

30 171-173 2003

広畑俊成 特集 膠原病を疑ったら
適切な診断と治療法の選択 推薦処方とその解説 中枢神経症状を伴った全身性エリ
テマトーデス 今月の治療 11 44-46
2003

広畑俊成 臓器病変からリウマチ・膠原
病へのアプローチ 5 精神神経病変とリウ
マチ・膠原病 臨床医 29 2074-2077
2003

広畑俊成 特集 肺血管炎の診断と治療
膠原病の肺血管炎(ヘーチェット病を含む)
呼吸器科 4 501-504 2003

・広畑俊成 痴呆症学(2) 一高齢社会と脳
科学の進歩一 臨床編 一各論一 IV 般
身体新刊による痴呆 リウマチ性疾患(膠
原病・血管炎症候群) Systemic lupus
erythematosus 日本臨床増刊号 62 増刊
号1 429-434 2004

広畑俊成 第10章 膠原病類縁疾患の治療
1 Behcet 病「先端医療シリーズ19・アレル
ギー・リウマチ 膠原病」アレルギー リ
ウマチ・膠原病の最新医療 狩野庄吾 中
川武止 編集主幹 先端医療技術研究所
pp 341-346 2003

広畑俊成 「今日の臨床検査」河合 忠
水島裕 監修、櫻林郁之介 中川武止 星
恵子、板橋明、広畑俊成 伊藤要 編集、
南江堂 2003

・広畑俊成 治療桌ハントブック 喘息・
アレルギー リウマチ疾患 森田寛、永倉
俊和 廣畑俊成 編集 メディカルレヒュ
ー社 2003

広畑俊成 各論 骨 関節疾患 1 骨粗鬆
症 2 関節リウマチ 3 変形関節症「薬物
療法学」石崎高志、鎌滝哲也、望月真弓 編
集、南江堂 205-219 2003

2 学会発表

Hirohata S Yanagida T Nampei A
Hashimoto H Tomita T Yoshikawa H Ochi
T Enhanced generation of endothelial
cells from CD34+ progenitor cells of the
bone marrow in rheumatoid arthritis The
6th Korea-Japan combined Meeting of
Rheumatology p 39 2003 Seoul Korea
・Hirohata S, Yanagida T Nampei A
Hashimoto H Yoshikawa H Mori T Ochi T
Enhanced generation of VEGF and soluble
VCAM-1 from CD34+ progenitor cells of the
bone marrow in rheumatoid arthritis

67th Annual Scientific Meeting American
College of Rheumatology Orlando
Arthritis Rheum (Suppl) S341 2003
Aramaki K Kikuchi H Hoshino E Haraoka
H Hirose N Takeuchi A Hashimoto T
Hirohata S Preliminary criteria for the
evaluation of the severity of Behcet 's
disease 67th Annual Scientific Meeting
American College of Rheumatology
Orlando Arthritis Rheum (Suppl) S386
2003

H 知的財産権の出願 登録状況(予定を
含む。)

- 1 特許取得
該当なし
- 2 実用新案登録
該当なし
- 3 その他
該当なし

関節リウマチの病因に関する研究

RA と OA の骨髄コロニー形成能の比較検討と
RA 骨髄 CD34 陽性細胞共存で樹立された
EBウイルス感染CD15 (Lewis X) 陽性B細胞株

分担研究者 班員 武井止美
山上賢治¹⁾ 白岩秀隆¹⁾ 三田村巧¹⁾
澤田滋止¹⁾ 広畑俊成²⁾ 森俊仁³⁾

- 1、日本大学医学部内科学講座内科 部門
- 2、帝京大学医学部内科学膠原病リウマチ科
- 3、国立相模原病院整形外科

研究要旨 リウマチを含めた自己免疫疾患の発症機序は、その病因としてEB (Epstein Barr) ウイルスの関与が示唆されているか、病態形成における本ウイルスの役割に関して不明な点が多く本症の病因となりえるのか または過剰な免疫反応の結果なのか多くの議論が行われている。最近、骨髄とリウマチの関与が注目されるようになり 骨髄でのEBウイルスの関与に関してその細胞生理学的に研究を行うことはウイルスの病因に関係する機序を解明するうえで重要と考えられる。CD15 (Lewis X) 陽性B細胞は、Hodgkin病、mixed linkage leukemia、慢性甲状腺炎、胎児の発生過程で陽性になると報告されているか、一般に正常人では認められない。我々は活動性が高く間質性肺炎を合併するRAの末梢血に CD15陽性B細胞が検出されることを報告した。また、RA患者の骨髄のCD34陽性細胞と 正常人のEBウイルス陰性のB細胞との共存培養でRA由来EBウイルス感染CD15陽性B細胞が高率に樹立されることか分かった。また、RAの骨髄では、EBウイルスに対してCTL活性が増加しており RAの骨髄でEBVの感染制御が活発に行われていることか示唆され、間接的にこのウイルスの再活性化が行われている可能性が示された。

A 研究目的

RA と OA の骨髄細胞をインフォームト consent 後に採取し OA RA の骨髄コロニー形成能を比較し、治療薬との関連性を検討した。また骨髄細胞の EB ウイルスに対する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の反応性を EBNA 3A ヘプチトに対する T-Select MHC-Tetramer アッセイを用いて検討した。フローサイトメトリー法を用いて 4 名の RA 患者の骨髄の CD34 陽性細胞と 正常人の EB ウイルス陰性の B 細胞との共存培養によって得られた細胞株の CD15 陽性率を検索し その病的意義を考察する。

B 研究方法

術前にインフォームト consent を得た後、RA 患者と OA 患者の骨髄細胞を採取し その骨髄液を Ficoll 液に重層して室温×400g 30 分で遠心分離する。中間層を回収し 2 回洗浄した後、 $1 \times 10^6 / \text{ml}$ に調整した骨髄単核細胞液 0.3ml を 3ml のメチルセルロース培地 (Methocult HF4434 Stem-Cell Technologies) に撹拌し 1ml を 35mm 培養皿で 5%CO₂ 37℃で 14 日間培養する。培養後に各種コロニー (BFU-E CFU-GM) 数を算定する。また 骨髄細胞の EB ウイルスに対する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の反応性を検索するため EBNA 3A ヘプチトに対する T-Select MHC Tetramer アッセイをおこなった。さらに EB ウイルス LMP-2 を検出する

realtimePCR法を用いて、骨髓コロニー中のEBウイルスの存在を検索した

(倫理面への配慮)

院内の倫理委員会にて検討を経て、十分な説明と同意を得た上で患者の骨髓細胞や末梢血の採取を行った。

C 研究結果

正常者ではB細胞中のCD15陽性B細胞は 2.65 ± 0.08 (mean \pm SE) % (n=11) 存在した。しかし、活動性RA患者の末梢血のCD15陽性B細胞は有意に上昇する傾向が認められた。また間質性肺炎を合併したRAの例に関しては活動性の上昇に伴って末梢血のCD15陽性B細胞が増加する例が認められた。

RA患者の骨髓形成能(E-CFU GM-CFU)はOA患者と比較してステロイド治療群では低下する傾向を示した。しかし、いずれの症例もDMARDを使用しており、その影響も考えられた。

また骨髓コロニー中のEBウイルスの存在を検索したかEBウイルスの存在は認められなかった。一般にRA患者では末梢血におけるEBV特異的CTL活性が低いと報告されている。今回、RA患者の骨髓中のCTL活性をMHC-tetramer法を用いて検討した結果、RAでは5例中3例にEBNA3Aに対する特異的CTL細胞が検出されOA患者では3検体中1例のみに認められた。正常人のEBウイルス陰性のB細胞との共存培養によって得られた細胞株のCD15陽性率を検索したところ、4人のRA患者の骨髓CD34陽性細胞と共存培養で樹立したB細胞株のうち2つか高率にCD15陽性であった。

D 考察 結論

RAの骨髓コロニー形成能がステロイド治療により抑制される傾向が認められまた分化可能な幹細胞にはEBVの存在は認めなかった。しかしRAの骨髓ではEBVに対してCTL活性が増加しておりRAの骨髓でEBVの感染制御が活発に行われていることが示唆され間接的にこのウイルスの再活性化が行われている可能性が示された。RAの骨髓CD34陽性細胞共存培養で得られたB細胞株に通常では見られないCD15(Lewis X)が強く発現する可能性が示されたことによりEBVによって活性化されたB細胞が骨髓に対し生理学的に何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。さらにCD15陽性細胞の特性を検索するため、T細胞やnurse

cellとの共存培養を施行しその反応性を検討していく予定である。

E 研究発表

1 論文発表

1) Shiraiwa H, Takei M, Yoshikawa T, Azuma T, Kato M, Mitamura K, Ueki T, Kida A, Horie T, Seki N, Sawada S

Detection of Grb-2 related adppter protein (Grap) gene and peptide molecule in salivary glands from MRL/lpr model mice and patients with Sjogren's syndrome

J International Medical Research (in press)

2) Takei M, Shiraiwa H, Omata O, Motoooka N, Mitamura K, Horie T, Ookubo T, Sawada S

A new tactile skin sensor for the measurement of skin hardness in patients with systemic sclerosis and autoimmune Raynaud's phenomenon

J International Medical Research (in press)

3) 岡島泰彦、岩田光浩、平沼久人、武井正美

強膜炎からSLEが診断された男性例
眼科 45(2) 241-246, 2003

4) Sawada S, Takei M
Sjogren's syndrome Yes Autoreactive lymphocytes Why? virus or gene?

Internal Medicine 41(2) 75-76 2002

5) Sawada S, Takei M
Reactivation of immanent herpes group virus

Internal Medicine 42(2) 140-1 2003

6) 三田村巧 武井正美、澤田滋止

ウイルスとリウマチ疾患
日大医学会雑誌 vol162(12)、623-638、2003

2 学会発表

1) 武井正美 尾股定夫 本岡則幸、三田村巧、北村登 松川吉博 堀江孝全 澤田滋止 新たな皮膚硬化度測定法(尾股法)の強皮症での応用

第47回日本リウマチ学会総会、東京 2003年 4月25日

2) 山本賢治 清水孝子 北村登、三田村巧 武井正美 松川吉博 久保保洋 西成田

進 堀江孝至 澤田滋止 肺胞出血 サイトメカロウイルス腸炎を合併した SLE の 症例

第47回日本リウマチ学会総会、東京
2003年 4月24日

3) 大久保隆洋 清水孝子、山上賢治 斉木夫 白岩秀隆 大木隆史 平沼久人、松川吉博、三田村巧 武井正美、北村登 堀江孝至、澤田滋止 全身性エリテマトーテス(SLE)の血球貪食症候群(HPS)に対しVP-16が奏功した 例

第47回日本リウマチ学会総会 東京
2003年 4月24日

4) 清水孝子、北村登 武井正美 三田村巧 松川吉博、澤田滋止、堀江孝至 ループス腎炎におけるアンキオテンシンII受容体拮抗薬の臨床効果

第47回日本リウマチ学会総会、東京、
2003年 4月25日

5) 平沼久人、池田多聞、大久保隆洋 北村登 三田村巧、武井正美 松川吉博 堀江孝至 澤田滋止 全身性エリテマトーテスに伴う両側難治性強膜炎にシクロスポリンが有効であった1例

第47回日本リウマチ学会総会 東京
2003年 4月24日

6) 白岩秀隆 武井正美 古川勉 東孝典 三田村巧、斉藤 郎 林良夫 大久保隆洋 堀江孝至、関直彦、澤田滋止 ニ次性シェーグレン症候群(SJS)モデル MRL/lpr と原発性 SJS モデル NFS/sld 唾液線における遺伝発現解析

第47回日本リウマチ学会総会 東京
2003年 4月25日

7) 山上賢治、本多三男、武井正美 北村登 西成田進、堀江孝至 澤田滋止 骨髄造血機能障害をおこす HIV env gene 組込みサル免疫不全ウイルス C2/I

第31回日本臨床免疫学会総会 平成15年10月 9日 東京

8) 北村登、清水貞子 松川吉博、武井正美 三田村巧 澤田滋止 堀江孝至 多発性皮膚潰瘍を合併した全身性エリテマトーテス(SLE)の 例

第31回日本臨床免疫学会総会 平成15年10月 9日 東京

9) 藤田之彦 春山和嘉子 元川千賀子 原田研介 清水貴子 武井正美 松川吉博 澤田滋止

小児リウマチ学会 平成15年 東京

10) 大木隆史 小林朋子、木邨英里 片野園子 金子尚久、石井信朗 山上賢治 松川吉博 武井正美 橋本修 佐野茂男 西成田進 堀江孝至

著明な肺胞出血を呈した治療抵抗性の SLE の 例

第450回日人医学会例会 平成15年9月20日 日大

11) 上野川久美 大木隆史 竹井和夫 北村登、武井正美 松川吉博 三田村巧 堀江孝至、細川芳文 堀越昶 澤田滋止 腎血管脂肪腫を合併し その経過中に慢性膵炎を合併した全身性エリテマトーテスの 例

第450回日大医学会例会 平成15年9月20日 日大

12) 神戸栄子 山崎哲男 武井正美 松川吉博、三田村巧、北村登、澤田海彦 澤田滋止 堀江孝至

MTX 加療中患性リンパ腫を発症した関節リウマチの1例

第450回日大医学会例会 平成15年9月20日 日大

13) 小林朋子 武井正美 三田村巧 北村登 松川吉博、福水牧子、橋本修、澤田滋止 堀江孝至

肺病変を合併したシェーグレン症候群の3症例

第12回日本シェーグレン症候群研究会 平成15年10月11日 東京

14) 白岩秀隆 武井正美 古川勉 東孝典 加藤真樹 三田村巧 斉藤 郎 林良夫、大久保隆洋 堀江孝至 関直彦 澤田滋止 シェーグレン症候群疾患関連遺伝子の解析 -cDNA マイクロアレイを用いたアプローチ

第12回日本シェーグレン症候群研究会 平成15年10月12日 東京

15) 山内涉 河村夏 福田英子 小峰靖代 落合豊子 武井正美 凍瘡様皮疹から確定診断に至った Sjogren 症候群

皮膚科学会東京地方会城南 平成15年10月18日 東京

16) 高橋輝行、水谷智彦、武井正美、三田村巧 松川吉博 白岩秀隆 堀越昶 澤田滋止

MRI 拡散強調画像・ADC 画像で特異な所見を認めステロイドハルス療法で改善した CNS

ループスの 例

第6回東京リウマチ 平成15年10月
18日 東京

17) 白岩秀降 武井正美 澤田滋止 鷺
尾久予 落合豊子

爪病変を伴う化膿性関節炎として加療さ
れていた 例

第2回東北臨床免疫研究会 平成12年
8月2日 青森グラントホテル

18) 白岩秀降、武井正美 尾股定夫、本
岡則幸、三田村巧 北村登、松川吉博、
堀江孝至、澤田滋止

皮膚硬化度測定法（尾股法）の強皮症で
の応用

第451回日大医学会例会 2003年
11月2 9日 日大

19) 高橋輝行 水谷智彦 武井正美、三
田村巧、松川吉博、白岩秀降、堀越昶、
澤田滋止

MRI 拡散強調画像・ADC 画像で特異な所見
を認めステロイドパルス療法で改善した
CNS ループスノ1例

第6回東京リウマチ膠原病研究会 平成
15年10月18日東京

選択的トランスクリプトーム解析による新しい慢性関節リウマチ
血液診断システムの構築

分担研究者 野島 博 所属機関名・職名 大阪大学微生物病研究所・教授

研究要旨 健常人の血液細胞特異的に発現している *PREB* 遺伝子群を 263 種類包括的に単離し DNAチップとして貼り付けてRA特異的に発現亢進（抑制）している遺伝子群を幾つか同定した。一方、RAからOAを差し引くことによってRA特異的に転写誘導されている遺伝子を幾つか単離した。そのうちのひとつはリアルタイムPCRによって全てのRA患者で発現亢進していたか、OA患者では健常人と変化はなかった。これらの新規な遺伝子はRA病因研究に新たな視点を与えると結論した。

A 研究目的

慢性リウマチ（RA）患者骨髄液に特異的に発現しているか変形性関節症（OA）患者骨髄液では全く発現していない（あるいはその逆）遺伝子群を選択的トランスクリプトーム解析あるいは段階的サブトラクション法により包括的に同定・単離して機能解析することでRAの発症機序を解明する。

B 研究方法

健常人の血液細胞特異的に発現しているが繊維芽細胞（TIG-1）には発現していない遺伝子群（*PREB* predominantly expressed in blood cells）を 263 種類包括的に単離したので、それらを貼り付けたDNAチップを作って選択的トランスクリプトーム解析を行った。RA特異的に発現している遺伝子についてはリアルタイムPCRにより定量的な測定を患者ことに行った。まず作製した正常血液細胞発現特化型マイクロアレイを評価するため、*PREB* 遺伝子単離の際の段階的サブトラクション法で使用した正常ヒト繊維芽細胞由来のRNAおよび健常人血液RNAをサンプルとして T7 リニア増幅法とアミノアリル UTP ラベリング法を用いて繊維芽細胞/血液細胞の発現解析を行った。また、コントロール実験として正常血液細胞/正常血液細胞間の発現差異の存否を確認した。実際には、25x75mm のエポキシ樹脂コートスライドガラス（EasySpot

oligo slide U-Vision Biotech 社製）に対して、合成オリゴヌクレオチド（総計 263）の貼り付けを行った。オリゴヌクレオチドは、横 10 スポット x 縦 10 スポットを 1 グリッドとする計 32 グリッド（100 x 32 = 320 スポット）に配置させた。また、マイクロアレイ実験の再現性を向上させるために、- 遺伝子に対してそれぞれ計 8 スポットずつ貼り付けを行った。同様にデータ補正用のコントロールスポットとして GAPDH 遺伝子、及びスポットバッファーを貼り付けた。続いて ラベリングサンプルである total RNA は T7 増幅を 2 回繰り返して、アレイハイブリに用い得る充分量のアンチセンス アミノアリル標識化 RNA (aaaRNA) の合成を行った。その後 アンチセンス RNA に取り込まれたアミノアリル UTP のアミノ基と蛍光色素（Cy3 もしくは Cy5）を化学結合させることで標識した。

方、比較対照 2 種の全 RNA をそれぞれ上述の方法で増幅と標識を行い 各々 5 μg の Cy dye 標識アンチセンス RNA を用いてハイブリダイゼーションを行った。次いでアレイを洗浄後、スキャンした画像を数値化し、補正を行った。同様の実験を計 2 回繰り返し、実験の再現性について評価するため 1 回目と 2 回目の実験の相関値を求めた。このようにしてデータの信憑性を高めた上で RA や OA 患者由来の RNA についてのトランスクリプトーム解析を行った。

(倫理面への配慮)

部局で倫理委員会の承認を受けるとともに、健常人および患者の血液採取は全て書面によるインフォームド・コンセントをとることで倫理面に配慮した。

C 研究結果

マイクロアレイに貼り付ける標的遺伝子は、高い特異性が必要である。それによって、非特異的なハイブリダイゼーションを最小限に抑えることかできる。*PREB* を全て貼り付けた発現特化型 cDNA 群のマイクロアレイ作製するため、すべてについて 60mer のオリゴヌクレオチドを特殊なプログラムを用いて設計し、我々の研究室に備え付けてあるマイクロアレイスポッターを用いてマイクロアレイを作製した。この DNA 溶液についてスポッティングの最適条件の検討を行うとともに、試料 RNA の抽出とハイブリダイゼーションなどについても最適条件を決定する詳細な実験を行った結果、再現性・信頼性の高いデータが得られるようになった。具体的には繊維芽細胞および正常血液細胞由来の全 RNA をそれぞれ増幅して蛍光色素標識を行い、各々 5 μ g の蛍光色素標識アンチセンス RNA を用いてハイブリダイゼーションを行った。実験の再現性について評価するため、同様の実験を計 2 回行い、1 回目と 2 回目の実験の相関値を求めたところ 0.797 であった。また、解析のための基準を満たした遺伝子 (エラースポットを除いた遺伝子) は 202 であった。一般的なマイクロアレイ解析において同様の実験を行った場合の相関値は 0.6 以上であることから考えると、今回の血液細胞発現特化型マイクロアレイは繊維芽細胞および正常血液細胞由来試料間では有意な発現解析が行え、且つ再現性が得られたものとなった。

この最適条件下で *PREB* チップを用いて約 80 人の RA 患者および約 70 人の OA 患者より採取した骨髓液におけるトランスクリプトーム解析を開始した。まず、8 人の RA 患者の血液細胞由来 RNA をサンプルとして、8 サンプル各々に対して同様の増幅とラベリング、マイクロアレイハイブリダイゼーションを 2 回試行した。その結果、各実験間の相関係

数は 8 サンプル其々の実験すべてにおいて 0.749~0.923 (平均 0.850) となり、解析可能遺伝子群も 200 遺伝子以上、多いものでは 260 遺伝子と非常に佳良な結果が得られた。これらの結果の発現比は 8 人の RA 患者個々によりハラつきが見られるか、ある患者では、健常人と比べて 2 倍以上の発現を有する遺伝子が 116 に及ぶものもあった。また、25 遺伝子については、解析した 8 サンプル全てにおいて健常人よりも 2 倍以上の発現が認められた。このうち 8 人の OA 患者全てと比べても発現亢進している遺伝子 (機能未知) はひとつ見つかった。これらの遺伝子群は、何らかの形態で RA 発現特異的遺伝子となりうる可能性が推測される。

逆に健常人発現パターン比較により、発現が顕著に落ちている遺伝子群も幾多含まれていた。それらの多くも未解析な遺伝子であったか、転写抑制されている遺伝子のうちにはミトコンドリア遺伝子やリソソーム遺伝子も見つかった。この結果は RA の白血球細胞におけるこれら遺伝子の低活性化とある種の免疫活性の低下との関連を示唆する。また、解析サンプル数が少ないため、現時点では統計的な結論を言及できないが、これらの遺伝子群に関してもある種の RA 特有因子としての介在は大いに考えられる。一方、RA から OA を (あるいは OA から RA を) 差し引くことによって RA 特異的に転写誘導 (抑制) されている遺伝子を幾つか単離した。そのうちのひとつについてリアルタイム PCR によって個別の患者に着いての発現程度を調べていったところ、これまでテストした全ての RA 患者 (36 人) で発現亢進していたか、OA 患者 (9 人) では健常人と変化はなかった。興味深いことにこの遺伝子は並行して実験している自己免疫疾患の全身性エリテマトーデス (SLE) 患者血液において 130 人中 126 人で発現亢進していた。SLE は炎症のマーカーのひとつである CRP 値の上昇は通常観察されないため RA における炎症の結果発現亢進しているとは考えにくい。そのほか高安病血管炎患者でも全員で発現亢進しており、自己免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者でも半数で発現亢進していた。この遺伝子の患者血液細胞での発現は T 細胞でも B 細胞でもない他の血液細胞由来であることもリアルタイム PCR により

確認した。この遺伝子の発現亢進が自己免疫疾患としての慢性関節リウマチの発症の原因となっているか否かを検討するためトランスジェニックマウスの作製を開始した。作製が完成したら、まず関節の病状を調べてみたい。また免疫染色を実行するために抗体の作製も開始した。

D 考察

各疾患 (RA, OA の 2 種) RNA サンプルを使用した実験については 同 アレイカラス上 同 遺伝子 各々 8 スポット 間での解析数値の揺らぎ (8 スポットの平均値) ± (SD 値) を算出し、SD の揺らぎ値 (SD 値) / (8 スポットの平均値) (%) を確認した。その結果、スキャナーより得られる生データで算出した場合、SD の揺らぎ値 (SD 値) / (8 スポットの平均値) (%) が 50 % を超えるものは全体の 15 ~ 17 % 補正データで算出した場合 4 ~ 9 % であった。これらの数値は 同-マイクロアレイ上での各同 遺伝子 8 スポット間のデータの信頼性は 非常に高いことを示す。これは今後この系でのアレイデータ解析を高い信頼度を持って進めることかできると確信をもてる住良な結果である。

方、RA 特異的に発現亢進 (抑制) している遺伝子か幾つか同定できた。RA の病状にとどのように関連するか 幾つかのアプローチ法により研究を展開することか重要であると考えられる。

E 結論

PREB チップおよび段階的ソフトラックン法による RA 患者特異的遺伝子群の単離は RA 病因研究に新たな視点を与える可能性が高いと結論した。

F 健康危険情報

とくになし。

G 研究発表

1 論文発表

(1) Ito, A, Jippo, T, Wakayama, T, Mouri, E, Koma, Y I, Onda, H, Nojima, H, Iseki, S, Kitamura, Y SgIGSF a new mast-cell adhesion molecule used for attachment to fibroblasts and transcriptionally regulated by MITF

Blood, 101(4), 2601-2608, 2003

(2) Yabuta, N, Kajimura, N, Mayanagi, K, Sato, M, Gotow T, Uchiyama, Y, Ishimi, Y, and Nojima, H Mammalian Mcm2/4/6/7 complex forms a toroidal structure Genes Cells, 8(5), 413-421, 2003

(3) Okuzaki, D, Satake, W, Hirata, A and Nojima, H Fission Yeast *meu14+* is required for proper nuclear division and accurate formation of forespore membrane during meiosis II J Cell Sci, 116(13) 2721-2731, 2003

2 学会発表

なし

H 知的財産権の出願 登録状況

1 特許取得

末梢血液細胞に示差的に発現されている遺伝子群、およびそれを用いた診断方法とアッセイ方法。(特願 2003 3190)

【出願者】野島博 (株) ノーンデザイン、科子技術振興事業団

【出願日】平成 15 年 9 月 10 日

2 実用新案登録

なし。

3 その他

なし。

Ⅲ 研究成果の刊行に関わる一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
高橋直之	骨吸収	福永仁夫	実践 骨代謝マーカー	メディカルレビュー社	東京	2003	39-52
小林泰浩 高橋直之	破骨細胞の分化と活性制御	呂坂信之 野田政樹 西岡久寿樹	骨 関節疾患	朝倉書店	東京	2003	51-55
佐伯 行彦	オステオホンチンと骨吸収性疾患	七川 歎次	リウマチ病セミナー XIV	永井書店	大阪	2003	102-110
広畑 俊成	10 リウマチ性疾患およびアレルギー性疾患 I リウマチ性疾患 10 10 Behcet 病	杉本恒明 小俣政男 水野美邦	内科学(第8版)	朝倉書店	東京	2003	1257-1260
広畑 俊成	33 生理活性物質検査 36 穿刺液検査	櫻林郁之介 中川武正 星恵子 板橋明 広畑俊成 伊藤要一	今日の臨床検査	南江堂	東京	2003	430-460 504-507
広畑 俊成	ヘーチェノト病	森田寛 永倉俊和 広畑俊成	治療薬ハンドブック 喘息 アレルギー リウマチ疾患	メディカルレビュー社	東京	2003	169-176
広畑 俊成	各論 骨 関節疾患 1 骨粗鬆症 2 関節リウマチ 3 変形関節症	石崎高吉 鎌滝哲也 望月真弓	薬物療法学	南江堂	東京	2003	205-219

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中山久徳 松井利浩 杉井章二 小澤義典 當間重人	末期関節リウマチにおける骨粗鬆症と椎体骨折	臨床リウマチ	14	139-147	2002
中山久徳	リウマチ性疾患患者にみられる二次性骨粗鬆症	MEDICAL FORUM CHUGAI	7	2-8	2003
中山久徳	骨粗鬆症の実地診療	実験治療	671	22-26	2003
Tsuboi, H, Matsui, Y, Havashida, K, Yamane, S, Maeda Tanimura, M, Nampei, A, Hashimoto, J, Suzuki, R, Yoshikawa, H, Ochi, T	Tartrate resistant acid phosphatase (TRAP) positive cells in rheumatoid synovium may induce the destruction of articular cartilage	Annals of Rheumatic Diseases	62(3)	196-203	2003
Tanaka, S, Tatsumi, K, Tomita, T, Kimura M, Takano, T, Yoshikawa, H, Amino N	Novel autoantibodies to pituitary gland specific factor Ia in patients with rheumatoid arthritis	Rheumatology (Oxford)	42	353-356	2003
Nakase, T, Miyaji, T, Tomita, T, Kaneko, M, Kuriyama K, Myou A, Sugamoto K, Ochi, T, Yoshikawa, H	Localization of bone morphogenetic protein 2 in human osteoarthritic cartilage and osteophyte	Osteoarthritis Cartilage	11	278-284	2003
Fuji M, Tomita, T, Nakanishi, K, Kaneko, M, Hayashida K, Sugamoto K, Ochi, T, Yoshikawa, H	The value and limitation of gadopentetate enhanced magnetic resonance imaging in detecting the condition of anterior cruciate ligament in rheumatoid knee comparative study with histology	European Radiology	13	1728-1734	2003
Nishikawa, M, Myou, A, Tomita T, Takahashi K, Nampei A, Yoshikawa, H	Prevention of the onset and progression of collagen induced arthritis in rats by the potent p38 mitogen activated protein kinase inhibitor FR167653	Arthritis and Rheumatism	48	2670-2681	2003
Mukai Y, Hosono, N, Sakaura, H, Ishii T, Fuchiya, T, Fujiwara, K, Fuji, T, Yoshikawa, H	Laminoplasty for cervical myelopathy caused by subaxial lesions in rheumatoid arthritis	Journal of Neurosurgery	100	S7-12	2004
Inaba, M, Nagata M, Goto, H, Kumeda Y, Kobayashi K, Nakatsuka K, Miki T, Yamada, S, Ishimura E, Nishizawa, Y	Preferential reductions of paracortical trabecular bone component in ultradistal radius and of calcaneus ultrasonography in early stage rheumatoid arthritis	Osteoporos Int	14	683-7	2003
小林孝浩 宇田川信之 高橋直之	骨吸収調節機構	最新医学	58	2631-2639	2003

宇田川信之 高橋直之	図説 ヒスフォスホネートの作用機序	日本臨床	61	178-179	2003
高橋直之, 小林奉志, 宇田川信之	骨吸収を促進する炎症性サイトカインと細菌菌体成分の作用機序	エンドトキシン研究	6	36-42	2003
山下昭仁 高橋直之	骨吸収 骨形成のメカニズム	Hormone Frontier in Gynecology	10	341-346	2003
溝口利英 高橋直之	RANKL/RANK 系による骨吸収の制御	治療学	37	1242-1246	2003
奥村茂樹 宇田川信之 高橋直之	概論破骨細胞の分化 骨吸収調節機序	日本臨床	62 (増刊2)	90-96	2004
宇田川信之 中村美どり 高橋直之	破骨細胞分化因子 RANKL	日本臨床	62 (増刊2)	97-101	2004
中道裕子 高橋直之	骨のリモデリングと骨粗鬆症	カレントセラピー	22	214-217	2004
Nakamichi Y, Shukunaru C, Yamada T, Aihara K, Kawano H, Sato T, Nishizaki Y, Yamamoto Y, Shundo M, Yoshimura K, Nakamura T, Takahashi N , Kawaguchi H, Hiraki Y, Kato S	Chondromodulin I is a bone remodeling factor	Mol Cell Biol	23	636-644	2003
Itoh K, Udagawa N, Kobayashi K, Suda K, Li X, Okahashi N, Nishihara N, Takahashi N	LPS promotes the survival of osteoclasts via Toll-like receptor 4, but cytokine production of osteoclasts in response to LPS is different from that of macrophages	J Immunol	170	3688-3695	2003
Takahashi N , Sasaki T, Tsouderos Y, Suda T	Strontium ranelate inhibits osteoclastic bone resorption	J Bone Miner Res	18	1082-1087	2003
Takaru M, Suda K, Sahara T, Itoh K, Nagar K, Sasaki T, Udagawa N, Takahashi N	Involvement of vacuolar H ⁺ -ATPase in specific incorporation of risedronate into osteoclasts	Bone	32	341-349	2003
Takahashi N , Udagawa N, Tanaka S, Suda T	Generating murine osteoclasts from bone marrow	Methods Mol Med	80	129-144	2003
Nakagawa H, Takaru M, Udagawa N, Sawae Y, Suda K, Sasaki T, Takahashi N , Wachi M, Nagai K, Woo JT	Destruixins cyclodepsi-peptides, block the formation of actin rings and prominent clear zones and ruffled borders in osteoclasts	Bone	33	443-455	2003

Li X, Udagawa N, Takami M, Sato N, Kobayashi Y, Takahashi N	p38 MAPK is crucially involved in osteoclast differentiation but not in cytokine production, phagocytosis or dendritic cell differentiation of bone marrow macrophages	Endocrinology	144	4999-5005,	2003
Nakamura M, Udagawa N, Matsuura S, Mogi M, Nakamura H, Horuchi H, Saito N, Hiraoka BY, Kobayashi Y, Takaoka K, Ozawa H, Miyazawa H, Takahashi N	Osteoprotegerin regulates bone formation through a coupling mechanism with bone resorption	Endocrinology	144	5441-5449	2003
Suda K, Udagawa N, Sato N, Takami M, Itoh K, Woo JT, Takahashi N, Nagai K	Suppression of osteoprotegerin expression by PGE ₂ is crucially involved in LPS-induced osteoclast formation	J Immunol	172	2504-2510	2004
Yoshida, T, Y Tsuruta M, Iwasaki, S, Yamane T, Ochi and R. Suzuki	SRCL/CL P1 Recognizes GalNAc and a Carcinoma Associated Antigen, Tn Antigen	J Biochem	133 (3)	271-7	2003
Takano, H, T Tomita, T, Toyosaki, Maeda M, Maeda Tamamura, H, Tuboi, H, Yoshikawa T, Takahashi R, Suzuki and T Ochi.	Comparison of the activities of multinucleated bone resorbing giant cells derived from CD14 positive cells in the synovial fluids of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patient	Rheumatol	Feb,3	In press	2004
Yamaguchi N, Ohshima S, Umeshita Sasaki M, Nishioka K, Kobayashi H, Mima T, Kishimoto T, Saeki Y	Synergistic effect on the attenuation of collagen induced arthritis in tumor necrosis factor receptor I (TNFR1) and interleukin 6 double knockout mice	J Rheumatol	30(1)	22-7	2003
Ishii T, Tatekawa T, Koseto M, Ishii M, Kobayashi H, Koike M, Fujii T, Saeki Y	A case of multicentric Castleman's disease demonstrating severe eosinophilia and enhanced production of interleukin 5	Eu J Haematol	70(2)	115-8	2003
Ishii M, Yamaguchi N, Ohshima S, Ishii T, Mori KL, Kimura H, Morishima T, Kawase I, Saeki Y	Possibility of preventive treatment for EBV associated NK cell lineage proliferative disorders	Intern Med	42(3)	250-4	2003
Saeki Y, Mima T, Ishii T, Ogata A, Kobayashi H, Ohshima S, Ishida T, Tabunoki Y, Kitayama H, Mizuki M, Katada Y, Asaoku H, Kitano M, Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda M, Kon S, Kinoshita N, Ueda T, Kawase I	Enhanced production of osteopontin (OPN) in multiple myeloma (MM): Clinical and pathogenic implications	Br J Haematol	123 (2)	263-70	2003
Ishii T, Ohshima S, Ishida T, Kawase I, Mima T, Tabunoki Y, Kobayashi H, Maeda M, Ueda T, Liaw L, Kinoshita N, Saeki Y	Mice with osteopontin deletion remain predisposed to collagen induced arthritis	Arthritis Rheum	50(2)	669-71	2004
Ishii T, Ohshima S, Ishida T, Mima T, Tabunoki Y, Kobayashi H, Maeda M, Ueda T, Liaw L, Kinoshita N, Kawase I, Saeki Y	Osteopontin(OPN) as a positive regulator in the osteoclastogenesis of arthritis	Biochem Biophys Res Commun			(inpress)

秋山 達 田中 栄 他	Regulation of Osteoclast Apoptosis by Ubiquitination of Proapoptotic BH3-only Bcl-2 Family Member Bim.	Embo J	22	6653 6664	2003
山本愛一郎 田中 栄 他	Suppression of arthritic bone destruction by adenovirus-mediated dominant negative ras gene transfer to synoviocytes and osteoclasts	Arthritis Rheum	48	2682- 2692	2003
瀬戸 宏明 田中 栄 他	Distinct Role of Smad Pathways and p38 Pathways in Cartilage-specific Gene Expression in Synovial Fibroblasts	J Clin Invest	113	718-726	2004
Shibuya H, Nagai T, Ishii A, Yamanoto K, Hirohata S	Differential regulation of Th1 responses and CD154 expression in human CD4+ T cells by IFN α	Clin Exp Immunol	132	216-224	2003
Takizawa K, Takeuchi F, Nabeta H, Hirohata S, Takeuchi A, Matsumura Y Yamamoto K.	Association of transporter associated with antigen processing genes with Behcet's disease in Japanese	Autoimmunity	36	161-165	2003
Takayanagi M, Haraoka H, Kikuchi H Hirohata S	Myocardial infarction caused by rheumatoid vasculitis histological evidence of the involvement of T lymphocytes	Rheumatol Int	23	315-318	2003
三田村巧 武井止美 澤田滋正	ウイルスとリウマチ疾患	日大医学会雑誌	62	623-638	2003
Shiwa H Takei M, Yoshikawa T Azuma T Kato M Mitamura K, Ueki T, Kida A Hone T, Seki N, Sawada S	Detection of G β 2 related adoster protein (Grap) gene and peptide molecule in salivary glands from MRL/lpr model mice and patients with Sjogren's syndrome	J International Medical Research	In press		2004
Sawada S Takei M	Reactivation of immanent herpes group virus	Internal Medicine	42	140-1	2003
Ito, A, Jippo, T, Wakayama, T Moru, E, Koma, YI, Onda, H, Nojuma, H, Iseki, S, Kitamura, Y	SgIGSF a new mast cell adhesion molecule used for attachment to fibroblasts and transcriptionally regulated by MITF	Blood	101 (4)	2601 2608	2003
Yabuta N, Kajumura, N, Mayanagi, K., Sato, M, Gotow, T, Uchiyama, Y, Ishim, Y, and Nojuma, H	Mammalian Mcm2/4/6/7 complex forms a toroidal structure	Genes Cells	8(5)	413 421	2003
Okuzaki D Satake, W, Hinata, A. and Nojuma, H	Fission Yeast <i>meu1Δ</i> is required for proper nuclear division and accurate formation of forespore membrane during meiosis II	J Cell Sci	116 (13)	2721 2731	2003

20030668

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