

関連の検討。日本免疫学会総会学術集会記録
33 214, 2003

27 Sakurai D, Tsuchiya N, Yamaguchi A, Okaji Y,
Tsuno NH, Takahashi K, Tokunaga K Induction
of proliferation and activation of endothelial cells
by overexpression of ID gene 日本免疫学会総
会学術集会記録 33 224, 2003

28 申栄吉、土屋尚之、櫻井大祐、川崎綾、
長谷英徳、大槻祐頼、津野寛和、高橋孝喜、
小端哲二、徳永勝士 ヒト臍帯静脈由来血管
内皮細胞(HUVEC)における BLYS の発現 日
本免疫学会総会学術集会記録 33 319, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

出願番号 2003-331089 ヒト血管
内皮細胞のVEGF誘導性活性化及び血管新生
におけるIdの役割 (平成15年9月24
日)

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

プロテオミクスを用いた抗内皮細胞抗体の対応抗原の網羅的同定と解析

分担研究者 加藤 智啓 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター助教授

研究要旨

難治性血管炎の病態に重要と考えられる抗内皮細胞抗体の対応抗原の同定を、プロテオミクスを用いて網羅的に行った。各種血管炎患者血清による differential western blotting 法で約 50 個の候補抗原スポットを検出した。その中のひとつは peroxiredoxin2 であり、実際に組換え蛋白を調整し、抗原性を確認した。ELISA 法にて、血管炎を含む多数膠原病血清を検索した結果、本自己抗体は血管炎の存在に特異性の高いことが判明した。プロテオミクスの利用は細胞腫あるいは組織特異的に発現する自己抗原を検出するために極めて有効であり、また、peroxiredoxin2 に対する自己抗体の血管内皮細胞に対する作用の検討今後の課題である。

A 研究目的

本研究は難治性血管炎の発症に重要と考えられる抗内皮細胞抗体の血管内皮細胞への結合とその影響を解明することを目的とする。結節性多発動脈炎など血管炎症を主体とする一群の疾患（いわゆる血管炎症候群）は、一般に難治性かつ予後不良であり、病因解明が社会的要請である。発症機序としては自己免疫機序の関与か考えられているか、その詳細は不明である。血管炎症候群で高頻度に検出される自己抗体には抗好中球細胞質抗体と抗内皮細胞抗体がある。前者においてはミエロペルオキシダーゼなど主要な対応抗原が同定され、現在その病因論的役割が研究されている。一方、抗内皮細胞抗体は血管内皮細胞に直接結合による障害を通して血管炎を発症する機序か考えられている。従って抗内皮細胞抗体の種類とそれによる内皮細胞障害の機序を解明すれば、血管炎の初期においてその進行を防ぐことかできると考えられる。しかしながら、抗内皮細胞抗体の対応抗原が詳しく特定されていないために、抗内皮細胞抗体の血管内皮細胞への結合と障害機序を分子レベルで解明できないのが現状である。そのため、本研究においては抗内皮細胞抗体の標的抗原の網羅的同定を最初の目標とする。

B 研究方法

プロテオミクスを用いた differential western blotting 法で、血管内皮細胞に特異的な自己抗原を網羅的に検出解析する。具体的にはヒト臍帯静脈由来内皮細胞 (HUVEC) と比較用細胞として Hela 細胞を用い、それぞれから尿素、チオ尿素、CHAPS を含む溶液で蛋白を抽出した。これを等電点電気泳動および分子量による SDS-PAGE を組み合わせた 2 次元電気泳動法で分離展開した。その後、ニトロセルロース膜に転写し、血管炎を有する全身性自己免疫疾患患者血清を用いてエウスタンププロットを行った。血清に反応した蛋白スポット（自己抗原スポット）の蛋白を同定するために、同様に 2 次元電気泳動法で展開し、クマシー染色したゲルから、陽性蛋白スポットに一致するスポットを切り出して回収し、トリプシン消化後、ゲルから抽出した。これらの消化ペプチドの質量を、飛行時間型質量分析器を用いた mass-fingerprinting 法により決定し、マスコト（ソフトウェア）による蛋白データベース検索から質量の一致する候補蛋白を選定した。候補蛋白は、報告されている mRNA 配列から、PCR を用いて cDNA を増幅、クローニングし、マルトース結合蛋白 (MBP) との融合蛋白として大腸菌で発現させ、精製した。これを用いて抗原性の確認とともに、エウスタンププロット法と ELISA 法にて血管

炎を有する全身性自己免疫疾患患者、血管炎を有しない全身性自己免疫疾患患者、および健常人の血清を広く検索した。

C 研究結果

HUVEC および Hela 細胞のプロテオームを用いた Differential Western Blotting 法を行い、Wegener 肉芽腫症、Henoch-Schönlein 紫斑、血管型ヘーチェット病、結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチなどの患者血清を用いて約 50 個の HUVEC に特異性の高い自己抗原を検出した。mass-fingerprinting 法にて同定した候補蛋白の中に peroxiredoxin2 があり、これについて組換え蛋白を作成し、ELISA 法にて、血管炎を含む多数膠原病血清を検索した結果、本自己抗体は血管炎患者の 60% 以上で検出されるか、血管炎を有しない場合は 10% 程度であることが判明し、血管炎の存在に特異性の高いことが判明した。

D 考察

細胞腫あるいは組織特異的に発現する自己抗原を同定するために、本研究で用いた 2 次元電気泳動後と Differential Western Blotting 法の組み合わせは極めて有効であった。peroxiredoxin2 は抗酸化作用をもつ酵素で、細胞表面にも検出される。これに対する自己抗体が存在することは、血管炎において、血管内皮細胞が酸化に対する抵抗性が現弱し、傷害が進む因子になりうると考えられた。

E 結論

プロテオミクス手法を用いて、抗内皮細胞抗体の標的抗原を網羅的に解析することかてきると考えられた。抗内皮細胞抗体は対応抗原の種類によってあるいはその組み合わせによって、内皮細胞への影響が異なることは容易に想像される。今後 peroxiredoxin2 を含め、個別的解析により、抗原別および組み合わせによる内皮細胞障害の機序の解明を行っていく必要がある。

F 健康危険情報
なし。

G 研究発表

1 論文発表

1 Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Ohmi S, Fukuda H, Nishioka K, and Kato T Proteomic surveillance of autoimmunity in osteoarthritis. Identification of thiosephosphate isomerase as an autoantigen in patients with osteoarthritis. *Arthritis & Rheum* (in press)

2 Nakamura M, Tsutsumi, Sekine T, Kozuka, Nishioka K, Kato T Identification of β -tubulin isoform as an autoantigen in allergic rhinitis. *Microbiol. Immunol.* (in press)

2 学会発表

1 Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Imajoh-Ohmi S, Fukuda H, Nishioka K, Kato T Proteomic Surveillance of Autoimmunity in Osteoarthritis. Identification of Thiosephosphate Isomerase as an Autoantigen in Patients with Osteoarthritis. American College of Rheumatology, 67th Annual Scientific Meeting Orlando, Florida 10/23-28, 2003

2 Karasawa R, Sekine T, Ooka S, Nishimura H, Nukuna N, Mitsui K, Ozaki S, Nishioka K, Kato T Targets of Anti-endothelial Cell Antibodies in Patients with Systemic Vasculitis: Identification by the Proteomic Approach. American College of Rheumatology, 67th Annual Scientific Meeting Orlando, Florida 10/23-28, 2003

(発表誌名巻号・頁 発行年等も記入)

H 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1 特許取得

血管炎抗原ペプチドと血管炎診断方法、加藤智啓、西岡久寿樹、尾崎承一、唐沢里恵(2003年4月出願)

2 実用新案登録

なし

3 その他

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

平成11年度難治性血管炎5疾患の臨床調査個人票の問題点

研究協力者 稲葉 裕 順天堂大学医学部衛生学教授

研究要旨 厚生労働省の通知により、H11年度の特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票の写しか各都道府県から各特定疾患対策研究主任研究者に送付され、難治性血管炎に関する調査研究班では個人情報除外して難治性血管炎5疾患(高安動脈炎、悪性関節リウマチ、ウェゲナー肉芽腫症、ヒュルガー病、結節性動脈周囲炎)の臨床調査個人票17641件を入力した。本研究は難治性血管炎の基本属性、臨床疫学像を明らかにすることを目的に開始したか、集計の過程で診断(判定)基準に合致しているかどうか不明の例があるなど、様々な問題が判明した。臨床調査個人票のデータは今後各都道府県から厚生労働省にオンラインで収集されることとなっている。それに伴い平成13年度に多くの疾患で診断基準の見直しと臨床調査個人票の改訂が行われたか、今後オンラインで収集されるデータについて、今回示した問題点が解決されているかどうか確認する必要があると考える。

共同研究者

黒沢美智子

順天堂大学医学部衛生学助手

小林 茂人

順天堂大学医学部膠原病内科助教授

橋本博史

順天堂大学医学部膠原病内科教授

解析を開始したが、その過程で様々な問題点があった。

B. 研究方法

平成11年度の難治性血管炎臨床調査個人票は各都道府県でまとめられ、特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班に送付され、個人情報除外してCD-ROMに入力された。難治性血管炎5疾患の入力された臨床調査個人票の各項目を集計した。

A. 研究目的

平成11年2月21日 日健医発第17号「特定疾患治療研究事業に係る臨床調査個人票の研究班への送付について」により、特定疾患治療研究事業の申請患者から提出された新規・更新に関わる臨床調査個人票の写しを各都道府県から該当する特定疾患対策研究主任研究者に送付する旨通知された。臨床調査個人票を電子化して分析するのは初めての試みである。特定疾患事業で医療費公費負担を受けている難治性血管炎5疾患の臨床調査個人票より、患者の基本属性と臨床疫学像を示すことを目的に集計

C. 研究結果

電子化されたデータは下記の通りである。

高安動脈炎	3787件
悪性関節リウマチ	3655件
ウェゲナー肉芽腫症	547件
ヒュルガー病	7641件
結節性動脈周囲炎	2011件
計	17641件

同年の各疾患の全国受給者数は各々5137人、5032人、781人、

10051人、2916人であるので、全体の69～76%が把握されたことになる。

1 高安動脈炎の臨床調査個人票データについて

平成11年度の当該疾患診断基準の概要を下記に示す。

- 1 自覚症状5項目
- 2 理学的所見6項目
- 3 血液学的所見2項目
- 4 画像所見(1)単純X線、血管造影、(2)CT、MRI、(3)超音波検査

[診断の判定]は下記の通りである。

- (1) 確定診断は血管造影によって行う。
- (2) 若中年女子で血管造影によって大動脈とその第一分枝に閉塞性あるいは拡張性病変を多発性に認めた場合は、炎症反応が陰性でも大動脈炎症候群を第1に疑う。
- (3) これに炎症反応が陽性ならば、大動脈炎症候群(高安動脈炎)と診断する。
- (4) 上記の自覚症状、検査所見を有し、鑑別疾患を否定できるもの。

[診断の判定]によると当該疾患は血管造影によって確定診断される。対応する臨床調査個人票の項目は症状及び所見の5血管造影所見(1)動脈閉塞(狭窄)の項目と(2)動脈拡張(動脈瘤)の項目である。

今回電子化されたデータは(1)か(2)いずれかの所見を有しているはずであるが、集計結果はいずれも「なし」が15%、不明・記載なしが24.3%であった。新規の申請者に限っても不明・記載なしは21.5%であった。臨床調査個人票に判定基準を満たさない例が含まれているのか、記載漏れなのか判断できないものが約2割強あった。

平成13年度に診断基準が改訂され、確定診断は画像診断(DSA, CT, MRA)によって行うことになっている。

2 悪性関節リウマチの臨床調査個人票データについて

平成11年度の悪性関節リウマチの判定基準は「慢性関節リウマチの診断基準(アメリカリウマチ協会の診断基準で確実RA以上ないし1987年改定基準)を満たし、診断基準の臨床症状10項目中、3項目を満たすもの、又は診断基準の臨床症状1項目と組織所見があるもの」となっている。

臨床調査個人票の項目の「慢性関節リウマチの診断 定型的RA、確実RA、それ以外」のいずれかを満たしていることになるか、集計結果は「記載なし」が33.4%で、新規申請に限っても「記載なし」が29%あった。臨床調査個人票の中に判定基準を満たさない例が含まれているのか、記載漏れなのか判断できない例が約3割ある。

平成13年度の改訂で悪性関節リウマチの判定基準に変更はなかった。

3 ビュルガー病の臨床調査個人票データについて

平成11年度のビュルガー病診断の判定は下記の通りである。

(1) 40歳代以下の男性で喫煙歴を有し、診断基準の自覚症状・理学所見・血管造影所見を全て認める。

(2) 動脈硬化症や糖尿病の合併は原則として認めない。

(3) 鑑別診断で当該疾患を否定する。

以上(1)～(3)を満たす場合、ビュルガー病と判断する。

しかし、今回の臨床調査個人票データを集計した結果、女性患者が約1割存在し、喫煙習慣「なし」が20.6%あった(喫煙習慣は「止めた」人が55.2%で、「なし」とは別の回答選択肢である)。発症年齢が50歳以上の患者もあった。

平成13年度の改訂で判定基準は下記のように変更されている。

(1)喫煙歴を有し、診断基準の自覚症状・理学所見・血管造影所見を認める。

(2)動脈硬化症や糖尿病の合併は原則として認めない。

(3)女性例、非喫煙者、50歳代以上の症例では鑑別診断をより厳密に行う。

(4)鑑別診断で当該疾患を否定する。以上の項目を満たす場合、ピュルガー病と判断する。確定診断には血管造影所見が重要である。

4 ウェゲナー肉芽腫症の臨床調査個人票データについて

平成11年度のウェゲナー肉芽腫症の診断基準の概略を下記に示す。

1 主要症状(1)-(3)

2 主要組織所見①-④

3 主要検査所見

4 鑑別診断

5 参考事項

6 判定

(1) 確実 主要症状(1)(3)の1項目以上と組織所見の1項目以上及びPR-3ANCA陽性が確実

(2) 疑い 主要症状(1),(3)の1項目以上と主要症状(2)の症状を認めるもの、又は主要症状(1),(2),(3)のいずれか1項目とPR-3ANCA陽性

判定基準によるとウェゲナー肉芽腫症の判定にはいくつかの症状と組織所見の他にPR-3ANCAが陽性であることとなっている。しかし、臨床調査個人票データの集計結果、PR-3ANCAの不明例が多数あった。

平成13年度の改訂で判定基準「確実」の判定は下記のように変更されている。

(a)上気道、肺、腎のそれぞれ1臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例。

(b)上気道、肺、腎、血管炎による主要症状の2項目以上及び、組織所見の1項目以

上を示す例。

(c)上気道、肺、腎、血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見の1項目以上及びC(PR-3)ANCA陽性の例。

5 結節性動脈周囲炎について

平成11年度の診断基準によると顕微鏡的PNの確実例は下記のような定義であった。

(a)主要症候のすべての項目を満たし、組織所見が陽性の例。

(b)主要症候2項目を満たし、MPO-ANCAが陽性の例。

しかし、経て背手11年度の臨床調査個人票の中にはMPO-ANCAの項目がなく、平成13年度の改訂で臨床調査個人票にMPO-ANCAの項目が追加された。

E. 結論

本研究は難治性血管炎5疾患の基本属性、臨床疫学像を明らかにすることを目的に開始したが、集計の過程で様々な問題が判明した。

臨床調査個人票のデータを各都道府県から厚生労働省にオンラインで収集する計画は数年前からあり、ようやく実現されることとなり、それに伴って平成13年度に多くの疾患で診断基準の見直しと臨床調査個人票の改訂が行われた。オンラインシステムが稼働し、平成14年度の臨床調査個人票データから毎年収集されるようになる。今後は各疾患のデータが累積されることになる。いくつか解決すべき問題もあるが、将来経時的な比較も可能となり、大きな期待が寄せられている。

しかし、平成14年度以降に収集されるデータについて、今回示した問題点が解決されているかどうか確認する必要があると考える。

参考文献

- 1)厚生省保健医療局疾病対策課監修、難病医学研究財団規格委員会編集、難病の診断と治療指針、六法出版社、1997
- 2)疾病対策研究会編集、難病の診断と治療指針、六法出版社、2001

〔V〕

平成15年度研究成果に関する
刊行物一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

1 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
尾崎承一	治療学（免疫療法）	杉本恒明、 小俣政男、 水野美邦、 総編集	内科学	朝倉書店	東京	2003	240-243
尾崎承一	結節性多発動脈炎	竹原和彦、 桑名正隆、 宮地良樹編	新 膠 原 病 — 診断と治療 の最新ポイント— 皮膚から 内臓へ	診断と治療社	東京	2002	100-105
尾崎承一	ANCAと血管炎	竹原和彦、 桑名正隆、 宮地良樹編	新・膠原病 — 診断と治療 の最新ポイント— 皮膚から 内臓へ	診断と治療社	東京	2002	216-219
尾崎承一	血管炎症候群の 診断と病態把握 免疫血清学的検査	長澤俊彦監 修・橋本博 史編集	血管炎	朝倉書店	東京	2001	113-118
尾崎承一	慢性関節リウマチ	西岡久寿樹 監修	知っておきたい 骨・関節疾患 の新たな診療	真興交易	東京	2001	46-73
中林公正	結節性多発動脈炎、 アレルギー性肉芽腫性 血管炎、Wegener肉 芽腫症	下条文武 齊藤 康 編集	タイナミンク メティスン	西村書店	東京	2003	19 101~ 19 110
中林公正	全身性血管炎	畠川 清、 松澤佑次 編集	内科学	文光堂	東京	2003	2188~ 2193
吉田雅治	PN、Wegener肉芽 腫症を伴う腎病 変	浅野泰 小 山哲夫	医学のあゆみ 腎疾患 - state of arts 2003-2005	医歯集出版	東京	2003	332-335
吉田雅治	ウェケナー肉芽 腫症	山口徹 北 原光夫	今日の治療指 針	医学書院	東京	2003	558-559

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
吉田雅治	腎血管炎	杉本恒明 小侯政男 水野美邦	内科学8版	朝倉書店	東京	2003	1448-1451
吉田雅治	Wegener肉芽腫症	小山哲夫 山田明 内田啓子	全身性疾患と腎	東京医学社	東京	2003	74-79
小林茂人	リウマチ専門医試験	日本リウマチ学会	リウマチ専門医試験	メシカルビュー社	東京	2003	
小林茂人	骨粗鬆症と代謝性骨疾患	日本リウマチ学会	リウマチ入門	日本リウマチ学会	東京	2003	520-527
小林茂人	強直性脊椎炎	下条文武、齋藤 康	ダイナミックメティシン	西村書店	新潟市	2003	19-126-127
小林茂人	乾癬性関節炎	下条文武、齋藤 康	ダイナミックメティシン	西村書店	新潟市	2003	19-128
小林茂人	Reiter 症候群(反応性関節炎)	下条文武、齋藤 康	ダイナミックメティシン	西村書店	新潟市	2003	19-129-130
秋元智博、小林茂人、橋本博史	再発性多発軟骨炎	北村論、福地義之助、石井芳樹	医学のあゆみ	医歯薬出版	東京	2003	693-696
小林茂人、浅川順一、田中光彦	強直性脊椎炎、反応性関節炎および分類不能脊椎関節症	福井次矢、異川 清	ハリソン内科学、15版	メティカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2003	1995-2001
小林茂人	好酸球性筋膜炎	山口 徹、北原光夫	今日の治療指針	医学書院	東京	2003	553
川野昭長、小林茂人	乾癬性関節炎、結晶誘発性関節炎	里川 清 松澤佑次	内科学	文光堂	東京	2003	2216

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
山前正臣、山田秀裕	間質性肺炎	三森経世	リウマチ・膠原病診療チェックリスト	文光堂	東京	2004	67-71
森下童一	末梢性血管障害の遺伝子治療	石井 壽晴	脈管学	日本脈管学会	東京	2003	75-80
牧野寛史、森下童一、荻原俊男	遺伝子を利用した血管再生治療	大島研三 / 大島良雄	Geriatric Medicine (老年医学)	株式会社 ライフ・サイエンス	東京	2003	1759-1764
知久正明、西上和宏、佐藤栄一、盛 英三	放射光およびX線源を用いた微小血管造影による再生血管の評価	西村恒彦	機能・代謝画像診断法と分子画像	南山堂	東京	2003	177-186
土屋尚之	血清反応陰性脊椎関節症	伊賀立二、森田寛、永倉俊和、廣畑俊成	喘息・アレルギー・リウマチ治療薬ハンドブック	メティカルレヒュー社	東京	2003	106-113
土屋尚之	血清反応陰性脊椎関節症	異川 清、松澤佑次	内科学 (第2版)	文光堂	東京	2003	2197-2198

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kobayashi S, Tamura N, Ikeda M, Haruta K, Zhong BB, Akimoto T, Tanaka M, Matsumoto T, Kawano T, Sakuraba K, Ichikawa G, Hashimoto H	Poststreptococcal reactive arthritis and tonsillitis induced reactive arthritis	Yamanaka N, Kuki K, Fujihara K, Tamura S, Hotomi M	International congress series 1257 Current topics on tonsillitis and mucosal barriers of upper airways Proceedings of the 5th International Symposium on Tonsillitis and Mucosal Barriers of Upper Airways held in Wakayama between 9-11, April 2003	Elvier	London	2003	151-154
Kobayashi S, Tamura N, Ikeda M, Haruta K, Tanaka M, Kawano T, Takaya M, Zhong BB, Akimoto T, Sakuraba K, Matsumoto T, Hashimoto H	Anterior uveitis and poststreptococcal reactive arthritis	Yamanaka N, Kuki K, Fujihara K, Tamura S, Hotomi M	International congress series 1257 Current topics on tonsillitis and mucosal barriers of upper airways Proceedings of the 5th International Symposium on Tonsillitis and Mucosal Barriers of Upper Airways held in Wakayama between 9-11, April 2003	Elvier	London	2003	231-234
Yoshiki T	Pathogenesis of HAM/TSP in a rat model	Sugamura K, Uchiyama T, Matsuoka M, Kannagi M	Gann Monograph on Cancer Research 50 "Two decades of adult T-cell leukemia and HTLV-I research"	Japan Scientific Societies Press KARGER	Tokyo	2003	183-196

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawabata D, Tanaka M, Fujita T, Umehara H, Fujita Y, Yoshifuji H, Mimori T and Ozaki S	Ameliorative effects of follistatin-related protein/TSC-36 on joint inflammation in a mouse model of arthritis	Arthritis Rheum	50 (2)	660-668	2004
Tanaka M, Ozaki S, Kawabata D, Kishimura M, Osakada F, Okubo M, Murakami M, Nakao K and Mimori T	Potential preventive effects of follistatin-related protein / TSC-36 on joint destruction and antagonistic modulation of its autoantibodies in rheumatoid arthritis	Int Immunol	15(1)	71-77	2003
Akamizu T, Ozaki S, Hiratani H, Uesugi H, Sobagima J, Hataya Y, Kanamoto N, Saijo M, Hattori Y, Moriyama K, Ohmori K and Nakao K	Ohmori K and Nakao K Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity	Clin Exp Immunol	127	92-98	2002
Fujita Y, Murakami M, Ogawa Y, Masuzaki H, Tanaka M, Ozaki S, Nakao K and Mimori T	Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes	Clin Exp Immunol	128	21-26	2002
Fida S, Myers A M, Whittingham S, Rowley J M, Ozaki S, and Mackay R I	Autoantibodies to the transcriptional factor SOX13 in primary biliary cirrhosis compared with other diseases	J Autoimmun	19	251-257	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okazaki T, Ozaki S, Nagaoka T, Kozuki, M, Sumita S, Tanaka M, Osakada F, Kishimura M, Kakutani T and Nakao K	Antigen-specific Th1 cell as direct effectors of Propionibacterium acnes-primed lipopolysaccharide-induced hepatic injury	Int Immunol	13 (5)	607-613	2001
関内真紀穂、中林公正、丸茂朋史、有村義宏、山田明	血球貧食症状群を発症した関節リウマチの1例	リウマチ	42	696~702	2003
中林公正	ループス腎炎と免疫抑制療法	Nephrology Frontier	2	83~90	2003
中林公正	ANCA関連血管炎の予後(特集ANCA関連血管炎)	リウマチ科	29	255~260	2003
中林公正、土岐岳士	ANCA関連血管炎の臨床像	医学のあゆみ	206	130~132	2003
藤井裕子、有村義宏、高橋直子、土岐岳士、丸茂朋史、吉原堅、中林公正、山田明	ANCA関連血管炎の臨床像 コルヒチンとシクロスポリンの併用療法中にニューロミオパシーを呈したヘーチエノト病の1症例	リウマチ	43	44~50	2003
福岡利仁、中林公正	抗リン脂質抗体症候群	臨床と研究	81	265~270	2004
S Masuzawa, M Yoshida, K Ishibasi, N Ohno	Solubilized Candida Cell Wall β -Glucan, CSBG is an Epitope of Natural Human antibody	Drug Development Research	58	179-189	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
吉田雅治	抗好中球細胞質抗体 (ANCA)	日本内科学会誌	92	1941-1947	2003
吉田雅治	抗好中球細胞質抗体 (ANCA)	臨床病理	51	644-648	2003
N Tsuchiya, S Kobayashi, Y Arimura, M Yoshida, et al	Genetic background of Japanese patients with ANCA associated vasculitis Association of HLA-DR BI 0901 with microscopic polyangitis	J Rheumatol	30	1534-1540	2003
Kobayashi S, Ishizuka S, Tamura N, Takaya M, Kaneda K, Hashimoto H	Churg-Strauss syndrome (CSS) in a patient receiving pranlukast	Clin Rheumatol	22	491-2	2003
Bando H, Kobayashi S, Matsumoto T, Tamura N, Yamanaka K, Yamaji C, Takasaki C, Takasaki Y, Hashimoto H	Acute acalculous cholecystitis induced by mesenteric inflammatory veno-occlusive disease (MIVOD) in systemic lupus erythematosus	Clin Rheumatol	22	447-8	2003
Kobayashi S, Yano T, Inaba Y, Hashimoto H, Matsumoto Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y	Ocular involvement of Japanese patients with giant cell arteritis from the first nation-wide survey	Arthritis Rheum (Letter)	49	867-8	2003
Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Nakayama T, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H	Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan the first government-supported nationwide survey	Arthritis Rheum	49	594-8	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Kobayashi S</u> , Tamura N, Ikeda M, Sakuraba K, Matsumoto T, Hashimoto H	Uveitis in adult patients with poststreptococcal reactive arthritis the first two cases reported associated with uveitis	Clin Rheumatol	21	533-5	2003
Tsuchiya N, <u>Kobayashi S</u> , Kawasaki A, Kyougoku C, Arimura Y, Yoshiam, Tokunaga K, Hashimoto H	Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated uveitis association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangitis	J Rheumatol	30	1534-40	2003
Takaya M, Tamura N, Kato K, <u>Kobayashi S</u> , Haruta K, Tajima M, Hara M, Yang K-S, Tsuda H, Hashimoto H	CD154 expression and mRNA stability of activated CD4-positive T cells in patients with systemic lupus erythematosus	Mod Rheumatol	13	220-236	2003
Bando H, Tamura N, <u>Kobayashi S</u> , Hara MO, Ichimura Y, Tajima M, Haruta K, Hashimoto H	Endothelial cell-binding antibodies in patients with systemic lupus erythematosus	Mod Rheumatol	13	44-49	2003
<u>Kobayashi S</u> , Tamura N, Ikeda M, Haruta K, Zhong BB, Akimoto T, Tanaka M, Matsumoto T, Kawano T, Sakuraba K, Ichikawa G, Hashimoto H	Poststreptococcal reactive arthritis and tonsillitis induced reactive arthritis	International congress series	1257	151-154	2003
<u>Kobayashi S</u> , Tamura N, Ikeda M, Haruta K, Tanaka M, Kawano T	Anterior uveitis and poststreptococcal reactive arthritis	International congress series	1257	231-234	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小林茂人	ロイコトルエン・レセプター拮抗剤とチャータク・ストラウウス症候群	リウマチ科	30	154-157	2003
多田久里守、小林茂人	非ステロイド抗炎症薬	リウマチ科	31	7-10	2003
小林茂人	ANCA関連血管炎 最近の話題の用語	小児科	44	602-603	2003
田村直人、小林茂人、井上 久	強直性脊椎炎の診断と治療	リウマチ科	29	164-168	2003
深谷修作、吉田俊治	混合性結合組織病の肺高血圧症	Mebio	20	46-49	2003
大竹智子、吉田俊治、芦原 睦	RA患者におけるQOLとストレス対処行動	ストレスと臨床	17	13-19	2003
深谷修作、吉田俊治	基本的治療方針 治療レビュー 混合性結合組織病	今月の治療	11	1264-1271	2003
大塚清香、大津史子、吉田俊治、他	薬剤師のための患者の自覚症状(訴え)及び個人背景に基づく膠原病発症の可能性評価	医療薬学	29	569-574	2003
小松八千代、小林花神、吉田俊治、他	洞不全症候群を合併した多発性筋炎の1例	中部リウマチ	34	134-135	2003
吉田俊治	診断の進歩 膠原病の診断基準の進歩	医学のあゆみ 別冊膠原病		19-23	2003
水谷昭衛、深谷修作、吉田俊治	アテノウイルス肺炎	臨床医	29	1991-1994	2003
水谷昭衛、吉田俊治	膠原病薬物治療の実際 膠原病に伴う肺高血圧症	医薬ジャーナル	39	3272-3278	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
片山雅夫、 <u>吉田俊治</u>	最先端の薬物治療 副腎皮質ステロイド薬	カレントセラピー	22	23-27	2003
大竹智子、芦原 陸、 <u>吉田俊治</u>	全身性エリテマトーデス	レジデントノート	5	120-123	2004
<u>Tsuzaka K</u> , <u>Fukuhara I</u> , <u>Setoyama Y</u> , et al	TCR ζ mRNA with an alternatively spliced 3' untranslated region detected	J Immunol	171	2496-2503	2003
<u>Tsubota K</u> , <u>Fujita H</u> , <u>Tsuzaka K</u> , et al	Quantitative analysis of lacrimal gland function,	Exp Eye Res	76	233-240	2003
<u>津坂憲政</u>	全身性エリテマトーデス患者T細胞における TCR ζ 鎖発現低下	日本臨床免疫学会誌	26	43-53	2003
<u>津坂憲政</u> , 竹内勲	血管炎症候群に伴う間質性肺炎	治療	85	1925-1928	2003
<u>津坂憲政</u>	T細胞シグナル伝達の異常と自己免疫疾患	炎症と免疫	11	101-108	2003
<u>津坂憲政</u>	臨床応用が期待される「抗リウマチ薬」	薬事日報	9820	23	2003
<u>Arakawa H</u> , <u>H Yamada</u> , Y <u>Kurihara</u> , Y <u>Nakajuma</u> , A <u>Takeda</u> , Y <u>Fukushima</u> , M <u>Fujioaka</u>	Nonspecific Interstitial Pneumonia Associated With Polymyositis and Dermatomyositis	CHEST	123	1096-103	2003
<u>Arakawa H</u> , <u>M Yamasaki</u> , Y <u>Kurihara</u> , <u>H Yamada</u> , Y <u>Nakajuma</u>	Methotrexate-Induced Pulmonary Injury Serial CT findings	J Thorac Imaging	18	231-36	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Masaaki Miyamoto	Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation in refractory chronic peripheral arterial disease using assessment of neovascularization by ^{99m} Tc-Tetrofosmin (TF) perfusion scintigraphy	Cell Transplant	8	31-37	in press
宮本正章		Complication	8	31-37	2003
宮本正章		麻酔	52	S67-S75	2003
宮本正章		循環器診療	2	17-23	2003
Hiromi Koike, Ryuichi Morishita, Sohta Iguchi, Motokuni Aoki, Kunio Matsumoto, Toshikazu Nakamura, Chieko Yokoyama, Tadashi Tanabe, Toshio Ogihara, Yasufumi Kaneda	Enhanced angiogenesis and improvement of neuropathy by cotransfection of human hepatocyte growth factor and prostacyclin synthase gene	The FASEB Journal	17	779-781	2003
Ryuichi Morishita	Cardiovascular Disease and Angiogenesis	Intesnal Medicine	3	301-302	2003
Kobayashi Y	PPARα and PPARγ activators suppress the monocyte-macrophage apolipoprotein B48 receptor	J Lipid Research	44(6)	1224-31	2003
小林靖	高安動脈炎	BIO Clinica	18 (13)	1148-1152	2003
Higuchi M, Ishizu A, Ikeda H, Hayase H, Fugo K, Tsuji M, Abe A, Sugaya T, Suzuki A, Takahashi T, Koike T, Yoshiki T	Functional alteration of peripheral CD25 ⁺ CD4 ⁺ immunoregulatory T cells in a transgenic rat model of autoimmune diseases	J Autoimmun	20 1	43-49	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishizu A, Tsuji T, Abe A, Saito S, Takahashi T, Ikeda H, Meruelo D, <u>Yoshiki T</u>	Transduction of dominant negative ATF-1 suppresses the pX gene expression in joint fibroblastic cells derived from HTLV-I transgenic rats	Exp Mol Pathol	74 3	309-313	2003
Tomaru U, Ikeda H, Jiang X, Ohya O, <u>Yoshiki T</u>	Provirus expansion and deregulation of apoptosis-related genes in the spinal cord of a rat model for human T-lymphocyte virus type I-associated myeloneuropathy	J Neurovirol	9 5	530-538	2003
Tanaka S, Ikeda H, Otsuka N, Yamamoto Y, Sugaya T, <u>Yoshiki T</u>	Tissue specific high level expression of a full length human endogenous retrovirus genome transgene, HERV-R, under control of its own promoter in rats	Trangenic Res	12 3	319-328	2003
Kawada M, Ikeda H, Takahashi T, Ishizu A, Ishikura H, Katoh H, <u>Yoshiki T</u>	Vaccination of fusion cells of rat dendritic and carcinoma cells prevents tumor growth in vivo	Int J Cancer	105 4	520-526	2003
Nakaya H, Ishizu A, Ikeda H, Tahara M, Shundo J, Itoh R, Takahashi T, Asaka M, Ishikura H, <u>Yoshiki T</u>	In vitro model of suicide gene therapy for alpha-fetoprotein-producing gastric cancer	Anticancer Res	23 5A	3795-3800	2003
Yano T, Kishimoto T, Tomaru U, Kawarada Y, Kato H, <u>Yoshiki T</u> , Ishikura H	Further evidence of hepatic trans-differentiation in hepatoid adenocarcinomas of the stomach: quantitative analysis of mRNA for albumin and hepatocyte nuclear factor-4 α	Pathology	35 1	75-78	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yang L, Ikeda H, Lai Y, <u>Yoshiki T</u> , Takada K	Epstein-Barr virus infection of rat lymphocytes expressing human CD21 results in restricted latent viral gene expression and not in immunoblastic transformation	J Med Virol	70 1	126-130	2003
Tsuchikawa T, Ikeda H, Kikuchi K, Tsuji T, Baba T, Ishizu A, Tanaka Y, Kato H, <u>Yoshiki T</u>	Hematopoietic progenitor cells as possible origins of epithelial thymoma in a human T lymphocyte virus type I pX gene transgenic rat model	Lab Invest	84 2	245-252	2004
Suzuki H et al	Plaque-stabilizing effect of Pitabastatin in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	10	109-116	2003
Jiang C et al	In vivo delivery of glial cell-derived neurotrophic factor across blood-brain barrier by gene transfer into the brain capillary endothelial cells Human Gene	Therapy	14	1181-1192	2003
Shoji T et al	Intramuscular gene transfer of FGF-2 attenuates regenerative endothelial dysfunction and inhibits neointimal hyperplasia of autologous vein grafts in rabbit poor Runoff Limbs	American Journal of Physiology	285	H173-H182	2003
Miyazaki M et al	Simian lentiviral vector-mediated retinal gene transfer of pigment epithelium-derived factor protects retinal degeneration and electrical defect in Royal College of Surgeon's rats	Gene Therapy	10	1503-1511	2003