

義について検証をおこなった。

B. 研究方法

ヒト血漿より β 2GPI を精製し、プラスミン処理してニック β 2GPI を調整した。インタクト β 2GPI とニック β 2GPI の glu-plasminogen への結合を ELISA 法および optical biosensor にて比較検討した。ニック β 2GPI の glu-plasminogen の結合部位をリジン誘導体である ϵ アミノカプロン酸、および glu-plasminogen のフラグメント (ミニプラスミノゲン [クリングル V + Catalytic Domain]、クリングル IV およびクリングル I+II+III) による inhibition assay により決定した。また、線溶の第一段階である glu-plasminogen のフィブリンへの結合をニック β 2GPI が阻害するかどうか検討するために、固相化したフィブリンにニック β 2GPI とプレインキュベートしたピオチン化 glu-plasminogen を加え、結合した glu-plasminogen を streptavidin を用いて検出した。

次に、ニック β 2GPI の線溶系における機能を in vitro での plasmin generation の評価によっておこなった (fibrin-plate assay)。すなわち、異なる濃度のサンプル (ニック β 2GPI、インタクト β 2GPI) に、組織プラスミノゲンアクチベータ (tPA; 15mU/ml)、glu-plasminogen (70 μ g/ml) を混和し、fibrin plate 上で 37°C 36 時間インキュベートした。その後、生じた溶解輪を測定、tPA の段階希釈で得られた標準曲線より plasmin 産生を tPA 活性として表現した。

また、ニック β 2GPI を特異的に認識するモノクローナル抗体および抗ヒト β 2GPI ポリクローナル抗体を使用してサンドイッチ ELISA をおこない、ニック β 2GPI 濃度および total β 2GPI 濃度を測定し、その ratio (ニック β 2GPI / total β 2GPI \times 1000) を検討した。対象は、性別、年齢をマッチさせた 62 名の脳梗塞患者、および脳ドックを受診した健常人 130 名で、後者はラクナ梗塞を有する 52 名と正常所見である 78 名に分けられた。

これらの 3 グループ間での血漿中のニック β 2GPI ratio を比較検討し、in vivo におけるニック β 2GPI の意義を考察した。また、ニック β 2GPI の凝固線溶系のマーカーとしての意義を検討するため、D-dimers (DD)、plasmin-plasmin inhibitor complex (PPI)、および thrombin-antithrombin-complex (TAT) を測定した。

(倫理面への配慮)

この研究には倫理的問題は特に含まれない、

C. 研究結果

インタクト β 2GPI は glu-plasminogen に結合しなかったが、ニック β 2GPI は結合を示した (図 1A)。その解離定数を検討した結果、 $K_D = 0.37 \times 10^{-6}$ M と、比較的強固な結合であることが示された (図 1B)。glu-plasminogen フラグメントを用いた inhibition assay では、ミニプラスミノゲンでは glu-plasminogen のニック β 2GPI への結合が抑制されたのに対し、クリングル IV およびクリングル I+II+III では抑制がかからず、したがってニック β 2GPI への結合部位は glu-plasminogen の第 V クリングルドメインリジン結合部位であることがわかった (図 2A & B)。また、この結合は ϵ アミノカプロン酸によって強く抑制されたので、glu-plasminogen 上のニック β 2GPI 結合の領域はリジン結合部位であることが証明された。また、ニック β 2GPI は、glu-plasminogen の第 V クリングルドメインを介したフィブリンへの結合を阻害することも示された (図 3A)。ニック β 2GPI は tPA およびフィブリンの存在下で glu-plasminogen からのプラスミン生成を有意に抑制し、この抑制効果はインタクト β 2GPI にはみられなかった (図 3B)。

次に、血漿ニック β 2GPI ratio を測定した。脳 MRI 正常人での平均値 + SD を正常上限とした場合、異常高値を示す者の割合は、正常人で 8%、ラクナ梗塞群で 27%、脳梗塞患者では 63% であり、脳 MRI 異常者では、正常者と比較し

て統計学的に有為に高い血漿ニックβ2GPIratioを認めた(図4A)。他の線溶系マーカーとの比較では、DD、PPI、TATと比較してニックβ2GPIratioにはより強い脳MRI所見との相関を認めた(図4B)。

D. 考察

ニックβ2GPIの存在と、その構造についてはこれまでに報告してきたが、ニックβ2GPIの機能についてはこれまで全く報告がなかった。

本研究では以下のことを明らかにした。ニックβ2GPIはglu-plasminogenに結合してプラスミン生成を抑制した。この作用はインタクトβ2GPIにはみられなかった。すなわちβ2GPIは新たな線溶インヒビターであるニックβ2GPIの前駆体であり、β2GPIは外因系線溶のnegative feedbackを担うことが示された。外因系線溶には組織プラスミノゲンアクチベーター1(PAI-1)、α2アンチプラスミンなどの様々なインヒビターが知られているが、negative feedback機構としてのインヒビターはこのニックβ2GPIがはじめての報告である。

ニックβ2GPIは無症候性を含む脳梗塞患者血中で高値であり、in vivoでも出現、機能している可能性が示された。また、これまでに知られている凝固線溶系のマーカーと比較してニックβ2GPIはより脳梗塞との相関が強かった。すなわちニックβ2GPIは、おそらく生体内でのプラスミン生成を反映しており、血栓傾向あるいは動脈硬化の鋭敏なマーカーとなりうることを意味する。

E. 結論

抗リン脂質抗体の主要な対応抗原であるβ2GPIとその生成物であるニックβ2GPIの、外因系線溶抑制というあらたな機能を明らかにした。また、血漿ニックβ2GPI測定の抗リン脂質抗体症候群や血栓疾患での臨床的意義を示した。血漿

ニックβ2GPI高値は少なくとも脳梗塞のマーカーとなる可能性を示した。

F. 健康危険情報

本年度の研究からは該当無し。

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録

該当無し

(謝辞)

本研究は北海道大学大学院医学研究科、渥美達也講師および保田晋助医員の協力によりおこなわれたので深謝する。

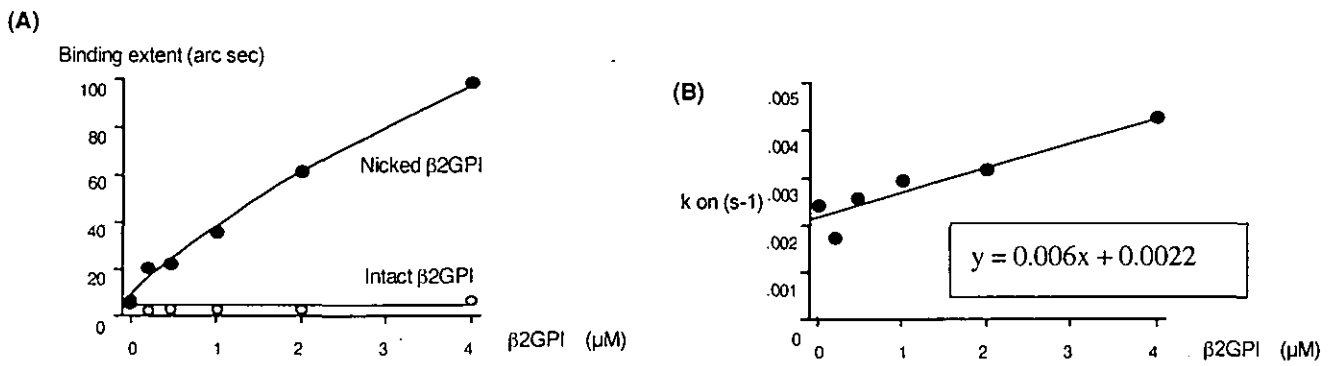


図1 glu-plasminogen へのニック $\beta 2\text{GPI}$ の結合.

- (A) IA sys を用いた、ビオチン化 glu-plasminogen に対するへのニックおよびインタクト $\beta 2\text{GPI}$ の結合
 (B) IA sys を用いた、ニック $\beta 2\text{GPI}$ と glu-plasminogen の結合の kinetics ($k_{\text{on}} = k_{\text{diss}} + k_{\text{ass}}$ [ligand], $K_D = k_{\text{diss}}/k_{\text{ass}}$)

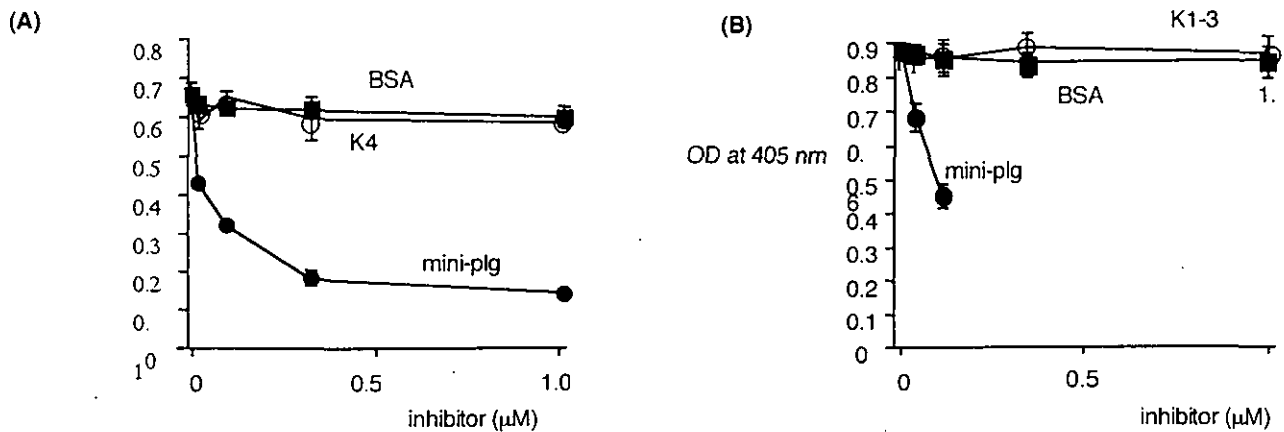


図2 Inhibition ELISA による、glu-plasminogen 上のニック $\beta 2\text{GPI}$ の結合部位の決定。ニック $\beta 2\text{GPI}$ を固相化し、plasminogen fragment とインキュベートした後に glu-plasminogen を反応させ、(A)では anti-K1-3 Ab を、(B)では anti-K4 Ab を用いて結合した plasminogen を検出した。

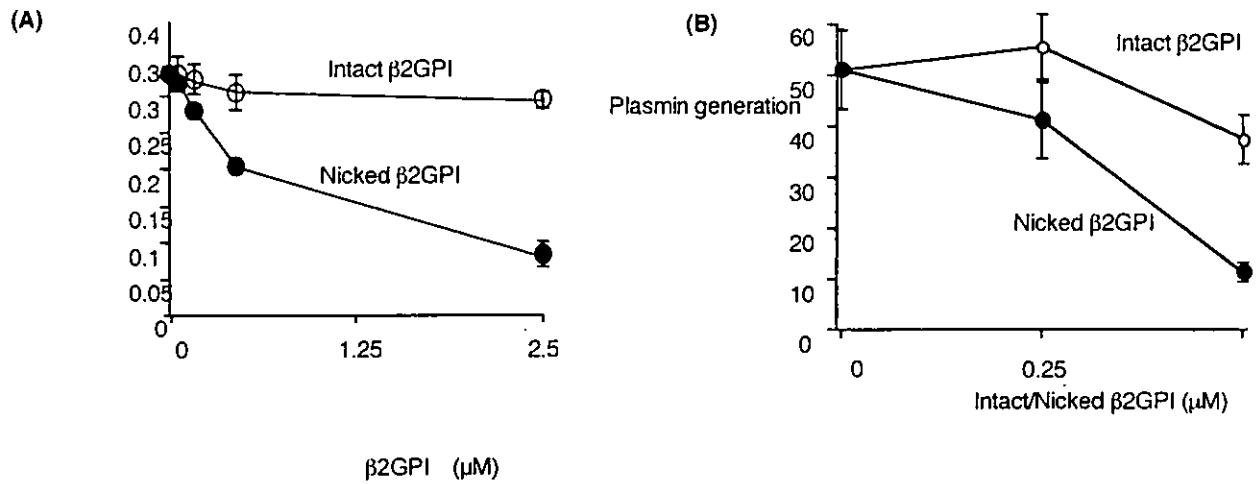


図 3

(A) glu-plasminogen の固相化 fibrin への結合にたいし、ニック $\beta 2\text{GPI}$ の及ぼす影響を、ELISA にて検討した。

(B) tPA, glu-plasminogen, fibrin の存在下において、インタクトおよびニック $\beta 2\text{GPI}$ が plasmin generation に及ぼす影響を、fibrin-plate assay を用いて検討した。

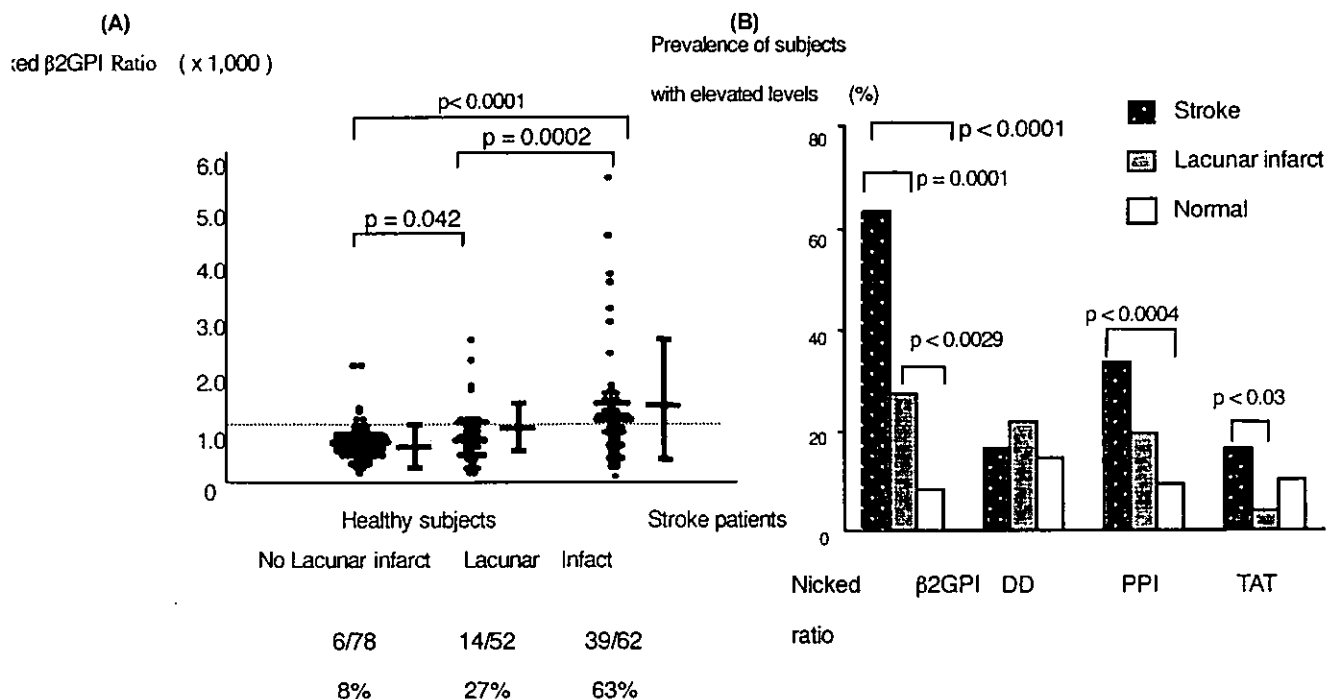


図 4

(A) 脳 MRI 正常健常人、ラクナ梗塞を有する健常人、脳梗塞患者における、血漿ニック $\beta 2\text{GPI}$ ratio の比較。

(B) 同グループにおける、血漿ニックβ2GPI ratio と、他の凝固、線溶マーカーとの比較。DD:d-dimers, PPI: plasmin-plasmin inhibitor complex, TAT: thrombin-antithrombin complex

IV 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsumoto, I., Lee, D.M., Goldbach-Mansky, R., Sumida, T., Hitchon, C.A., Schur, P.H., Anderson, R.J., Coblyn, J.S., Weinblatt, M.E., Brenner, M., Duclos, B., Pasquali, J-L., El-Gabalawy, H., Mathis, D., and Benoist, C.	Low prevalence of antibodies to glucose-6-phosphate isomerase in patients with rheumatoid arthritis and a spectrum of other chronic autoimmune disorders.	Arthritis Rheum	48	944-954	2003
Tsutsumi, A., Ikegami, H., Takahashi, R., Murata, H., Goto, D., Matsumoto, I., Fujisawa, T., and Sumida, T.	Mannose binding lectin gene polymorphism in patients with type I diabetes.	Human Immunol	64	621-624	2003
Yoshida, K., Tsutsumi, A., Onishi, Y., Akimoto, T., Murata, H., and Sumida, T.	T cell epitopes on prothrombin in patients with antiphospholipid syndrome.	Ann. Rheum. Dis.	62	1-2	2003
Kojo, S., Tsutsumi, A., Goto, D., and Sumida, T.	Low expression of soluble CD1d gene in patients with rheumatoid arthritis.	J. Rheumatol	30	2524-2528	2003
Shibuya, K., Shirakawa, J., Kameyama, T., Honda, S.-I., Tahara-Hanaoka, S., Miyamoto, A., Onodera, M., Sumida, T., Nakauchi, H., Miyoshi, H., and Shibuya, A.	CD226 (DNAM-1) is involved in LFA-1 costimulatory signal for naïve T cell differentiation and proliferation.	J. Exp. Med	198	1829-1839	2003
Arakaki, R., Ishimaru, N., Saito, I., Kobayashi, M., Yasui, N., Sumida, T., and Hayashi, Y.	Development of autoimmune exocrinopathy resembling Sjogren's syndrome in adoptively transferred mice with autoreactive CD4+ T cells.	Arthritis Rheum	48	3603-3609	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
Ohnishi, Y., Tsutsumi, A., and <u>Sumida, T.</u>	Antibodies to type II collagen and their association with HLA DR1 allele in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Mod. Rheumatol	13	69-72	2003
Adachi, Y., Tsutsumi, A., Murata, H., Takemura, H., Chino, Y., Takahashi, R., Ebitsuka, T., and <u>Sumida, T.</u>	Behcet's disease accompanied by myelodysplastic syndrome with trisomy 8: Two case reports and review of 15 Japanese cases.	Mod. Rheumatol	13	90-94	2003
Ohnishi, Y., Tsutsumi, A., Sakamaki, T., and <u>Sumida, T.</u>	T cell epitopes of type II collagen in HLA-DRB1*0101 or DRB1*0405-positive Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Int. J. Mol. Med	11	331-335	2003
Murata, H., Adachi, Ebitsuka, T., Chino, Y., Takahashi, R., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Akaza, H., and <u>Sumida, T.</u>	Reiter's syndrome following intravesical Bacillus bilie de Calmette-Guerin treatment for superficial bladder carcinoma. Report of six cases.	Mod. Rheumatol.			in press
Muraki, Y., Tsutsumi, A., Takahashi, R., Suzuki, E., Hayashi, T., Chino, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Murata, H., and <u>Sumida, T.</u>	Polymorphisms of IL-1b gene in Japanese patients with Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus.	J. Rheumatol.			in press
Tsutsumi, A., Adachi, Y., Murata, H., Kojo, S., Shibuya, K., Nakamura, H., and <u>Sumida, T.</u>	GOS24, a gene that regulates TNFa production, is highly expressed in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis.	J. Rheumatol.			in press
Takahashi, R., Tsutsumi, A., Ohtani, K., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Wakamiya, N., and <u>Sumida, T.</u>	Anti-mannose binding lectin antibodies in sera of Japanese patients with systemic lupus erythematosus.	Clin. Exp. Immunol.			in press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuyoshi H, Senju S, Hirata S, Yoshitake Y, Uemura Y, and <u>Nishimura Y.</u>	Enhanced priming of antigen-specific CTL in vivo by transfer of ES cell-derived dendritic cells expressing chemokine along with antigenic protein; application to anti-tumor vaccination.	J. Immunol	172	776-786	2004
<u>Nishimura Y</u> , Chen Y-Z, Uemura Y, Tanaka Y, Tsukamoto H, Kanaia T, Yokomizo H, Yun C, Matsuoka T, Irie A, and Matsushita S.	Review, Degenerate recognition and response of human CD4 ⁺ Th cell clones: Implications for basic and applied immunology.	Mol. Immunol.	40	1089-1094	2004
Senju S, Hirata S, Matsuyoshi H, Masuda M, Uemura Y, Araki K, Yamamura K-I, and <u>Nishimura Y.</u>	Generation and genetic modification of dendritic cells derived from mouse embryonic stem cells.	Blood	101	3501-3508	2003
Uemura Y, Senju S, Maenaka K, Iwai L. K, Fujii S, Tabata H, Tsukamoto H, Hirata S, Chen Y-Z, and <u>Nishimura Y.</u>	Systematic analysis of the combinatorial nature of epitopes recognized by TCR leads to identification of mimicry epitopes for GAD65 specific TCRs	J. Immunol	170	947-960	2003
Irie A, Chen Y-Z, Tsukamoto H, Jotsuka T, Masuda M, and <u>Nishimura Y.</u>	Unique T-cell proliferation associated with PKC μ activation and impaired Zap-70 phosphorylation in recognition of overexpressed HLA-DR/partially agonistic peptide complexes.	Eur. J. Immunol	33	1497-1507	2003
Soejima H, Irie A, Miyamoto S, Kajiwara I, Kojima S, Hokamaki J, Sakamoto T, Tanaka T, Yoshimura M, <u>Nishimura Y.</u> and Ogawa H.	The preference to a Th1-type respse in patients with coronary spastic angina.	Circulation	170	2196-2200	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
Nakatsura T, Yoshitake Y, Senju S, Monji M, Komori H, Motomura Y, Hosaka S, Beppu T, Ishiko T, Kamohara H, Ashihara H, Katagiri T, Irukawa Y, Fujiyama S, Ogawa M, Nakamura Y, and <u>Nishimura Y.</u>	Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker.	Biochem. Biophys. Res. Comm	306	16-25	2003
Kai M, Nakatsura T, Egami H, Senju S, <u>Nishimura Y,</u> and Ogawa M.	Heat shock protein 105 is overexpressed in a variety of human tumors.	Oncology reports	10	1777-1782	2003
Nakatsura T, Monji M, Senju S, Yamada K, Ogawa M, <u>Nishimura Y.</u>	Identification of cancer antigens by SEREX.	Int. Congress Series	1255	343-349	2003
Kobayashi H, Omiya R, Sodey B, Yanai M, Oikawa K, Sato K, Kimura S, Senju S, <u>Nishimura Y,</u> Tateno M, Celis E.	Identification of Naturally Processed Helper T-Cell Epitopes from Prostate-Specific Membrane Antigen Using Peptide-Based in Vitro Stimulation	Clinical Cancer Research	9	5386-5393	2003
平田 真哉, <u>西村 泰治</u>	HLA-DOによるHLA-DMの制御と抗原提示	臨床免疫	39	365-370	2003
中面哲也, <u>西村 泰治</u>	癌とHLA-癌細胞の排除におけるHLAの役割	医学のあゆみ	207	543-548	2003
<u>西村 泰治</u>	HLA遺伝子の多型性と疾患感受性	ゲノム医学	3	101-109	2003
Nishio J, Suzuki M, Nanki T, Miyasaka N and <u>Kohsaka H.</u>	Development of TCRB CDR3 length repertoire of human lymphocytes.	Int Immunol			in press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tokuhiro S, Yamada R, Chang X, Suzuki A, Kochi Y, Sawada T, Suzuki M, Nagasaki M, Ohtsuki M, Ono M, Furukawa H, Nagashima M, Yoshino S, Mabuchi A, Sekine A, Saito S, Takahashi A, Tsunoda T, Nakamura Y, <u>Yamamoto K.</u>	An intronic SNP in a RUNX1 binding site of SLC22A4, encoding an organic cation transporter, is associated with rheumatoid arthritis.	Nature Genet.	35	341-348	2003
Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhiro S, Sawada T, Suzuki M, Nagasaki M, Nakayama-Hamada M, Kawaida R, Ono M, Ohtsuki M, Furukawa H, Yoshino S, Yukioka M, Tohma S, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Nishioka Y, Sekine A, Iida A, Takahashi A, Tsunoda T, Nakamura Y, <u>Yamamoto K.</u>	Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis.	Nature Genet	34	395-402	2003
Tahara H, Fujio K, Araki Y, Setoguchi K, Misaki Y, Kitamura T, <u>Yamamoto K.</u>	Reconstitution of CD8 ⁺ T cells by retroviral transfer of the TCR α -chain genes isolated from a clonally expanded P815-infiltrating lymphocyte ¹ .	J Immunol	171	2154-2160	2003
<u>Yamamoto K.</u>	Pathogenesis of Sjögren's syndrome.	Autoimmun Rev.	2	13-18	2003
Yamada R, Suzuki A, Chang X, <u>Yamamoto K.</u>	Peptidylarginine deiminase type4: identification of a rheumatoid arthritis-susceptible gene.	Trends Mol Med.	9	503-508	2003
Sekiya T, Tsunemi Y, Miyamasu M, Ohta K, Morita A, Saeki H, Matsushima K, Yoshie O, Tsuchiya N, Yamaguchi M, <u>Yamamoto K.</u> Tamaki K and Hirai K.	Variations in the human Th2-specific chemokine TARC gene.	Immunogenetics	54	742-745	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
Suzuki K, Sawada T, Murakami A, Matsui T, Tohma S, Nakazono K, Takemura M, Takasaki Y, Mimori T, <u>Yamamoto K.</u>	High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis.	Scand J Rheumatol	32	197-204	2003
Kawabata D, Tanaka M, Fujii T, Umehara H, Fujita Y, Yoshifuji H, <u>Mimori T</u> , Ozaki S.	Ameliorative Effects of Follistatin-Related Protein/TSC-36/FSTL1 on Joint Inflammation in a Mouse Model of Arthritis.	Arthritis Rheum	50	660-668	2004
Sato S, Ohosone Y, Suwa A, Yasuoka H, Nojima T, Fujii T, Kuwana M, Nakamura K, <u>Mimori T</u> , Hirakata M.	Effect of Intermittent Cyclical Etidronate Therapy on Corticosteroid Induced Osteoporosis in Japanese Patients with Connective Tissue Disease: 3 Year Followup.	J Rheumatol	30	2673-2679	2003
Fujii T, <u>Mimori T</u> , Kimura N, Satoh S, Hirakata M.	Pseudoscleroderma associated with transforming growth factor β 1-producing advanced gastric carcinoma: Comment on the article by Varga.	Arthritis Rheum	48	1766-1767	2003
Suzuki K, Sawada T, Murakami A, Matsui T, Tohma S, Nakazono K, Takemura M, Takasaki Y, <u>Mimori T</u> , Yamamoto K.	High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis.	Scand J Rheumatol	32	197-204	2003
Ida H, Huang M, Hida A, Origuchi T, Kawakami A, Migita K, Tsujihata M, <u>Mimori T</u> , Eguchi K.	Characterization of anticytoplasmic antibodies in patients with systemic autoimmune diseases.	Mod Rheumatol	13	333-338	2003
Yoneda O, Imai T, Nishimura M, Miyaji M, <u>Mimori T</u> , Ozaki T, Domae N, Fujimoto H, Minami Y, Kono T, Bloom E. T, Umehara H.	Membrane-bound form of fractalkine induces IFN- γ production by NK cells.	Eur J Immunol	33	53-58	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
Tanaka M, Ozaki S, Kawabata D, Kishimura M, Osakada F, Okubo M, Murakami M, Nakao K, Mimori T.	Potential preventive effects of follistatin-related protein/TSC-36 on joint destruction and antagonistic modulation of its autoantibodies in rheumatoid arthritis.	International Immunol	15	71-77	2003
三森経世	関節リウマチの新たな自己抗体-抗シトルリン化タンパク抗体.	内科	93	233-236	2004
吉藤元, 三森経世	多発性筋炎・皮膚筋炎.	診断と治療	92	277-281	2004
三森経世	インフリキシマブ.	Cardiac Practice	15	100(100)-102(102)	2004
三森経世	抗リウマチ薬・免疫抑制薬.	Current Therapy	22	18-22	2003
三森経世	関節リウマチの治療ガイドライン.	Mebio	20	14-18	2003
三森経世	関節リウマチの新しい血清マーカー - シトルリン化蛋白に対する自己抗体 -.	Pharma Medica	21	33-37	2003
三森経世	自己抗体の測定法と対応抗原の分析.	臨床検査	47	1619-1625	2003
白井崇, 三森経世	免疫疾患の病態解明と治療戦略の進歩.	Molecular Medicine	40(臨時増刊号)	268-274	2003
川端大介, 三森経世	膠原病の治療 - 現況と問題点, 今後の方向 -.	今月の治療	11	64(1232)-68(1236)	2003
三森経世	リウマチの鑑別診断.	関節外科『最近の関節リウマチ診療』	22(増刊号)	19-23	2003
三森経世	膠原病診療における臨床検査.	日本内科学会雑誌	92	1(1901)-3(1903)	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
三森経世	DMARDsに関するエビデンス.	EBMジャーナル	4	14(518)- 20(524)	2003
三森経世	関節リウマチの早期診断における抗フィラグリン/CCP抗体の意義.	臨床免疫	40	185-189	2003
三森経世	抗ARS抗体.	内科	91	1295-1296	2003
三森経世	Amyopathic dermato-myositis (ADM).	内科	91	1294	2003
三森経世	エビデンスに基づくRA診療ガイドライン 抗リウマチ薬.	診断と治療	91	809-815	2003
三森経世	関節リウマチの新しい自己抗体.	炎症と免疫	11	112(358)- 116(362)	2003
田中真生, 三森経世	関節リウマチと関連する新たな自己抗体.	リウマチ科	29	412-416	2003
三森経世	関節痛・関節腫脹.	診断と治療	91	379-385	2003
三森経世	自己抗体.	Medico	34	4(128)- 7(131)	2003
Nakamura T, Sonoda K-H, Faunce DE, Gumperz J, Yamamura T, Miyake S, Stein-Streilein J	CD4 ⁺ NKT cells, but not conventional CD4 ⁺ T cells, are required to generate efferent CD8 ⁺ T regulatory cells following antigen inoculation in an immune-privileged site.	J. Immunol	171	1266-1271	2003
Bedoui S, Miyake S, Lin Y, Miyamoto K, Oki S, Kawamura N, Beck-Sickinger A, von Hoersten S, and Yamamura T	Neuropeptide Y (NPY) suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis: NPY Y ₁ receptor-specific inhibition of autoreactive Th1 responses in vivo.	J. Immunol	171	3451-3458	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
Stanic AK, Shashidharamurthy R, Bezradica JS, Matsuki N, Yoshimura Y, Miyake S, Choi EY, Schell TD, Van Kaer L, Tevethia SS, Roopenian DC, Yamamura T and Joyce S	Another view of T cell antigen recognition: Co-operative engagement of glycolipid antigens by Val4Ja18 natural TCR.	J. Immunol	171	4539-4551	2003
Chiba A, Oki S, Miyamoto K, Hashimoto H, Yamamura T, and Miyake S	Suppression of Collagen-Induced Arthritis by Natural killer T-cell activation by OCH, a sphingosine truncated analogue of a-galactosylceramide, prevents collagen-induced arthritis.	Arthritis Rheum	50	305-313	2004
Illes Zs, Shimamura M, Newcombe J, Oka N, and Yamamura T	Accumulation of Va7.2Ja33 invariant T cells in autoimmune inflammatory lesions of the nervous system.	Int. Immunol	16	223-230	2004
山村 隆、三宅 幸子	実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) に対するNKT細胞の機能制御治療とその応用.	Molecular Medicine 免疫2004	40臨時増刊号「免疫2004」	305-311	2003
山村 隆	NKT細胞による自己免疫疾患の制御.	Molecular Medicine	40	562-568	2003
山村 隆	多発性硬化症の発症機構とNK細胞/NKT細胞.	日本臨床	61	1329-1334	2003
山村 隆	NKT細胞を介した自己免疫疾患制御	炎症と免疫	11	616-622	2003
佐藤 準一, 山村 隆	多発性硬化症治療への新しい展望.	最新医学	58	1926-1938	2003
長山 成美, 山村 隆	抗コレステロール薬によるTh2優位の誘導 -MSの治療への応用は可能か?-	臨床免疫	40	205-208	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
長山 成美, 山村 隆	実験的自己免疫性脳脊髄炎と多発性硬化症. 特集 Molecular mimicry (分子模倣) と疾患	医学のあゆみ	206	845-848	2003
山村 隆	近未来の多発性硬化症治療	BIO Clinica	18	1069-1073	2003
山村 隆, 林 幼偉, 三宅 幸子	多発性硬化症の進行を抑制する免疫細胞. 特集 脳と免疫.	Brain Medical	15	401-405	2003
Matsumoto I, Lee DM, Mansky RG, Sumida T, Hitchon CA, Schur PH, Anderson RJ, Coblyn JS, Weinblatt ME, Brenner M, Duclos B, Pasquali JL, Gabalawy HE, Mathis D, Benoist C.	Low prevalence of antibodies to glucose-6-phosphate isomerase in patients with rheumatoid arthritis and spectrum of other chronic autoimmune disorders.	Arthritis Rheum.	48	944-954	2003
Tsutsumi A, Ikegami H, Takahashi R, Murata H, Goto D, Matsumoto I, Fujisawa T, Sumida T.	Mannose binding lectin gene polymorphism in patients with type I diabetes.	Human Immunol.	64	621-624	2003
Murata H, Adachi Y, Ebisuka T, Chino Y, Takahashi R, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Akaza H, and Sumida T.	Reiter's syndrome following intravesical Bacille bilie de Calmette-Guerin treatment for superficial bladder carcinoma. Report of six cases	Mod. Rheumatol			in press
Muraki Y, Tsutsumi A, Takahashi R, Suzuki E, Hayashi T, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Murata H, and Sumida T.	Polymorphisms of IL-1b gene in japanese patients with Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus.	J. Rheumatol			in press
松本功	肥満細胞—自己抗体と関節炎のつなぎ役	臨床免疫		598-603	2003
松本功	関節炎の動物モデルとヒトの関節リウマチ	Pharma Medica	21	15-17	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
松本功	抗GPI抗体による関節炎発症機構	カレントセラピー	22	72-75	2003
松本功	第10回自己抗体と自己免疫シンポジウム講演録集			35-41	2003
松本功	解糖系酵素に対する自己抗体とRA	Molecular Medicine 免疫2004		291-296	2004
松本功	自己抗体が何故関節炎を誘導するのか	内科	93	204-207	2004
松本功	自己抗体により誘導される関節炎の発症機序	臨床免疫			in press
松本功、住田孝之	関節リウマチにおける新しい病因的自己抗体	臨床検査			in press
松本功	関節炎と抗glucose-6-phosphate isomerase抗体	リウマチ科			in press
Li, N., Nakamura, K., Jiang, Y., Tsurui, H., Matsuoka, S., Abe, M., Ohtsuji, M., Nishimura, H., Kato, K., Kawai, T., Atsumi, T., Koike, T., Shirai, T., Ueno, H., Hirose, S.	Gain-of-function polymorphism in mouse and human Ltk: implications for the pathogenesis of lupus erythematosus.	Hum Mol Genet	13	171-179	2004
Shimizu, C., Koike, T., Sawamura, Y	Double pituitary adenomas with distinct histological features and immunophenotypes.	J Neuro Neurosurg Psychiatry	75	140	2004
Endo, T., Nakao, S., Koizumi, K., Nishio, M., Fujimoto, K., Sakai, T., Kuwano, K., Obara, M., Koike, T.	Successful treatment with rituximab for autoimmune hemolytic anemia concomitant with proliferation of Epstein-Barr virus and monoclonal gammopathy in a post-nonmyeloblastic stem cell transplant patient.	Ann Hematol	83	114-116	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagasaka, K., Harigai, M., Tateishi, M., Hara, m., Yoshizawa, Y., Koike, T., Miyasaka, N.	Efficacy of combination treatment with cyclosporin A and corticosteroids for acute interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis.	Mod Rheumatol	13	231-238	2003
Amengual O, Atsumi T, Koike T.	Specificities, properties, and clinical significance of antiprothrombin antibodies.	Arthritis Rheum	48	886-895	2003
Hashimoto S, Shiroshita K, Sakurai T, Takeda A, Kawata T, Koike T, Sato H, Ueda T.	Unilateral renal cortical necrosis with contralateral hydronephrosis after surgery for uterus carcinoma.	Clin Exp Nephrol	7		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	43-49	2003
Kawakubo K, Endo T, Koizumi K, Nishio M, Fujimoto K, Sakai T, Sawada K, Koike T.	Granular lymphocyte proliferative disorder after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma.	Eur J Haematol	71	124-127	2003
Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, Bertolaccini ML, Makino H, Sakairi N, Yamamoto I, Yasuda T, Khamashta MA, Hughes GR, Koike T, Voelker DR, Matsuura E	Circulating oxidized LDL forms complexes with beta2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen.	J Lipid Res	44	16-726	2003
Koizumi K, Nakao S, Haseyama Y, Kato H, Ohim, Motohara T, Endo T, Sawada K, Koike T.	Severe aplastic anemia associated with thymic carcinoma and partial recovery of hematopoiesis after thymectomy.	Ann Hematol	82	367-370	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
Oku K, Atsumi T, Furukawa S, Horita T, Sakai Y, Jodo S, Amasaki Y, Ichikawa K, Amengual O, <u>Koike T</u> .	Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement.	Rheumatology	42	73-777	2003
Sakai, Y., Atsumi, T., Itoh, T., <u>Koike, T</u>	Uveitis, pancarditis, haemophagocytosis, and abdominal masses.	Lancet	361	834	2003
Shoenfeld Y, Krause I, Kvapil F, Sulkes J, Lev S, Landenberg P, Font J, Zaech J, Cervera R, Piette J, Boffa M, Khamashta M, Bertolaccini M, Hughes G, Youinou P, Meroni P, Pengo V, Alves J, Tincani A, Szegedi G, Lakos G, Sturfelt G, Jonsen A, <u>Koike T</u> , Sanmarco M, Ruffatti A, Ulcova-gallova Z, Praprotnic S, Rozman B, Lorber M, Vriezman V.	Prevalence and Clinical Correlations of Antibodies Against Six b2-Glycoprotein-I-Related Peptides in the Antiphospholipid Syndrome.	J Clin Immunol	23	375	2003
Wu R, Shoenfeld Y, Sherer Y, Patnaik M, Matsuura E, Gilburd B, <u>Koike T</u> , Peter JB.	Anti-idiotypes to oxidized LDL antibodies in intravenous immunoglobulin preparations--possible immunomodulation of atherosclerosis.	Autoimmunity	36	91-97	2003

V 平成 15 年度班会議プログラム