

結合型のスプライシングサイレンサーの存在を同定した (Kitamura H et al. *Arthritis Rheum* 50(Suppl9):S351,2004)。

DR3 遺伝子の変異は、多発家系の 10%、散発性 RA の 3.1% に集積している。DR3 変異が実際に関節炎の誘導に寄与していることを、一方でマウスのコラーゲン誘導関節炎の、発症時期ではなく、関節炎の程度を抗 DR3 抗体が抑制すること、ヒト臨床例で DR3 遺伝子変異陽性例(n=31)の臨床所見を対照例(n=684)に比較して、発症年齢には差が見出せなかったが、初発から 20 年後までの関節置換術の頻度(p<0.033)および 2 回以上関節置換術を受けた者の頻度(p<0.036)が DR3 変異保有者において有意に多かったことから示した。関節置換術を受けた手術例をみると、DR3 変異は RA の関節置換術例の 8/42 (19%)、OA の関節置換術例の 0/59 (0%)に見出された(p<0.0006)。以上より、DR3 遺伝子変異は疾患の増悪に関わる遺伝子として疾患の早期診断と予後を予測できると考えられた。このことは、私達の分子生物学研究によって裏づけされる。すなわち、変異型 DR3 遺伝子を強制発現させたトランスジェニックマウスではアポトーシス不全と関節炎がみられ(Tanaka K et al. *Arthritis Rheum* 50:S545,2004)、DR3 の生理的リガンド TL1A を精製・作成して投与すると関節炎が抑制された(Miura Y et al. *Arthritis Rheum* 50:S354,2004; Shimizu M et al. *Arthritis Rheum* 50:S569,2004)。

関節炎にはシャペロンとして分子構造及びシグナル伝達をいわば保護する立場にある Hsp90 が ERK と Akt を機軸として相当に関与しており、特異的阻害剤の geldanamycin は関節炎を有意に抑制した(Hashiramoto A et al. *Arthritis Rheum* 50:S567,2004; 論文投稿中)。

DR3 遺伝子の 200kb セントロメア側にほぼ同一の全長を有する重複 DR3 遺伝子が見出された。証明は FISH・fiber FISH 法、BAC, PAC クローンのシークエンシング繋ぎ合わせ法、及び RA 特有の SNP を指標にした変異型・正常型遺伝子の PCR 増幅効率の比較法に 3 つにより行った。

DR3 遺伝子プロモーターの転写開始点より ATG 近傍部分が、RA 滑膜細胞で OA 滑膜よりもメチル化が高度に認められ、DR3 蛋白発現もメチル化に合わせて増減した (Takami N et al. *Arthritis Rheum* 50(Suppl9):S671,2004)。

2) 第 8 染色体のアンギオポエチン *Ang-1* 遺伝子は、269Gly を伴う 3 塩基 GGT 挿入変異体で、Gly-/-、Gly+/-、Gly+/+ の頻度は健常者で 11.9%、78%、10.1%、RA で

46.2%、23%、30.8% であり、変異は血管新生を促進した。ヒト関節滑膜には *Ang-1* のリガンドである *Tie-2* からのシグナルは、PI3Kinase (PDK/Akt) 経路と MAPkinase (MEK/ERK) 経路の両経路をそれぞれ独立に活性化させ NF- κ B を活性化すると同時に Akt から Caspase への抑制系を介してアポトーシスを抑制した(Sakai C et al. *Arthritis Rheum* 50(Suppl9):S655,2004)ことから、滑膜の病的増殖を抑制する方向に作用すると考えられた。

3) X 染色体の遺伝子は *Dbl* 遺伝子 3' 端近くの 223bp (第 23, 24 エキソン) のエキソンスキッピング変異で、変異は *Dbl* 支配下の低分子量 G 蛋白 *cdc42* に対する GEF 機能を低下させた(Komai K et al. *BBRC* 299:455,2002)。*Dbl* のマウスホモログ *Mcf-2* をクローニングし *Mcf-2* と *Dbl* の類似性を確認した(Komai K et al. *BBRC* 309:906, 2003)。また、*cdc42* 及び *Rac1* が関わる好中球の NADPH オキシダーゼ産生が低下し、変異型保有の臨床例及び変異遺伝子導入例の好中球と滑膜細胞ではアクチン重合が阻害されていた。変異型 *Dbl* の直接の影響下にある *cdc42* の直接のエフェクター分子として、新たに WASP を含む 2 つの新規の蛋白を見出した (Komai K et al. *Arthritis Rheum* 50(Suppl9):S152,2004)。

4) *c-fos* 遺伝子の過剰増殖が DNA に結合する AP-1 サイトに作用して TNF α 等の炎症性サイトカインを上昇させて RA を増悪させる病態を踏まえて、computer-assisted drug design (CADD) 法を用いて、*c-Fos* の結合サイト AP-1 を阻害する低分子治療薬(Tsuchiya K et al. *J Med Chem* 47:4239-4246, 2004 及び論文作成中)を作成した。

D. 考察

私達が報告している DR3 遺伝子変異について、変異の生成機構および変異の結果生じる病態について、分子生物学的研究が進んだ他、臨床の成績をトランスジェニックマウス等により補完するデータが完備しつつあり、RA の疾患遺伝子としての DR3 遺伝子変異の重要性が確認されつつあると考えられる。他の染色体上の疾患遺伝子についても順次解明が進んでいて、とくに疾患との関わりがさらに判明してくるものと推定される。

E. 結論

DR3 遺伝子の変異型が生成する機構として仮想エクソンに結合するスプライシングサイレンサーを同定した。臨床検討およびトランスジェニックマウスを用いた検討によると DR3 遺伝子変異が関節破壊を推進する疾患増悪遺伝子であると判断された。この他、第 8 染色体に位置する疾患遺伝子 ANG-1 が関節滑膜のアポトーシスを抑制することによって RA の病態に寄与する可能性が示された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murata M, Shiozawa S, et al. Heat shock protein 90 is required for increased DNA binding activity of activator protein-1, heterodimer of Fos/JunD, in rheumatoid synovial cells under inflammatory stimuli. *Int J Mol Med*, in press.
- 2) Mitani M, Shiozawa S, et al. Estrogen specifically stimulates expression and production of osteoprotegerin from rheumatoid synovial fibroblasts. *Int J Mol Med*, in press.
- 3) Tsuchiya K, Shiozawa S, Hirono S. Design, synthesis, and biological evaluation of new cyclic disulfide decapeptides that inhibit the binding of AP-1 to DNA. *J Med Chem* 47:4239-4246, 2004.
- 4) Osawa K, Shiozawa S, et al. Death receptor 3 (DR3) gene duplication in a chromosome region 1p36.3: Gene duplication is more prevalent in rheumatoid arthritis patients. *Gene Immunity* 5:439-443, 2004.
- 5) Kuroki Y, Shiozawa S, et al. Low-dose prednisolone (3mg) administered before sleep could be beneficial to patients with rheumatoid arthritis for adaptation against stressors. *Mod Rheumatol* 14:291-95, 2004.
- 6) Sakaki T, Sawada N, Abe D, Komai K,

Shiozawa S. Metabolism of 26, 26, 26, 27, 27, 27-F6-1a, 25 dihydroxyvitamin D3 by CYP24. *Biochem Pharmacol* 65:1957-65, 2003

- 7) Kawasaki H, Shiozawa S, et al. Human wee 1 kinase is directly transactivated by and increased in association with c-Fos/AP-1: Rheumatoid synovial cells overexpressing these genes go into aberrant mitosis. *Oncogene* 22:6839-6844, 2003
- 8) Hikasa M, Shiozawa S, et al. p21 is down-regulated in conjunction with up-regulation of c-Fos in the lymphocytes of rheumatoid arthritis patients. *Biochem Biophys Res Commun* 304:143-147, 2003
- 9) Muto M, Shiozawa S. Generalized pustular psoriasis: strategy for identification of psoriasis susceptibility gene. *Arch Dermatol Res* 295:S60-62, 2003.
- 10) Komai K, Shiozawa S, et al. Characterization of novel alternative splicing variant of the mouse MCF-2 (DBL) proto-oncogene. *Biochem Biophys Res Commun* 309:906-909, 2003
- 11) Matsuno H, Shiozawa S. Quantitative assessment of hand radiographs of rheumatoid arthritis: interobserver variation in a multicenter radiographic study. *J Orthop Sci* 8:467-473, 2003
- 12) Shiozawa S. Fasciitis: What is the significance of various forms? *J Clin Rheumatol* 9,1-3,2003.

2. 学会発表

本文中に記載。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

RA に合併する二次性アミロイドーシスの早期診断と治療法に関する研究に関する研究

分担研究者 右田清志 (独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 免疫研究部長)

研究要旨

RA に合併する 2 次性アミロイドーシスの予防法を開発する目的で、正常肝細胞の血清アミロイド A 蛋白 (SAA) 産生過程、アミロイドーシス合併 RA 患者の遺伝子多型を解析した。IL-1 β 刺激で誘導される肝細胞の SAA 産生を、レフルノミドの活性体である A77 1726 は、生理的濃度で抑制した。A77 1726 は、IL-1 β 刺激で肝細胞に誘導される JNK1/2 のリン酸化は抑制したが、NF- κ B の活性化には影響しないことより、SAA の誘導には、JNK1/2 の活性化が重要であることが示唆された。アミロイドーシス合併 RA 患者は、アミロイドーシス非合併 RA 患者に比べ、SAA1.3 および IL-1 β -511 T/T genotype を有する頻度が高い傾向にあった。RA 患者におけるアミロイドーシスの合併は、RA の活動性に加え遺伝的要因が関与していることが示唆された。

A. 研究目的

2 次性アミロイドーシスは、関節リウマチ(RA)の重篤な合併症の 1 つで、その生命予後に大きく影響する。2 次性アミロイドーシスは、炎症性サイトカインの刺激で肝細胞から産生される急性期蛋白である血清アミロイド蛋白(SAA)が不溶性の AA 蛋白に変換され、組織に沈着して発症する。従って、RA 患者において 2 次性アミロイドーシスの発症を予防するには、RA の慢性炎症を制御し、肝細胞での SAA 産生を抑制する必要がある。また、2 次性アミロイドーシスは本邦において発症頻度が高いことにより、その発症には遺伝的要因も関係していることが示唆されている。

本研究では、基礎研究として肝細胞からの SAA 産生過程およびその制御を解明する目的で、正常人肝細胞を用い、サイトカイン刺激で誘導される SAA 産生過程を検討した。また臨床研究として、アミロイドーシス合併 RA 患者の、SAA1 遺伝子およびサイトカイン遺伝子多型を検討した。

B. 研究方法

基礎研究：

正常ヒト肝細胞を炎症性サイトカイン、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 刺激し培養上清への SAA の産生をイムノプロットで肝細胞の acute-phase SAA 遺伝子(SAA1)の発現を RT-PCR 法で検討した。サイトカイン刺激で誘導される細胞内シグナルの解析として、MAP キナーゼのリン酸化、I κ B- α の分解をイムノプロットで検討した。NF- κ B の転写活性は、レポーター遺伝子を肝細胞にトランスフェクトし解析した。

臨床研究：

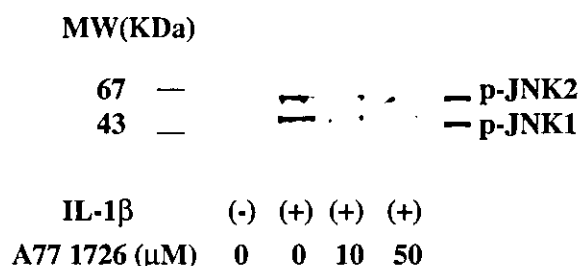
インフォームドコンセントの得られたアミロイドーシス合併 RA 患者 31 名、RA 患者 61 名の末梢血より DNA を採取した。SAA1 遺伝子多型、IL-1 β 遺伝子多型(-511、プロモーター領域)を PCR-RFLP 法で解析した。TNF- α 遺伝子多型(-308、プロモーター領域)、TGF- β 遺伝子多型(codon10)、IFN- γ 遺伝子多型(+184)を SSP-PCR 法で解析した。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセントの得られた

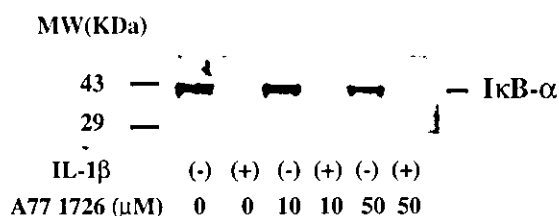
胞の SAA 産生を抑制した。

図 2 A77 1726 の JNK1/2 に対する作用



A77 1726 は IL-1β 刺激による JNK1/2 のリン酸化を阻害した。

図 3 A77 1726 の 1κB-α に対する作用



A77 1726 は IL-1β 刺激による 1κB-α の分解には影響しなかった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamasaki S, Nakashima T, Kawakami A, Miyashita T, Tanaka F, Ida H, Migita K, Origuchi T, Eguchi K. Cytokines regulate fibroblast-like synovial cell differentiation to adipocyte-like cells. *Rheumatology* 43 (4): 448-452, 2004.
- 2) Tanaka F, Migita K, Kawabe Y, Aoyagi T, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Interleukin-18 induces serum amyloid A (SAA) protein production from rheumatoid synovial fibroblasts. *Life Sci* 74 (13): 1671-1679, 2004.

- 3) Fumimori T, Honda S, Migita K, Hamada M, Yoshimuta T, Honda J, Fukuda T, Suzuki R, Gotoh M, Eguchi K, Aizawa H. Erythromycin suppresses the expression of cyclooxygenase-2 in rheumatoid synovial cells. *J Rheumatol* 31 (3): 436-441, 2004.
- 4) Ichinose K, Migita K, Sekita T, Hamada H, Ezaki H, Mukoubara S, Eguchi K. Parvovirus B19 infection and myofasciitis. *Clin Rheumatol* 23 (2): 184-185, 2004.
- 5) Ishida Y, Migita K, Izumi Y, Nakao K, Ida H, Kawakami A, Abiru S, Ishibashi H, Eguchi K, Ishii N. The role of IL-18 in the modulation of matrix metalloproteinases and migration of human natural killer (NK) cells. *FEBS Lett* 569 (1-3): 156-160, 2004.
- 6) Migita K, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yoshida Y, Yokoyama T, Daikoku M, Ueki T, Takii Y, Yano K, Yastuhashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Lipopolysaccharide signaling induces serum amyloid A (SAA) synthesis in human hepatocytes in vitro. *FEBS Lett* 569 (1-3): 235-239, 2004.
- 7) Miyashita T, Kawakami A, Nakashima T, Yamasaki S, Tamai M, Tanaka F, Kamachi M, Ida H, Migita K, Origuchi T, Nakao K, Eguchi K. Osteoprotegerin (OPG) acts as an endogenous decoy receptor in tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis of fibroblast-like synovial cells. *Clin Exp Immunol* 137 (2): 430-436, 2004.
- 8) Ida H, Kawasaki E, Miyashita T, Tanaka F, Kamachi M, Izumi Y, Huang M, Tamai M, Origuchi T, Kawakami A, Migita K, Motomura M, Yoshimura T, Eguchi K. A novel mutation (T61I) in the gene encoding tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 43 (10): 1292-1299, 2004.
- 9) Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii

- Y, Komori A, Yokoyama T, Ueki T, Daikoku M, Yano K, Matsumoto T, Migita K, Yatsushashi H, Ito M, Masaki N, Adachi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Saoshiro T, Sodeyama T, Koga M, Shimoda S, Ishibashi H. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 42 (3): 386-392, 2005.
- 10) Migita K, Miyashita T, Ishibashi H, Maeda Y, Nakamura M, Yatsushashi H, Ida H, Kawakami A, Aoyagi T, Kawabe Y, Eguchi K. An active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes. *Rheumatology*, in press.
- 11) Migita K, Miyazoe S, Maeda Y, Daikoku M, Abiru A, Ueki T, Yano K, Nagaoka S, Matsumoto T, Nakao K, Hamasaki K, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K. Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, in press.
- 12) Yamanaka F, Migita K, Ichinose K, Ohno N, Kimura H, Ishimaru H, Matsuoka Y, Eguchi K, Ezaki H. Catastrophic transverse myelitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*, in press.
- 13) Migita K, Udono M, Kinoshita A, Osumi M, Ito M, Miyashita T, Hamada H, Ezaki H, Eguchi K, Mukobara S. Lupus erythematosus and sarcoidosis. *Clin Rheumatol*, in press.
- 14) Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Aoyagi T, Kawabe Y, Nakamura M, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K. FK506 suppresses the stimulation of matrix metalloproteinase 13 synthesis by interleukin-1 β in rheumatoid synovial fibroblasts. *Immunolgy Lett*, in press.
- 15) Kogawa K, Migita K, Ito M, Takii Y, Daikoku M, Nakao M, Miyashita T, Ezaki H, Nakamura M, Yatsushashi Y, Eguchi K, Ishibashi H. Idiopathic portal hypertension associated with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*, in press.
- 16) Amenomori M, Migita K, Miyashita T, Yoshida S, Ito M, Eguchi K, Ezaki H. Cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome in a patient with Adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*, in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得
なし
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する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表(平成16年度)

<書籍>

主任研究者：江口勝美

著者名	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
江口勝美	関節リウマチ/シェーグレン症候群 /血管炎症候群/ベーチェット病/ 抗リン脂質抗体症候群	木本雅夫, 阪口薫雄, 山下優毅 免疫学コア講義	南山堂 東京都	2004 230-245
江口勝美 折口智樹	混合性結合組織病 (MCTD)	後藤 眞 リウマチ・膠原病診療 実践マニュアル	文光堂 東京都	2004 227-228
江口勝美 折口智樹	膠原病重複症候群 (overlap 症候群)	後藤 眞 リウマチ・膠原病診療 実践マニュアル	文光堂 東京都	2004 229
江口勝美 折口智樹	サルコイドーシス	後藤 眞 リウマチ・膠原病診療 実践マニュアル	文光堂 東京都	2004 230-231
江口勝美 折口智樹	皮膚筋炎、多発性筋炎	後藤 眞 リウマチ・膠原病診療 実践マニュアル	文光堂 東京都	2004 232-234
江口勝美	全身性エリテマトーデス	EBM 内科処方指針	中外医学社	2004 821-831
川上 純 玉井慎美 中村英樹 Hashimi Rashid 青柳 潔 上谷雅孝 江口勝美	MRI と血清マーカによる 関節リウマチの早期診断	自己抗体と自己免疫	医学生物学研 究所	2004 23-26
江口勝美	シェーグレン症候群	山口 徹, 北原光夫 今日の治療指針	医学書院 東京都	2004 575-577

分担研究者：三森経世

著者名	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
三森経世	抗U1 RNP 抗体	古澤新平他 「臨床検査診断マニユアル 改訂第2版」	永井書店 大阪	2005 338-340
三森経世 白井 崇	強皮症	小池隆夫, 住田孝之 「GUIDELINE 膠原病リ ウマチ」	診断と治療社 東京	2005 40-49
三森経世	リウマチ性多発筋痛症	山口徹, 北原光夫他 今日の治療指針 2004 年度版	医学書院 東京	2004 579-580
三森経世	レイノー現象	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 24-27
三森経世	多発性筋炎・皮膚筋炎	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 174-179
三森経世	多発性筋炎・皮膚筋炎	ガイドライン外来診療 2004	日経メディカ ル開発 東京	2004 386-387

三森経世	膠原病と原因不明の全身疾患	高久史磨他 家庭医学 大全科	法研 東京	2004 2888-2891
三森経世	血管炎症候群	山口徹, 北原光夫 今日の治療指針 2005	医学書院 東京	2004 583-5851

分担研究者：岡本 尚

著者名	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
Okamoto, T	Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis	Y-J. Surh and L. Packer Oxidative Stress, Inflammation and Health	Marcel Dekker USA	2005 in press
岡本 尚	ウイルス性出血熱	山口 徹, 北原光夫 今日の治療指針	医学書院 東京	2004 130-131
岡本 尚	新興・再興感染症の現状と今後	吉原なみ子 流行感染症の脅威 ：最新情報とその対	臨床病理刊行 会 東京	2004 31-38

分担研究者：土屋尚之

著者名	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
土屋尚之	免疫疾患の疾患感受性遺伝子	山本一彦 シミュレーション内科 「リウマチ・アレルギー 疾患を探る」	永井書店 大阪	印刷中
土屋尚之	血清反応陰性脊椎関節症の発症機序	越智隆弘, 菊池臣一 NEW MOOK 整形外科 14 「リウマチ類縁疾患」	金原出版 東京	2004 82-86

分担研究者：塩澤俊一

著者名	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
塩澤俊一	臨床検査	後藤真 「リウマチ・膠原病診療 実践マニュアル」 第二版	文光堂 東京	2004 110-125
塩澤俊一	わかりやすい膠原病学	塩澤俊一 わかりやすい膠原病学	丸善株式会社 東京	2004 全 260
塩澤俊一	新しい自己抗体	七川欽次 リウマチ病セミナー X V	永井書店 大阪	2004 129-141

研究成果の刊行に関する一覧表 (平成 16 年度)

< 雑 誌 >

主任研究者：江口勝美

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, Fukudome T, Fukuda T, Nakao Y, Tsujihata M, Vincent A, Eguchi K.	Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis	Ann Neurol	57 (2)	289-293	2005
Sun F, Kawasaki E, Akazawa S, Hishikawa Y, Sugahara K, Kamihira S, Koji T, Eguchi K.	Apoptosis and its pathway in early post-implantation embryos of diabetic rats	Diabetes Res Clin Pract	67 (2)	110-118	2005
Matsumoto K, Ishikawa H, Nishimura D, Hamasaki K, Nakao K, Eguchi K.	Antiangiogenic property of pigment epithelium-derived factor in hepatocellular carcinoma	Hepatology	40 (1)	252-259	2004
Ishida Y, Migita K, Izumi Y, Nakao K, Ida H, Kawakami A, Abiru S, Ishibashi H, Eguchi K, Ishii N.	The role of IL-18 in the modulation of matrix metalloproteinases and migration of human natural killer (NK) cells	FEBS Lett	569 (1-3)	156-160	2004
Nishiura Y, Nakamura T, Fukushima N, Moriuchi R, Katamine S, Eguchi K.	Increased mRNA expression of Th1-cytokine signaling molecules in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis	Tohoku J Exp Med	204 (4)	289-298	2004
Ando T, Latif R, Daniel S, Eguchi K, Davies TF.	Dissecting linear and conformational epitopes on the native thyrotropin receptor	Endocrinology	145 (11)	5185-5193	2004
Ide A, Kawasaki E, Abiru N, Sun F, Kobayashi M, Fukushima T, Takahashi R, Kuwahara H, Kita A, Oshima K, Uotani S, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Eguchi K.	Association between IL-18 gene promoter polymorphisms and CTLA-4 gene 49A/G polymorphism in Japanese patients with type 1 diabetes	J Autoimmun	22 (1)	73-78	2004
Ishida-Takahashi R, Uotani S, Abe T, Degawa-Yamauchi M, Fukushima T, Fujita N, Sakamaki H, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Eguchi K.	Rapid inhibition of leptin signaling by glucocorticoids in vitro and in vivo	J Biol Chem	279 (19)	19658-19664	2004
Kawasaki E, Abiru N, Eguchi K.	Prevention of type 1 diabetes: from the view point of beta cell damage	Diabetes Res Clin Pract	66 (Suppl.1)	S27-32	2004
Kawasaki E, Abiru N, Eguchi K.	Prevention of type 1 diabetes: from the view point of beta cell damage	Diabetes Res Clin Pract	66 (Suppl.1)	S27-32	2004
Tanaka F, Migita K, Kawabe Y, Aoyagi T, Ida H, Kawakami A, Eguchi K.	Interleukin-18 induces serum amyloid A (SAA) protein production from rheumatoid synovial fibroblasts	Life Sci	74 (13)	1671-1679	2004

Yamasaki S, Nakashima T, Kawakami A, Miyashita T, Tanaka F, Ida H, Migita K, Origuchi T, Eguchi K.	Cytokines regulate fibroblast-like synovial cell differentiation to adipocyte-like cells	Rheumatology (Oxford)	43 (4)	448-452	2004
Miyashita T, Kawakami A, Nakashima T, Yamasaki S, Tamai M, Tanaka F, Kamachi M, Ida H, Migita K, Origuchi T, Nakao K, Eguchi K.	Osteoprotegerin (OPG) acts as an endogenous decoy receptor in tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis of fibroblast-like synovial cells	Clin Exp Immunol	137 (2)	430-436	2004
Migita K, Miyashita T, Ishibashi H, Maeda Y, Nakamura M, Yatsuhashi H, Ida H, Kawakami A, Aoyagi T, Kawabe Y, Eguchi K.	Suppressive effect of leflunomide metabolite (A77 1726) on metalloproteinase production in IL-1beta stimulated rheumatoid synovial fibroblasts	Clin Exp Immunol	137 (3)	612-616	2004
Ida H, Kawasaki E, Miyashita T, Tanaka F, Kamachi M, Izumi Y, Huang M, Tamai M, Origuchi T, Kawakami A, Migita K, Motomura M, Yoshimura T, Eguchi K.	A novel mutation (T611) in the gene encoding tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus	Rheumatology (Oxford)	43 (10)	1292-1299	2004
Hida A, Kawakami A, Miyashita T, Yamasaki S, Nakashima K, Tanaka F, Izumi Y, Tamai M, Huang M, Ida H, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Eguchi K.	Nitric oxide acts on the mitochondria and protects human endothelial cells from apoptosis	J Lab Clin Med	144 (3)	148-155	2004
Ishida Y, Migita K, Izumi Y, Nakao K, Ida H, Kawakami A, Abiru S, Ishibashi H, Eguchi K, Ishii N.	The role of IL-18 in the modulation of matrix metalloproteinases and migration of human natural killer (NK) cells	FEBS Lett	569 (1-3)	156-160	2004
Migita K, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yoshida Y, Yokoyama T, Daikoku M, Ueki T, Takii Y, Yano K, Yatsuhashi H, Eguchi K, Ishibashi H.	Lipopolysaccharide signaling induces serum amyloid A (SAA) synthesis in human hepatocytes in vitro	FEBS Lett	569 (1-3)	235-239	2004
Kawakami A, Urayama S, Yamasaki S, Hida A, Miyashita T, Kamachi M, Nakashima K, Tanaka F, Ida H, Kawabe Y, Aoyagi T, Furuichi I, Migita K, Origuchi T, Eguchi K.	Anti-apoptogenic function of TGFbeta1 for human synovial cells: TGFbeta1 protects cultured synovial cells from mitochondrial perturbation induced by several apoptogenic stimuli	Ann Rheum Dis	63 (1)	95-97	2004
江口勝美	膠原病の早期診断とその問題点	内科	95 (3)	410-416	2005
江口勝美, 折口智樹	多発性筋炎・皮膚筋炎	毎日ライフ	36 (4)	32-37	2005
折口智樹, 江口勝美	接着分子	日本臨床	63 (増刊号)	200-207	2005

川上 純, 田中史子, 玉井慎美, 中村英樹, 江口勝美	病態形成とアポトーシス	日本臨床	63 (増刊号)	100-105	2005
江口勝美	ヒト抗 TNF α 抗体アダリムマブを用いた関節リウマチの治療	炎症と免疫	12 (1)	70-77	2004
江口勝美	関節リウマチの合併症の治療	臨床と研究	81 (2)	27-33	2004
江口勝美	RA の病態と最新の薬物療法	骨・関節・靭帯	17 (2)	149-159	2004
江口勝美	RA の診断における抗 CCP 抗体の有用性	リウマチ科	31 (4)	379-386	2004
江口勝美	RA の診断・早期診断	内科診療 Q & A	39	74-77	2004
川上 純, 江口勝美	Adalimumab	Current Therapy	22 (1)	44-47	2004
江口勝美	関節リウマチの早期診断は可能か	医学のあゆみ	209 (10)	802-808	2004
江口勝美	自己抗体からみた早期診断	関節外科	23 (8)	20-27	2004
川上 純, 玉井慎美, Hashmi Rashid, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美	MRI の進歩	内科	93 (2)	229-231	2004
川上 純, 玉井慎美, 中村英樹, Hashmi Rashid, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美	関節リウマチの骨破壊と MMP-3	RA Letter		4	2004
川上 純, 玉井慎美, 中村英樹, Hashmi Rashid, 青柳 潔, 上谷雅孝, 江口勝美	MRI と血清マーカによる関節リウマチの早期診断	「DIASTAT ANTI-CCP」 Topics,			2004
上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美	早期関節リウマチの画像診断	九州リウマチ	24 (1)	1-5	2004

分担研究者：中野正明

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中野正明, 村上修一, 黒田毅, 伊藤 聡, 下条文武	抗 CCP 抗体の経時的評価の有用性に関する検討	中部リウマチ	35 (1)	26-27	2004

分担研究者：三森経世

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirakata M, Suwa A, Kuwana M, Sato S, Mimori T, Hardin JA	Association between autoantibodies to the Ku protein and DPB1	Arthritis Rheum	52 (2)	668-669	2005
Kaneko Y, Hirakata M, Suwa A, Satoh S, Nojima T, Ikeda Y, Mimori T	Systemic lupus erythematosus associated with recurrent lupus enteritis and peritonitis	Clin Rheumatol	23	351-354	2004
Miyachi K, Hirano Y, Horigome T, Mimori T, Miyakawa H, Onozuka Y, Shibata M, Hirakata M, Suwa A, Hosaka H, Matsushima S, Komatsu T, Matsushima H, Hankins RW, Fritzler MJ.	Autoantibodies from primary biliary cirrhosis patients with anti-p95c antibodies bind to recombinant p97/VCP and inhibit in vitro nuclear envelope assembly	Clin Exp Immunol	136 (3)	568-573	2004

Furuya T, Hakoda M, Tsuchiya N, Kotake S, Ichikawa N, Nanke Y, Nakajima A, Takeuchi M, Nishinarita M, Kondo H, Kawasaki A, Kobayashi S, Mimori T, Tokunaga K, Kamatani N.	Immunogenetic features in 120 Japanese patients with idiopathic inflammatory myopathy	J Rheumatol	31 (9)	1768-1774	2004
Kawabata D, Tanaka M, Fujii T, Umehara H, Fujita Y, Yoshifuji H, Ozaki S, Mimori T.	Ameliorative effects of follistatin-related protein/TSC-36/FSTL1 on joint inflammation in a mouse model of arthritis	Arthritis Rheum	50 (2)	660-668	2004
三森経世	抗リウマチ薬の臨床応用の現状と今後の展望	痛みと臨床	5 (1)	17-24	2005
三森経世	インフリキシマブ	Cardiac Practice	15 (1)	100-102	2004
吉藤元, 三森経世	多発性筋炎・皮膚筋炎	診断と治療	92 (2)	277-281	2004
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 (2)	233-236	2004
三森経世	抗リウマチ薬(DMARDs)の使い方	現代医療	36 (3)	733-738	2004
三森経世	自己抗体-最新の進歩自己抗体-	炎症と免疫	12 (3)	291-292	2004
藤田義正, 三森経世	関節リウマチ	診断と治療	92 (Suppl)	387-392	2004
三森経世	関節リウマチとの鑑別を要する関節疾患	Clinician	51 (5-6 併合) (通巻530)	621-626	2004
三森経世	抗リウマチ薬	Rheumatology Clinical Update	11	11-15	2004
三森経世	膠原病と自己抗体	日本内科学会雑誌	93 (9)	1951-1956	2004
藤井隆夫, 佐藤慎二, 諏訪昭, 野島崇樹, 三森経世, 平形道人	メトトレキサート抵抗性の関節リウマチ患者に対するミゾリピン追加併用療法の検討	Pharma Medica	22 (6)	73-79	2004
三森経世	免疫抑制薬の進歩	医学のあゆみ	210 (13)	1023	2004
井村嘉孝, 川端大介, 三森経世	SLEにおけるステロイド誘発. 抑うつ状態に対するパロキセチンの効果	Pharma Medica	22 (10)	153-155	2004

分担研究者：上谷雅孝

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
上谷雅孝	竹軟部領域の最近の話題, 特集「放射線診療の過去・現在・未来, 最先端技術の臨床応用」	日獨医報	50	in press	2005
上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美, 進藤裕幸	RAのMRI, 特集「RAの早期診断とガイドライン」	関節外科	23	1014-1021	2004
上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美	早期関節リウマチの画像診断	九州リウマチ	24	1-5	2004
上谷雅孝	関節疾患のMRI, 特集「骨・軟骨疾患の画像診断」	The BONE	18	593-597	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
Tsutsumi A, Takahashi R, Sumida T.	Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease	Autoimmunity Reviews			in press
Ohnishi Y, Tsutsumi A, Goto D, Itoh S, Matsumoto I, Taniguchi M, Sumida T.	TCRV α 14+ NKT cells function as effector T cells in collagen-induced arthritis mice	Clin Exp Immunol			in press
Tomoo T, Tsutsumi A, Yasukochi T, Ikeda K, Ochiai N, Ozawa K, Shibanaka Y, Ito S, Matsumoto I, Goto D, Sumida T.	Analysis of abnormally expressed genes in synovium from patients with rheumatoid arthritis using a column gel electrophoresis-coupled subtractive hybridization technique	Int J Mol Med			in press
Naito Y, Matsumoto I, Wakamatsu E, Goto D, Tsutsumi A, Sumida T.	Muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome	Ann Rheu Dis			in press
Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Muraki Y, Goto D, Matsumoto I, Wakamiya N, Sumida T.	Association of mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus	Ann Rheu Dis	64	311-314	2005
Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Wakamiya N, Sumida T.	Anti-mannose binding lectin antibodies in sera of Japanese patients with systemic lupus erythematosus	Clin Exp Immunol	136	585-590	2004
Kato T, Asahara H, Kurokawa MS, Fujisawa K, Hasunuma T, Inoue H, Tsuda M, Takahashi S, Motokawa S, Sumida T, Nishioka K.	HTLV-I env protein acts as a major antigen in patients with HTLV-I-associated arthropathy	Clin Rheumatol	23	400-409	2004
Muraki Y, Matsumoto I, Chino Y, Hayashi T, Suzuki E, Goto D, Ito S, Murata H, Tsutsumi A, Sumida T.	GPI variants play a key role in the generation of anti-GPI Abs: possible mechanism of autoantibody production	Biochem Biophys Res Commun	323	518-522	2004
Tsutsumi A, Adachi Y, Murata H, Kojo S, Shibuya K, Nakamura H, Sumida T.	G0S24, a gene that regulates TNF α production, is highly expressed in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis	J Rheumatol	31	1044-1049	2004
Muraki Y, Tsutsumi A, Takahashi R, Suzuki E, Hayashi T, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Murata H, Sumida T.	Polymorphisms of IL-1 β gene in Japanese patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus.	J Rheumatol	31	720-725	2004

分担研究者：岡本 尚

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sanda T, Iida S, Ogura H, Asamitsu K, Murata T, Bacon KB, Ueda R, Okamoto T.	Growth inhibition of multiple myeloma cells by a novel IκB kinase inhibitor	Clin Can Res			in press
Tozawa K, Okamoto T, Kawai N, Hashimoto Y, Nagata D, Hayashi Y, Kohri K.	Positive correlation between sialyl Lewis X expression and pathological findings in renal cell carcinoma	Kidney Int			in press
Okamoto T.	The epigenetic alteration of synovial cell gene expression in rheumatoid arthritis and the roles of NF-κB and Notch signaling pathways	Modern Rheum			in press
Ota S, Kanazawa S, Kobayashi M, Otsuka T, Okamoto T.	Establishment of a simple and quantitative immunospot assay for detecting anti-type II collagen antibody using infrared fluorescence imaging system (IFIS)	J Immunol Methods			in press
Kobayashi S, Kajino S, Takahashi N, Kanazawa S, Imai K, Hibi Y, Ohara H, Itoh M, Okamoto T.	53BP2 induces apoptosis through the mitochondrial death pathway	Genes Cells	10	253-260	2005
岡本 尚	Notch シグナルと関節リウマチにおける役割	臨床免疫			in press
金澤 智, 岡本 尚	T細胞における炎症シグナル伝達：NF-κB 経路の役割	炎症と免疫	12	107-117	2005
岡本 尚	関節リウマチ患者滑膜細胞の遺伝子発現プロファイル解析：Notch シグナルの活性化とその意義	現代医療	36	61-71	2004
Tetsuka, T., Uranishi, H., Sanda, T., Asamitsu, K., Yang, J-P., Wong-Staal, F. and Okamoto, T.	RNA helicase A interacts with nuclear factor-κB p65 and functions as a transcriptional coactivator	Eur J Biochem	271	3741-3751	2004
Takahashi N, Kobayashi S, Jiang X, Kitagori K, Imai K, Hibi Y, Okamoto T.	Expression of 53BP2 and ASPP2 proteins from TP53BP2 gene by alternative splicing	Biochem Biophys Res Commun	315	434-438	2004

分担研究者：土屋尚之

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 <i>NKG2C (KLRC2)</i> gene deletion	Int Immunol	16	163-168	2004
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	103	2257-2265	2004

Sakurai D, Tsuchiya N, Yamaguchi A, Okaji Y, Tsuno NH, Kobata T, Takahashi K, Tokunaga K.	Crucial role of inhibitor of DNA binding/differentiation in the vascular endothelial growth factor-induced activation and angiogenic processes of human endothelial cells	J Immunol	173	5801-5809	2004
Hitomi Y, Tsuchiya N, Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Suzuki T, Fukazawa T, Bejrachandra S, Siriboonrit U, Chandanayingyong D, Suthipinittharm P, Tsao BP, Hashimoto H, Honda Z, Tokunaga K.	CD72 polymorphisms associated with alternative splicing modify susceptibility to human systemic lupus erythematosus through epistatic interaction with FCGR2B	Hum Mol Genet	13	2907-2917	2004
Ehara Y, Sakurai D, Tsuchiya N, Nakano K, Tanaka Y, Yamaguchi A, Tokunaga K.	Follistatin-related protein gene (FRP) is expressed in the synovial tissues of rheumatoid arthritis, but its polymorphisms are not associated with genetic susceptibility	Clin Exp Rheumatol	22	707-712	2004
Okaji Y, Tsuno NH, Kitayama J, Saito S, Takahashi T, Kawai Km, Yazawa K, Asakage M, Tsuchiya T, Sakurai D, Tsuchiya N, Tokunaga K, Takahashi K, Nagawa H.	A novel method for isolation of endothelial cells and macrophages from murine tumors based on Ac-LDL uptake and CD16 expression	J Immunological Methods	295	183-193	2004
土屋尚之	疾患感受性遺伝子検索の現状。(日本臨床増刊号「関節リウマチ」)	日本臨床	63 (Suppl 1)	111-116	2005
土屋尚之	候補遺伝子アプローチによる解析	ゲノム医学	5	39-44	2005
申栄吉, 土屋尚之	BAFF(BLyS)とその受容体の生理的役割と病態との関連	臨床免疫	43	47-54	2005
土屋尚之	関節リウマチの環境要因	医学のあゆみ	209	760-764	2004

分担研究者：塩澤俊一

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Murata M, Miura Y, Hashiramoto A, Kitamura H, Kawasaki H, Shiozawa K, Yoshiya S, Baba H, Chihara K, Shiozawa S.	Heat shock protein 90 is required for increased DNA binding Activity of activator protein-1, a heterodimer of Fos/JunD, in rheumatoid synovial cells Under inflammatory stimuli	Int J Mol Med			in press
Mitani M, Miura Y, Saura R, Kitagawa A, Fukuyama T, Hashiramoto A, Shiozawa S, Kurosaka M, Yoshiya S.	Estrogen specifically stimulates expression and production of osteoprotegerin from rheumatoid synovial fibroblasts	Int J Mol Med			in press
Tsuchiyama K, Chaki H, Takakura T, Yokotani J, Aikawa Y, Shiozawa S, Gouda H, Hirono S.	Design, synthesis, and biological evaluation of new cyclic disulfide decapeptides that inhibit the binding of AP-1 to DNA	J Med Chem	47	4239-4246	2004

Osawa K, Takami N, Shiozawa K, Hashiramoto A, Shiozawa S.	Death receptor 3(DR3)gene duplication in a chromosome region 1p36.3:Gene duplication is more prevalent in rheumatoid arthritis patients	Gene Immunity	5	439-43	2004
Kuroki Y, Takabayashi C, Nishiyama K, Shimada T, Shiozawa S, Chihara K, Ueba Y.	Adrenocorticotrophic hormone response to hypoglycemic stress was preserved by a single bedtime 3-mg dose of prednisolone in patients with rheumatoid arthritis	Mod Rheumatol	14	291-295	2004

分担研究者：右田清志

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Migita K, Miyashita T, Ishibashi H, Maeda Y, Nakamura M, Yatsuhashi H, Ida H, Kawakami A, Aoyagi T, Kawabe Y, Eguchi K.	An active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes	Rheumatology			in press
Migita K, Miyazoe S, Maeda Y, Daikoku M, Abiru A, Ueki T, Yano K, Nagaoka S, Matsumoto T, Nakao K, Hamasaki K, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Eguchi K.	Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection	J Hepatol			in press
Yamanaka F, Migita K, Ichinose K, Ohno N, Kimura H, Ishimaru H, Matsuoka Y, Eguchi K, Ezaki H.	Catastrophic transverse myelitis in a patient with systemic lupus erythematosus	Mod Rheumatol			in press
Migita K, Udono M, Kinoshita A, Osumi M, Ito M, Miyashita T, Hamada H, Ezaki H, Eguchi K, Mukobara S.	Lupus erythematosus and sarcoidosis	Clin Rheumatol			in press
Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Kawabe Y, Nakamura M, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Eguchi K.	FK506 suppresses the stimulation of matrix metalloproteinase 13 synthesis by interleukin-1 β in rheumatoid synovial fibroblasts	Immunolgy Lett			in press
Kogawa K, Migita K, Ito M, Takii Y, Daikoku M, Nakao M, Miyashita T, Ezaki H, Nakamura M, Yatsuhashi Y, Eguchi K, Ishibashi H.	Idiopathic portal hypertension associated with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome	Clin Rheumatol			in press
Amenomori M, Migita K, Miyashita T, Yoshida S, Ito M, Eguchi K, Ezaki H.	Cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome in a patient with Adult onset Still's disease	Clin Exp Rheumatol			in press

Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T, Ueki T, Daikoku M, Yano K, Matsumoto T, Migita K, Yatsunami H, Ito M, Masaki N, Adachi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Saoshiro T, Sodeyama T, Koga M, Shimoda S, Ishibashi H.	Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis	J Hepatol	42(3)	386-92	2005
Yamasaki S, Nakashima T, Kawakami A, Miyashita T, Tanaka F, Ida H, Migita K, Origuchi T, Eguchi K.	Cytokines regulate fibroblast-like synovial cell differentiation to adipocyte-like cells	Rheumatology	43 (4)	448-52	2004
Tanaka F, Migita K, Kawabe Y, Aoyagi T, Ida H, Kawakami A, Eguchi K.	Interleukin-18 induces serum amyloid A (SAA) protein production from rheumatoid synovial fibroblasts	Life Sci	74 (13)	1671-9	2004
Fumimori T, Honda S, Migita K, Hamada M, Yoshimuta T, Honda J, Fukuda T, Suzuki R, Gotoh M, Eguchi K, Aizawa H.	Erythromycin suppresses the expression of cyclooxygenase-2 in rheumatoid synovial cells	J Rheumatol.	31 (3)	436-41	2004
Ichinose K, Migita K, Sekita T, Hamada H, Ezaki H, Mukoubara S, Eguchi K.	Parvovirus B19 infection and myofasciitis	Clin Rheumatol	23 (2)	184-5	2004
Ishida Y, Migita K, Izumi Y, Nakao K, Ida H, Kawakami A, Abiru S, Ishibashi H, Eguchi K, Ishii N.	The role of IL-18 in the modulation of matrix metalloproteinases and migration of human natural killer (NK) cells	FEBS Lett	569 (1-3)	156-60	2004
Migita K, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yoshida Y, Yokoyama T, Daikoku M, Ueki T, Takii Y, Yano K, Yatsunami H, Eguchi K, Ishibashi H.	Lipopolysaccharide signaling induces serum amyloid A (SAA) synthesis in human hepatocytes in vitro	FEBS Lett	569 (1-3)	235-9	2004
Miyashita T, Kawakami A, Nakashima T, Yamasaki S, Tamai M, Tanaka F, Kamachi M, Ida H, Migita K, Origuchi T, Nakao K, Eguchi K	Osteoprotegerin (OPG) acts as an endogenous decoy receptor in tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis of fibroblast-like synovial cells	Clin Exp Immunol	137 (2)	430-6	2004
Ida H, Kawasaki E, Miyashita T, Tanaka F, Kamachi M, Izumi Y, Huang M, Tamai M, Origuchi T, Kawakami A, Migita K, Motomura M, Yoshimura T, Eguchi K.	A novel mutation (T61I) in the gene encoding tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus	Rheumatology	43 (10)	1292-9	2004

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Cytokines regulate fibroblast-like synovial cell differentiation to adipocyte-like cells

S. Yamasaki, T. Nakashima¹, A. Kawakami, T. Miyashita, F. Tanaka, H. Ida, K. Migita, T. Origuchi and K. Eguchi

Objectives. Our recent work showed that fibroblast-like synovial cells (FLS) could differentiate into adipocyte-like cells *in vitro* in response to stimulation with peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) ligand. The aim of the present study was to determine the role of cytokines in the regulation of FLS differentiation to adipocyte-like cells.

Methods. FLS isolated from patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) and from normal synovial tissues were incubated with the synthetic PPAR γ ligand troglitazone to induce adipocyte-like differentiation of the cells.

Results. Production of interleukin (IL)-6, IL-8 and matrix metalloproteinase-3 was reduced in adipocyte-like cells compared with FLS. DNA binding activity of nuclear factor κ B (NF- κ B) was clearly inhibited in adipocyte-like cells. Cultivation of FLS with interferon γ (IFN- γ), tumour necrosis factor- α (TNF- α) or IL-1 β inhibited the expression of PPAR γ as well as CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) nuclear activity, and thus suppressed adipocyte-like cell differentiation *in vitro*.

Conclusion. Our results indicate the importance of PPAR γ and C/EBP in adipocyte-like cell differentiation of FLS and that the process is influenced by inflammatory cytokines, and suggest that the proinflammatory character of FLS in patients with RA is diminished during adipocyte-like cell differentiation.

KEY WORDS: Adipogenesis, Cytokines, NF- κ B, PPAR γ , CCAAT/enhancer binding protein.

Hyperplasia of synovial tissues is the pathologic hallmark of rheumatoid arthritis (RA). Proliferating synovial cells produce a number of cytokines and proteases, leading to joint destruction [1, 2]. However, the mechanisms that alter the functions of synovial cells are not yet fully understood.

Our recent work has demonstrated the expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in cultured fibroblast-like synovial cells (FLS) and revealed a notable characteristic of FLS: these cells can differentiate *in vitro* into adipocyte-like cells in response to stimulation with the PPAR γ ligand troglitazone [3]. Since the gene expression pattern of FLS is similar to that of mesenchymal stem cells [4], FLS, acting as mesenchymal stem cells, might therefore exist as a progenitor cell population in the joints that can differentiate into multiple cell lineages during skeletal tissue regeneration or repair.

PPAR γ is a nuclear transcriptional factor known to be essential for adipocyte differentiation from murine 3T3-L1 preadipocytes, in conjunction with another class of nuclear factor, CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) [5–8]. On the other hand, other investigators have demonstrated that PPAR γ can inhibit cytokine synthesis [9] and that PPAR γ can stimulate apoptotic cell death, including that of FLS [9, 10]. These results indicate that PPAR γ is a multifunctional factor and that PPAR γ stimulation could be beneficial for the treatment of inflammatory diseases, including RA. In fact, Kawahito *et al.* [10] have shown that administration of PPAR γ ligand suppresses adjuvant arthritis in rats by induction of apoptosis.

The present study was designed to determine the importance of PPAR γ and C/EBP in the differentiation of FLS and the role of inflammatory cytokines in this process. We first showed that adipocyte-like cell differentiation induced by PPAR γ ligand was associated with suppression of nuclear factor κ B (NF- κ B) activity

in FLS, with consequent reduction of production of interleukin (IL) 6, IL-8 and matrix metalloproteinase-3 (MMP-3). We next focused on cytokine regulation in PPAR γ -mediated adipogenesis and showed that FLS differentiation into adipocyte-like cells in response to PPAR γ ligand was suppressed in the presence of interferon- γ (IFN- γ), tumour necrosis factor- α (TNF- α) or IL-1 β , by inhibiting the expression of PPAR γ and C/EBP nuclear activity in FLS. Our data demonstrated cross-talk between PPAR γ and cytokine signalling pathways in FLS, and may flag a new therapeutic application of PPAR γ signalling in RA.

Materials and methods

Reagents

Troglitazone, a synthetic PPAR γ ligand, was kindly provided by Sankyo (Tokyo, Japan). Rabbit polyclonal antibody against human PPAR γ was purchased from Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA, USA). Recombinant human IFN- γ was kindly provided by Shionogi (Osaka, Japan). Human recombinant TNF- α and IL-1 β were purchased from R & D Systems (Minneapolis, MN, USA).

Isolation of fibroblast-like synovial cells

We obtained synovial tissue specimens from patients with RA ($n = 12$) who met the American College of Rheumatology criteria for the disease [11], patients with osteoarthritis (OA, $n = 5$) and traumatic patients without arthritis ($n = 4$) at the time of orthopaedic surgery in the National Ureshino Hospital between April 2000 and November 2002. Informed consent was obtained

First Department of Internal Medicine and ¹Department of Oncology, Nagasaki University School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan

Submitted 21 June 2003; revised version accepted 6 November 2003.

Correspondence to: K. Eguchi. E-mail: eguchi@net.nagasaki-u.ac.jp