

200400722B

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

全身性自己免疫疾患における
難治性病態の診断と治療法に関する研究

平成14年度～平成16年度 総合研究報告書

平成17年4月

主任研究者 三 森 経 世

目 次

I. 総括研究報告

- 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究・・・ 1
(三森 経世)

II. 総合研究報告

1. 難治性病態の早期診断, 予後推定, 治療方針確立における自己抗体の意義に関する多施設共同研究・・・ 6
(三森 経世, 田中 真生)
2. 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診療ガイドラインの作成・・・ 11
(三森 経世)
3. 難治性自己免疫疾患の予後予測因子と遺伝子多型性に関する研究・・・ 14
(堤 明人)
4. 線維化病態における CD40-CD154 シグナルを介した線維芽細胞と T 細胞の協調作用に関する研究・・・ 18
(桑名 正隆)
5. 膠原病上皮傷害における接着分子の役割: $\alpha_E\beta_7$ が認識する E-cadherin 上のエピトープの検討・・・ 22
(津坂 憲政)
6. 多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM) における自己抗体とその関連病態に関する研究・・・ 27
(平形 道人)
7. 難治性筋炎における T 細胞リクルートメント制御機構とその人為的制御・・・ 31
(南木 敏宏)
8. 中枢神経ループスの病態形成における抗リボソーム P 抗体の役割の解析に関する研究・・・ 36
(広畑 俊成)
9. 膠原病に合併する間質性肺炎・肺線維症に対する新たな治療戦略の確立に関する実験的研究・・・ 40
(土肥 眞)
10. 皮膚筋炎/多発性筋炎の間質性肺炎に対するシクロホスファミド間歇静注療法の有用性に関する研究・・・ 43
(山田 秀裕)
11. 膠原病性肺高血圧症の合併頻度・自然経過に関する研究・・・ 47
(吉田 俊治)
12. ループス腎炎における流血中自己抗原 (PCNA 蛋白複合体) の病因的意義の検討・・・ 51
(高崎 芳成)
13. ^{13}C 標識脂肪酸吸収呼吸試験を用いた強皮症の重症腸管病変の定量的解析・・・ 46
(遠藤 平仁)
14. AA-アミロイドーシスの遺伝的要因、病態、治療に関する研究・・・ 55
(寺井 千尋)
15. 劇症型抗リン脂質抗体症候群: 日本での実態とその病態解明の研究・・・ 53
(市川 健司)
16. 関節リウマチにおける抗 FRP 抗体と治療抵抗性の関連の検討・・・ 63
(田中 真生)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・ 67

IV. 構成員名簿・・・ 107

I. 総括研究報告

全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究

主任研究者 三森 経世（京都大学大学院医学研究科臨床免疫学・教授）

研究要旨

全身性自己免疫疾患の難治性病態の治療についてはまだ確固たる方針が定まっておらず、症例報告やパイロットスタディの成績を参考にしながら試行錯誤で対処していかなくてはならないのが現状である。膠原病の生命予後をさらに改善し、QOLを改善してより良いライフスタイルを確立するためには、このような難治性病態を解明して有効な診断と治療法を開発することが急務である。本研究班は、全身性自己免疫疾患における難治性病態として、線維化病態、上皮障害、難治性・治療抵抗性筋炎、間質性肺炎、肺高血圧症、腎障害、消化管病変、中枢神経症状、二次性アミロイドーシス、血栓形成病態をとりあげ、実態調査、病態解明、新たな診断方法の開発による早期診断の確立、従来の治療法の整備とプロスペクティブスタディによる新たな治療法の確立を目指し、それぞれに新たな成果が得られた。かかる各分担研究の成果を取り入れ、さらにエビデンスに基づく治療（EBM）を重視したわが国における難治性病態の治療ガイドラインの作成を行なった。

分担研究者

市川健司（国立療養所西札幌病院・医長）
遠藤平仁（北里大学内科・講師）
桑名正隆（慶應義塾大学先端医科学研究所・講師）
高崎芳成（順天堂大学膠原病内科・助教授）
田中真生（京都大学大学院臨床免疫学・助手）
津坂憲政（埼玉医大総合医療センター第二内科・講師）
堤 明人（筑波大学大学院臨床免疫学・助教授）
寺井千尋（東女医大膠原病リウマチ痛風センター・助教授）
土肥 眞（東京大学アレルギーリウマチ内科・助手）
南木敏宏（東京医科歯科大膠原病・リウマチ内科・助手）
平形道人（慶應義塾大学内科・講師）
広畑俊成（帝京大学内科・助教授）
山田秀裕（聖マリア大リウマチ膠原病アレルギー内科・助教授）
吉田俊治（藤田保健衛生大リウマチ感染症内科・教授）

A. 研究目的

膠原病を中心とする全身性自己免疫疾患はいわゆる「難病」を代表する疾患群であり、かつては不治の病とされてきた。近年の治療

の進歩、診断技術の向上に伴い膠原病の生存率は年代とともに向上してきた一方で、依然として治療法が確立していないために死亡率が高く、または重い障害を残すような病態が認められている。このために、膠原病の長期予後は必ずしも満足すべきものではなく、むしろ長期生存例が増えるにつれてかかる難治性病態が一層クローズアップされるようになった。

かかる難治性病態の治療についてはまだ確固たる方針が定まっていないものが多く、症例報告やパイロットスタディの成績を参考にしながら試行錯誤で対処していかなくてはならないのが現状である。膠原病の生命予後をさらに改善し、QOLを改善してより良いライフスタイルを確立するためには、このような難治性病態を解明して有効な診断と治療法を開発することが急務と考える。そこで、本計画は膠原病難治性病態について疾患横断的に病態解明、診断法の確立、新たな治療法の開発を通じて、わが国における治療ガイドラインの構築をめざした。

本研究では、全身性自己免疫疾患における難治性・治療抵抗性の筋炎、心肺病変、腎炎、消化管病変、中枢神経症状、二次性アミロイドーシス、血栓形成病態、線維化病態について、実態調査、病態解明、新たな診断マーカーの開発による早期診断法の確立、従来の治療法の整備と新たな治療法の実験を行うことを目的とした。最終的には各分担研究の成果を取り入れ、さらにエビデンスに基づく治療（EBM）を重視したわが国における難治性病態の治療ガイドラインの作成を行なった。

B. 研究方法

1. 動物モデルおよびin vitro系を用いた病態解明と新規治療法の実験（桑名、津坂、南木、土肥）
2. 難治性病態における疾患感受性遺伝子の同定と予後の予測（堤、寺井、市川）
3. 自己抗体による難治性病態の診断と予後予測および病態解析（三森、平形、広畑、高崎、田中）
4. アンケート調査による難治性病態の全国調査（吉田、市川）
5. レトロスペクティブおよびプロスペクティブ研究による難治性病態の標準的治療の確立（山田、吉田、遠藤）
6. 過去のEBM文献の集積・解析と各難治性病態の診断と治療ガイドラインの作成（三森および全員）

（倫理面の配慮）

患者からの検体採取および新たな治療法の臨床応用に際しては、各施設の倫理委員会の承認を受けるとともに、患者より文書同意を取得することを前提とした。

C. 研究結果

1. 難治性病態の病態形成機序、予後予測因子、診断に関する研究

1-1. 自己抗体による難治性自己免疫疾患の診断と予後予測（三森、田中）： 分担研究施設よりインフォームドコンセントを得て採取

したSLE、SSc、PM/DM、RAの入院患者血清504例について、全身性自己免疫疾患に見出される自己抗体を主任研究者が開発した免疫沈降法と既存のELISA法を用いて測定し、疾患および難治性病態との関連性を検討した。抗アミノアシルtRNA合成酵素（ARS）抗体とPM/DMの間質性肺炎、抗Sm抗体および抗リボソーム抗体とSLEの中枢神経症状などの関連が確認された。抗ARS抗体は筋炎および間質性肺炎の治療反応性と再燃との関連が確認された。

1-2. 難治性自己免疫疾患の予後予測因子と遺伝子多型性（堤）： 病態と関連しうる遺伝子多型として注目されるMannose Binding Lectin (MBL)遺伝子のコドン54多型は、血中MBL濃度の異常低値をきたす異常型ホモBB型はSLE146例中13例に見られ、健常人（2/160）よりも高頻度であった。またBB型SLEでは入院を要する感染症を併発する頻度も高かった。また、抗MBL抗体がSLE患者132例中12例に検出された。SLEにおけるMBL遺伝子型判定は感染症のリスク判定に有用と考えられた。

1-3. 膠原病における線維化病態の機序解明（桑名）： CD40を遺伝子導入により強制発現させた線維芽細胞を可溶性CD154分子で刺激すると、IL-6、IL-8、RANTES、MCP-1、ICAM-1のmRNA発現レベルが亢進した。また、抗CD154抗体を線維化モデルマウスに投与すると真皮膠原線維増生が抑制された。この結果はCD40を介するシグナルが線維化病変に重要であり、CD40-CD154シグナルを標的とした治療が抗線維化療法として新たな治療ターゲットとなりうる可能性を示唆する。

1-4. 膠原病の上皮障害における接着分子の役割（津坂）： 膠原病に伴う上皮障害では $\alpha_E\beta_7$ /E-cadherin接着が重要な役割を果たしていると考えられる。E-cadherin細胞外領域を構成する5つの免疫グロブリン様構造（EC1-5）のうち、E-cadherinのホモフィリック接着にはEC1-4が、 $\alpha_E\beta_7$ とのヘテロフィリック接着にはEC5が重要であることが明らかとなった。

接着分子の上皮障害に関与するエピトープの解明により、膠原病の上皮障害機序とその治療応用が期待される。

2. 難治性神経筋疾患に関する研究

2-1. 難治性筋炎における自己抗体の臨床免疫学的意義（平形）：筋炎特異抗体のうち、抗Mi-2抗体は治療反応性のよい皮膚筋炎に、抗SRP抗体は治療抵抗性を示す多発性筋炎に認められることを示した。さらに筋炎特異自己抗体と筋病理組織学的所見の関連を検討したところ、抗Jo-1抗体は筋線維の壊死再生が軽度、抗SRP抗体は壊死再生が高度で炎症細胞浸潤が乏しくtype 1 fiberの優位を認め、抗U1RNP抗体と炎症性細胞浸潤が高度であり、自己抗体は筋炎における重症度と治療反応性を反映することが示唆された。

2-2. 難治性筋炎の炎症細胞浸潤におけるケモカインの関与（南木）：ケモカインとそのレセプターは炎症細胞浸潤に重要であり、難治性筋炎の病態形成に深く関与すると考えられる。ミオシンで免疫を繰り返した筋炎モデルマウスの骨格筋組織にはfractalkine (FKL) が、浸潤炎症細胞にはそのレセプターCX3CR1の発現が認められ、ヒトPM/DM患者でも同様であった。このマウスに抗FKL抗体を投与すると筋炎の所見が有意に軽減し、難治性筋炎に対する新たな治療ターゲットとして有用と考えられた。

2-3. 中枢神経ループスの病態形成における抗リボソームP抗体(抗P抗体)の役割の解析（広畑）：抗P抗体がCNSループスの病態形成に果たす役割について、ヒト単球系細胞表面上のリボソームP抗原の発現および活性化末梢血単球からの炎症性サイトカイン産生に与える影響を検討した。単球系細胞は活性化に伴いリボソームP抗原を表面に発現し、抗P抗体は活性化した単球系細胞からVEGF, TNF α およびIL-6の産生を増強することが明らかとなった。抗リボソームP抗体は単球系細胞における種々のサイトカイン産生を促進することにより、SLEの様々な病態に影響を及ぼす可能性が示唆された。

3. 難治性心肺病変に関する研究

3-1. 実験的肺線維症モデルにおけるIL-10の治療効果に関する研究（土肥）：間質性肺炎・肺線維症は自己免疫疾患患者の生命予後を決定する重要な因子だが、治療法が確立されていない。ブレオマイシン惹起肺線維症モデルマウスに対してIL-10 cDNAを組み込んだプラスミドベクターを投与したところ、肺ヒドロキシプロリン含量、線維化の程度、BALF中のTGF- β 濃度が有意に低下した。IL-10は肺のTGF- β 産生を抑制することで、肺の線維化を炎症過程には影響を及ぼさずに抑制することが示唆された。

3-2. PM/DMの間質性肺炎に対するシクロホスファミド間歇静注療法 (IVCY) の有用性の検討（山田）：PM/DMに合併した急性型間質性肺炎におけるIVCYと他の免疫抑制薬の治療効果を前向きコホート調査で比較した。5年生存率はIVCY群の94%に対し、シクロスポリン(CS)/アザチオプリン(AZ)群では52%と有意差が見られ、さらに初期治療による寛解維持期間はIVCY群でCS/AZ群より有意に長かった。予後不良とされるADMの間質性肺炎におけるIVCY療法はCSやAZより優れていることが示された。

3-3. 膠原病性肺高血圧症 (PH) の実態調査（吉田）：平成15年9月から11月に分担研究施設を受診したCTD患者5例毎に1例を無作為に抽出し、臨床症状の有無、胸部X線写真、心電図、心エコー検査でPHの合併を検討した。また、追跡調査は平成15年度に抽出されたPH合併症例を対象に平成16年12月に行った。その結果、①CTD患者では19.3%と高率にPHの合併を認めた。②PH合併症例の約半数はPHの合併を示唆する臨床所見を呈しておらず、心エコーのみ異常を示した。③追跡調査によるPA圧の変動はPA圧40mmHg以上の患者で認めた。④PA圧40mmHg以上の患者ではPHに由来する臨床所見を呈し且つPA圧の変動を認め、治療対象と考えられた。

4. 流血中PCNA蛋白複合体と腎病変（高崎）：抗PCNA抗体はSLEの重症腎炎と相関する

が、PCNAと複合体を形成するGAPDHが新たな自己抗体の対応抗原であることが見出された。抗GAPDH抗体はSLEの47%で陽性であり、流血中にPCNA抗原が見出される患者で特に陽性率が高く、その抗体価の変動はSLEの腎症活動性と相関する傾向があることから、免疫複合体形成を通じて腎炎の病態形成に関与すると考えられた。

5. 強皮症スペクトラムにおける難治性腸管病変の進展と評価法に関する研究(遠藤) : 強皮症84例中腸管病変が34例(39%)に認められ、偽性腸閉塞や腸管囊腫様気腫を呈した16例(19%)中4例で在宅中心栄養(HPN)が導入された。強皮症発症後平均4.3年で消化管症状が現れ、5.4年の保存療法後にHPNが導入された。強皮症における消化管病変の機能的診断と評価に、¹³C標識脂肪酸吸収呼吸試験によるモニター法は簡便で有用な非侵襲的検査法と考えられた。

6. AA-アミロイドーシス(ア症)の遺伝的要因、病態、治療に関する研究(寺井) : ア症には人種差、地域差が報告されている。日本人ではSAA遺伝子のSAA1.3(SAA1 γ)アレルがア症発症の危険因子であったが、フィンランド人とトルコ人ではSAA1.1(SAA1 α)が危険因子であった。この違いを説明するのにSAA1と相互作用するアミロイド共沈着物であるSAP遺伝子多型を検討したところ、5'-flanking領域のSNPに人種差が認められたが、ア症発症リスクとの関連は見られなかった。

8. 劇症型抗リン脂質抗体症候群の我国の実態と病態解明(市川) : 最近疾患概念が確立された予後不良の病態である劇症型抗リン脂質抗体症候群の本邦での実態を全国アンケート調査で明らかにした。劇症型抗リン脂質抗体症候群は、抗リン脂質抗体症候群の約1.6%にみられ、約半数は基礎疾患としてSLEを有し何らかの誘因があった。22例の劇症型全例がループスアンチコアグラント(LA)陽性であり、病態形成にLAが重要な役割を果たしている可能性がある。LAの主要な対応抗原で

あるプロトロンビン(PT)のSNPsとLAの出現の関連を検討したところ、アミノ酸置換を伴うrs5896のTアレルを持つ患者は、Cアレルを持つ患者に比べLA陽性率が高く、PTの遺伝子変異がLAの危険因子の一つと考えられた。

7. 関節リウマチにおける抗FRP抗体と治療抵抗性の関連の検討(田中) : 田中らが見出した抗FRP抗体はRAの30%に陽性となり特異性が高い。抗FRP抗体はRAの疾患活動性と相関し、治療を強化されたと判断される例は抗FRP抗体陽性群で多く認められた。ショウジョウバエS2細胞を用いた発現系で大量のFRPを産生、精製することに成功し、定量的ELISAを開発した。

8. 難治性病態の診療ガイドラインの策定(全員) : 膠原病における難治性病態の治療に関する過去20年間の論文をシステムティックにレビューして文献のエビデンスレベル(I~VI)を分類し、これらを元に現時点で最も信頼度が高いと考えられる難治性病態の治療法をまとめた。さらにそれぞれの治療法にはエビデンスレベルなどから勘案した推奨度(A~D)を設定した。種々の難治性病態の治療ガイドラインとしては現時点で最良のものが作成されたと考えられる。

D. 考察および結論

全身性自己免疫疾患の難治性病態の治療にはまだ確固たる方針が定まっておらず、症例報告やパイロットスタディの成績を参考にしながら試行錯誤で対処していかなくてはならないのが現状である。膠原病の生命予後をさらに改善し、QOLを改善してより良いライフスタイルを確立するためには、このような難治性病態を解明して有効な診断と治療法を開発することが急務である。本研究は、全身性自己免疫疾患における線維化病態、上皮障害、難治性・治療抵抗性筋炎、間質性肺炎、肺高血圧症、腎障害、消化管病変、中枢神経症状、二次性アミロイドーシス、血栓形成病態について、実態調査、病態解明、新たな診断マーカーの開発による早期診断法の確立、従来の

治療法の整備とプロスペクティブスタディによる新たな治療法の確立を目指し、それぞれ一定の成績が得られた（表1）。これらの成果は、エビデンスを重視した難治性病態の診療ガイドラインの作成に生かされたものと考えられる。

E. 健康危険情報

なし

表1. 当研究班で示された膠原病難治性病態の新たな診断法と治療法の総括

	疾患	病態	方法
診断	SLE	中枢神経症状 感染症合併 重症ループス腎炎 抗リン脂質抗体症候群	抗リボソームP抗体, 抗Sm抗体 MBL遺伝子多型 (cd54-BBホモ) 抗GAPDH抗体 プロトロンビンrs5896 SNPs(T/T)
	SSc	下部消化管障害	¹³ C-脂肪酸吸収呼気試験
	PM/DM	難治性筋炎 間質性肺炎	抗SRP抗体 抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体
	RA	AAアミロイドーシス	SAA1-exon 3(g), -13T/C SNPs
治療	SSc	皮膚線維化病変 肺線維症	抗CD154抗体 IL-10
	PM/DM	難治性筋炎 間質性肺炎	抗フラクタルカイン抗体 シクロホスファミドパルス療法
	MCTD	肺高血圧症	ステロイド大量+免疫抑制薬

II. 総合研究報告

膠原病難治性病態の早期診断, 予後推定, 治療方針確立における自己抗体の意義
に関する多施設共同研究

主任研究者 三森 経世（京都大学大学院医学研究科臨床免疫学・教授）
分担研究者 田中 真生（京都大学大学院医学研究科臨床免疫学・助手）

研究要旨 難治性病態を呈する全身性自己免疫疾患患者において種々の自己抗体を測定し、その特異性・治療反応性・転帰との関連を明らかにして、早期診断・予後推定・治療方針の指標の確立を目指す多施設共同プロジェクトを立ち上げた。各分担研究者の施設に2003年4月から2004年3月までの1年間に入院した、多発性筋炎および皮膚筋炎、強皮症、全身性エリテマトーデス、および関節リウマチのすべての患者を登録し、その保存血清中の自己抗体を測定した。11施設より520例を登録し、499例の血清についてルーチンで測定される代表的な自己抗体およびRNA蛋白複合体を対応抗原とする自己抗体を解析した。また登録票より各疾患の特徴的な臨床症状である合併症を集計した。自己抗体および合併症の疾患別分布は従来報告されたものと特に相違なく、登録された症例集団に偏りが無いことが確認された。また、合併症と自己抗体の関連については有意な相関のある組み合わせを認め、自己抗体は病態とも関連する病態マーカーになりうることを示された。今後登録患者の臨床症状の経過および転帰を追跡し、自己抗体と病態との関連についてさらに検討を加えていく予定である。

A. 研究目的

自己抗体は全身性自己免疫疾患で特異的に見出される血清マーカーであり、既に疾患の補助診断など臨床的に活用されている自己抗体は多い。しかし、臨床経過や重症度、治療反応性と自己抗体との関連性は必ずしも明らかにはされていない。また測定法がルーチン化されておらず、一般施設では測定不能の抗体も多い。そこで、多施設共同プロジェクト研究により、難治性病態を呈する全身性自己免疫疾患患者において種々の自己抗体を測定し、その特異性・治療反応性・転帰との関連を明らかにして、早期診断・予後推定・治療方針の指標を確立することを目的とした。

B. 研究方法

1)対象： 各分担研究施設に2003年4月から2004年3月までに入院した、全身性エリテマトーデス(SLE)、強皮症(SSc)、多発性筋炎・皮膚筋炎(PM/DM)、関節リウマチ(RA)の全患者

を登録した。

2)追跡調査： 登録された症例の臨床症状、検査成績、治療およびその反応性、転帰を追跡調査した。

3)検体の採取： 登録症例より文書によるインフォームドコンセントを得て、血清を採取し保存した。この件については各施設の倫理委員会の認可を得た。

4)自己抗体の測定： i)ELISAキット (MBL社)を用いた測定、 ii)RNA免疫沈降法 (RNA-IP)による自己抗体の測定： HeLa細胞抽出物を抗原に用い、我々が開発した免疫沈降されたRNA成分をUrea-PAGEで電気泳動後に銀染色する方法により、RNA蛋白複合体を対応抗原とする自己抗体を同定した。

(倫理面の配慮)

患者からの検体採取および新たな治療法の臨床応用に際しては、各施設の倫理委員会の承認を受けるとともに、患者より文書同意を取得することを前提とした。

C. 研究結果

2004年3月までに11施設より520例を登録し、血清検体499例を得た。疾患の内訳は、SLE 214例、SSc 57例、PM/DM 62例、RA 145例、これらのOverlap症候群21例であった(表1)。登録票より各疾患の特徴的な臨床症状である合併症を集計した(表2)。同定された各自己抗体の症例数と、各疾患におけるそれらの頻度を表に示した(表3)。SLEと抗Sm抗体、SScと抗Scl-70抗体および抗セントロメア抗体、PM/DMと抗ARS抗体および抗SRP抗体、RAと抗CCP抗体の高い関連は従来の成績どおりであった。さらに、抗ARS抗体とPM/DMの間質性肺炎、抗Sm抗体および抗リボゾーム抗体とSLEの中樞神経症状など、一部の疾患で特定の自己抗体の検出と有意に相関する特徴的な臨床症状・合併症を認めた(表4)。

D. 考察

以上の結果より自己抗体は診断に役立つ疾患特異的マーカーであるのみならず、病態とも関連する病態マーカーになりうることを示された。これは自己抗体によって臨床経過や重症度、治療反応性を予測し、症例に合った有効な治療法の選択が可能となることを示唆する。

E. 結論

現在500例にもおよぶ登録症例の臨床症状および転帰を引き続き集計し自己抗体との関連を解析中であり、本プロジェクト研究よりさらに新たな知見を得ることが充分期待される。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) Ida H, Huang M, Hida A, Origuchi T, KawA, Migita K, Tsujih patients with systemic autoimmune diseases. Mod Rheumatol. 13:333-338, 2003

3) Suzuki K, Sawada T, Murakami A, Matsui T, Tohma S, Nakazono K, Takemura M, Takasaki Y, Mimori T, Yamamoto K. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 32:197-204, 2003

4) Sato S, Ohosone Y, Suwa A, Yasuoka H, Nojima T, Fujii T, Kuwana M, Nakamura K, Mimori T, 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

5) 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

6) 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):1768-74, 2004

7) 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

8) 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

9) 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.

10) 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(13):1619-1625, 2003

11) 臼井崇, 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

12) 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(11):1232-1236, 2003

12) 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

13) 三森経世: 自己抗体-最新の進歩-. 炎症と免疫 12(3):291-292, 2004

14) 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

2. 学会発表

1) 三森経世: 自己抗体からみた関節リウマチの早期診断と臨床経過の予測 (シンポジウム: 早期関節リウマチの診断と治療). 第48回日本リウマチ学会, 岡山, 2004年4月

2) 三森経世: 膠原病と自己抗体-最近の話題 (教育講演). 第101回日本内科学会, 東京, 2004年4月

3) 三森経世: 膠原病診療における自己抗体の意義 (特別講演). 第16回中部リウマチ学会, 名古屋, 2004年9月

4) 三森経世: 膠原病・リウマチ性疾患における自己抗体の意義 (特別講演). 第19回日本臨床リウマチ学会, 東京, 2004年11月

5) 三森経世: 自己抗体による関節ウマチの早期診断 (ワークショップ: 関節リウマチの早期診断と早期治療). 第19回日本臨床リウマチ学会, 東京, 2004年11月

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1. 共同プロジェクト研究の症例数

施設	登録症例数	血清数	経過票
北里大	107	106	58
慶應大	68	67	22
京大	57	57	-
筑波大	56	55	-
東京女子医大	53	53	-
帝京大	41	38	25
東京医科歯科大	39	37	23
順天堂大	38	38	-
埼玉医大	30	20	-
聖マリアンナ医大	16	15	12
藤田保健衛生大	15	15	-
計	520	501	140

表2. 疾患別症例数

疾患	症例数
SLE	214
SSc	57
PM/DM	62
RA	145
Overlap	21
計	499

表3. 疾患別合併症頻度

RA(145例)	%	SLE(214例)	%	SSc(57例)	%	PM/DM(62例)	%
眼病変	1	末梢神経障害	2	難治性皮膚病変	23	ステロイド抵抗性筋炎	
皮膚血管炎	4	中枢神経障害	17	重症肺線維症	9		22
多発性単神経炎	6	肺胞出血	1	肺高血圧症	14	嚥下筋障害	5
肺臓炎	19	間質性肺炎	7	重症強皮症腎	3	心臓伝導障害	8
胸膜炎	5	ネフローゼ症候群	27	重症下部消化管障害	20	間質性肺炎	51
心膜炎	1	高度腎障害	3			難治性皮膚潰瘍	8
冠動脈炎	0	劇症型APS	1	心筋障害	5	悪性腫瘍	1
消化管梗塞	1	血小板減少症	9				
腎障害	8						
アミロイドーシス	4						
全身性感染症	6						

表4. 自己抗体の頻度(RNA免疫沈降法およびELISA)

自己抗体	SLE (214)	SSc (57)	PM/DM (62)	RA (145)	Overlap (21)	
RNA I P P	抗U1RNP	45%	32%	19%	11%	43%
	抗SS-A/Ro	37	32	31	15	14
	抗SS-B/La	5	4	2	1	0
	抗Sm	12	4	2	0	10
	抗ARS ¹⁾	0	0	31	2	5
	抗SRP	0	0	10	1	0
	抗7-2RNP	0.5	2	2	1	0
	抗ribosome	8	4	2	1	10
	その他 ²⁾	14	12	5	4	10
E L I S A	抗ssDNA	79%	32%	15%	28%	52%
	抗dsDNA	37	25	8	22	52
	抗CL-IgG	33	14	11	11	14
	抗Ribosomal P	22	11	3	6	10
	抗Scl-70	4	40	3	8	19
	抗CENP-B	7	33	5	8	14
	抗CCP	14	9	13	83	48
	MPO-ANCA	7	4	0	1	5
	PR3-ANCA	5	0	0	4	10

1)抗Jo-1抗体:6, 抗PL-7抗体:6, 抗EJ抗体:5, 抗PL-12抗体:4, 抗OJ抗体:1
 2)未同定7S-RNA, 未同定tRNA, HMW-smear

表5. 自己抗体と臨床病態との相関

自己抗体	臨床病態	疾患	P値*
抗ARS	間質性肺炎	PM/DM	0.0012
抗Sm	中枢神経障害	SLE	0.0033
抗ribosome	中枢神経障害	SLE	0.0165
抗SS-B/La	間質性肺炎	SLE	0.0156
抗ribosomal P	難治性皮膚潰瘍	SSc	0.0174

* χ^2 検定(Yates補正後)

全身性自己免疫疾患における難治性病態の診療ガイドラインの作成

主任研究者 三森 経世（京都大学大学院医学研究科臨床免疫学・教授）

研究要旨

膠原病を中心とする全身性自己免疫疾患における難治性病態の治療についてはまだ確固たる方針が定まっていないものが多い。膠原病における難治性病態の治療に関する過去20年間の論文をシステマティックにレビューして文献のエビデンスレベル（I～VI）を分類し、これらを元に現時点で各疾患・病態の最も信頼度が高いと考えられる治療法をまとめて、現時点で考えうる最良の治療法をガイドラインとして作成した。さらにそれぞれの治療法にはエビデンスレベルなどから勘案した推奨度（A～D）を設定した。

A. 目的

膠原病を中心とする全身性自己免疫疾患における難治性病態の治療についてはまだ確固たる方針が定まっていないものが多いため、症例報告やパイロットスタディの成績を参考にしながら試行錯誤で対処していかなくてはならないのが現状である。膠原病の生命予後をさらに改善し、QOLを改善してより良いライフスタイルを確立するためには、このような難治性病態を解明して有効な診断と治療法を開発することが急務と考える。かかる全身性自己免疫疾患を基盤に発症する難治性病態の診療について、エビデンスレベルの高い文献を集積し、エビデンスに基づく合意形成を元に、適切な診断と現時点で考えうる最良の治療法をガイドラインとして作成することを目指した。

B. 方法

膠原病における難治性病態の治療に関する過去20年間の論文をシステマティックにレビューして文献のエビデンスレベル（I～VI）を分類し、これらを元に現時点で各疾患・病態の最も信頼度が高いと考えられる治療法をまとめた。さらにそれぞれの治療法にはエビデンスレベルなどから勘案した推奨度（A～D）

を設定した。さらに2004年7月にワークショップを開催して、ガイドラインの内容を分担研究者同士が検討し合って、brush upをはかった。

C. 結果

以下の章立てに沿って、1)定義，疫学，予後，2)病態，病型分類および重症度分類，3)診断（「難治性」をどのように見極めるか），4)治療，をまとめた。

第1章 全身性自己免疫疾患における難治性病態（三森経世）

第2章 難治性神経筋症状

I. CNSループス（広畑俊成）

II. ステロイド抵抗性筋炎（平形道人）

第3章 難治性心肺症状

I. 強皮症の肺線維症（桑名正隆）

II. PM/DMの急性間質性肺炎（山田秀裕）

III. ループス肺炎・肺胞出血（土肥 眞）

IV. 強皮症心（田中真生）

V. 肺高血圧症（吉田俊治）

第4章 難治性消化管症状（遠藤平人）

第5章 難治性腎症状

I. 重症ループス腎炎（高崎芳成）

II. 強皮症腎（南木敏宏）

III. 二次性アミロイドーシス（寺井千尋）

第6章 難治性血液障害

血小板減少症, 溶血性貧血, HPS, TTP
(堤 明人)

第7章 難治性血管障害

I. 難治性皮膚潰瘍 (津坂憲政)

II. 抗リン脂質抗体症候群 (劇症型含む)
(市川健司)

なお, このガイドラインは製本して参考資料として添付する. さらに, 全国の膠原病・リウマチ疾患を専門とする診療施設に配布し, また, 主任研究者の所属施設 (京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科) のホームページに掲載する予定である.

D. 考察

種々の膠原病難治性病態の治療法に関する文献をレビューしたところ, エビデンスレベルが高いとされるメタアナリシス (レベルI) やランダム化対照試験 (レベルII) がほとんど認められず, 多くは分析疫学的手法による履歴研究 (IV) またはケースシリーズ・症例報告 (レベルV) によるものであった. しかし, このような状況にも関わらず, 多くの文献の詳細なレビューによって, これまでに漫然と行われていた様々な治療法の有用性と限界を明確に位置付けることができた. これらの情報からそれぞれの治療法についての推奨度を設定したことは, 難治性病態を実際に診療する際に参考となりうるものと思われる.

しかし, この推奨度は決して万人に当てはめるべきものではなく, あくまでも一つの目安にすぎない. 実際の治療にあたっては個々の症例の状況, すなわち病歴, 病態, 重症度, 合併症, 過去の治療歴, コンプライアンス, 医療経済学的要因などを総合的に鑑みて, 最も適切と考えられる治療法を選択すべきである.

なお, 全身性自己免疫疾患の難治性病態に対しては, 多くの免疫抑制薬など, 我国ではまだ適応の認可されていない治療薬が用いられることが多い. このようなエビデンスはあ

るものの保健適応のない治療法を用いる場合には, その効能や副作用などについて熟知し, 用法と用量を守って, 患者によく説明した上でインフォームドコンセントを取得することが必要となる.

E. 結論

種々の難治性病態の治療ガイドラインとしては現時点で最良のものが作成されたと考えている.

F. 健康危険情報 なし.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) Ida H, Huang M, Hida A, Origuchi T, Kawakami A, Migita K, Tsujihata M, Mimori T, Eguchi K. Characterization of anticytoplasmic antibodies in patients with systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol.* 13:333-338, 2003
- 3) Suzuki K, Sawada T, Murakami A, Matsui T, Tohma S, Nakazono K, Takemura M, Takasaki Y, Mimori T, Yamamoto K. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 32:197-204, 2003
- 4) Sato S, Ohosone Y, Suwa A, Yasuoka H, Nojima T, Fujii T, Kuwana M, Nakamura K, Mimori T, 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
- 5) 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
- 6) 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):1768-74, 2004
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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.
- 10)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(13):1619-1625, 2003
- 11)臼井崇, 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
- 12)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(11):1232-1236, 2003
- 12)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
- 13)三森経世: 自己抗体-最新の進歩-. *炎症と免疫* 12(3):291-292, 2004
- 14)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
2. 学会発表
- 1)三森経世: 自己抗体からみた関節リウマチの早期診断と臨床経過の予測 (シンポジウム: 早期関節リウマチの診断と治療). 第48回日本リウマチ学会, 岡山, 2004年4月
- 2)三森経世: 膠原病と自己抗体-最近の話題 (教育講演). 第101回日本内科学会, 東京, 2004年4月
- 3)三森経世: 膠原病診療における自己抗体の意義 (特別講演). 第16回中部リウマチ学会, 名古屋, 2004年9月
- 4)三森経世: 膠原病・リウマチ性疾患における自己抗体の意義 (特別講演). 第19回日本臨床リウマチ学会, 東京, 2004年11月
- 5)三森経世: 自己抗体による関節ウマチの早期診断 (ワークショップ: 関節リウマチの早期診断と早期治療). 第19回日本臨床リウマチ学会, 東京, 2004年11月
- H. 知的所有権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

難治性自己免疫疾患の予後予測因子と遺伝子多型性に関する研究

分担研究者 堤 明人

(筑波大学大学院人間総合科学研究科応用先端医学専攻臨床免疫学・助教授)

研究要旨

[目的] 自然免疫に重要な蛋白であるmannose binding lectin (MBL)の遺伝子多型、血中濃度、および抗MBL自己抗体の存在と全身性エリテマトーデス(SLE)の病態との関連を検討し、これらの測定がSLE診療に有益であるか検討することを目的とした。また、IL1 β の遺伝子多型と自己免疫疾患との関連を検討するとともに、新たな方法による疾患関連遺伝子の同定を目的とした。[方法] 遺伝子多型はPCR-RFLP法、血中MBLおよびIL1 β 、抗MBL自己抗体濃度はELISA法によった。疾患関連遺伝子の検索にはIn-gel competition reassociation (IGCR)法を用いた。[結果] SLE患者ではMBL遺伝子型が欠損タイプである頻度が健常人より高く、経過中に感染症を合併する頻度が高かった。各種病態との関連は明らかでなかった。抗MBL自己抗体はSLE患者113名中12名で高値であった。IL1 β の遺伝子多型ではシェーグレン症候群患者で健常人とアレル頻度の差が見られた。IGCR法を用いて関節リウマチ患者関節滑膜で発現が亢進している遺伝子の候補を見いだされた。[結論] MBL欠損と感染症合併との関連が示唆された。他の症候との関連もなお検討する余地がある。抗MBL自己抗体についてもより多くの抗体陽性者について検討する必要がある。自己免疫疾患関連遺伝子の同定に向けさらなる方法の改良が必要である。

A. 研究目的

Mannose binding lectin (MBL)は補体C1qと類似した構造を持つ血中蛋白であり、自然免疫に重要な役割を果たす。その欠損は小児期や骨髄移植に関連した感染症などに関連するとされている。一方、MBL欠損と自己免疫疾患発症の関連も示唆されている。また、特に最近MBL欠損と全身性エリテマトーデス (SLE) 患者における動脈血栓症に強い関連があることが報告されている。他方、MBLは補体活性化能があり、虚血再灌流などにおいてはむしろ悪影響を及ぼすとされている。本研究では日本人で多いMBLコドン54遺伝子多型、MBL血中濃度と全身性エリテマトーデス (SLE) の発症・病勢・病態との関連を特に血栓症との関連に重点を置いて検討した。さらにMBLに対する自己抗体が存在した場合に、MBLの機能を阻害したり、血中濃度を低下させたり、さらには組

織に沈着したMBLと結合して組織障害を助長する可能性を想定し、その有無を検討した。

また、炎症性サイトカインとして重要なIL1 β の遺伝子多型と自己免疫疾患の関連を検討するとともに、自己免疫疾患の疾患感受性遺伝子、あるいは病態に影響を与える遺伝子を検索する方法としてIn-gel competitive reassociation (IGCR)法が適用可能か検討することを目的とした。

B. 研究方法

患者および健常人末梢血よりゲノム遺伝子を調整し、MBLコドン54遺伝子多型 (アレルA/B) およびIL1 β の遺伝子多型うち既報告の-511、-31、+3263、+3857、+3953の5箇所をPCR-RFLP法により判定した。血中MBL濃度、IL1 β 濃度、抗MBL自己抗体はELISAにより測定した。

IGCR法では関節リウマチ(RA)および変形性関節症(OA)患者の手術時摘出関節滑膜から、cDNAを調整し、専用の装置にてゲル内で再会合をおこない、RA検体でより多く発現していると思われる遺伝子を増幅し、ドットプロット法によりRA検体で発現が高いと思われる遺伝子の抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究に関連した血液採取、遺伝子解析を含む解析は筑波大学倫理委員会の許可を得、全被験者から文書により同意を得た。

C. 研究結果

1) SLE167名のうち正常型ホモ(AA)は98名、ヘテロ(AB)は56名であった。血中MBL濃度の著明な低下を伴う異常型ホモ(BB)は13名であり、健常人の160名中2名に比し有意に高頻度であった。以前の検討と合計するとSLE患者においてはBのアリアル頻度も健常人より有意に高頻度であった。BB患者はAA/AB患者に比し、経過中に入院を要する感染症を併発する頻度が高い傾向が見られた。治療に伴う血中MBL濃度の変動の傾向と患者の病態の間に一定の傾向は見られなかった。AA患者において、血中MBL濃度と補体CH50との間には有意の正の相関が見られた。中枢神経症状、腎症状、漿膜炎等とMBL遺伝子多型、もしくは血中濃度との明確な関連は見られなかった。血栓症に関しては動脈血栓症、静脈血栓症ともBB患者で特に高頻度であるということはなく、血栓症既往と抗リン脂質抗体存在の間に有意な関連が見られた。

2) 抗MBL抗体はSLE患者132名中12名で健常人の平均+2SDより高値であり、健常人のより有意に高頻度であった。抗体高値と臨床症状との関連は明らかでなかった。

3) IL-1 β 遺伝子多型は72名のSS患者、101名のSLE患者について検討を行った。-511、-31、+3877の3箇所の多型で、それぞれCC、TT、AAを持つ頻度がSS患者で健常人に比し有意に低下していた(それぞれ $p = 0.011$, $p = 0.050$, $p = 0.023$)。一方、SLE患者ではそのような

傾向は見られず、頻度は健常人とほぼ同等であった。+3263、+3953の多型では各グループ間で有意差は見られなかった。発症年齢、乾燥症状・関節炎等諸症状等患者の特徴および血中IL-1 β 濃度とIL-1 β 遺伝子多型との間には明確な関連を認めなかった。

4) IGCR法により、RA関節滑膜で発現が亢進していると遺伝子の候補として、HLA-DRB1, sequestosome 1, elongation factor 1 α などが検出された。

D. 考察

MBLの遺伝子多型とSLE発症との関連が以前の研究と同様に示された。BB患者における著明なMBL血中濃度の低下がSLE発症の一因となっている可能性がある。また、MBL遺伝子型あるいは血中濃度を測定することにより治療中の日和見感染のリスクを評価できる可能性があり、より多数例で治療初期の感染症発症の有無との関連を検討する必要がある。MBL産生は炎症により亢進するが、SLE患者の腎に沈着がみられるとの報告もあり、血中濃度は産生と消費のバランスによって変動するものと思われる。今後さらに検討をおこない、血中MBL濃度測定が臨床的に有用であるか検討する必要がある。また、MBLは補体活性化を通じて動脈硬化を進展させるという見解と上記のように欠損が血栓のリスクファクターになるとする見解があり、今後基礎的および臨床的検討の蓄積が必要である。

一方、抗MBL自己抗体はSLE患者では健常人に比し有意に高頻度に存在することが明らかになったが病態との関連ははっきりしない。抗体陽性症例の蓄積が必要である。

現在、我々はMBLおよびMBL以外のコレクションと自己免疫疾患の関連を検討中である。また、IGCR法などを用いて疾患と関連する遺伝子のさらなる検索につとめている。IGCR法は理論的には優れているが、細部の手法に関しなお改善の余地があると思われる。

E. 結論

SLE患者におけるMBLの遺伝子型判定は少な

くとも感染症のリスク判定という点で臨床的に有用である可能性が示された。血中MBL濃度、抗MBL自己抗体測定 of 臨床的意義についてもさらに検討が必要である。

F. 健康危険情報：特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tomoo T, Tsutsumi A et al. 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*:2005;15(3):453-457.

2. Takahashi R, Tsutsumi A et al. Association of mannose-binding lection(MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* :2005 64(2):311-314

3. Takahashi R, Tsutsumi A et al. Anti-mannose binding lectin antibodies in sera of Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* :2004 136(3):585-590.

4. Muraki Y, Tsutsumi A et al. Polymorphisms of the IL-1 β gene in Japanese patients with Sjogren's syndrome and systemis lupus erythematosus. *J Rheumatol*:2004 31(4):720-725.

5. Tsutsumi A, Ikegami H et al. Mannose binding lectin gene polymorphism in patients with type I diabetes. *Hum Immunol* 2003;64(6):621-624.

2. 学会発表

1. 友尾孝、堤明人 ほか. IGCR (In-gel competitive reassociation) 法による関節リウマチ滑膜における発現異常遺伝子の解析 第34回日本免疫学会総会・学術集会、札幌、

12月1-3日、2004.

2. Tomoo T, Tsutsumi A et al. Analysis of abnormally expressed genes in synovium from patients with rheumatoid arthritis using In-gel competitive reassociation method. 68th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology (ACR meeting), San Antonio, 10月16-21日、2004.

3. 高橋令子、堤明人ほか. Mannose binding lectin(MBL) 遺伝子の多型性と全身性エリテマトーデスの発症、病態、病勢の関係。第47回日本リウマチ学会総会学術集会、東京、4月24-26日、2003.

4. 村木祥文、堤明人ほか. 日本人シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ患者のIL-1 β 遺伝子多型性と疾患の関連。第47回日本リウマチ学会総会学術集会、東京、4月24-26日、2003.

5. Takahashi R, Tsutsumi A et al. Association of Mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. 67th ACR meeting, Orlando. 10月24-28日、2003.

6. 高橋令子、堤明人ほか. 全身性エリテマトーデス患者における抗mannose binding lectine (MBL) 抗体の検討。第33回日本免疫学会、福岡、12月8-10日、2003

7. 友尾孝、堤明人ほか. IGCR(In-gel competitive reassociation)法による関節リウマチ滑膜における発現異常遺伝子の解析。第33回日本免疫学会 福岡、12月8-10日、2003.

8. Takahashi R, Tsutsumi A et al. Association of mannose-binding lectin gene polymorphism with disease occurrence, characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. 66th ACR meeting, New Orleans, 10月24-29日、2002.

9. Muraki Y, Tsutsumi A et al. Polymorphisms of IL-1 β gene in Japanese