

と免疫、11: 211-215, 2003

4) Moriguchi M, Kaneko H, Terai C, Koseki Y, Kajiyama H, Inada S, Kitamura Y, Kamatani N: Relative transcriptional activities of SAA1 promoters polymorphic at position -13(C/T): Potential association between increased transcription and amyloidosis. *Amyloid* 12: 2005 (in press)

## 2. 学会発表

1) Terai C, Kaneko H, Koseki Y, Kajiyama H, Maury CPJ, et al. *SAA1* gene analysis in the patients with AA-amyloidosis from three different populations. *Arth Rheum* 46: S549, 2002.

2) Koseki Y, Terai C, Moriguchi M, Kaneko H, Uesato M, Kamatani N. Influence of serum amyloid A (SAA) on lipid metabolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 43: S68, 2000

3) Y Koseki, C Terai, H Kajiyama, M Ito, A Nakajima, H Yamanaka, M Hara, T Tomatsu, N Kamatani. Study of effect of inflammation on lipid

metabolism in patients with rheumatoid arthritis using a large cohort. 67<sup>th</sup> Annual meeting of American College of Rheumatology, Oct., 2003. *Arth Rheum* 48;S320, 2003

4) Terai C, Kaneko H, Moriguchi M, Koseki Y, Kajiyama H, Kamatani N, Tiitinen S, Kaarela K, Hume M, Maury CPJ: SAA1 gene analysis in Finnish patients with AA amyloidosis. Xth International Symposium on Amyliod and Amyloidosis, Tours, France, 2004 April

5) Koseki Y, Terai C, Kajiyama H, Itou M, Yamanaka H, Hara M, Taisuke T, Kamatani N: Influence of inflammation on lipid metabolism in the patients with rheumatoid arthritis, Xth International Symposium on Amyliod and Amyloidosis, Tours, France, 2004 April

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)  
特許取得、実用新案登録、その他 特記事項  
なし

## 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

分担研究者 市川 健司（国立病院機構西札幌病院リウマチ科・医長）

**研究要旨** 劇症型抗リン脂質抗体症候群は、最近疾患概念が確立されてきた予後不良の病態であるが、本邦での実態に関しては、十分な調査が行われていなかった。そこで、本研究では、全国の専門医にアンケート調査を行い、本邦での劇症型抗リン脂質抗体症候群の実態を明らかにすることを目的とした。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%にみられる希な疾患であり、男女比1:2で女性に多く、男性では女性に比べ高齢者に多い。約半数の症例は、基礎疾患として全身性エリテマトーデスを有し、何らかの誘因が半数以上にみられ、肺病変、中枢神経病変、腎障害の頻度が高く、多臓器を障害する。検討した22例の劇症型抗リン脂質抗体症候群全例においてループスアンチコアグラント(LA)が陽性であり、劇症型抗リン脂質抗体症候群の病態形成において、LAが重要な役割を果たしている可能性がある。副腎皮質ステロイド薬、血漿交換、抗凝固薬、抗血小板薬等にて治療されているが、45%は死亡しており予後不良であることが明らかになった。抗血小板薬を使用した患者の予後がややよいが、どの治療法が有意に優れているかは明らかではなく症例の蓄積、前向き臨床研究、病態生理の解明が必要と考えられる。本邦の劇症型抗リン脂質抗体症候群患者全例に認められたLAの、主要な対応抗原である、prothrombinのSNPsとLAの出現の関連を検討した。ProthrombinのSNPsの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が出現する危険が高く、TアレルがLA出現の危険因子の一つと考えられた。

### A. 研究目的

1992年にAshersonにより提唱され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中で、細・小血管の多発性血栓による多臓器不全を呈する難治性の予後不良な患者群であることが欧米での研究で示されてきている。ステロイド剤、免疫抑制剤、血漿交換療法等の治療法が試みられているが、その効果は限られており、治療方針が確立されていない。また、抗リン脂質抗体症候群の発症には、遺伝的背景が関与しており人種差があることが示されてきている。劇症型抗リン脂質抗体症候群に関する検討が、欧米にてなされてきたが、その結果が日本人に当てはまるとは限らない。従って、本邦での、劇症型抗リン脂質抗体症候群に関する組織的な調査を行い病像を把握する必要がある。

本研究では、劇症型抗リン脂質抗体症候群

患者の臨床像の特徴を明らかにすることにより、難治性で予後不良とされる劇症型抗リン脂質抗体症候群患者の早期診断法を検討し、早期診断・早期治療による予後の改善を目指す。本邦の劇症型抗リン脂質抗体症候群において、全例で陽性であったLAの主要な対応抗原である、prothrombinの単塩基変異が、LA出現の危険因子になりうるか否かについて検討を行った。劇症型抗リン脂質抗体症候群の治療法、およびその成績を調査することにより、効果的な治療指針を確立する基礎とする。

### B. 研究方法

日本リウマチ学会評議員の所属する施設・診療部門に、受診歴のある劇症型抗リン脂質抗体症候群患者有無および、その臨床像をアンケート調査した。発症時に診断されていた自己免疫疾患、誘因と考えられる感染症・外科

的処置・抗凝固療法や抗血小板療法の中断・悪性腫瘍の合併等の有無、発症前にみられた抗リン脂質抗体症候群の症状・所見、劇症型抗リン脂質抗体症候群発症時に出現した臓器病変、抗カルジオリピン抗体・ループスアンチコアグラント・抗β2-グリコプロテイン1抗体価・抗核抗体・抗DNA抗体等の自己抗体のプロフィール、主要な検査成績、行われた治療法及びその効果について調査した。調査結果を統計学的に解析した。

患者血清並びにゲノム遺伝子： 自己免疫疾患患者および健常人より、インフォームドコンセントを行い、末梢血を採取した。採取した末梢血より genomic DNA 精製した。各患者の経過を、診療録より調査した。

SNPs の検索： NCBI SNPs data base で検索した prothrombin の SNPs の内でアミノ酸変異を伴う多型は、rs5896, rs5897 の 2 種であった。自己免疫疾患患者におけるこの遺伝子変異について検討した。これらの SNPs の検出には、TaqMan MGB probe を用いた。

フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 (aPS/PT 抗体)・抗カルジオリピン抗体の検出： 患者血清中の aPS/PT 抗体および抗カルジオリピン抗体活性は、固相酵素抗体法で測定した。

ループスアンチコアグラントの検出： 被検血漿を健常人血漿と混和後活性化部分トロンボプラスチン法、ラッセル蛇毒凝固時間法 (RVVT)、希釈 RVVT、およびカオリン凝固時間にて凝固時間を測定し、凝固時間の延長がみられた検体を LA 陽性とした。

(倫理面の配慮)

アンケートには、患者個人が特定される情報が含まれないよう配慮した。サンプルの採取に当たり文書にて患者にインフォームドコンセントを行い同意を得た。

### C. 研究結果

全国のリウマチ学会評議員の所属する約350施設・診療部門にアンケート調査を行ない126施設 (36%) より回答を得た。

抗リン脂質抗体症候群約1100例中18例 (1.6

%) に劇症型抗リン脂質抗体症候群が発症した。臨床像に関する回答が得られた14例と文献的報告8例、合計22例について検討を行った。22例の年齢は、7-73歳で平均40.5歳であり、女性14例 (67%)、平均34.4歳、男性7例 (33%)、平均52.9歳と女性が多く、若年である傾向を認めた。

基礎疾患は、原発性抗リン脂質抗体症候群12例で、平均年齢50歳、男女比は1:1であり1例は軟骨炎を合併していた。全身性エリテマトーデスは、10例で、平均年齢32歳、男女比は、1:9で2例はシェーグレン症候群を合併していた。

何らかの誘因を有する例は、22例中12例(55%)あった。その内訳は、悪性腫瘍4例(18%) (肺癌3例、悪性黒色種1例)、感染症3例(14%)、抗凝固薬の減量・中断2例(9%)、妊娠合併症と外科的処置が1例 (5%)であった。

臓器障害は、肺梗塞、ARDS、肺水腫等の肺病変は、劇症型抗リン脂質抗体症候群患者の86%に、脳梗塞等の中枢神経障害は77%、腎障害は55%、肝障害は32%、消化管病変は27%、皮膚潰瘍は23%の症例に認め、肺病変、中枢神経病変、腎障害の頻度が高いことがわかった。6例がDICと診断された。

各抗リン脂質抗体の検出頻度は、ループスアンチコアグラントは、22例全例にて検出された。抗カルジオリピン抗体は、IgGクラスは、71%が陽性で、IgMクラスは、40%が陽性でした。IgGクラスの抗β2-グリコプロテイン1抗体は、67%で陽性であった。

その他の検査所見では、抗核抗体が、71%に検出され、抗DNA抗体は19%に検出された。破碎赤血球は、36%にて認められ、1例は血栓性血小板減少性紫斑病と診断された。

治療は、2例に関しては十分な情報が得られなかったが、他の20例に関しては、副腎皮質ステロイド剤が80%の症例に、ワーファリン等の抗凝固療法は90%に、血漿交換療法が55%に、アスピリン等の抗血小板剤が45%に、血液透析が35%に用いられていた。シクロホスファミド等の免疫抑制剤は、20%に、免疫グロブリンの大量静注療法は5%に用いられ

ていた。

22例中12例55%が軽快した。軽快した患者群は、死亡群に比べ発症から治療開始までの期間が短い傾向が見られた。副腎皮質ステロイド剤による治療、抗凝固療法、抗血小板療法の各治療を受けた患者の中で軽快した患者の割合は、各56%、56%、67%でありどの治療法が優れているとはいえなかった。

劇症型抗リン脂質抗体症候群患者全例にLAが検出されたため、LAの主要対応抗原 prothrombinの遺伝子多型と、抗リン脂質抗体の出現を、自己免疫疾患患者において調べた結果、rs5896のTアレルとLAの産生の関連が示唆され、T/Tを持つ患者は、C/Cの患者に比べ、LA陽性となる相対危険率が、2.4であった。APS/PT抗体、抗カルジオリピン抗体と、rs5896の表現型との関連は認めなかった。

#### D. 考察

劇症型抗リン脂質抗体症候群は、抗リン脂質抗体症候群患者の約1.6%に認められる、珍しい病態であることがわかった。その臨床像を明らかにするためには、大規模な疫学調査、多施設の共同研究が不可欠と考えられた。発症年齢は、小児から、高齢者に及びどの年齢にも発症することがわかった。男女比は、1:2で女性に多く、Ashersonらの欧米の症例をまとめた、女性が79%と多いとする報告と同様である。また、女性は、男性に比べ、若年者に発症しやすいことがわかった。この結果は、原発性抗リン脂質抗体症候群に出現した劇症型は、男女比が1:1であるのに対し、全身性エリテマトーデスに合併した劇症型抗リン脂質抗体症候群の90%が女性であり年齢も若いことより、若年女性に好発する全身性エリテマトーデスが約半数の症例に基礎疾患としてみられることを反映している可能性が高い。

誘因と考えられる悪性腫瘍、感染症、抗凝固剤の中断・減量等の事象を有する患者が、約半数にみられた。欧米の報告でも何らかの誘因を指摘されている患者が半数を超えており、またその内訳も本調査と同等であった。全身性エリテマトーデスや、原発性抗リン脂

質抗体症候群患者にこれらの誘因が合併したときには、劇症型抗リン脂質抗体症候群の発症に注意を払う必要があると考えられる。

障害される臓器としては、肺、中枢神経、腎臓が多く、欧米に比べ、肺、中枢神経、消化管の障害が多く、皮膚潰瘍、深部静脈血栓症が少ない傾向が見られこれらは、本邦の特色である可能性がある。しかし、検討し得た症例数が少ないため、今後の症例の蓄積が必要と考えられる。

本研究では全例にループスアンチコアグラントが認められたが、欧米では7割程度にしか認められない。本邦においては、劇症型抗リン脂質抗体症候群の発症に、ループスアンチコアグラントが深く関わっている可能性がある。破碎赤血球が4例に認められ、1例はTTPと診断されており、障害される臓器もTTPと類似することより、劇症型抗リン脂質抗体症候群における臓器障害に、TTPにおける臓器障害と同様の機序が関与している場合がある可能性が考えられる。

欧米と同様に、本邦でも副腎皮質ステロイド剤、抗凝固療法、抗血小板療法等の各種治療法を組み合わせ治療が行われているが、生存は22例中12例(55%)のみで、欧米での生存率50%とほぼ同じであり、予後不良であることがわかった。抗血小板療法を行った患者にやや生存者が多いが、各治療法の効果に優位な差がなく、今後有効な治療法を明らかにするために、症例を蓄積するとともに、プロスペクティブな治療法間の効果の比較検討が望ましい。

LA陽性者にrs5896 T/Tが多い傾向があり、逆に、rs5896 T/Tの患者に、Cアレルを持つ患者よりも高率にLAが出現する傾向があり、rs5896 T/TとLAとの関連が示唆された。LAを持つ、rs5896 T/Tである患者のC/Cである患者に対する相対危険率は、2.4と高くTアレルは、LA出現の危険因子となりうると考えられる。

#### E. 結論

劇症型抗リン脂質抗体症候群は、まれな疾患ではあるが、本邦でも生命予後が不良であり、

早期治療開始が重要であることが示唆された。最適な治療法を明らかにするためには、症例の蓄積、プロスペクティブな研究、病態生理の解明が必要と考える。TTP様の多彩な臓器障害を急激に起こすこと、一部の症例に破碎赤血球を証明できることより、TTPとの異同が問題になるが、全例がTTPと診断できるわけではなく、TTPとは異なった疾患概念でとらえるべきと考える。全例に、ループスアンチコアグラントが検出されていることより、ループスアンチコアグラントが、劇症型抗リン脂質抗体症候群の病態形成に關与している可能性があり、ループスアンチコアグラントの凝固線溶、血栓形成、血管内皮への影響を検討することにより、劇症型抗リン脂質抗体症候群の病態が明らかになってくる可能性がある。

prothrombinのSNP rs5896の多型性とLA産生との関連が示唆され、自己抗体の産生機構に、対応抗原の多型性が影響を与える可能性が示された。

#### F. 健康危険情報

劇症型抗リン脂質抗体症候群は、まれな疾患ではあるが、治療抵抗性で予後不良である。早期の治療開始が予後を改善する可能性がある。何らかの誘因を持つ症例が多く、抗リン脂質抗体症候群を血中に持つ患者に、何らかの誘因が加わり発症する可能性がある。抗体陽性者が、悪性腫瘍、感染症を合併したり、抗凝固剤の減量・中止や、外科的処置を行うときは、劇症型抗リン脂質抗体症候群の発症に注意する必要がある。

PTのrs5896 Tアレルを持つ自己免疫疾患患者においては、劇症型抗リン脂質抗体症候群に高頻度にみられるLAが出現しやすく、注意深い診療を要することが示唆された。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Ambrozic A, Avicin T, Ichikawa K, Kveder T, Matsuura E, Hojnik M, Atsumi T, Rozman B, Koike T. Anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies in

children with atopic dermatitis. *Int Immunol.* 2002;14:823-830

2. Horita T, Tsutsumi A, Takeda T, Yasuda S, Takeuchi R, Amasaki Y, Ichikawa K, Atsumi T, Koike T. Significance of magnetic resonance imaging in the diagnosis of nodular regenerative hyperplasia of the liver complicated with systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Lupus.* 2002;11:193-196

3. Takeuchi R, Atsumi T, Ieko M, Amasaki Y, Ichikawa K, Koike T. Suppressed intrinsic fibrinolytic activity by monoclonal anti- $\beta$ 2 glycoprotein I autoantibodies: possible mechanism for thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2002;119:781-788

4. Yasuda S, Tsutsumi A, Atsumi T, Bertolaccini ML, Ichikawa K, Khamashta MA, Hughes GR, Koike T. Gene polymorphisms of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 2002;29:1192-1197

5. Oku, K., Atsumi, T., Furukawa, S., Horita, T., Sakai, Y., Jodo, S., Amasaki, Y., Ichikawa, K., Amengual, O., Koike, T. Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Rheumatology.* 2003; 42:773-7

6. Das H, Atsumi T, Fukushima Y, Shibuya H, Ito K, Yamada Y, Amasaki Y, Ichikawa K, Amengual O, Koike T. Diagnostic value of antiagalactosyl IgG antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2004;23:218-222

7. Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T. Significance of valine/leucine247 polymorphism of  $\beta$ 2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- $\beta$ 2-glycoprotein I autoantibodies to the valine247  $\beta$ 2-glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum.* 2005;52:212-218

学会発表

1. 市川健司、松浦栄次、渥美達也、天崎吉晴、浄土智、小池隆夫。ヒトCα1を持つキメラ抗カルジオリピン抗体を用いたIgA抗カルジオリピン抗体と、抗β2-グリコプロテインI抗体の測定。第46回日本リウマチ学会総会 2002年4月22日、神戸
2. Ichikawa K, Horita T, Atsumi T, Jodo S, Amasaki H, Koike T. Monoclonal antibodies against the complex of phosphatidylserine and prothrombin from patients with APS. 10th International Symposium on the Antiphospholipid Antibodies, October 3, 2002. Taormina, Italy
3. 市川健司、小池隆夫。劇症型抗リン脂質抗体症候群。第47回日本リウマチ学会総会 2003年4月24日、東京
4. Ichikawa K, Koike T. Catastrophic antiphospholipid syndrome in Japanese population. 67<sup>th</sup> Annual scientific meeting of American College of Rheumatology, October 26, 2003. Orlando, Florida, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

## 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

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)

研究協力者 尾崎 承一(聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科・教授)

研究協力者 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

抗ホリスタチン関連蛋白(FRP)抗体は、疾患活動性に相関して関節リウマチ(RA)患者血清中に検出される自己抗体の一つである。経過1年の治療歴を比較するretrospective studyから抗FRP抗体はRAにおける治療抵抗性の指標となる可能性が考えられた。そしてこの仮説を検証するため、症例を登録し経過を1年ごとに記録するcohort studyを開始した。症例の血清を収集すると同時に、抗FRP抗体を多検体で効率よく検出するELISAの開発に着手した。現在完成したELISAではRA患者における抗FRP抗体陽性率は20%であり、イムブロットの30%に劣る結果となった。今後測定感度および精度を向上させ、仮説の検証を進める予定である。

### A. 研究目的

ホリスタチン関連蛋白(FRP)に対する自己抗体は関節リウマチ(RA)の新規な自己抗体の一つである。大腸菌発現ヒトFRPを用いたイムブロット法による抗FRP抗体のRAにおける検出感度/検出特異度は0.30/0.93であり、RAに比較的特異的な自己抗体と考えられた。しかし昨今、抗フィラグリン抗体や抗CCP抗体等の抗シトルリン化蛋白抗体がRAで特異的に検出され(特異度~0.98)、しかも発症早期から検出されることより、疾患標識抗体の第一候補となっている。一方、抗FRP抗体はRAの疾患活動性に相関して検出される。さらに抗FRP抗体陽性群と陰性群の間で、経過1年間の薬剤投与量増加例または薬剤変更例は30% vs 17%、投与量減少例は10% vs 26%、無変更例は55% vs 55%であり、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(表1)。また培養滑膜細胞にFRPを添加すると関節破壊のエフェクターであるMMP-1, MMP-3およびPGE<sub>2</sub>の産生が抑制され、反対に抗FRP抗体の添加によってFRPの活性が阻害され、それらの産生は亢進した。

さらにFRPはマウス関節炎の発症予防効果を示した。従ってFRPと抗FRP抗体は、それぞれRA関節炎の保護因子と増悪因子と考えられた。以上よりRAにおいて抗FRP抗体が治療抵抗性の指標となりうる可能性が示唆された。この仮説の検証のため前向き研究を計画するとともに、治療抵抗性の長期的指標としての抗FRP抗体の有用性を多数の症例で検討するためELISAによる測定系を開発することとした。

### B. 研究方法

1) 抗原の作製: ELISAに供する抗原として真核細胞発現ヒトFRP(hFRP)を大量に精製した。そのため発現効率の高いショウジョウバエSchneider S2(S2)細胞による発現システムを用いた(インビトロジェン社)。リコンビナントhFRPは精製が容易になるように、またインタクトな蛋白が得られるようにC末に6xHisタグを付加した。培地中のリコンビナントhFRPは非特異的吸着の少ないCo<sup>2+</sup>イオンを用いたTALONレジンカラム(BDクロンテック社)で粗精製した。粗精製したリコン

ビナントhFRPはさらにイオン交換クロマトグラフィー (MonoQカラム, アマシャムファルマシア社) で精製した.

2)ELISA測定系の樹立: 抗原となる6xHisタグ標識hFRPをNi<sup>2+</sup>-NTAスぺーサーを介してポリスチレンプレートに結合させるシステムを用いた. しかしバックグラウンドが高いため通常のポリスチレンプレートに変更した.

3)患者の登録と血清の収集: 本研究班共同プロジェクトのRA患者血清を集めた. 登録票を集計し一部合併症による分類を行った. さらに1年ごとの経過票で症例の治療およびその反応性, 転帰を追跡調査するにこした.

### C. 研究結果

Drosophila発現システムにより, 1Lあたり52mgと高効率でリコンビナントhFRPを得た. C末端の6xHisタグで精製したためインタクトなhFRPが得られた. そして昆虫細胞による糖鎖付加のため, 大腸菌発現hFRPよりnativeに近い分子量 (50~55kDa) のリコンビナント蛋白が得られた (図1). Ni-NTAプレートではバックグラウンドが高いため, 通常のリコンビナントプレートに変更した. 健常者のmean+2SD以上を陽性とする20%のRA患者で抗FRP抗体が陽性となった (図2). 血清は本研究班の共同プロジェクトで163例のRA患者血清が集まった. 症例の合併症では肺病変が最も多く19%であった (表2).

### D. 考察

現段階のELISAでは, RA患者における抗FRP抗体陽性率は20%にとどまり, イムノブロットの30%より感度が低い結果となった. これは抗体価の高い血清でのシグナルの伸び悩み, 比較的高いバックグラウンドのためと考えられた. プレートに吸着させる抗原の量や, ブロッキングの方法を工夫し改良する必要があると考えられた.

### E. 結論

治療抵抗性の指標としての抗FRP抗体の有

用性を検証するためには, 優れた抗FRP抗体測定系が必要である. よって現段階のELISAを改良し性能の向上に努める. 登録症例は今後1年ごとに経過を追跡し, 「抗FRP抗体が治療抵抗性の長期的指標になりうるか」という命題の検証を進めていく.

### F. 健康危険情報 なし.

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1)田中真生: 関節リウマチの成因と病態生理 1. 概論2)自己免疫異常 日本臨床 63(S1) 80-83, 2005.
  - 2)田中真生: 関節リウマチの検査・診断 7. 免疫・血清学的検査 1)概論 日本臨床 63(S1) 310-312, 2005.
  - 3)Kawabata, D, Tanaka, M., Mimori, T., Ozaki, S., et al.: Ameliorative effects of follistatin-related protein on joint inflammation in arthritis model mice. *Arthritis Rheum.* 50:660-668, 2004.
  - 4)Tanaka, M., Ozaki, S., Mimori, T., et al.: Potential preventive effects of follistatin-related protein / TSC-36 on joint destruction and antagonistic modulation of its autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Int Immunol* 15: 71-77, 2003.
  - 5)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(4) 412-416, 2003.
  - 6)三森経世, 田中真生: 関節リウマチの新しい自己抗体と対応抗原. *日本臨床* 60(12) 2263-2268, 2002.
  - 7)三森経世, 田中真生: 慢性関節リウマチの新しい自己抗体. *炎症と免疫* 10(1) 78-83, 2002.
- #### 2. 学会発表
- 1)田中真生: 新規リウマチ関節炎抑制因子であるホリスタチン関連蛋白 (FRP/FSTL1) のリガンドのクローニング. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会, 岡山, 2004年5月.
  - 2)Tanaka, M: Cloning of the molecules



interacting with a novel anti-arthritic factor, follistatin-related protein/FSTL1. American College of Rheumatology 68th Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, USA, October 2004.

3)田中真生：新規リウマチ関節炎抑制因子であるホリスタチン関連蛋白 (FRP/FSTL1) のリガンドのクローニング. 第34回日本免疫学会総会・学術集会, 札幌, 2004年12月.

4)田中真生：関節リウマチ滑膜細胞におけるホリスタチン関連蛋白 (FRP) の抗炎症性サイトカイン作用. 第47回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 2003年5月.

5)田中真生：関節リウマチ滑膜細胞におけるホリスタチン関連蛋白 (FRP/FSTL1) の抗炎症性サイトカイン作用. 第33回日本免疫学会総会・学術集会, 福岡, 2003年12月.

6)Kasabata, D., Tanaka, M., et al.: Ameliorative effects of follistatin-related protein on joint inflammation in arthritis model mice. American College of Rheumatology 66th Annual Scientific Meeting, USA, Sep. 2002

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 特許取得

##### 1. 特許取得

Ozaki S, Tanaka M, et al.: Autoantigens (WO97/17441)

##### 2. 実用新案登録 なし

##### 3. その他 なし

表1. 抗FRP抗体によるRA患者の1年間治療経過の比較

Patients' profiles	Anti-FRP antibody (+) patients (n=20)	Anti-FRP antibody (-) patients (n=47)
	Mean ± SD	
Age (year)	49 ± 10	53 ± 13
Disease duration (year)	5.9 ± 5.4	6.9 ± 7.0
Medication		
Prednisolone (mg/day)	3.6 ± 5.3	3.3 ± 5.8
Methotrexate (mg/week)	1.1 ± 2.2	1.0 ± 2.3
	Number (n)	
Sex ratio (male/female)	2 (10) / 18 (90)	6 (13) / 41 (87)
Medication changes*		
dosage decreased	2 (10)	12 (26)
dosage not changed	11 (55)	26 (55)
dosage increased or medication altered†	6 (30)	8 (17)

\* For one-year period from the time when serum samples were taken.  
† Altered not for side effects but for poor disease control.

表2. RA合併症頻度 (163例)

眼病変	1(%)	冠動脈炎	0(%)
皮膚血管炎	4	消化管梗塞	1
多発性単神経炎	6	腎障害	8
肺臓炎	19	アミロイドーシス	4
胸膜炎	5	全身性感染症	6
心膜炎	1		

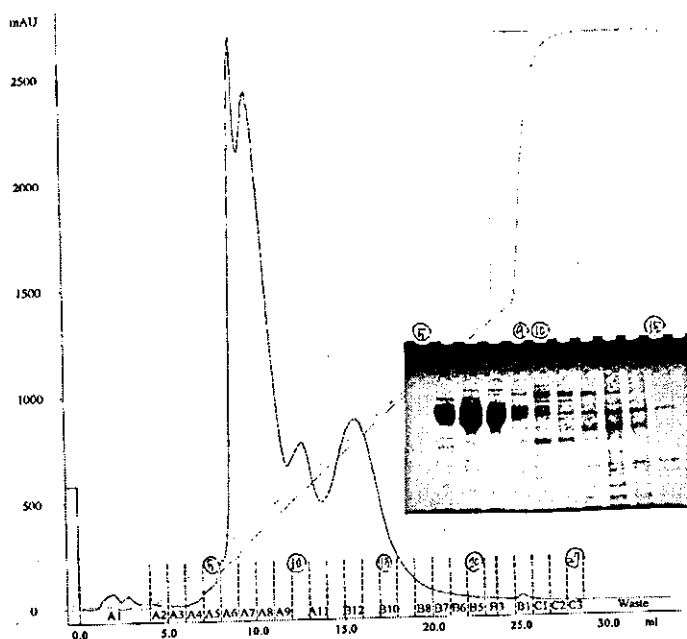


図1. イオン交換クロマトグラフィーによるリコンビナントヒトFRPの精製.

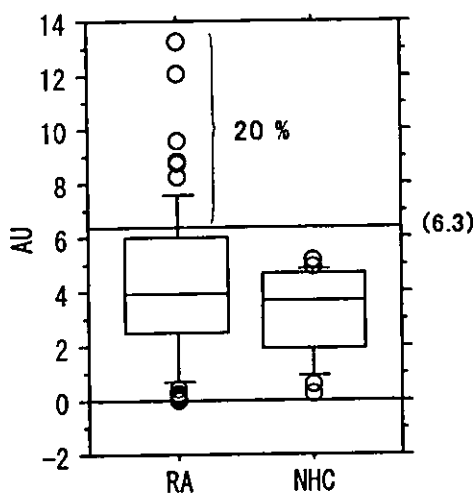


図2. ELISAによるRA患者の抗FRP抗体価の測定  
 健常者のmean+2SD以上を陽性とするとき20%のRA患者で抗FRP抗体が陽性となった。

### 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

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, <u>Mimori T</u> , Nishikawa T, Oddis CV, Ikeda Y	Autoantibodies to a 140kDa polypeptide (anti-CADM-140 autoantibodies) in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis.	Arthritis Rheum	in press		2005
Sato S, Nogawa S, Hirakata M, Suwa A, <u>Mimori T</u> , Ikeda Y	Sensori-motor polyneuropathy as an initial clinical manifestation of sarcoidosis.	Modern Rheumatology	in press		2005
Hirakata M, Suwa A, Kuwana M, Sato S, <u>Mimori T</u> , 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, <u>Mimori T</u>	Systemic lupus erythematosus associated with recurrent lupus enteritis and peritonitis.	Clin Rheumatol	23	351-354	2004
Miyachi K, Hirano Y, Horigome T, <u>Mimori T</u> , 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 <i>in vitro</i> 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, <u>Mimori T</u> , 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, <u>Mimori T</u>	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
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
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
Fujii T, <u>Mimori T</u> , Kimura N, Satoh S, Hirakata M	Pseudoscleroderma associated with transforming growth factor $\beta$ 1-producing advanced gastric carcinoma: comment on the article by Varga.	Arthritis Rheum	48(6)	1766-1768	2003
Yoneda O, Imai T, Nishimura M, Miyaji M, <u>Mimori T</u> , Ozaki T, Domae N, Fujimoto H, Minami Y, Kono T, Bloom ET, Umehara H	Membrane-bound form of fractalkine induces IFN- $\gamma$ production by NK cells.	Eur J Immunol	33	53-58	2003
Tanaka M, Ozaki S, Kawabata D, Kishimura M, Osakada F, Okubo M, Murakami M, Nakao K, <u>Mimori T</u>	Potential preventive effects of follistatin-related protein/TSC-36 on joint destruction and antagonistic modulation of its autoantibodies in rheumatoid arthritis.	International Immunology	15(1)	71-77	2003
<u>Mimori T</u>	Clinical Significance of Anti-Ku Autoantibodies -A Serologic Marker of Overlap Syndrome?	Internal Medicine	41(12)	1096-1098	2002
Inoue H, Miyaji M, Kosugi A, Nagafuku M, Okazaki T, <u>Mimori T</u> , Amakawa R, Fukuhara S, Domae N, Bloom ET, Umehara H	Lipid rafts as the signaling scaffold for NK cell activation: tyrosine phosphorylation and association of LAT with phosphatidylinositol 3-kinase and phospholipase C- $\gamma$ following CD2 stimulation.	Eur J Immunol	32	2188-2198	2002
Kobayashi H, Hosono O, <u>Mimori T</u> , Kawasaki H, Dang N.H., Tanaka H, Morimoto C	Reduction of Serum Soluble CD26/Dipeptidyl Peptidase IV Enzyme Activity and Its Correlation with Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus.	J Rheumatology	29(9)	1858-1866	2002
Fujii T, Okada M, <u>Mimori T</u> , Craft J	The transmembrane form of TNF $\alpha$ drives autoantibody production in the absence of CD154: Studies using MRL/Mp-Faslpr mice.	Clin Exp Immunol	130	224-232	2002
Yuasa S, Suwa A, Hirakata M, Hibi N, Iwao Y, Koizumi K, <u>Mimori T</u> , Ikeda Y	A case of systemic lupus erythematosus presenting with rectal ulcers as the initial clinical manifestation of disease.	Clin Exp Rheumatol	20(3)	407-410	2002
Furuta A, Fujii T, Yasuoka H, Takada R, Hirakata M, <u>Mimori T</u>	Severe hypertension associated with multiple intrarenal microaneurysms in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies.	Mod Rheumatol	12(2)	178-181	2002
Fujita Y, Murakami M, Ogawa Y, Masuzaki H, Tanaka M, Ozaki S, Nakao K, <u>Mimori T</u>	Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes.	Clin Exp Immunol	128(1)	21-26	2002

Umehara H, Inoue H, Huang J, Kono T, Tanaka Y, Okazaki T, Mimori T, Bloom ET, Domae N	Role for adapter proteins in costimulatory signals of CD2 and IL-2 on NK cell activation.	Mol Immunol	38(8)	587-596	2002
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
三森経世	抗CCP抗体	関節外科	23(12)	104-105	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	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ノリビ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
三森経世	自己抗体	Medico	34(4)	128-131	2003
三森経世	抗フィラグリン/CCP 抗体と関節リウマチ	リウマチ科	30(5)	478-483	2003
三森経世	抗リウマチ薬・免疫抑制薬	Current Therapy	22(1)	18-22	2003
三森経世	関節リウマチの治療ガイドライン	Mebio	20(12)	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(12)	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(13)	1619-1625	2003
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
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
三森経世	リウマチの鑑別診断	関節外科	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(10)	1901-1903	2003
三森経世	DMARDsに関するエビデンス	EBM ジャーナル	4(5)	518-524	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(2)	185-189	2003
三森経世	抗ARS抗体	内科	91(6)	1295-1296	2003
三森経世	Amyopathic dermatomyositis (ADM)	内科	91(6)	1294	2003
島津章, 三森経世, 宮地良樹(司会)	内科医のやってよいこと・悪いこと	medicina	58(6)	1028-1040	2003
三森経世	抗リウマチ薬	診断と治療	91(5)	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(3)	358-362	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(4)	412-416	2003
三森経世	関節痛・関節腫脹	診断と治療	91(Suppl.)	379-385	2003
橋本信也, 宮坂信之, 三森経世, 大林完二	日常臨床における臓器特異的 自己免疫疾患の診かた・考え方	日本医師会雑誌	129(7)	879-894	2003
三森経世	自己抗体が認識する核抗原： Ku 抗原の解析を中心に	細胞工学	21(10)	1184-1186	2002
三森経世	免疫血清学領域	Medical Technology	30(12)	1380-1381	2002
三森経世, 田中真生	関節リウマチの新しい自己抗体と対応抗原	日本臨床	60(12)	2263-2268	2002
三森経世	高安動脈炎	日本医師会雑誌	128(8)	S258-S259	2002
三森経世	多発性筋炎, 皮膚筋炎	日本医師会雑誌	128(8)	S250-S251	2002
三森経世	主要疾患の歴史- 混合性結合組織病	日本内科学会雑誌	91(9)	2676-2682	2002
三森経世	慢性関節リウマチ	総合臨床	51	709-714	2002
三森経世	リウマチ性疾患における免疫学的検査- 自己抗体の分類と種類	リウマチ科	27(Suppl.1)	294-300	2002
三森経世, 田中真生	慢性関節リウマチの新しい自己抗体	炎症と免疫	10(1)	78-83	2002
三森経世	膠原病における自己抗体の多様性	総合臨床	51(7)	2092-2097	2002
三森経世	全身性エリテマトーデスの治療	内科	89(2)	257-260	2002
三森経世	膠原病における自己抗体研究の進歩	日本臨床免疫学会会誌	25(1)	23-27	2002
川端大介, 三森経世	全身性エリテマトーデス	日本臨床	60 (増刊号1)	359-363	2002
三森経世, 吉藤元	多発性筋炎・皮膚筋炎	脳の科学	24	393-398	2002

Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T	Significance of valine/leucine247 polymorphism of $\beta$ 2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- $\beta$ 2-glycoprotein I autoantibodies to the valine247 $\beta$ 2-glycoprotein I variant.	Arthritis Rheum	52	212-218	2005
Das H, Atsumi T, Fukushima Y, Shibuya H, Ito K, Yamada Y, Amasaki Y, Ichikawa K, Amengual O, Koike T	Diagnostic value of antiagalactosyl IgG antibodies in rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol	23	218-222	2004
Oku K, Atsumi T, Furukawa S., Horita T, Sakai Y, Jodo S, Amasaki, Y, Ichikawa K, Amengual O, Koike T	Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement.	Rheumatology	42	773-777	2003
Ambrozic A, Avicin T, Ichikawa K, Kveder T, Matsuura E, Hojnik M, Atsumi T, Rozman B, Koike T	Anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies in children with atopic dermatitis.	Int Immunol	14	823-830	2002
Horita T, Tsutsumi A, Takeda T, Yasuda S, Takeuchi R, Amasaki Y, Ichikawa K, Atsumi T, Koike T	Significance of magnetic resonance imaging in the diagnosis of nodular regenerative hyperplasia of the liver complicated with systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature.	Lupus	11	193-196	2002
Takeuchi R, Atsumi T, Ieko M, Amasaki Y, Ichikawa K, Koike T	Suppressed intrinsic fibrinolytic activity by monoclonal anti- $\beta$ 2 glycoprotein I autoantibodies: possible mechanism for thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome.	Br J Haematol	119	781-788	2002
Yasuda S, Tsutsumi A, Atsumi T, Bertolaccini ML, Ichikawa K, Khamashta MA, Hughes GR, Koike T	Gene polymorphisms of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with antiphospholipid antibodies.	J Rheumatol	29	1192-1197	2002
Sato Y, Kitasato H, Murakami Y, Hashimoto A, Endo H, Kondo H, Inoue M, Hayashi I	Down-regulation of Lipoxin A4 receptor by thromboxan A2 signaling in RAW264.7 cells in vitro and bleomycin-induced lung fibrosis in vivo.	Biochemie Pharmacotherapy	58	381-387	2004
Ikedo Y, Hayashi I, Kamoshita E, Yamazaki, Endo H, Ishihara K, Yamashina S, Tsutsumi Y, Mastbara H, Majima M	Host Stromal Bradykinin B2 Receptor Signaling Facilitates Tumor-Associated Angiogenesis and Tumor Growth.	Cancer Res	64	5178-5185	2004
Amano H, Hayashi I, Endo H, et al.	Host prostaglandin E2-EP3 signaling regulates Tumor-associated angiogenesis and Tumor growth.	J Exp Med	20	221-232	2003



Hashimoto A, <u>Endo H</u> , Hayashi I, et al.	Differential Expression of Leukotriene B4 receptor subtypes( BLT1 and BLT2 ) in human synovial tissues and synovial fluid leukocytes of patients with rheumatoid arthritis.	J Rheum	30(8)	1712-1718	2003
Ando M, Murakami Y, Kojima F, <u>Endo H</u> , et al.	Retrovirally introduced prostaglandin D2 synthetase suppresses lung injury induced by bleomycin.	Am J Respir Cell Mol Biol	28	582-591	2003
Murakami Y, Akahoshi T, Hayashi I, <u>Endo H</u> , Hashimoto A, Kondo H, Kono S, Kawai S, Inoue M, Kitasato H	Inhibition of Monosodium Urate Monohydrate Crystal-Induced Acute Inflammation by Retrovirally by Transfected Prostaglandin D synthetase.	Arthritis Rheum	48	2931-2941	2003
Kawai M, Nishimura A, Ikeda T, <u>Endo H</u> , Rana M, Itoman M	Assessment of inflamed synovial membrane in the knee joint by dynamic magnetic resonance imaging.	Mod Rheum	13	227-230	2003
遠藤平仁、田中住明、坂井美保	膠原病の難治病態、肺高血圧症	臨床免疫学会誌	27	127-135	2004
遠藤平仁、吉田秀、飯塚進子、近藤啓文	急速に腎機能低下をきたす疾患の診かた 強皮症	腎と透析	56	353-356	2004
遠藤平仁、河野静、近藤啓文	消化管にみられる線維症と治療	現代医療	35	117-121	2003
遠藤平仁、橋本篤、河野静	炎症病巣におけるロイコトリエン受容体の発現	臨床免疫	39	671-677	2003
橋本篤、河野静、遠藤平仁、近藤啓文	関節リウマチとロイコトリエン受容体	炎症再生		231-236	2003
遠藤平仁、栗原夕子、橋本篤、近藤啓文	炎症性疾患とPGE受容体サブタイプ	リウマチ科	27(3)	292-297	2002
Ioannidis,J.P.A., Vlachoyiannopoulos,P.G., Haidich,A.B., Medsger,T.A.Jr., Lucas,M., Michet,C.J., <u>Kuwana M.</u> , Yasuoka,H., van den Hoogen,F., teBoome,L., vanLaar,J.M., Verbeet,N.L., Cerinic,M.M., Georgountzos,A., Moutsopoulos,H.M.	Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data.	Am J Med	118 : 1	2-10	2005
Satoh,T., Kimura,K., Okano,Y., Hirakata,M., Kawakami,Y., <u>Kuwana M.</u>	Lack of circulating autoantibodies to bone morphogenetic protein receptor-II or activin receptor-like kinase I in mixed connective tissue disease patients with pulmonary arterial hypertension.	Rheumatology	44 : 2	192-196	2005

<u>Kuwana M.</u> , Matsuura,E., Kobayashi,K., Okazaki,Y., Kaburaki,J., Ikeda,Y., Kawakami,Y.	Binding of $\beta_2$ -glycoprotein I to anionic phospholipids facilitates processing and presentation of a cryptic epitope that activates pathogenic autoreactive T cells.	Blood	105 : 4	1552-1557	2005
Hirakata,M., Suwa,A., <u>Kuwana M.</u> , Sato,S., Mimori,T., Hardin,J.A.	Association between autoantibodies to the Ku protein and DPB1.	Arthritis Rheum	52 : 2	668-669	2005
Kobayashi,H., Hosono,O., Iwata,S., Kawasaki,H., <u>Kuwana M.</u> , Tanaka,H., Dang,N.H., Morimoto,C.	The tetraspanin CD9 is preferentially expressed on the human CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> naïve T cell population and is involved in T cell activation.	Clin Exp Immunol	137 : 1	101-108	2004
<u>Kuwana M.</u> , Okazaki,Y., Yasuoka,H., Kawakami,Y., Ikeda,Y.	Defective vasculogenesis in systemic sclerosis.	Lancet	364 : 9434	603-610	2004
<u>Kuwana M.</u>	$\beta_2$ -glycoprotein I: antiphospholipid syndrome and T-cell reactivity.	Thromb Res	114 : 5-6	347-355	2004
Yasuoka,H., Okazaki,Y., Kawakami,Y., Hirakata,M., Inoko,H., Ikeda,Y., <u>Kuwana M.</u>	Autoreactive CD8 <sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes to major histocompatibility complex class I chain-related molecule A in patients with Behçet's disease.	Arthritis Rheum	50 : 11	3658-3662	2004
<u>Kuwana M.</u> , Nomura,S., Fujimura,K., Nagasawa,T., Muto,Y., Kurata,Y., Tanaka,S., Ikeda,Y.	Effect of a single injection of humanized anti-CD154 monoclonal antibody on the platelet-specific autoimmune response in patients with immune thrombocytopenic purpura.	Blood	103 : 4	1229-1236	2004
Satoh,T., Pandey,J.P., Okazaki,Y., Yasuoka,H., Kawakami,Y., Ikeda,Y., <u>Kuwana M.</u>	Single nucleotide polymorphisms of the inflammatory cytokine genes in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura.	Br J Haematol	124 : 6	796-801	2004
<u>Kuwana M.</u> , Okazaki,Y., Kaburaki,J., Ikeda,Y.	Detection of circulating B cells secreting platelet-specific autoantibody is a sensitive and specific test for the diagnosis of autoimmune thrombocytopenia.	Am J Med	114 : 4	322-325	2003
<u>Kuwana M.</u>	Autoreactive CD4 <sup>+</sup> T cells to $\beta_2$ -glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome.	Autoimmun Rev	2 : 4	192-198	2003
Ogawa,Y., <u>Kuwana M.</u> , Yamazaki,K., Mashima,Y., Yamada,M., Okamoto,S., Oguchi,Y., Kawakami,Y.	Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft-versus-host disease.	Invest Ophthalmol Vis Sci	44 : 5	1888-1896	2003

Nomura,S., Kuwana,M., Ikeda,Y.	Induction of T-cell tolerance in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura by single injection of humanized monoclonal antibody to CD40 ligand.	Autoimmunity	36 : 5	317-319	2003
Kajihara,M., Kato,S., Okazaki,Y., Kawakami,Y., Ishii,M., Ikeda,Y., Kuwana,M.	A role of autoantibody-mediated platelet destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis.	Hepatology	37 : 6	1267-1276	2003
Kuwana,M., Sato,S., Kikuchi,K., Kawaguchi,Y., Fujisaku,A., Misaki,Y., Hatamochi,A., Kondo,H., Takehara,K.	Evaluation of functional disability using the Health Assessment Questionnaire in Japanese patients with systemic sclerosis.	J Rheumatol	30 : 6	1253-1258	2003
Katsumata,Y., Suzuki,T., Kuwana,M., Hattori,Y., Akizuki,S., Sugiura,H., Matsuoka,Y.	Anti-c-Mpl (thrombopoietin receptor) autoantibody-induced megakaryocytic thrombocytopenia in a patient with systemic sclerosis.	Arthritis Rheum	48 : 6	1647-1651	2003
Suzuki,S., Tanaka,K., Yasuoka,H., Fukuuchi,Y., Kawakami,Y., Kuwana,M.	Autoreactive T cells to the P3A <sup>+</sup> isoform of AChR $\alpha$ subunit in myasthenia gravis.	J Neuroimmunol	137 : 1-2	177-186	2003
Ogawa,Y., Okamoto,S., Mori,T., Yamada,M., Mashima,Y., Watanabe,R., Kuwana,M., Tsubota,K., Ikeda,Y., Oguchi,Y.	Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease.	Bone Marrow Transplant	31 : 7	579-583	2003
Ogawa,Y., Kuwana,M.	Dry eye is a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation.	Cornea	22 : 10	S19-S27	2003
Kuwana,M., Pandey,J.P., Silver,R.M., Kawakami,Y., Kaburaki,J.	HLA class II alleles in systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase I/III antibody: associations with subunit reactivities.	J Rheumatol	30 : 11	2392-2397	2003
Kuwana,M., Okazaki,Y., Kodama,H., Izumi,K., Yasuoka,H., Ogawa,Y., Kawakami,Y., Ikeda,Y.	Human circulating CD14 <sup>+</sup> monocytes as a source of progenitors that exhibit mesenchymal cell differentiation.	J Leukoc Biol	74 : 5	833-845	2003
Suzuki,S., Nogawa,S., Tanaka,K., Koto,A., Fukuuchi,Y., Kuwana,M.	Initial predictors of development of pure red cell aplasia in myasthenia gravis after thymectomy.	Clin Neurol Neurosurg	106 : 1	16-18	2003
Yasuoka,H., Ihn,H., Medsger,T.A.Jr, Hirakata,M., Kawakami,Y., Ikeda,Y., Kuwana,M.	A novel protein highly expressed in testis is overexpressed in systemic sclerosis fibroblasts and targeted by autoantibodies.	J Immunol	171 : 12	6883-6890	2003

Sato,S., Ohosone,Y., Suwa,A., Yasuoka,H., Nojima,T., Fujii,T., <u>Kuwana,M.</u> , 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 : 12	2673-2679	2003
<u>Kuwana,M.</u> , Kawakami,Y., Ikeda,Y.	Suppression of autoreactive T-cell response to glycoprotein IIb/IIIa by blockade of CD40/CD154 interaction: implications for treatment of immune thrombocytopenic purpura.	Blood	101 : 2	621-623	2003
Yoshida,K., Arai,T., Kaburaki,J., Ikeda,Y., Kawakami,Y., <u>Kuwana,M.</u>	T cell receptor-chain usage by T cells autoreactive to $\beta$ 2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome.	Blood	99 : 7	2499-2504	2002
<u>Kuwana,M.</u> , Okazaki,Y., Kaburaki,J., Kawakami,Y., Ikeda,Y.	Spleen is a primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura.	J Immunol	168 : 7	3675-3682	2002
Kubo,M., Ihn,H., <u>Kuwana,M.</u> , Asano,Y., Tamaki,T., Yamane,K., Tamaki,K.	Anti-U5 snRNP antibody as a possible serological marker for scleroderma-polymyositis overlap.	Rheumatology	41 : 5	531-534	2002
<u>Kuwana,M.</u> , Okazaki,Y., Kajihara,M., Kaburaki,J., Miyazaki,H., Kawakami,Y., Ikeda,Y.	Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia.	Arthritis Rheum	46 : 8	2148-2159	2002
<u>Kuwana,M.</u> , Kimura,K., Hirakata,M., Kawakami,Y., Ikeda,Y.	Differences in anti-Th/To autoantibody response between systemic sclerosis and other autoimmune diseases.	Ann Rheum Dis	61 : 9	842-846	2002
<u>Kuwana,M.</u> , Kimura,K., Kawakami,Y.	Identification of an immunodominant epitope on RNA polymerase III recognized by systemic sclerosis sera: application to enzyme-linked immunosorbent assay.	Arthritis Rheum	46 : 10	2742-2747	2002
<u>Kuwana,M.</u>	Induction of anergic and regulatory T cells by plasmacytoid dendritic cells and other dendritic cell subsets.	Hum Immunol	63 : 12	1156-1163	2002
桑名正隆	CD40 および CD40 リガンド	臨床免疫	43 : 1	39-46	2005
桑名正隆	ITP の発症機序と新たな治療戦略	医学のあゆみ	209 : 2	93-97	2004
桑名正隆	抗 RNA ポリメラーゼ抗体と強皮症	炎症と免疫	12 : 3	48-55	2004
桑名正隆	特発性血小板減少性紫斑病の分子病態	炎症と免疫	12 : 4	16-23	2004
桑名正隆	膠原病の難治性病態- 呼吸器 (肺高血圧症を除く) -	日本臨床免疫学会誌	27 : 3	118-126	2004