明らかにされた。抗 CCP 抗体は seronegative RA にも 67%に検出され、初診時に RA 分類基準を満たさない関節炎症例でも抗 CCP 抗体が陽性であれば後に RA と診断される可能性が高いことが示された。これらの成績は抗 CCP 抗体が RA の早期診断に極めて有用であり、RA 早期治療の指針となりうる可能性を示唆する。

### A. 研究目的

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) は全身性自己免疫疾患に分類されるにもかかわらず、これまで他の膠原病のような疾患特異的自己抗体の報告は少なく、たとえあってもほとんど追試がなされていなかった。リウマトイド因子 (rheumatoid factor: RF) はこれまで RA において臨床的に利用される唯一の血清マーカーであるが、その RA における感度は 60-80% であり、他疾患にも検出されるため特異度は

低い。我々はこれまでにカルパイン (カルシウム依存性システインプロテアーゼ) の特異的阻害蛋白であるカルパスタチン (calpastatin: CS) に対する自己抗体が RA をはじめとするリウマチ疾患に検出されることを報告してきた。カルパインは軟骨破壊や炎症の惹起に関与する中性プロテアーゼの一種と考えられるため、その阻害蛋白である CS に対する自己抗体の存在は RA の病態に関与する可能性が示唆されている。事実、RA 患者の滑膜や関節液

中にはカルパインが増加しているとの報告もある。我々は、これまでに RA 患者血清とともに関節液中に CS に対する自己抗体が検出されること、かかる抗 CS 抗体が *in vitro* で CS 活性を抑制してカルパインの蛋白分解活性を亢進させること、RA の実験モデルであるコラーゲン感作ラット関節炎がカルパイン阻害剤であるカルペプチンによって抑制されること、カルパインが破骨細胞の活性に重要な役割を果たすことを報告してきた。

一方、RA の新たな自己抗体としてシトルリン化 Filaggrin およびその環状化ペプチドである CCP (cyclic citrullinated peptide) に対する自己抗体が注目されている。本年度は抗 Filaggrin/CCP 抗体のリウマチ性疾患における陽性率と RA の早期診断における有用性を検討した。

## B. 研究方法

1) 対象：1987年の ACR による RA 分類基準を満たす RA 患者 60 例、RA 以外のリウマチ性疾患患者 39 例、および初診時に ACR 分類基準を満たさず診断未確定の関節炎患者 (発症1年以内) 血清37例の保存血清を対象とした。

2) 抗体測定法：抗 Filaggrin 抗体および抗 CCP 抗体は、それぞれ抗 Filaggrin 抗体測定用 ELISA (MBL 社製) および抗 CCP 抗体測定用 ELISA (Axis-Shield 社製) を用いて測定した。抗 Filaggrin 抗体は 10 Index、抗 CCP 抗体は 10 U/ml をカットオフ値とした。

3) 初診時未診断例の追跡：初診時診断未確定の関節炎患者 37 例についてはその転

帰を追跡した。

## C. 研究結果

1) リウマチ性疾患における各種血清マーカーの陽性率：抗 CCP 抗体は RA 86% (50/60)、非 RA 5% (2/39) で陽性、抗 Filaggrin 抗体は RA 71% (41/60)、非 RA 3% (1/39) で陽性であり、特に抗 CCP 抗体の高い感度と特異度が確認された。これらの抗体は感度・特異度ともにリウマトイド因子 (RF)、IgG-RF、MMP-3 よりも優れていた (表 1)。

表 1. RA における各種血清マーカーの陽性率

マーカー	RA (60)	非 RA (39)	診断確度
抗 CCP	82%	5%	86.9%
抗 Filaggrin	68	3	79.8
RF	55	18	65.7
IgG-RF	12	8	59.6
MMP-3	70	56	43.4

2) 抗 CCP 抗体と他の血清マーカーの相関：抗 CCP 抗体は抗 Filaggrin 抗体と高い相関を示した ( $R=0.4668$ ,  $P=0.008$ )。しかし、同抗体は RF、IgG-RF、MMP-3、CRP および赤沈値のいずれとも有意の相関を認めなかった (表 2)。

表 2. RA における抗 CCP 抗体と他のマーカーの相関

マーカー	抗 CCP 抗体		P 値
	陽性(46)	陰性(14)	
抗 Filaggrin	85%	14%	$P=0.008$
RF	61%	36%	$P=0.097$
IgG-RF	15%	0%	$P=0.281$
MMP-3	76%	50%	$P=0.062$
CRP (mg/dl)	$1.7 \pm 2.5$	$0.8 \pm 1.5$	$P=0.135$
赤沈値(mm/h)	$44 \pm 30$	$27 \pm 27$	$P=0.070$

3) 初診時未診断例の追跡：初診時未診断関節炎患者 37 例のうち、抗 CCP 抗体陽性 13 例中 9 例は後に RA と診断が確定するか、または RA 以外の疾患は考えにくいとして抗リウマチ薬が投与されたのに

対し、同抗体陰性 24 例中 RA と診断されたのは 2 例に過ぎなかった。なお、抗 CCP 抗体陽性の残り 4 例についてもシェーグレン症候群、間質性肺炎を伴う多発性筋炎、回帰性リウマチ、RS<sub>3</sub>PE 症候群と診断されたものの、RA の合併は完全に否定されてはいない (表 3)。

表 3. 初診時診断未確定関節炎 37 例の転帰

転 帰	初診時抗 CCP 抗体	
	陽性(13)	陰性(24)
RA	6	1
RA 疑い (DMARDs+)	3	1
シェーグレン症候群	1	3
PM+IP (抗 ARS 症候群)	1	0
回帰性リウマチ	1	0
RS <sub>3</sub> PE 症候群	1	0
乾癬性関節炎	0	2
その他疾患*	0	11
診断未確定	0	6

\* OA、PMR、レイノー病、パルボ B19 関節炎、腸関節症、反応性関節炎、痛風性関節炎、軟骨石灰化症、線維筋痛症、脊椎関節症、心因性リウマチ各 1 例

4) 抗 CCP 抗体による RA 早期診断：発症 2 年以内の早期 RA 23 例においても抗 CCP 抗体の陽性率は 78% (18/23) と高く、非 RA (初診時未診断で後に RA 以外と診断された 26 例) を対照とした診断確度 (accuracy) は 82% と、抗 Filaggrin 抗体 71%、RF 59%、MMP-3 55% に比して最も優れていた (表 4)。

表 4. 早期 RA における各種血清マーカーの有用性

マーカー	早期 RA (23)	非 RA* (26)	診 断 確 度
抗 CCP	78%	15%	82%
抗 Filaggrin	61%	19%	71%
RF	56%	38%	59%
IgG-RF	0%	n.d.	—
MMP-3	70%	50% (2/4)	55%

\* 発症 1 年以内の初診時診断未確定関節炎で RA 以外と診断された症例

#### D. 考察

RA は全身性自己免疫疾患に分類され

るにもかかわらず、これまで他の膠原病のような疾患特異的自己抗体の報告は少なく、たとえあってもほとんど追試がなされていなかった。RF はこれまで RA において臨床的に利用される唯一の血清マーカーであるが、その RA における感度は 60-80% であり、他疾患にも検出されるため特異度は低い。また、RA 発症初期には陽性率はさらに低くなるため、早期診断のマーカーとしては満足すべきものではなかった。

Filaggrin はかつて RA に検出されると報告されたいわゆる「抗ケラチン抗体」および核周囲因子 (perinuclear factor) の対応抗原として同定された蛋白で、皮膚などの角質化上皮組織に分布し、サイトケラチンの凝集に関与すると考えられている。近年、アルギニン残基がシトルリンに変換されたシトルリン化 Filaggrin およびその人工的な環状化ペプチドである CCP に対する自己抗体が RA の新たな自己抗体として注目されている。今回の検討で、抗 Filaggrin/CCP 抗体は日本人の RA においても感度と特異度に優れていることが明らかとなり、特に抗 CCP 抗体は RA における診断確度が 87% (感度 82%、特異度 95%)、早期 RA においても診断確度 82% (感度 78%、特異度 85%) と、極めて高い診断的意義を持つことが明らかにされた。その一方で、抗 CCP 抗体は RF との相関が認められず、RF 陰性 RA にも抗 CCP 抗体が 67% に検出された。さらに、初診時に RA 分類基準を満たさない関節炎症例でも抗 CCP 抗体が陽性であれば後に RA と診断される可能性が高く、同抗体陰性例

は RA の可能性が低いことが示された。  
これらの成績は抗 CCP 抗体が RA の診断のみならず、早期診断にも極めて有用性が高く、本抗体が陽性であれば RA の診断基準を満たさなくとも RA として早期治療に踏み切る指針となりうる可能性を示唆するものである。

しかし、その一方で、抗 CCP 抗体の有無は CRP 値および赤沈値とは関連せず、活動性の指標としては有用でない可能性も示唆された。また、RA の重症度、関節破壊の進行、関節外症状などと抗 CCP 抗体の関連については今後の検討を要する。

#### E. 結論

抗 Filaggrin 抗体と抗 CCP 抗体は RA における特異性が高く、特に抗 CCP 抗体は RA の感度が優れていた。抗 CCP 抗体は早期 RA でも高い感度を示し、早期診断および早期治療の指標として有用と考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tanaka M, Mimori T, et al. Potential preventive effects of follistatin-related protein/TSC-36 on joint destruction and antagonistic modulation of its autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Int Immunol* 5 (1): 71-77, 2003.
- 2) 三森経世, 田中真生. 関節リウマチの新しい自己抗体. *炎症と免疫* 10

(1): 78-83, 2002.

- 3) 三森経世, 田中真生. 関節リウマチの新しい自己抗体と対応抗原. *日本臨床* 60 (12): 2263-2268, 2002.

##### 2. 学会発表

- 1) Mimori T, et al. Newly identified pathogenic autoantibodies in rheumatoid arthritis (in Symposium "Autoimmunity and Autoantibody Measurements"). The 18<sup>th</sup> International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyoto, 2002 October.
- 2) Suzuki K, Mimori T, et al. Antibodies to deiminated antigens, cyclic citrullinated peptides (CCP) and citrullinated filaggrin, are useful serological markers for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46: S543, 2002 (abstract).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## ゲノム解析に基づく、関節リウマチ病因・病態解析

分担研究者：土 屋 尚 之  
東京大学大学院医学系研究科・人類遺伝学 助教授

### 研究要旨

関節リウマチ (RA) 滑膜組織内の血管内皮細胞に強発現を検出した *ID* 遺伝子と RA の病態との関連を明らかにするために、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) を用いた遺伝子導入実験を行った。*ID3* 遺伝子の強制発現により、HUVEC に、増殖能の亢進、ICAM-1、E-selectin 発現の上昇が観察され、*ID* 遺伝子の過剰発現のみによって、HUVEC の増殖と活性化を誘導しうることを見出された。

また、RA の疾患感受性と関連する遺伝子を見出す目的で、候補遺伝子の多型解析と関連分析を施行し、*ILT2/LIR1* の細胞外領域の多型が HLA-DRB1 shared epitope 陰性群において、*FCGR3A* 多型が shared epitope 陽性群において、RA と関連することをみいだした。さらに、*BLYS (BAFF)* と *BAFF-R* 多型の組み合わせ、*TNFR2* 196R/R 遺伝子型と RA との関連も検出された。

### A. 研究目的

ゲノム解析のアプローチである発現解析、多型解析を用いて、関節リウマチ (RA) の病因・病態解明上有用な情報を見出し、診断・治療法の開発に結びつけることが本研究計画全体の目的である。

われわれは、昨年度までに、*differential display* を用いた実験により、変形性関節症 (OA) 組織と比較して、RA 滑膜組織に *Id* (inhibitor of DNA binding/differentiation) ファミリー遺伝子発現レベルが上昇していること、および免疫組織化学染色により、*Id* ファミリー遺伝子産物は血管内皮細胞に局在することを報

告した (Sakurai et al., 2001)。*Id* は、近年、細胞増殖、血管新生との関連が注目を集める転写制御因子であり、成人の炎症性組織における発現を検出したのは、われわれが初めてである。通常、成人の正常組織には発現が検出されないため、将来的な治療のターゲットとしても注目される。

RA における滑膜増殖には、血管新生の存在が必須であり、滑膜の血管新生は、病態の早期から検出される。また、滑膜における炎症反応には、血管内皮細胞の活性化に伴う接着分子などの発現亢進が関与する。RA において観察されるこれ

らの現象に、*Id* がどのように関連するかは、これまで検討されていない。

そこで、本研究では、*ID* 遺伝子強制発現によって培養血管内皮細胞に観察される表現型の変化を検討した。

また、われわれは、RA および全身性エリテマトーデス (SLE) を対象として、広範な候補遺伝子アプローチによる疾患感受性遺伝子の探索を行ってきた。本年度は、新たな候補遺伝子として、leukocyte immunoglobulin-like receptor 1 (LIR1、LILRB1、ILT2)、BAFF-R をコードする遺伝子の解析を行った。LIR1 は、血球系細胞に広範に発現し、HLA-class I 抗原を認識する抑制性受容体である。SLE の感受性候補領域の一つでもある 19q13.4 にクラスターを形成する leukocyte receptor complex (LRC) 内に遺伝子座が存在する。BAFF-R は、単球や樹状細胞に主に発現し、B 細胞の生存、分化にきわめて重要な役割を果たし、近年 SLE、RA や Sjögren 症候群の病態における関与が大きな注目を集めている BlyS (BAFF) の主要な受容体であり、遺伝子座は 22q13.2 に位置する。なお、われわれはすでに BlyS の多型解析を終了し、プロモーター領域に mRNA レベルとの関連が存在する多型 (-871C>T) を報告している (Kawasaki et al., 2002)。

あわせて、過去に SLE との関連を報告した Fc 受容体遺伝子群 (*FCGR2A*、*2B*、*3A*、*3B*)、TNF 受容体 II 型 (*TNFR2*) と RA との関連の解析も行った。

## B. 研究方法

培養ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に *ID3* 遺伝子導入を行い、増殖を MTT 法にて、ICAM-1、E-selectin 発現量を RT-PCR、フローサイトメトリーにて測定した。また、*Id* 発現の生体内における誘導因子を探るため、VEGF 刺激により、HUVEC に *ID3* が誘導されるか否かを検討した。

また、*ILT2/LIR1*、*BAFF-R* 遺伝子の上流約 1kb、翻訳領域全長、5'ならびに 3'非翻訳領域のゲノム DNA 多型をスクリーニング、ハプロタイプを決定し、多型部位について RA、対照健常者の遺伝子型を比較した。*BAFF-R* については、過去に報告したそのリガンドである BlyS 多型との組み合わせも検討した。

さらに、既報の *FCGR2A*、*2B*、*3A*、*3B* および *TNFR2* 多型部位の遺伝子型タイピングを RA において行い、関連を検討した。

(倫理面への配慮)

これらの研究は、東京大学大学院医学系研究科および共同研究施設の研究倫理審査委員会の承認を得た研究計画に従って、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、試料提供者の同意のもとに、匿名化した検体を使用して行われた。

## C. 研究結果

1) *ID3* 遺伝子導入 HUVEC は、遺伝子導入 24 時間後、4.1 倍の *ID3* mRNA 発現上昇を示し、対照と比較して、1.9 倍の増殖を示した (図 1)。mRNA レベルで ICAM-1 は 24 時間後に 4.8 倍の (図 2)、

E-selectin は4.2倍の(図3)発現増強が見られ、細胞表面における発現にも、有意な上昇が確認された。また、VEGF刺激により、HUVECにID3発現が誘導された(図4)。

2) 系統的多型スクリーニングにより、LIR1遺伝子に17個所のSNPが検出され、うち5個所は非同義置換であった。家系試料を用いた検討から、これらの細胞外領域のアミノ酸置換を伴うSNPsが主として3種類のハプロタイプを形成して存在することが見出され、これらを暫定的に、LIR1.01、.02、.03と命名した。これらのうち、LIR1.01/01遺伝子型のホモ接合体が、HLA-DRB1の疾患感受性アリルを有しない群(shared epitope陰性群)において、RAに有意に増加していた(P=0.037)(表1)。

3) BAFF-R多型スクリーニングにより、5個所の変異が検出され、うち2個所は一般集団における頻度が高く、多型と考えられた。これらは単独ではSLE、RAとの関連が見られなかったものの、過去に報告した、発現量との関連が示唆されるBLyS-871C>Tとの組み合わせを検討すると、BLyS-871T非保有者において、BAFF-Rの3'非翻訳領域(UTR)c\*120T>Cの保有者がRAに有意に少ないことが示された(表2)。

4) FCGR2A、2B、3A、3B多型とRA全体での関連は検出されなかったが、患者群及び健常者群HLA-DRB1 shared epitopeの有無によって層別化すると、shared epitope陽性群において、RAにおけるFCGR3A-176F/F遺伝子型の有意な増加が

観察された(表3)。

5) TNFR2-M196R多型とRAとの関連は、通常の $\chi^2$ 検定では検出されなかったが、genotype relative risk法(Lathrop)を用いると、196R/R遺伝子型とRAとの有意な関連が検出された(オッズ比2.3、P=0.01)。

#### D. 考察

ID3の強制発現のみによって、培養内皮細胞の増殖や活性化を誘導しうることが示された。また、RAにおいて、早期からのVEGF発現が報告されているが、VEGFによる血管内皮細胞活性化の系路にIdが存在することが示された。IdはRA滑膜の血管内皮に局在すること、一般にIdは腫瘍以外の成人の組織では発現が見られないことから、Id発現制御はRAの新たな治療の可能性を示すものと期待され、今後、Id過剰発現により血管新生を誘導しうるか否かの検討に加え、RNAiを用いた発現制御実験を施行する予定である。

RAとの関連を認めたILT2/LIR1ハプロタイプ上のアミノ酸置換は、リガンドであるHLA-class Iとの結合部位近傍に位置することから、このアミノ酸置換が、リガンドとの親和性、ひいてはILT2/LIR1が伝達する抑制性シグナルに何らかの影響を及ぼし、発症に関連する可能性が考えられる。今後、多型特異的な組み換え型LIR1蛋白を作製し、HLA-class Iとの親和性を検討する予定である。

また、今回RAとの関連が検出された

BlyS、BAFF-R 多型は、それぞれプロモーター領域、3'非翻訳領域に位置することから、遺伝子発現制御に影響する可能性が示唆される。今後、これらの多型による発現量の差異につき、さらに解析を加える予定である。過去に RA における BlyS 血清レベルの上昇も報告されており、今後、BlyS 系の抑制が新たな治療の可能性の一つとして、さらに検討が期待される。

*FCGR3A*-176F、*TNFR2*-196R はいずれも SLE との関連が過去に検出されたアリルであり、今回の結果は、SLE と RA の疾患感受性遺伝子の一部が重複する可能性を示す。また、*FCGR3A*、*LIR1* ともに、*HLA-DRB1* で層別化したときにのみ有意な関連が見出されたことと、RA の遺伝素因における *HLA-DRB1* の寄与の大きさを考え合わせると、今後、*HLA-DRB1* 以外の疾患感受性遺伝子を探索する際には、HLA による層別化が検出感度を高めることを強く示唆している。

## E. 結論

*ID* 遺伝子の過剰発現が RA 滑膜における血管内皮細胞活性化に関与する可能性が強く示唆された。また、RA の発症と関連する遺伝子多型を数個検出した。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Sirikong M, Tsuchiya N,

Chandanayingyong D, Bejrachandra S, Suthipinittharm P, Luangtrakool K, Srinak D, Thongpradit R, Siriboonrit U, Tokunaga K. Association of *HLA-DRB1*\*1502 – *DQB1*\*0501 haplotype with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais. *Tissue Antigens* 59: 113-117, 2002.

2) Kyogoku C, Dijstelbloem HM, Tsuchiya N, Hatta Y, Kato H, Yamaguchi A, Fukazawa T, Jansen MD, Hashimoto H, van de Winkel JGJ, Kallenberg CGM, Tokunaga K. Association of Fcγ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: Contribution of *FCGR2B* to the genetic susceptibility to SLE. *Arthritis Rheum* 46: 1242-1254, 2002.

3) Kuroki K, Tsuchiya N, Tsao BP, Grossman JM, Fukazawa T, Hagiwara K, Kano H, Takazoe M, Iwata T, Hashimoto H, Tokunaga K. Polymorphisms of human *CD19* gene: Possible association with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese. *Genes Immun* 3 (Suppl 1): S21-30, 2002.

4) Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K. Analysis on the association of human *BLYS* (*BAFF*, *TNFSF13B*) polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 3: 424-429, 2002.

5) Sato M, Ohashi J, Tsuchiya N, Kashiwase K, Ishikawa Y, Arita H, Hanaoka K,



- Tokunaga K, Yabe T. Association of *HLA-A\*3303-B\*4403-DRB1\*1302* haplotype, but not of *TNFA promoter* and *NKp30* polymorphism, with postherpetic neuralgia (PHN) in the Japanese population. *Genes Immun* 3: 477-481, 2002.
- 6) Kyogoku C, Tsuchiya N, Matsuta K, Tokunaga K. Studies on the association of Fc $\gamma$  receptor IIA, IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with rheumatoid arthritis in Japanese: Evidence for a genetic interaction between *HLA-DRB1* and *FCGR3A*. *Genes Immun* 3: 488-493, 2002.
- 7) Tsuchiya N, Ohashi J, Tokunaga K. Variations in immune response genes and their associations with multifactorial immune disorders. *Immunol Rev* 190: 169-181, 2002.
- 8) Kyogoku C, Tsuchiya N, Shibue T, Tokunaga K, Matsuta K. *TNFR2* position 196 polymorphism in Japanese patients with rheumatoid arthritis: comment on the article by Dieudé et al [letter]. *Arthritis Rheum* 48: 273-274, 2003.
- 9) Sekiya T, Tsunemi Y, Miyamasu M, Ohta K, Morita A, Saeki H, Matsushima K, Yoshie O, Tsuchiya N, Yamaguchi M, Yamamoto K, Tamaki K, Hirai K. Variations in the human Th2-specific chemokine *TARC* gene. *Immunogenetics* 54: 742-745, 2003.
- 10) Hikami K, Tsuchiya N, Yabe T, Tokunaga K. Variations of human killer cell lectin-like receptors: common occurrence of *NKG2-C* deletion in the general population. *Genes Immun*, in press.
- 11) Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, Katsushi Tokunaga K, Hashimoto H. Genetic background of Japanese patients with ANCA-associated vasculitis: Association of *HLA-DRB1\*0901* with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol*, in press.
- 12) Siriboonrit U, Tsuchiya N, Sirikong M, Kyogoku C, Bejrachandra S, Suthipinittharm P, Luangtrakool K, Srinak D, Thongpradit R, Fujiwara K, Chandanayingyong D, Tokunaga K. Association of Fc $\gamma$  receptor IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais. *Tissue Antigens*, in press.
2. 学会発表
- 1) 土屋尚之, 京極千恵子, 黒木喜美子, 氷上光輝, 川崎綾, 深沢徹, 橋本博史, 徳永勝士. 全身性エリテマトーデス疾患感受性遺伝子の検討. *リウマチ* 42: 237, 2002.
- 2) 山口晃弘, 櫻井大祐, 土屋尚之, 徳永勝士, 山本一彦. 慢性関節リウマチ滑膜における特異的発現遺伝子の検討. *リウマチ* 42: 285, 2002.
- 3) 京極千恵子, 土屋尚之, 松多邦雄, 徳永勝士. 日本人慢性関節リウマチ患者における Fc $\gamma$  受容体遺伝子群多型の解析. *リウマチ* 42: 363, 2002.

- 4) 川崎綾, 土屋尚之, 深沢徹, 橋本博史, 徳永勝士. BLYS (TNFSF13B) の変異解析と SLE および RA との関連の検討. リウマチ 42: 367, 2002.
- 5) 黒木喜美子, 土屋尚之, 深沢徹, 橋本博史, 徳永勝士. ヒト CD19 遺伝子 3' 非翻訳領域内反復配列多型と日本人 SLE 感受性との関連. リウマチ 42: 367, 2002.
- 6) 櫻井大祐, 山口晃弘, 土屋尚之, 山本一彦, 徳永勝士. 慢性関節リウマチ患者滑膜における *FOSB* 遺伝子の発現. リウマチ 42: 424, 2002.
- 7) Sato M, Ohashi J, Tsuchiya N, Kashiwase K, Ishikawa Y, Arita H, Hanaoka K, Tokunaga K, Yabe T. HLA haplotype, A\*3303-B\*4403-DRB1\*1302 associates with postherpetic neuralgia (PHN). Tissue Antigens 59 (Suppl): 67, 2002.
- 8) Wakui M, Yamaguchi A, Sakurai D, Ogasawara K, Yokochi T, Hatta-Ohashi Y, Karaki S, Kurata K, Nishida N, Suyama A, Ikeda Y, Tsuchiya N, Tokunaga K. Differential display method-based gene expression analysis and development of a novel oligonucleotide array assay in GvHR. Tissue Antigens 59 (Suppl): 141, 2002.
- 9) Sakurai D, Yamaguchi A, Tsuchiya N, Tsuno N, Okaji Y, Tokunaga K. Induction of proliferation and activation of human endothelial cells by overexpression of *ID* gene. Arthritis Rheum 46 (Suppl): S43, 2002.
- 10) Kyogoku C, Tsuchiya N, Matsuta K, Shibue T, Tokunaga K. Analyses on the association of Fcγ receptor family and *TNFR2* (*TNFRSF1B*) polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis in Japanese. Arthritis Rheum 46 (Suppl): S98, 2002.
- 11) Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, Tokunaga K, Hashimoto H. Genetic background of Japanese patients with ANCA-associated vasculitis: Association of *HLA-DRB1\*0901* with microscopic polyangiitis. Arthritis Rheum 46 (Suppl): S188, 2002.
- 12) Siriboonrit U, Kyogoku C, Sirikong M, Tsuchiya N, Bejrachandra S, Suthipinittharm P, Luangtrakool K, Srinak D, Thongpradit R, Chandanayingyong D, Tokunaga K. Association of Fcγ receptor IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais. Arthritis Rheum 46 (Suppl): S287, 2002.
- 13) Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K. Studies on the association of human *BLYS* (*BAFF*, *TNFSF13B*) and *BAFF-R* polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 46 (Suppl): S288, 2002.
- 14) Sakurai D, Yamaguchi A, Tsuchiya N, Tokunaga K. Elevated level of FosB mRNA and FosB/DeltaFosB ratio in the synovial tissues of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 46 (Suppl): S502, 2002.

- 15) Kuroki K, Tsuchiya N, Matsuta K, Fukazawa T, Juji T, Hashimoto H, Tokunaga K. Association of leukocyte immunoglobulin-like receptor 1 (LIR1, ILT2, LILRB1) polymorphism with susceptibility to rheumatoid arthritis in Japanese. *Arthritis Rheum* 46 (Suppl): S550, 2002.
- 16) Furuya T, Kotake S, Hakoda M, Ichikawa N, Nanke Y, Yamanishi Y, Kawasaki A, Tsuchiya N, Tokunaga K, Kamatani N. TNFA 5'-flanking region polymorphisms in 84 Japanese patients with myositis. *Arthritis Rheum* 46 (Suppl): S611, 2002.
- 17) 京極千恵子, 土屋尚之, 松多邦雄, 渋谷司, 徳永勝士. 日本人関節リウマチ (RA) における Fcγ 受容体ファミリーおよび *TNFR2 (TNFRSF1B)* 遺伝子多型の関連研究. 日本人類遺伝学会第 47 回大会 (2002 年 11 月 13 日-15 日, 名古屋). P113, 2002.
- 18) 黒木喜美子, 土屋尚之, 松多邦雄, 深沢 徹, 十字猛夫, 橋本博史, 徳永勝士. Leukocyte immunoglobulin-like receptor 1 (LIR1) 多型と日本人関節リウマチ疾患感受性との関連. 日本人類遺伝学会第 47 回大会 (2002 年 11 月 13 日-15 日, 名古屋). P115, 2002.
- 19) 宮下リサ, 土屋尚之, 氷上光輝, 黒木喜美子, 屋部登志雄, 徳永勝士. ヒト NKG2-C 遺伝子欠失の分子遺伝学的解析. 日本人類遺伝学会第 47 回大会 (2002 年 11 月 13 日-15 日, 名古屋). P141, 2002.
- 20) 櫻井大祐, 山口晃弘, 大梶祐頼, 津野寛和, 土屋尚之, 徳永勝士. ID 遺伝子強制発現による血管内皮細胞の活性化および増殖誘導. 日本人類遺伝学会第 47 回大会 (2002 年 11 月 13 日-15 日, 名古屋). P172, 2002.
- 21) 宮下リサ, 土屋尚之, 黒木喜美子, 屋部登志雄, 徳永勝士. ヒト NKG2-C 遺伝子欠失の分子遺伝学的解析. 日本免疫学会総会学術集会記録 32: 136, 2002.
- 22) 川崎綾, 土屋尚之, 松多邦雄, 深沢 徹, 長谷英徳, 小端哲二, 橋本博史, 徳永勝士. BLyS (TNFSF13B), BAFF-R の変異解析と SLE および RA との関連の検討. 日本免疫学会総会学術集会記録 32: 210, 2002.
- 23) Kyogoku C, Tsuchiya N, Matsuta K, Shibue T, Tokunaga K. Analyses on the association of Fcγ receptor family and *TNFR2 (TNFRSF1B)* polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis in Japanese. 日本免疫学会総会学術集会記録 32: 298, 2002.
- 24) Kuroki K, Tsuchiya N, Matsuta K, Fukazawa T, Juji T, Hashimoto H, Tokunaga K. Association of leukocyte immunoglobulin-like receptor 1 (LIR1, ILT2, LILRB1) polymorphism with susceptibility to rheumatoid arthritis (RA) in Japanese. 日本免疫学会総会学術集会記録 32: 298, 2002.
- 25) Sakurai D, Yamaguchi A, Tsuchiya N, Tsuno N, Okaji Y, Tokunaga K: Induction of proliferation and activation of human

endothelial cells by overexpression of *ID* gene. 日本免疫学会総会学術集会記録 32: 301, 2002.

- 26) 山口晃弘, 櫻井大祐, 土屋尚之, 田中良哉, 徳永勝士, 山本一彦. 関節リウマチにおける follistatin related protein の滑膜線維芽細胞増殖への関与. 日本免疫学会総会学術集会記録 32: 298, 2002.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし