

granulomatous arteritis in MRL/Mp autoimmune disease mice bearing lymphoproliferative genes The use of mouse genetic to dissociated the development of arteritis and glomerulonephritis Am J Pathol 135, 271-280, 1989

4 Nose M Genetic basis of vasculitis in lupus mice In "intractable vsculitis syndrome" (ed Tanabe T) Hokkaido University Press, Sapporo, 1993, 145-153

5 Nakatsuru S et al Genetic dissection of the complex pathological manifestations of collagen disease in MRL/lpr mice Pathol Int 49 974-982, 1999

6 Nishihara M et al Genetic basis of autoimmune sialoadenitis in MRL/lpr lupus-prone mice additive and hierarchical properties on polygenic inheritance Arthritis Rheum 42, 2616-2623, 1999

7 Qu W-M et al Genetic dissection of vasculitis in MRL/lpr lupus mice a novel susceptibility locus involving the CD72c allele Eur J Immunol 30, 2027-2037, 2000

8 Kamogawa J et al Arthritis in MRL/lpr mice is under the control of multiple gene loci with an allelic combination derived from the original inbred strains Arthritis Rheum 46, 1067-1074, 2002

9

<http://mapmgr.roswellpark.org/mmQTX.html>

10 Nose M et al Arteritis in a novel congenic strain of mice derived from MRL/lpr lupus mice Genetic dissociation from glomerulonephritis and limited

autoantibody production Am J Pathol 149, 1763-1769, 1996

F 健康危険情報

特になし

G 研究発表

1 論文発表

1 Magoori, K , Kang, MJ , Iwasaki, MI , Kakuuchi, H , Ioka, RX , Kamataki, A , Kim, DH , Asaba, H , Iwasaki, S Takei, YA , Sasaki, M , Usui, S , Okazaki, M , Takahashi, S , Ono, M , Nose, M , Sakai, J , Fujino, T , Yamamoto, TT Severe Hypercholesterolemia, impaired fat tolerance and advanced atherosclerosis in mice lacking both LDL receptor-related protein 5 (LRP5) and apolipoprotein J Biol Chem 278(13) 11331-11336 2003

2 Fujino, T , Asaba, H , Kang, MJ , Ikeda, Y , Sone, H , Takada, S , Kim, DH , Ioka, RX , Ono, M , Tomoyori, H , Okubo, M , Murase, T , Kamataki, A , Yamamoto, J , Magoori, K , Takahashi, S , Miyamoto, Y , Oishi, H , Nose, M , Okazaki, M , Usui, S , Imaizumi, K , Yanagisawa, M , Sakai, J , Yamamoto, TT Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion Proc Natl Acad Sci U S A 100(1) 229-234, 2003

3 Yamada, A , Miyazaki, T , Lu, LM , Ono, M , Ito, MR , Terada, M , Mori, S , Hata, K , Nozaki, Y , Nakatsuru, S , Nakamura, Y , Onji, M , Nose, M Genetic basis of tissue-specificity of vasculitis in MRL/lpr mice Arthritis Rheum 48(5) 1445-1451 2003

4 Fujii, H , Nakatani, K , Arita, N , Ito, MR , Terada, M , Miyazaki, T , Yoshida, M , Ono, M , Fujiwara, T , Saiga, K , Ota, T , Ohtani, H , Lockwood, M , Sasaki, T , Nose, M Internalization of antibodies by endothelial cells via fibronectin implicating a novel mechanism in Lupus nephritis *Kidney Int* 64(5) 1662-1670 2003

5 Ito, MR , Ono, M , Itoh, J , Nose, M Bone marrow transfer of autoimmune diseases in an MRL strain of mice with a deficit in functional Fas ligand Dissociation of arteritis from glomerulonephritis *Pathol Int* 53(3) 518-524 2003

6 Hasegawa, H , Kohno, M , Sasaki, M , Inoue, A , Ito, MR , Terada, M , Hieshima, K , Maruyama, H , Miyazaki, J , Yoshie, O , Nose, M , Fujita, S Antagonist of Monocyte Chemoattractant Protein 1 meliorates the initiation and progression of lupus nephritis and renal vasculitis in MRL/lpr mice *Arthritis Rheum* 48(9) 2555-66 2003

7 阪本なおみ、伊藤美津子、山下与企彦、横山雅好、古谷敬三、能勢真人 偶然発見された膀胱傍神経節腫の一例 愛媛県立病院学会雑誌 38(1) 37-39 2003

8 山成俊夫、伊藤美津子、能勢真人 ヘーチェット病様の血管病変を伴った原発性陰嚢内硬化性脂肪肉芽腫の1例 診断病理 20(4) 376-378 2003

9 能勢真人、曲衛敏、宮崎龍彦、伊藤美津子、寺田美穂、岡田和代、小野栄夫、森士朗、菅野祐幸 多因子疾患としての新たな自己免疫性膵炎モデルの確立 日本疾患モデル学会記録 19 7-13 2003

10 能勢真人 血管炎研究かめざすあらたな展開(4) 血管炎のゲノミクス 医学のあゆみ

206(2) 140-2 2003

11 能勢真人 ポリジーン疾患としての系統的血管炎ーモデルマウスから学ぶものー *BIO Clinica* 18(13) 1180-1184 2003

2 学会発表

1 小野栄夫、吉田美奈子、能勢真人 自己免疫病の正常化を表現型とする自然突然変異マウスの研究 糸球体腎炎の病態解析、第33回日本病理学会総会 福岡 2003 4 25

2 宮崎龍彦、岩崎美津子、有田典正、能勢真人 抗リン脂質症候群を伴うSLEに全身性壊死性血管炎を合併した一剖検例 第33回日本病理学会総会 福岡 2003 4 24

3 能勢真人、曲衛敏、宮崎龍彦、寺田美穂、岩崎美津子、小野栄夫、菅野祐幸 Poly I C 投与による自己免疫性膵炎、原発性胆汁性肝硬変の誘導 第33回日本病理学会総会 福岡 2003 4 24

4 猿井宏、能勢真人、宮本敬、清水克時、安田圭吾 特徴的な滑膜組織所見を呈し、コルヒチンが著効したヘーチェット病の一例 第47回日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2003 4 26

5 長谷川均、河野政志、佐々木美穂、井上淳、村岡正武、能勢真人、藤田 繁 ケモカインアンタゴニストによる MRL/lpr マウスの唾液腺炎抑制効果の検討 第47回日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2003 4 24

6 小野栄夫、小森浩章、能勢真人 自己免疫病モデルマウスの正常化突然変異種の研究 糸球体腎炎の病態解析 第33回日本免疫学会総会・学術集会 福岡 2003 12 8

7 Zhang, MC , Ono, M , Miyazaki, T , Nose, M Interaction of the two genetic loci responsible for vasculitis onset in murine model 第33回日本免疫学会総会・学術集会 福岡 2003 12 9

8 小森浩章、岩崎美津子、小野栄夫、森士朗、鈴木和男、能勢真人 組換え近交系

MXH/lpr 系マウスを用いた膠原病病態とその
ゲノム的基盤の解析 第 33 回日本免疫学会
総会・学術集会 福岡 2003 12 9

- 1 特許取得
なし
- 2 実用新案登録
なし

H 知的財産権の出願・登録状況

図1 膠原病病態の解析結果

	06	10	36	41	07	25	21	28	43	51	54
腎血管炎	■	■	■	■							
関節炎		■	■		■	■					
糸球体腎炎		■									
涙腺炎				■							
RF-IgG				■		■		■	■		
MPO-ANCA		■		■		■	■	■	■		
抗dsDNA抗体			■	■		■		■			■

図2 腎血管炎と MPO-ANCA 値の経時的変化

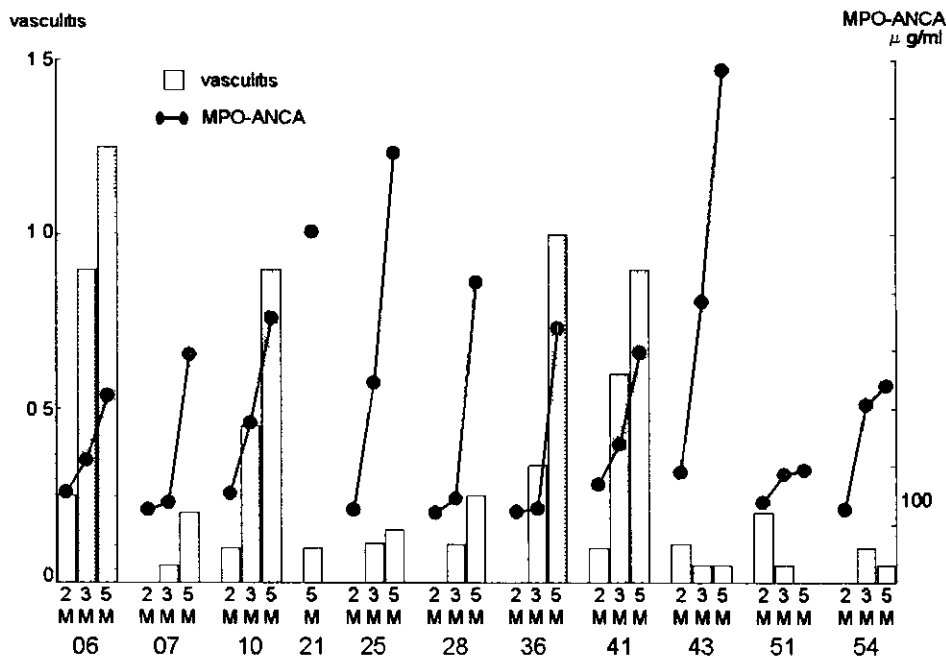


図3 血管炎関連病態の QTL 解析結果

	Marker	position (cM)	LRS*	Conditional empirical threshold		Susceptible allele
				Suggestive	Significant	
腎血管炎						
5M	D3Mit88	84.9	13.3	10.8	31.6	MRL
	D4Mit4	12.1	13.3	10.8	31.6	C3H
MPO-ANCA						
5M male	D1Mit291	101.5	15.6	7.3	16.1	C3H
3M male	D7Mit340	1.2	16.9	10.1	20.4	MRL

* likelihood ratio statistics

Buerger 病に対する自己骨髄細胞移植治療に関する研究

分担研究者 由谷親夫 国立循環器病センター 病理部長

自己骨髄細胞移植による血管再生治療の評価法の確立のため、病院設置型微小血管造影装置の開発を行った。高出力・高感度の装置で、ファントムを用いた検討では 50 μ m の血管まで評価可能であった。吸収線量は 1m の 20 秒照射にて 600mSv で臨床上の許容範囲であり、倫理委員会の承認を得、当施設に移設工事中である。

A 研究目的

難知性の重症 Buerger 病に対する自己骨髄細胞移植治療が開始され、当施設でも 5 例の患者に施行し、臨床症状の著明な改善が得られた。しかしながら、血管造影等の一般検査では、有意な変化がみられず、血管再生治療の適切な評価法が確立していない。これは、再生血管か微小血管のためと考えられ、微小血管造影法の開発が望まれる。

B 研究方法

新エネルギー産業技術総合開発機構(NEDO)の支援のもと、浜松ホトニクス(株)を中心に、NHK エンシニアリングサービス、国立循環器病センター研究所、東海大学医学部等が協力して、病院設置型の微小血管造影装置を開発した。装置は、高出力の CT 用 X 線源とハイビヨンの高感度撮像系により構成されている。チャートを用いて、解像度を測定し、大冠動脈のファントムで中核枝の評価およびウサギの虚血肢モデルでの再生血管の評価を行った。また、吸収線量および散乱線の測定を行い、安全性の検討をした。

(倫理面への配慮)

臨床応用の際には、本検査の合併症・効能・不利益 利益を説明し、本人及び家族の同意の元に施行する予定である。

C 研究結果

解像度の検討では、チャートにおいて、一般の血管造影では 250 μ m が限界であったか、病院設置型微小血管造影装置では、50 μ m まで観察できた。大冠動脈のファントムでは一般の血管造影では、第 3 分岐までしか描出できなかったか、病院設置型微小血管造影装置では、第 4 分岐以下まで明瞭に描出できた。血管再生治療を施行したウサギ虚血肢モデルでは、100 μ m 以下の蛇行した再生血管が描出でき、アデノノンの反応性も評価できた。安全性の検討では、吸収線量が 1m の位置で 20 秒照射か 600mSv であり、散乱線も被写体から 1m の位置で 0.2mSv であった。

D 考察

自己骨髄細胞移植治療を始めとした血管再生治療が注目されているか、適切な評価法が確立されていない。これは、再生血管か微小血管のためと考えられ、微小血管造影法の確立が望まれている。本研究で開発した微小血管造影装置は、50 μ m と従来の血管造影法より 5 分の 1 の血管まで評価可能である。また、被曝量も許容範囲であり、臨床応用可能である。今後、臨床応用のため、倫理委員会の承認を得て、当施設を移設工事中であり、臨床試験での有用性が期待される。

E 結論

難知性の重症 Buerger 病に対する自己骨髄細胞移植治療を臨床症状の改善が認められるか、一般の血管造影では再生血管の評価が困難で、再生血管治療の評価法として、本研究で開発した微小血管造影装置は臨床での有用性が期待される。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

循環器病研究委託費 13 公-1

H 知的財産権の出願 登録状況

特になし。

共同研究者

西上和宏	国立循環器病センター	心臓血管内科
知久正明	国立循環器病センター	心臓血管内科
盛 英三	国立循環器病センター	心臓生理部

血管炎発症に関与する CD69 分子

分担研究者 鈴木 和男 国立感染症研究所 生物活性物質部 室長
協力研究者 高橋 啓 東邦大学・医・大橋病院・病理 助教授
共同研究者 大野 尚仁 東京薬大・薬・免疫 教授
共同研究者 長尾 朋和 国立感染症研究所 生物活性物質部 流動研究員
共同研究者 中山 俊憲 千葉大学・院医・免疫 教授

Tel 03-5285-1111 内線 2329 Fax 03-5285-1160 E-mail ksuzuki@nih.go.jp

研究要旨 血管炎や腎炎での MPO-ANCA と好中球の役割を明らかにするために、血管炎モデルマウスを開発し、MPO-ANCA に関連した発症機構を解析してきた。急性進行性腎炎 (RPGN) の病態を示す良いモデルである SCG/Kj マウス、*Candida* 成分 (CADS/CAWS) 誘導の冠状動脈炎や IFN- γ の反応と産生が抑制されているマウス（転写因子 IRF-8/ICSBP 遺伝子欠損）は、好中球の異常と活性化状態を示し、好中球の末梢血や脾臓等への活性化状態や異常が認められる。特に、CAWS 誘導による血管炎ではマウスの系統によりその誘導度合いに大きな差があり、それと連動してサイトカインに TNF- α , IL-6, IL-10 が認められた。本年度は、SLE 患者血清にその抗体が確認され、活性化した T 細胞の早期活性化マーカーとして知られている CD69 分子が血小板に恒常的に発現していることに着目した。活性酸素誘導性の血小板血栓形成を指標として、血小板機能における CD69 分子の役割を *in-vivo* imaging により検討した。CD69-KO マウスでは、血流停止まで wild マウスに比し有意に長い時間を要し、Wild の好中球の移入により早期化が認められた。このことは、好中球表面に表出する CD69 分子が、血栓形成にかかわって傷害を誘発している可能性を示唆している。

A 研究目的

好中球殺菌酵素 MPO の不全か、重篤な免疫不全、自己抗体の産生に関与するなど、血管炎の発症要因との関連を強く示唆していることを報告した (Inflammation 25 381, 2001)。これらの自己免疫疾患などには、活性化好中球や病態マーカーとして臨床検査として現在広く利用されている好中球自

己抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies ANCA) が関与していることを明らかにされてきている。このように、自己抗体 MPO-ANCA 抗体と活性化好中球の関与が難治性血管炎のキーになっていることがわかってきている。臨床のデータに加えて、モデルマウスにおいても明らかにされてきている。

そこで、血管炎や腎炎での MPO-ANCA

の役割を明らかにするために、血管炎モデルマウスを開発し、MPO-ANCAに関連した発症機構を解析してきた。RPGNの病態を示す良いモデルであるSCG/Kjマウスは、活性化好中球か、腎炎の発症に関与することを報告した(Okawara et al, NDT 2004, in press)。また、*Candida*成分(CADS/CAWS)誘導の冠状動脈炎やIFN- γ の反応と産生が抑制されているマウス(転写因子IRF-8/ICSBP遺伝子欠損)は、好中球の異常と活性化状態を示し、好中球の末梢血や脾臓等への異常増加や分化異常、Gr-1⁺細胞の脾臓での増大と腎臓への浸潤が認められる。特に、CADS/CAWS誘導による血管炎ではマウスの系統によりその誘導度合いに大きな差があり、それと連動するサイトカインにIRF- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-10が示唆されており、これらのサイトカインと好中球活性化・異常化、MPO-ANCA産生、血管炎の誘導のリンクが見えてくる。一方、血管炎誘導のこく初期の血管傷害について、イメージング解析をし、白血球のかかわりにを明らかにする必要がある。IRF-8-KOマウスの解析から、脾臓における活性化T細胞(CD69+)の割合も、加齢によって増加し、IFN γ 産生の抑制と活性化CD4+CD69+細胞か、MPO-ANCA産生に関与している可能性が示唆されている。また、活性化したT細胞の細胞表面に出現するCD69分子は早期活性化マーカーとして広く用いられている。また関節炎誘発機序に関与していることなど生体の炎症性病態に重要な役割をしていることか次第に明らかとなってきた。そこで、本年度は、

活性化したT細胞の早期活性化マーカーとして知られているCD69分子が血小板に恒常的に発現していることに着目し、活性酸素誘導性の血小板血栓形成を指標として、血小板機能におけるCD69分子の役割をin-vivo imagingにより検討し、血管傷害初期のCD69分子と好中球の関与について検討した。

B 研究方法

1) 血管炎モデルマウスの調整

本疾患モデルは、*C. albicans*由来物質(CAWS)により誘導した。

2) CD69-KOマウスによる血小板凝集

8週令の雄のCD69-KOマウスとCD69を正常に発現するwild type(C57BL/6)のコントロールマウスを使用した。光感受性物質zinc coproporphyrin IIIを各マウスに尾静脈投与し、腸間膜微小循環系細静脈に対して水銀ランプG励起光(540 nm)を照射した。血管内において光化学反応由来の活性酸素を局所産生させた。照射部位の観察にはRITC-dextranを用い、顕微鏡に接続したヒテオカメラで撮影し、In-vivo imaging解析した。

C 研究結果

CD69-KOとwild typeととの間で血小板血栓によって血流が停止するまでの時間を比較したところ、wild typeでは約5分で血流が停止したか、CD69-KOでは形成され

た血小板凝集が血流によって流されやすく、血流停止まで約 10 分と有意により長い時間を要した。(図 1)。

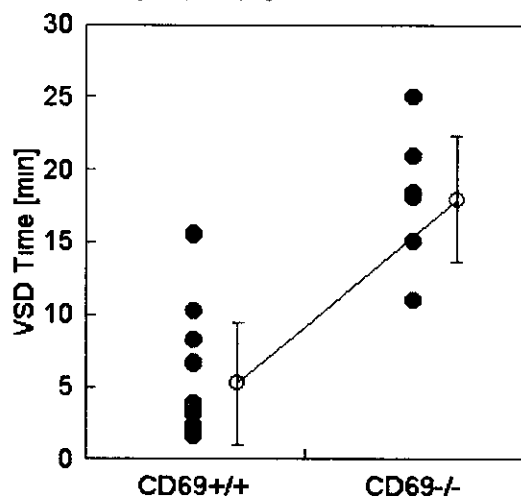


図 1 CD69 分子の血小板凝集への関与

また、*in vivo* イメージングの解析により、血流速度の低下、血流停止、血液の逆流が観察され、腎表面血流の停止や血管内皮への白血球の接着も見られた。

D 考察

血管炎誘導モデルにおいては、*Candida albicans* 由来糖ペプチドが、MPO および MPO-ANCA 産生と発症誘導に不可欠であることから、CAWS などの真菌由来分子がサイトカインと連動する活性化好中球に重要な役割を担っているものと考えられる。特に、TNF- α 、IL-6、IL-10 が重要であることが明らかになってきている。このことは、

これらサイトカインに連動した MPO と MPO-ANCA がこの発症の原因になっていることが強く示唆される。また、MPO は MPO-ANCA の直接の抗原になっていることをすでに MPO 遺伝子欠損マウスを用いて明らかにしている (Inflammation 25 381, 2001)。一方、CAWS によって、冠状動脈炎が誘導された。その頻度は、100%近い値を示しており、これらに関与した mannan-protein-glucan が強力に炎症を惹起していることから、今後は、好中球の活性化との関連について検討する必要がある。

血管炎の発症初期に関与すると推定される血小板凝集について *in vivo* イメージング解析を行った。特に、CD69 分子が SLE 患者血清中に存在し (X Yu, et al J Immunol 166 1360-1369, 2001)、また、MPO-ANCA 増加に関連した活性化 T 細胞の発現に着目し、CD69 欠損マウスを用いて解析した。その結果、生体内の血小板血栓形成において、CD69 が重要な役割を果たしていることが示唆された。CD69-KO マウスにおいても、照射部位において血小板凝集自体は形成されていた。しかしながら、その凝集が強固な血栓とはなりにくいことから、CD69 は血小板凝集における役割よりも、血栓をより強固にする二次血栓形成における役割を担っているものと考えられる。

E 結論

真菌感染に由来する分子 CAWS などよ

って、腎炎、SLE をはしめとする難治性血管炎が誘導される。とりわけ、カンシダ菌体幕成分が血管炎を誘導し、難治性血管炎の病態マーカーの好中球自己抗体 ANCA も病態と連動した。そこで、*C albicans* 由来の分子を特定 CAWS し、Mannan-protein-glucan であるがわかった。

一方、活性化したT細胞の細胞表面に出現する CD69 分子は早期活性化マーカーとして広く用いられ、関節炎誘発機序に関与していることなど生体の炎症性病態に重要な役割をしていることが次第に明らかとなってきた。本年度、CD69 分子が血小板に恒常的に発現していることに着目し、活性酸素誘導性の血小板血栓形成を指標として、血小板機能における CD69 分子の役割を検討した。活性酸素誘導の血小板血栓により血流が停止するまでの時間を、CD69-KO と Wild type との間で比較し、生体内の血小板血栓形成において、CD69 が重要な役割を果たしていることが示唆された。その結果、CD69 は、血小板凝集における役割よりも、血栓をより強固にする二次血栓形成における役割を担っているものと考えられた。

今後は、CAWS 誘導による血管炎ではマウスの系統によりその誘導度差にかかわるサイトカインとしてのIRF- γ , TNF- α , IL-6, IL-10 の役割を解析し、これらのサイトカインと好中球活性化・異常化、MPO-ANCA 産生、血管炎の誘導のリンクを解明することをめざす。また、血管炎誘導のこく初期の血管傷害における好中球活性化について明らかにする。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

(1)誌上発表

- 1 Akiko Ishida-Okawara, T Ito-Ihara, En Muso, Takahiko Ono, Kan Saiga, Kyuichi Nemoto, Kazuo Suzuki
Neutrophil contribution to the crescentic glomerulonephritis in SCG/Kj mice
Nephrology, Dialysis and Transplantation, 2004 in press
- 2 Hoshino, A, Hanaki, K, Suzuki, K and Yamamoto, K, Applications of T-lymphoma labeled with fluorescent quantum dots to cell tracing markers in mouse body, Biochem Biophys Res Comm 314 46-53, 2004
- 3 Ohashi, YY, Kameoka, Y, Persad, A S, Kohi, F, Yamagoe, S, Hashimoto, K, and Suzuki, K Novel missense mutation found in Japanese patient with myeloperoxidase deficiency Gene in press
- 4 Ichimon, K, Fukuyama, N, Nakazawa, H, Aratani, Y, Koyama, H, Takizawa, S, Kameoka, Y, Ishida-Okawara, A, Kohi, F, and Suzuki, K

- Myeloperoxidase has directly-opposed effects on nitration reaction - Study on myeloperoxidase-deficient patient and myeloperoxidase-knockout mice *Free Radical Research* 37 481-489, 2003
- 5 Murata, K, Inami, M, Kubo, S, Kimura, M, Yamashita, M, Hosokawa, H, Nagao, T, Suzuki, K, Hashimoto, K, Shinkai, H, Koseki, H, Taniguchi, M, Ziegler, S F, H, Nakayama, T CD69-null mice protected from arthritis induced with anti-type-II collagen antibodies *Int Immunol* 15 987-992, 2003
- 6 Nunoi, H, Kohi, F, Kajiwara, H, Suzuki, K Prevalence of inherited Myeloperoxidase Deficiency in Japan *Microbiol Immunol* 47 527-531, 2003
- 7 Sakamoto, M, Hasegawa, A, Sugaya K, Hashimoto, K, Kimura, M, Yamashita, M, Suzuki, K, Nakayama, T Distinct calcium response induced by T-cell antigen receptor stimulation in thymocytes and mature T cells *Bioimages* 11 1-8, 2003
- 8 Suzuki, K Neutrophil functions of patients with MPO-ANCA-related vasculitis *Internal Med* 42 552-553, 2003
- 9 Kamei, K, Sano, A, Kikuchi, K, Makimura, K, Niimi, K, Suzuki, K, Uehara, Y, Okabe N, Nishimura, K, Miyaji, M The trend of imported myucoses in Japan *J Infect Chemother* 9 16-20, 2003
- 10 Mie Ito, Oda, Yamagoe S Suzuki K, Tanokura, M Expression, oxidative refolding and characterization of six-histidine-tagged recombinant human LECT2, a 16 kDa chemotactic protein with three disulfide bonds *Protein Expression Purif* 27 272-278, 2003
- 11 鈴木和男 血管炎をめぐる世界の動き 「医学のあゆみ」 206 123-126, 2003
- 12 鈴木和男 血管炎発症機構の解析研究 _活性化好中球の関与 「医学のあゆみ」 206 133-139, 2003
- 13 鈴木和男 ANCA 関連血管炎の発症機序_活性化好中球の関与_リウマチ科 29 228-236, 2003
- 14 大川原明子、鈴木和男、猪原登志子、小野孝彦、武曾恵理、雑賀 寛、根本久一 半月体形成性腎炎モデルとしての SCG/K_J マウスの好中球機能 *Pharma Medica* 21 157-161, 2003
- (2)学会発表

- 1 Kazuo Suzuki Seminar in the Department of Biochemistry, Cornell University, Medical School (New York City, USA) "Role of activated neutrophils in vasculitis development in-vivo imaging", June 6, 2003, New York City, USA
- 2 Aratani, Y , Kura, F , Watanabe, H , Akagawa, H , Takano, Y , Suzuki, K , Dinuer, M C , Maeda, N , and Koyama, H "Critical role of myeloperoxidase and nicotianamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase in high-burden systemic infection of mice with *Candida albicans* " Gordon Research Conferences, June 8-13, 2003, New London, USA
- 3 Kazuo Suzuki "Role of activated neutrophils in vasculitis development" Gordon Research Conferences, June 8-13, 2003, New London, USA
- 4 Nagao, T , Koshio, O , Mabuchi, A , Ohno, N , Takahashi, K , Minamitani, H , Suzuki, K "Imaging of renal microvascular injury induced by immune abnormality" Gordon Research Conferences, June 8-13, 2003, New London, USA
- 5 Koshio, O, Nagao, T , Ishida-Okawara, A , Mabuchi, A , Suzuki, K "The contribution of PMN and the degranulated substances to the activation of p38 MAPK and Caspase 8 in the introduction of Apoptosis of human Endothelial cell" Gordon Research Conferences, June 8-13, 2003, New London, USA
- 6 Kazuo Suzuki Seminar in Marine Biological Laboratories "Role of activated neutrophils in vasculitis development in-vivo imaging" USA, June 13, 2003, Woods Hole
- 7 猪原登志子、小野孝彦、野垣文昭、北徹、鈴木和男、武曾恵理「ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン(IVIg) 治療効果の検討」第 46 回日本腎臓病学会学術総会、2003 年 5 月 23 日、東京
- 8 Kazuo Suzuki International Symposium Sponsored by Center of Excellence for Advanced Life Science on the Base of Bioscience and Nanotechnology, Sapporo (北海道大学 21 世紀 COE プログラム -ハイオとナノを融合する新生命科学拠点-ナノ・イメーノクによって切り開く新たなハイオ医療 "In-vivo Imaging of Vasculitis"、2003 年 7 月 19 日、札幌
- 9 Manger, B , Suzuki, K 5th International Symposium on IVIG- Intravenous Immunoglobulins in the Third Millenium, "Chair Talk The Use of IVIG in Collagen Vascular Diseases, Vasculitis and Atherosclerosis" , September 25-27, 2003, Interlaken, Switzerland
- 10 Ito-Ihara, T , Suzuki, K , Ono, T ,

- Nogaki, F , Suyama, K , Kita, T , Muso, E 5th International Symposium on IVIG-Intravenous Immunoglobulins in the Third Millenium “Beneficial effect of intravenous immunoglobulin for patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated rapidly progressive glomerulonephritis” , September 25-27, 2003, Interlaken, Switzerland
- 11 鈴木和男「血管炎の研究かめざす新たな展開 特に ANCA 関連血管炎」第 5 回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ 2003、第 6 回肝臓生物学研究会合同年会、2003 年 7 月 17 日～18 日、札幌
 - 12 高橋啓、大原関利章、鈴木和男、直江史郎「マウス系統的血管炎誘発モデルにおける動脈病変の免疫組織学的検討」第 5 回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ 2003、第 6 回肝臓生物学研究会合同年会、2003 年 7 月 17 日～18 日、札幌
 - 13 武曾恵理、猪原登志子、小野孝彦、野垣文昭、北徹、鈴木和男「ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン (IVIg) 治療効果の検討」第 5 回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ 2003、第 6 回肝臓生物学研究会合同年会、2003 年 7 月 17 日～18 日、札幌
 - 14 原田敏江、三浦典子、安達禎之、鈴木和男、大野尚仁「真菌多糖の *in vitro* における IFN- γ 産生増強作用の検討」第 5 回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ 2003、第 6 回肝臓生物学研究会合同年会、2003 年 7 月 17 日～18 日、札幌
 - 15 長谷川明洋、長尾朋和、村田薫、稲見真倫、鈴木和男、中山俊憲「関節炎および血管炎の発症における CD69 分子の役割」第 5 回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ 2003、第 6 回肝臓生物学研究会合同年会、2003 年 7 月 17 日～18 日、札幌
 - 16 越尾修、長尾朋和、石田-大川原明子、馬淵綾子、鈴木和男「血管炎への好中球の関与と炎症性サイトカインによるヒト血管内皮細胞のアポトーシス誘導シグナルの検討」第 5 回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ 2003、第 6 回肝臓生物学研究会合同年会、2003 年 7 月 17 日～18 日、札幌
 - 17 鈴木和男「レヒュートーク 血管炎に関与するインターフェロン γ 」第 68 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、2003 年 7 月 23 日～24 日、東京
 - 18 三浦典子、新郷裕子、大原関利章、高橋啓、直江史郎、大川原明子、鈴木和男、大野尚仁「Candida albicans 由来可溶性菌体外多糖 CAWS の血管炎誘発活性」第 68 回日本インターフェロン サイトカイン学会学術集会、2003 年 7 月 23 日～24 日、東京
 - 19 原田敏江、三浦典子、安達禎之、栗原

- 和記、Keiko Ozato、鈴木和男、大野尚仁第「真菌多糖の樹状細胞分化の調節におよぼす影響—IRF-8 欠損マウスの解析から—」第 68 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、2003 年 7 月 23 日～24 日、東京
- 20 越尾修、長尾朋和、石田大川原明子、馬淵綾子、鈴木和男「血管炎に關与する TNF α および IL-1 β によるヒト血管内皮細胞のアポトーシス誘導シグナルの検討」第 68 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、2003 年 7 月 23 日～24 日、東京
- 21 鈴木和男、大川原明子、長尾朋和、村山研、亀岡洋祐、大原関利章、高橋啓、直江史郎、大野尚仁、三浦典子、武曾恵理、猪原登志子、小野孝彦「血管炎発症における活性化好中球の關与」第 14 回日本生体防御学会、2003 年 7 月 31 日～8 月 2 日、京都
- 22 鈴木和男、松岡俊行、栗原和記、佐々木健夫、Keiko Ozato「血管炎に關与する異常好中球 IRF-8 ノックアウトマウスによる解析」第 14 回日本生体防御学会、2003 年 7 月 31 日～8 月 2 日、京都
- 23 鈴木和男、大川原明子、長尾朋和、村山研、亀岡洋祐、大原関利章、高橋啓、直江史郎、大野尚仁、三浦典子、武曾恵理、猪原登志子、小野孝彦「血管炎発症における活性化好中球の關与」第 14 回日本生体防御学会、2003 年 7 月 31 日～8 月 2 日、京都
- 24 鈴木和男、南谷晴之、山本健二、眞島利和「日本ハイオイメージング学会と化学工学会の連携による『ナノとハイオの融合学理構築、産業基盤形成』シンポジウム—公開シンポジウム「ナノとハイオの融合 学理構築、産業基盤形成」開催から学ぶ—」、2003 年 9 月 10 日～11 日、松島
- 25 鈴木和男、長尾朋和、長谷川明洋、中山俊憲、大野尚仁、三浦典子、越尾修、馬淵綾子、南谷晴之「新しいイメージング技術へ向けて—IVI 技術 (in-vivo imaging) —」2003 年 9 月 10 日～11 日、松島
- 26 大川原明子、猪原登志子、武曾恵理、小野孝彦、雜賀寛、根本久一、鈴木和男「糸球体腎炎の発症、進行における好中球活性化の役割— SCG/K」マウスを用いた解析—」第 15 回腎とフリーラシカル研究会、2003 年 9 月 20 日、東京
- 27 Mabuchi, A, Nagao, T, Koshio, O, Suzuki, K, and Wheatley, A M "Induction of F4/80^{high} Mac-1^{high} nonparenchymal adherent liver cell suppressor function in T cell-mediated murine hepatic injury involvement of nitric oxide?" American Association of Liver Diseases in 2003, October 24-28, 2003, Boston, USA
- 28 鈴木和男、長尾朋和、越尾修、馬淵綾子、大野尚仁、高橋啓、南谷晴之、直江史郎「In-vivo イメージングによる腎微小血管傷害の解析」第 8 回血管炎研究会、2003 年 10 月 18 日、

- 秋田
- 29 三浦典子, 三川浩輝, 安達禎之, 大川原明子, 大原関利章, 高橋 啓, 直江史郎, 鈴木和男, 大野尚仁「*Candida albicans* 菌体外多糖画分 CAWS の DBA/2 マウスに対する血管炎誘発活性と反応性の解析」第 9 回 MPO 研究会、2003 年 10 月 24 日—25 日、八王子
- 30 長谷川明洋, 長尾朋和, 村田薫, 稲見真倫, 鈴木和男, 中山俊憲「関節炎の発症における CD69 分子の役割」第 9 回 MPO 研究会、2003 年 10 月 24 日—25 日、八王子
- 31 川上真紀子, 鈴木和男, F Vilhardt, K-H Krause, 澤田誠「脳内細胞マイクログリアの MPO 産生」第 9 回 MPO 研究会、2003 年 10 月 24 日—25 日、八王子
- 32 荒谷康昭, 倉 文明, 渡辺治雄, 赤川久義, 高野幸枝, 鈴木和男, Nobuyo Maeda, 小山秀機「ミエロペルオキシンターゼ欠損マウスのクリプトコッカス感染防御能の解析」第 9 回 MPO 研究会、2003 年 10 月 24 日—25 日、八王子
- 33 長尾朋和, 長谷川明洋, 中山俊憲, 大野尚仁, 三浦典子, 越尾 修, 馬淵綾子, 南谷晴之, 鈴木和男「In-vivo イメージングによる腎微小血管傷害の解析」第 9 回 MPO 研究会、2003 年 10 月 24 日—25 日、八王子
- 34 大原関利章, 横内 幸, 若山 恵, 山田仁美, 三浦典子, 鈴木和男, 大野尚仁, 直江史郎, 高橋 啓「カンシダ菌体抽出物誘導動脈炎モデルにおける動脈炎形成過程の経時的検討」第 9 回 MPO 研究会、2003 年 10 月 24 日—25 日、八王子
- 35 三浦典子, 三川浩輝, 安達禎之, 大川原明子, 大原関利章, 高橋 啓, 直江史郎, 鈴木和男, 大野尚仁「*Candida albicans* 菌体外多糖画分 CAWS の DBA/2 マウスに対する血管炎誘発活性と反応性の解析」第 9 回 MPO 研究会、2003 年 10 月 24 日—25 日、八王子
- 36 大川原 明子, 武曾 恵理, 猪原 登志子, 高野 薫, 野口 洋子, 松田 潤一郎, 鈴木 和男「遺伝的ネフローゼ腎炎モデルマウス ICGN の好中球活性化の解析」第 9 回 MPO 研究会、2003 年 10 月 24 日—25 日、八王子
- 37 亀岡洋祐, Amanda Persad, 池田文恵, 仁保善之, 鈴木和男「新規ミエロペルオキシンターゼ欠損症患者に同定された遺伝子変異」第 9 回 MPO 研究会、2003 年 10 月 24 日—25 日、八王子
- 38 鈴木和男「MPO-ANCA 関連血管炎」第 9 回 MPO 研究会、2003 年 10 月 24 日—25 日、八王子
- 39 越尾修, 長尾朋和, 大川原明子, 馬淵綾子, 鈴木和男「The contribution of PMN and the degranulated substances to the activation of p38 MAPK and Caspase 8 in the introduction of Apoptosis of human Endothelial cell」第 76 回日本生化学会大会、2003 年 10 月 16 日～18 日、横浜
- 40 星野昭芳, 花木賢一, 鈴木和男, 山本健二「生体内移入細胞標識マーカーとしての量子ドットの応用」第 12 回日

- 本ハイオイメーシング学会学術集会、
2003年10月29日—31日、横浜
- 41 鈴木和男「細胞 組織障害のメカニスム解析—血管炎を分子とハイオイメーシングで解析する—」第12回日本ハイオイメーシング学会学術集会、2003年10月29日—31日、横浜
- 42 長尾朋和・長谷川明洋・越尾 修・馬淵綾子・南谷晴之・中山俊壽・鈴木和男「活性酸素誘導の血小板血栓形成における CD69 の役割」第12回日本ハイオイメーシング学会学術集会、2003年10月29日—31日、横浜
- 43 星野昭芳、花木賢一、鈴木和男、山本健二「生体内移入細胞標識マーカーとしての量子トノトの応用」第12回日本ハイオイメーシング学会学術集会、2003年10月29日—31日、横浜
- 44 三川浩輝，三浦典子，安達禎之，大川原明子，大原関利章，高橋 啓，直江史郎，鈴木和男，大野尚仁「*Candida albicans* 由来菌体外多糖画分 CAWS による致死的血管炎誘発メカニスムの解析」第33回日本免疫学会総会・学術集会、2003年12月8日～10日、福岡
- 45 大川原明子、三浦典子、大野尚仁、鈴木和男「*C. albicans* 由来物質 CAWS によって誘起されるマウス冠状動脈炎発症における活性化好中球の役割について」第33回日本免疫学会総会・学術集会、2003年12月8日～10日、福岡
- 46 村田薫、稲見真倫、長谷川明洋、久保秀一、宮本健志、木村元子、山下政克、長尾朋和、鈴木和男、谷口克、中山俊壽「CD69 ノックアウトマウスにおける抗 type II コラーゲン抗体誘導性関節炎発症の抑制」第33回日本免疫学会総会・学術集会、2003年12月8日～10日、福岡
- 47 長尾朋和、長谷川明洋、越尾 修、馬淵綾子、南谷晴之、中山俊憲、鈴木和男「活性酸素誘導性の血小板血栓形成における CD69 の役割」第33回日本免疫学会総会・学術集会、2003年12月8日～10日、福岡
- 48 村山 研、長尾朋和、越尾 修、長谷川明洋、中山俊壽、新井孝夫、鈴木和男「活性化好中球における CD69 分子の表面局在」第33回日本免疫学会総会・学術集会、2003年12月8日～10日、福岡
- 49 濱野慶朋、広瀬幸子、鈴木和男「MPO-ANCA 関連半月体形成性腎炎自然発症モデル SCG/K_j マウスの遺伝的解析」第33回日本免疫学会総会・学術集会、2003年12月8日～10日、福岡
- 50 武曾恵理、大川原明子、鈴木和男「遺伝的ネフローゼ腎炎モデルマウス ICGN の好中球活性化の解析」第33回日本免疫学会総会・学術集会、2003年12月8日～10日、福岡
- 51 鈴木和男“Neutrophil functions of patients with MPO-ANCA-related vasculitis”第33回日本免疫学会総会・学術集会、2003年12月8日～10日、福岡
- 52 Aratani, Y , Kura, F , Suzuki, K , and

- Koyama, H "In vivo role of myeloperoxidase for the host defense against fungal and bacterial infections" 第 33 回日本免疫学会総会・学術集会、福岡、2003 年 12 月 8 日～10 日、福岡
- 53 荒谷康昭、倉 文明、鈴木和男、小山秀機「*Cryptococcus neoformans* 感染に対する生体防御におけるミエロペルオキシダーゼの役割」第 33 回日本免疫学会総会・学術集会、2003 年 12 月 8 日～10 日、福岡
- 54 亀岡 洋祐、Persad Amanda、橋本 雄之、鈴木 和男「ミエロペルオキシダーゼの第 8 ヘルシクスにおける日本人集団の変異頻度」第 26 回 日本分子生物学会年会 2003 年 12 月 10—13 日、神戸

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ゲノム解析による ANCA 関連血管炎の病因・病態の検討

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

われわれは、平成11～13年度の当研究班（橋本博史班長）にて、日本人顕微鏡的多発血管炎における *HLA-DRB1*0901* の有意な関連を報告した。本年度の研究では、HLA 領域における疾患感受性遺伝子を決定するために、*HLA-B, DQB1* の検討を行った結果、*DQB1*0303* の有意な関連が検出されたか、*DQB1*0303* と *DRB1*0901* は患者集団においても対照集団においてもほぼ完全な連鎖不平衡の関係にあり、いずれか一義的感受性遺伝子であるかの決定は不可能であった。*HLA-B* には関連が検出されなかった。また、前年度までに、関節リウマチの滑膜組織における血管内皮細胞に転写制御因子 Id が強発現すること、ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞(HUVEC)に Id を強制発現させることにより HUVEC の増殖と活性化(ICAM-1, E-selectin 発現)が誘導されることを報告したか、本年度は、Id の強制発現により、HUVEC に走化性、MMP2, MMP9 産生、管腔形成などの血管新生の過程が誘導されること、さらに、RNAi により Id1, Id3 発現を抑制すると、VEGF 誘導性 HUVEC 増殖、活性化、血管新生がほぼ完全に抑制されることを見出した。このことから、VEGF 応答性 HUVEC 活性化、血管新生には Id が必須であり、今後、新たな創薬の分子標的となる可能性が示された。

A.研究目的

ANCA 関連血管炎はいままでにきわめて致死率の高い疾患である。今後、有用な治療法の開発のためには、病因・病態の理解が必須であり、ゲノム解析のアプローチは解明のための一つの有力な方法である。また、これらの疾患の稀少性のために、全国レベルでの研究体制が必須であり、本研究班はそのきわめて貴重な機会を提供するものである。

われわれは、平成11～13年度の当研究班（橋本博史班長）にて、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangitis, MPA)と *HLA-DRB1*0901* との有意な関連を報告した (Tsuchiya et al, 2003)。本年度は、HLA 領域において *DRB1*0901* が一義的な感受性遺伝子であるのか、連鎖不平衡にあるほかの遺伝子が一義的であるのかを検討する目的で、*HLA-B, DQB1* 遺伝子との関連を検討した。

また、われわれは、昨年度までに、遺伝子

発現解析に基づき、関節リウマチ(RA)滑膜組織内の血管内皮における転写制御因子 Id の過剰発現を見出し、さらに、ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞(HUVEC)を用いた *in vitro* 系において、Id の強制発現のみで、HUVEC の増殖と、ICAM-1, E-selectin 発現など、HUVEC 活性化を誘導しうることを報告した。

血管内皮細胞は、血管炎においても、病態上重要な役割を果たす。そこで、本年度は、Id 強制発現が HUVEC に血管新生を誘導しうるか否かを検討するとともに、RNAi を用いて Id1, Id3 発現を抑制したときに、VEGF 誘導性 HUVEC 増殖、活性化、血管新生を抑制しうるか否かを検討した。

B.研究方法

1) 日本人 MPA 50 例、対照健常群 86 例の *HLA-DQB1, HLA-B* 遺伝子タイピングを施行し、関連を χ^2 検定にて解析した。

2) 培養ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞 (HUVEC)に Id3 遺伝子を過剰発現させた際の血管新生活性を、走化性、MMP2, MMP9 産生、管腔形成の側定により検討した。また、Id1 および Id3 に対する shRNA を HUVEC に導入して Id1, Id3 の発現を抑制したときの、増殖、活性化(ICAM-1, E-selectin 発現)、走化性、MMP 産生、管腔形成を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、前研究班において収集され、連結不可能匿名化された形で保管されていた血管炎患者検体を、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)」に則り、「遺伝子研究の同意を得た既収集匿名検体(A群試料)」として本研究班において使用するための研究計画の承認を東京大学大学院医学系研究科ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会に得た上で施行した。

C.研究結果

1) 日本人健常対照者 86 例中 26 例(30.2%)に対し、MPA 52 例中 25 例(50%)が *HLA-DQB1*0303* 陽性であり、オッズ比(odds ratio, OR) 2.3 (95%信頼区間[confidence interval, CI] 1.1-4.7)の有意な関連を認めた($P=0.02$)。また、*DQB1*0503* の有意な減少を認めた($OR=0.08$, 95%CI 0.005-1.43, $P=0.03$)。 *HLA-DQB1*0303* と *DRB1*0901* の間にはほぼ完全な連鎖不平衡が存在し、いずれか一義的な感受性遺伝子かを決定することは不可能であった。一方、*HLA-B*には有意な関連が認められなかった。

2) 遺伝子導入により Id3 を過剰発現させた HUVEC では、VEGF、IL-1 β 、に対する走化性、MMP2, MMP9 産生、管腔形成のいずれも有意に亢進した。一方、Id1 および Id3 に対する shRNA 導入によりこれらの遺伝子の発現を抑制した HUVEC においては、VEGF 刺激に対する増殖、ICAM-1, E-selectin, α_v

integrin 発現、走化性、MMP2, MMP9 産生、管腔形成のいずれもか、ほぼ完全に抑制された。

D.考察

*HLA-DQB1*0303* と *DRB1*0901* の間にはほぼ完全な連鎖不平衡が存在し、MPA との関連も同等であった。このことから、HLA-class II に提示される抗原ペプチドが発症に重要であると仮定する場合、*DRB1*0901* のみならず、*DQB1*0303* に提示されるペプチドも視野に入れて検索する必要があることが示された。

また、本研究により、Id は HUVEC における VEGF 誘導性血管新生における必須の因子であることが見出された。この知見は、Id 抑制による血管炎の治療および Id 発現誘導による血管新生療法の両面において、Id がターゲット分子となりうる可能性を示すものである。

E.結論

*HLA-DQB1*0303* は、連鎖不平衡にある *DRB1*0901* 同様、MPA との有意な関連を示す。また、VEGF 誘導性 HUVEC 活性化、血管新生において、Id は必須の分子であり、その制御は新たな治療の開発に応用しうる。

F.健康危険情報

特になし。

G.研究発表

1 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* 4 160-167, 2003

2 Siriboonrit U, Tsuchiya N, Sirkong M, Kyogoku C, Bejrachandra S, Suthipinittharm P, Luangtrakool K, Srinak D, Thongpradit R, Fujiwara K, Chandanayingyong D, Tokunaga K. Association of Fc γ receptor IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais *Tissue Antigens* 61

374-383, 2003

3 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 *J Rheumatol* 30 1534-1540, 2003

4 Karassa FB, Bijl M, Davies KA, Kallenberg CGM, Khamashta MA, Manger K, Michel M, Piette J-C, Salmon JE, Song YW, Tsuchiya N, Yoo D-H, Ioannidis JPA The role of the FcγRIIA polymorphism in the antiphospholipid syndrome An international meta-analysis *Arthritis Rheum* 48,1930-1938, 2003

5 Chu ZT, Tsuchiya N, Kyogoku C, Ohashi J, Qian YP, Xu SB, Mao CZ, Chu JY, Tokunaga K Association of Fcγ receptor IIb polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Chinese a common susceptibility gene in the Asian populations *Tissue Antigens* 63,21-27, 2004

6 Miyashita R, Tsuchiya N, Hikami K, Kuroki K, Fukazawa T, Bijl M, Kallenberg CGM, Hashimoto H, Yabe T, Tokunaga K Molecular genetic analyses of human *NKG2C (KLRC2)* gene deletion *Int Immunol* 16 163-168, 2004

7 Kyogoku C, Tsuchiya N, Wu H, Tsao BP, Tokunaga K Association of Fcγ receptor IIA, but not of IIB and IIIA, polymorphisms with systemic lupus erythematosus A family-based association study in Caucasians *Arthritis Rheum* 50 671-673, 2004

8 Hase H, Kanno Y, Kojima M, Hasegawa K, Sakurai D, Kojima H, Tsuchiya N, Tokunaga K, Masawa N, Azuma M, Okumura K, Kobata T BAFF/BLyS can potentiate B-cell selection with the B-cell co-receptor complex *Blood* (in press)

2. 学会発表

1 徳永勝士、橋本博史、土屋尚之 膠原病感受性遺伝子の探索。第26回日本医学会総会。2003年4月、福岡。(要旨 p179)

2 Sakurai D, Yamaguchi A, Tsuchiya N, Tokunaga K Induction of proliferation of activation of endothelial cells by overexpression of *ID3* gene リウマチ 43 252, 2003

3 Kuroki K, Tsuchiya N, Matsuta K, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K Association of Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor 1 (LIR1, ILT2, LILRB1) polymorphism with susceptibility to RA and SLE in Japanese リウマチ 43 254, 2003

4 京極千恵子、河野肇、土屋尚之、鈴木毅、山本一彦、徳永勝士、本田善一郎 SLEに関連する FcγRIIB 多型の B 細胞受容体シクナル抑制機能の検討 リウマチ 43 304, 2003

5 川崎綾、土屋尚之、松多邦雄、深沢徹、橋本博史、徳永勝士 BAFF-R、TACI 遺伝子の多型解析と SLE および RA との関連の検討。リウマチ 43 307, 2003

6 宮下リサ、土屋尚之、水上光輝、黒木喜美子、徳永勝士 ヒト NKG2C 遺伝子欠失の分子遺伝学的解析。リウマチ 43 319, 2003

7 櫻井大祐、土屋尚之、大槻祐頼、津野寛和、高橋孝喜、徳永勝士 血管内皮細胞活性化および血管新生誘導における Id 遺伝子の役割。第 62 回日本癌学会総会、2003 年 9 月、名古屋。

8 櫻井大祐、土屋尚之、山口晃弘、大槻祐頼、津野寛和、高橋孝喜、徳永勝士 Crucial role for Id in the induction of activation and angiogenic property of endothelial cells 日本人類遺伝学会第 48 回大会抄録集 p118、2003 年 10 月、長崎。

9 人見祐基、土屋尚之、川崎綾、深沢徹、松多邦雄、Betty Tsao, 橋本博史、徳永勝士 ヒト CD72 遺伝子の多型解析と、全身性エリテマトーセスおよび関節リウマチとの関連の検討。日本人類遺伝学会第 48 回大会抄録集 p139、2003 年 10 月、長崎。

10 江原幸和、土屋尚之、櫻井大祐、山口晃弘、徳永勝士 ヒト follistatin-related protein (FRP) 遺伝子多型の関節リウマチとの関連の検討。日本人類遺伝学会第 48 回大会抄録集 p139、2003 年 10 月、長崎。

11 宮下リサ、土屋尚之、屋部登志雄、徳永勝士、関節リウマチにおける KIR 遺伝子プロファイルの解析。日本人類遺伝学会第 48 回

- 大会抄録集 p139、2003 年 10 月、長崎。
- 12 黒木喜美子、土屋尚之、前仲勝実、Linda Rasubala, 白石充典、山下由美、松多邦雄、深沢徹、神田大輔、小池隆夫、十字猛夫、橋本博史、徳永勝士 Leukocyte immunoglobulin-like receptor (LIR) 遺伝子群多型と日本人 RA, SLE との関連。日本人類遺伝学会第 48 回大会抄録集 p140、2003 年 10 月、長崎。
- 13 Kusaoi M, Fukazawa T, Hirashima M, Morita Y, Morita T, Okamoto K, Ikuta T, Tamiya G, Tsuchiya N, Tokunaga K, Inoko H, Hashimoto H Genome-wide association study of systemic lupus erythematosus on chromosome 1 Arthritis Rheum 48 (Suppl), S226, 2003
- 14 Kuroki K, Tsuchiya N, Maenaka K, Rasubala L, Shiroishi M, Yamashita Y, Matsuta K, Fukazawa T, Kohda D, Koike T, Juji T, Hashimoto H, Tokunaga K Distinct associations of the leukocyte immunoglobulin-like receptor (LIR)1 and LIR6 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) Arthritis Rheum 48 (Suppl), S197, 2003
- 15 Chu ZT, Tsuchiya N, Kyogoku C, Qian YP, Xu SB, Mao CZ, Chu JY, Tokunaga K Association of Fc gamma receptor IIb polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Chinese a common susceptibility gene in the Asian populations ? Arthritis Rheum 48 (Suppl), S380, 2003
- 16 Kyogoku C, Tsuchiya N, Wu H, Tsao BP, Tokunaga K Association of Fcγ receptor IIA, but not of IIB and IIIA, polymorphisms with systemic lupus erythematosus in Caucasians a family-based association study Arthritis Rheum 48 (Suppl), S380, 2003
- 17 Sakurai D, Tsuchiya N, Yamaguchi A, Tsuno NH, Okaji Y, Tokunaga K, Takahashi K Crucial role for Id in the induction of activation and angiogenic property of endothelial cells Arthritis Rheum 48 (Suppl), S340, 2003
- 18 Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Matsuta K, Hase H, Kobata T, Hashimoto H, Tokunaga K Association of TACI polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis Arthritis Rheum 48 (Suppl), S383, 2003
- 19 Miyashita R, Tsuchiya N, Hikami K, Kuroki K, Fukazawa T, Bijl M, Kallenberg CGM, Hashimoto H, Yabe T, Tokunaga K Molecular genetic analyses of human NKG2C gene deletion Arthritis Rheum 48 (Suppl), S473, 2003
- 20 Kyogoku C, Kono H, Tsuchiya N, Suzuki T, Yamamoto K, Tokunaga K, Honda Z-I SLE-associated polymorphism of FcγRIIB Ile232Thr affects localization at lipid rafts and attenuation of BCR signaling Arthritis Rheum 48 (Suppl), S647, 2003
- 21 人見祐基、土屋尚之、川崎綾、深沢徹、松多邦雄、Betty Tsao, 橋本博史、徳永勝士 ヒト CD72 遺伝子の多型解析と、全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチとの関連の検討。日本免疫学会総会学術集会記録 33 196, 2003
- 22 川崎綾、土屋尚之、深沢徹、松多邦雄、長谷英徳、小端哲二、橋本博史、徳永勝士 TACI, APRIL 遺伝子多型と RA および SLE 疾患感受性の関連。日本免疫学会総会学術集会記録 33 196, 2003
- 23 河野肇、京極千恵子、鈴木毅、土屋尚之、山本一彦、徳永勝士、本田善一郎 SLE に関連するヒト FcγRIIB 多型の脂質ラフト会合および B 細胞受容体信号伝達抑制への影響。日本免疫学会総会学術集会記録 33 197, 2003
- 24 宮下リサ、土屋尚之、松多邦雄、屋部登志雄、徳永勝士 日本人関節リウマチと KIR 遺伝子多型との関連の検討。日本免疫学会総会学術集会記録 33 213, 2003
- 25 Kuroki K, Tsuchiya N, Maenaka K, Rasubala L, Shiroishi M, Yamashita Y, Matsuta K, Fukazawa T, Kohda D, Koike T, Juji T, Hashimoto H, Tokunaga K Distinct associations of the leukocyte immunoglobulin-like receptor (LIR)1 and LIR6 polymorphisms with susceptibility to RA and SLE 日本免疫学会総会学術集会記録 33 214, 2003
- 26 江原幸和、土屋尚之、櫻井大祐、山口晃弘、松多邦雄、徳永勝士 ヒト follistatin-related protein (FRP) 遺伝子多型の関節リウマチとの