

FDG-PETを用いた新しい高安動脈炎 (TA)の診断法の開発

1. FDG-PETは大動脈、分枝血管の炎症を描出する。
2. 本法により合併症出現前の早期に本症の診断、治療の開始が可能。
3. FDG-PETは治療の指標、治療法の選択指標として有用。
4. FDG-PETの血管壁集積の判定はCTなどによる解剖学的な同定が必要。



急性期症例



慢性期症例

高安動脈炎

課題：臨床の現場にフィードバックし、多数例で検証する
必要があり、財政処置を考慮し推進するのが課題である

目的：炎症巣に[Fluorine-18] labeled fluoro-deoxyglucose (FDG) が集積することを利用したTAの直接評価

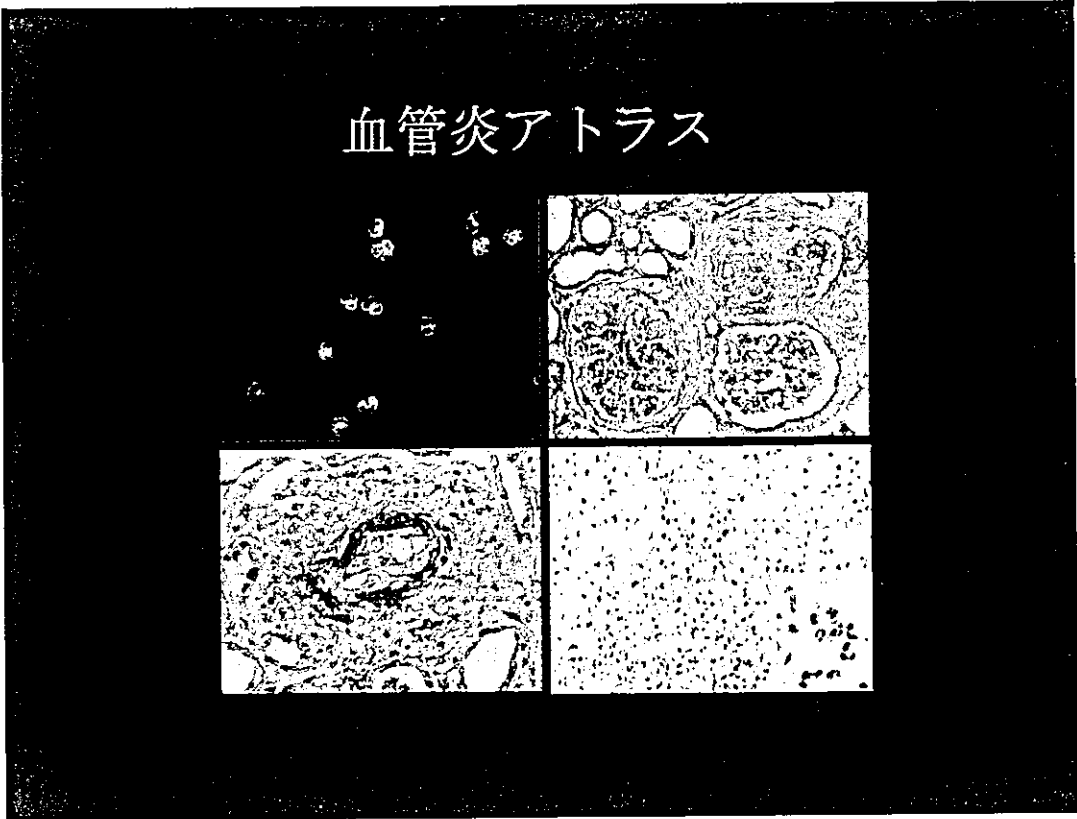
方法：高安動脈炎急性期、慢性期、再燃例を用いてFDG-PETを施行、CTとの合成像により解剖学的評価を行う

結果：急性期例、再燃例で大動脈へのFDGの取り込みを認めた

結論：高安動脈炎の早期診断、治療効果判定、再燃例での診断に有用であることが示唆された

課題：臨床の現場にフィードバックし、多数例で検証する必要があり、財政処置を考慮し推進するのが課題である

血管炎アトラス



血管炎アトラスの作製

【原発性血管炎症候群】	執筆担当者	
	病理項目	臨床項目
側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）	居石克夫	吉田俊治
高安動脈炎（大動脈炎症候群）	由谷親夫	小林靖
結節性多発動脈炎（結節性動脈周囲炎）	吉木敏	中林公正
川崎病	高橋啓 蓮江史郎	村野浩太郎 麻生健太郎
ウェグナー肉芽腫症	吉木敏	吉田雅治
アレルギー性肉芽腫性血管炎	吉木敏	小林茂人
顕微鏡的多発血管炎	佐藤英俊	山田秀裕
シェーンライン・ヘノッフ紫斑病	吉木敏	古川福実
本態性クリオグロブリン血症	佐藤英俊	永淵裕子
皮膚白血球破砕性血管炎	古川福実	古川福実

【血管炎類縁疾患】	執筆担当者	
	病理項目	臨床項目
ピュルガー病（バージャー病）	由谷親夫	安田慶秀
炎症性腹部大動脈瘤	居石克夫	重松宏
Goodpasture症候群	佐藤英俊	湯村和子
血栓性血小板減少性紫斑病	吉木敏	吉田智彦
抗リン脂質抗体症候群	能勢真人	津坂憲政
Segmental arterial mediolysis (SAM)	由谷親夫	森下竜一
Fibromuscular dysplasia	由谷親夫	高野照夫
モヤモヤ病	居石克夫	橋本卓雄

【続発性血管炎症候群】	執筆担当者	
	病理項目	臨床項目
ベーテット病の血管病変	由谷親夫	尾崎承一
全身性エリテマトーデスの血管病変	能勢真人	尾崎承一
関節リウマチの血管病変	澤井高志	尾崎承一
全身性硬化症（強皮症）の血管病変	澤井高志	尾崎承一
混合性結合組織病の血管病変	澤井高志	尾崎承一
サルコイドーシスの血管病変	能勢真人	尾崎承一
感染性大動脈炎	由谷親夫	太田敬
ウイルス関連血管炎	能勢真人	加藤智啓

実地臨床医、病理医の血管炎診療に役立つ、血管炎臨床病理カラーアトラス（血管炎アトラス（仮題））を編纂した。病理項目について、班員のみならず、血管病理研究会に所属する専門家にも執筆を依頼した。現在、すべての原稿が集まり、編集作業が進行中である。

血管炎症例の網羅的遺伝子発現解析

治療後に発現が増加した遺伝子

ランニング	VAS007/006	VAS012/011	VAS018/018	VAS026/024
1	212592_#.at	204747_#.at	206177_#.at	206177_#.at
2	202810_#.at	208436_#.at	202393_#.at	218237_#.at
3	20088_#.at	201549_#.at	213566_#.at	202031_#.at
4	201762_#.at	200629_#.at	200717_#.at	205799_#.at
5	202030_#.at	202441_#.at	205798_#.at	201178_#.at
6	33304_#.at	206078_#.at	206666_#.at	206481_#.at
7	201921_#.at	207072_#.at	210908_#.at	213566_#.at
8	203406_#.at	202910_#.at	203292_#.at	202393_#.at
9	211520_#.at	213567_#.at	201853_#.at	214157_#.at
10	217995_#.at	200679_#.at	200555_#.at	200094_#.at
11	202441_#.at	212592_#.at	218237_#.at	203375_#.at
12	200629_#.at	202331_#.at	38703_#.at	210044_#.at
13	200940_#.at	214182_#.at	221478_#.at	201057_#.at
14	218520_#.at	208783_#.at	209337_#.at	204605_#.at
15	204747_#.at	203973_#.at	202822_#.at	200736_#.at
16	204436_#.at	220528_#.at	201425_#.at	208890_#.at
17	218492_#.at	217976_#.at	203375_#.at	201853_#.at
18	201649_#.at	201762_#.at	201812_#.at	200624_#.at
19	200750_#.at	206513_#.at	206835_#.at	202606_#.at
20	220528_#.at	204211_#.at	200081_#.at	205570_#.at
21	205214_#.at	211528_#.at	219281_#.at	200955_#.at
22	213757_#.at	33304_#.at	39729_#.at	220001_#.at
23	209600_#.at	211795_#.at	201033_#.at	208977_#.at
24	201532_#.at	204204_#.at	217807_#.at	202948_#.at
25	207072_#.at	209375_#.at	200786_#.at	200663_#.at

死亡症例

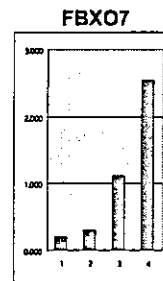
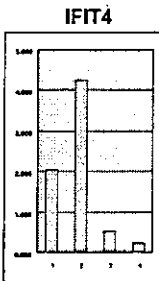
25	221478_#.at	203585_#.at
24	201052_#.at	201106_#.at
23	208949_#.at	217736_#.at
22	212513_#.at	203292_#.at
21	200067_#.at	213318_#.at
20	217736_#.at	202424_#.at
19	221816_#.at	210176_#.at
18	204505_#.at	201178_#.at
17	204187_#.at	209890_#.at
16	200839_#.at	211992_#.at
15	202974_#.at	208555_#.at
14	201778_#.at	214479_#.at
13	201126_#.at	206634_#.at
12	205988_#.at	210746_#.at
11	209339_#.at	204187_#.at
10	209880_#.at	209339_#.at
9	202570_#.at	55705_#.at
8	206834_#.at	203096_#.at
7	210746_#.at	214433_#.at
6	39729_#.at	201912_#.at
5	214433_#.at	20185_#.at
4	205592_#.at	204456_#.at
3	201912_#.at	204505_#.at
2	218116_#.at	20508_#.at
1	204466_#.at	202364_#.at

治療後に発現が低下した遺伝子

軽快症例

25	201531_#.at	204279_#.at
24	207359_#.at	204122_#.at
23	202184_#.at	203964_#.at
22	208210_#.at	208210_#.at
21	200673_#.at	219947_#.at
20	214022_#.at	202907_#.at
19	210176_#.at	201400_#.at
18	205452_#.at	20821_#.at
17	205922_#.at	211528_#.at
16	208724_#.at	201222_#.at
15	20602_#.at	209118_#.at
14	205563_#.at	219181_#.at
13	210261_#.at	20801_#.at
12	204079_#.at	220001_#.at
11	204179_#.at	205016_#.at
10	211962_#.at	206420_#.at
9	209118_#.at	205896_#.at
8	21684_#.at	201432_#.at
7	214455_#.at	207677_#.at
6	217736_#.at	201432_#.at
5	21203_#.at	206026_#.at
4	219947_#.at	200660_#.at
3	201484_#.at	202912_#.at
2	20508_#.at	204747_#.at
1	202912_#.at	205098_#.at

- ・治療前後での解析プロトコルを策定し
- ・DNAアレイによる遺伝子発現解析を実施
- ・特にANCA関連血管炎では特異な変動を示す、6遺伝子を抽出



死亡：治療で発現増加
軽快：治療で発現低下
4 遺伝子 (IFIT4, CD97, TNFAIP6, HLA-G2.2)

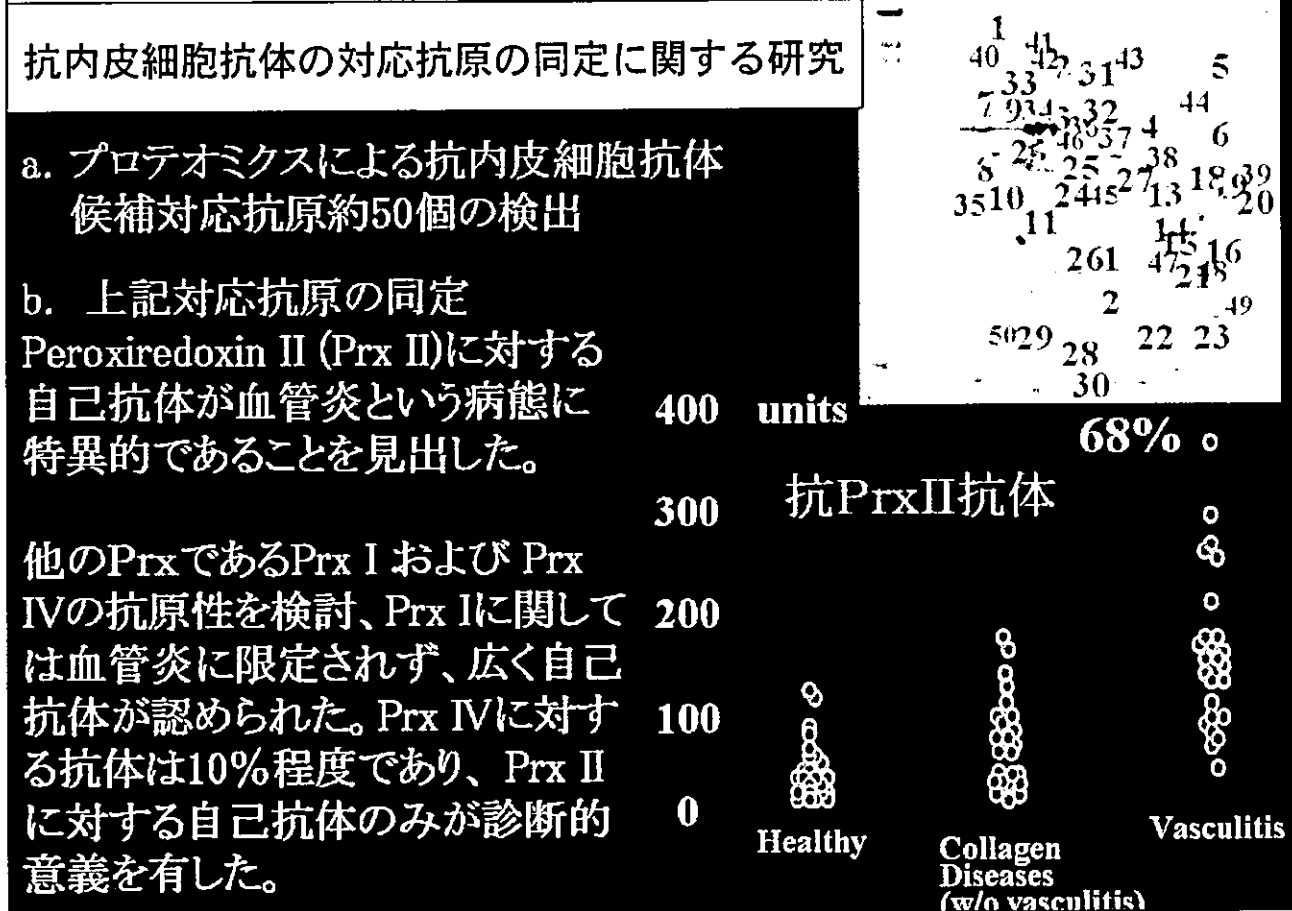
死亡：治療で発現低下
軽快：治療で発現増加
2 遺伝子 (FBX07, NET-4)

(解説)

血管炎発症、および治療応答性に関与する遺伝子を探索するためDNAアレイを用いた遺伝子発現解析を実施した。血管炎症例の治療前、治療後における末梢血サンプリングプロトコールと検体収集、送付体制を確立し、サンプルを収集した。収集された末梢血サンプルからRNAを抽出し、メンブレンタイプアレイとGenechipアレイを用いた網羅的な遺伝子発現解析を行った。収集されたデータは以下の手順で解析した。

- ①サンプル間のデータ比較が可能なように標準化
- ②データ信頼性の高い遺伝子 (present判定) のみを抽出
- ③症例ごとに治療後/治療前の発現変動比率を算出
- ④死亡群vs軽快群での平均変動比率を算出
- ⑤死亡群vs軽快群にて有意差検定 (t-test)
- ⑥平均発現変動比率の大きさにてランキング
- ⑦ランキング上位より有意差傾向を示す (p<0.3) 遺伝子を抽出
- ⑧死亡群と軽快群で挙動が逆の遺伝子を抽出

死亡群と軽快群を対比して解析可能であったANCA関連血管炎では6遺伝子がピックアップされ、これらの遺伝子は血管炎の治療応答性に関与している可能性が示唆された。これらの結果得られた遺伝子群は、治療予後の予測診断等への活用が期待される。



3年間の計画：

血管炎における抗内皮細胞抗体(AECA)の病因論的役割を明らかにする目的で、その対応抗原同定を行い、個別抗原に対する自己抗体の臨床的意義を明らかにする。

2、3年間の成果：

●血管内皮細胞に特異性の高い自己抗原を、血管炎患者血清を用いた2次元電気泳動とウエスタンブロッティングの組み合わせで、網羅的に検出し、約50個の抗内皮細胞抗体対応抗原を検出した。

そのうちのひとつペロキシレドキシン2に対する自己抗体は各種自己免疫疾患において、血管炎の存在と相関して検出されることが明らかとなった。

抗ペロキシレドキシン2抗体価は血管炎の治療により、速やかに低下し、疾患のモニタリングにも有効であると考えられた。

抗ペロキシレドキシン2抗体の存在はTAT、D-ダイマー高値と相関があり、病因論的に血栓形成と関連すると考えられた。

その他のペロキシレドキシンであるペロキシレドキシン1と4に対する自己抗体は存在するが、血管炎との有意な関連は認められなかった。

3、今後の目標：

●抗ペロキシレドキシン2抗体の診断的価値を確立するために、簡便かつ正確な検出系を確立し、サンプル数を増やした大規模検定を試みる。

●抗ペロキシレドキシン2抗体の病因論的意義を探るため、その内皮細胞に対する作用を検定する。

●既検出未同定の内皮細胞抗原の同定を進める。

ゲノミクスを用いた血管炎の病因・病態の研究
および血管炎感受性遺伝子の探索

a. MPAの疾患感受性遺伝子検索



b. 血管内皮細胞におけるIdの役割

Idは、HUVECにおいて、VEGF応答性活性化、血管新生誘導のための必須の因子である

HUVECにおけるIdの過剰発現

- 増殖促進
- ICAM-1, E-selectin発現促進
- 走化性、MMP産生、管腔形成促進

HUVECにおけるId1, Id3 RNAiによるId発現抑制

- VEGF応答性増殖の抑制
- VEGF応答性E-selectin発現抑制
- VEGF応答性走化性、MMP産生、管腔形成促進の抑制

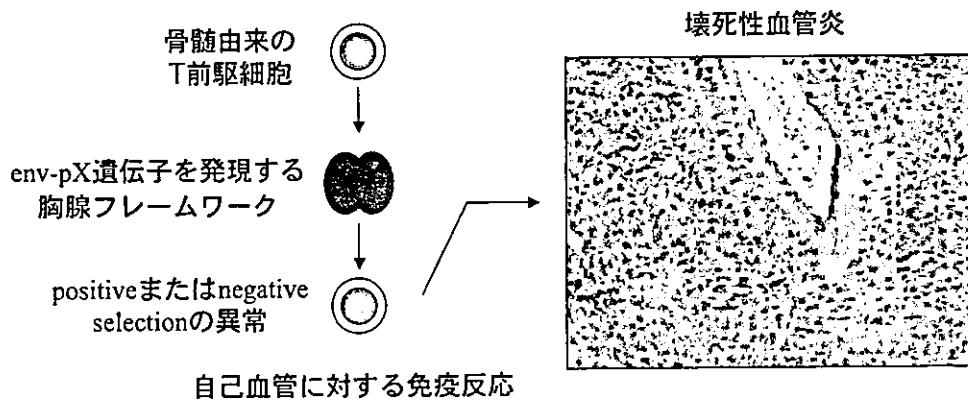
日本人顕微鏡的多発血管炎(MPA)におけるHLA-DRB1*0901-DQB1*0303ハプロタイプの関連を報告してきた。本年度は、HLA領域における疾患感受性領域をさらに解析するために、HLA-B, CおよびDPB1の検討を行うとともに、あわせて、HLA-class Iをリガンドとし、NK細胞やT細胞に活性化あるいは抑制性シグナルを伝達するkiller cell immunoglobulin-like receptor (KIR)遺伝子群の関連を検討した。

HLA領域では、DRB1*0901-DBB1*0303ハプロタイプがHLA領域における主要な疾患感受性因子であることが確認された。しかし、このハプロタイプとextended haplotypeを形成する対立遺伝子のうちで、DPB1*0201, C*0303, B*15111の増加傾向が観察され、うち、遺伝子頻度は低いものの、B*15111のMPAにおける有意な上昇が観察された。また、DRB1*0901-DQB1*0303-DPB1*0201ハプロタイプのオッズ比は、DRB1*0901, DQB1*0303単独より高い傾向が認められた。以上の結果から、MPA疾患感受性におけるHLA領域遺伝子の寄与は主としてDR-DQ領域によって説明しうるものの、ほかのHLA領域遺伝子座の寄与も存在する可能性が示唆された。

KIR遺伝子群の検討では、活性化型であるKIR2DS1遺伝子を有する頻度がMPAにおいて低い傾向が認められた。次に、HLAリガンドとKIR遺伝子の組み合わせについて検討したところ、HLA-Bw4エピトープとそれに対応する抑制型のKIR 3DL1が陽性かつ活性化型のKIR 3DS1が陰性の群がMPAに多い傾向が認められた。以上の結果は、HLA分子からの抑制シグナルがKIRを介して伝達される一方で活性化シグナルが減弱することが、例えばウイルス感染に対する抵抗性の減弱を介して疾患感受性に関わる可能性を示唆し、今後、症例数を増やした検討が必要と考えられた。

統計学的有意差には到達しなかったものの、MPAでは、抑制型受容体KIR3DL1とそのリガンドHLA-Bw4エピトープを持ち、活性化型受容体KIR3DS1を持たない群が多い傾向が認められた ($P=0.059$, $c2$ -test)。

HTLV-I env-pX遺伝子導入ラットにおける壊死性血管炎 発症機序の解明



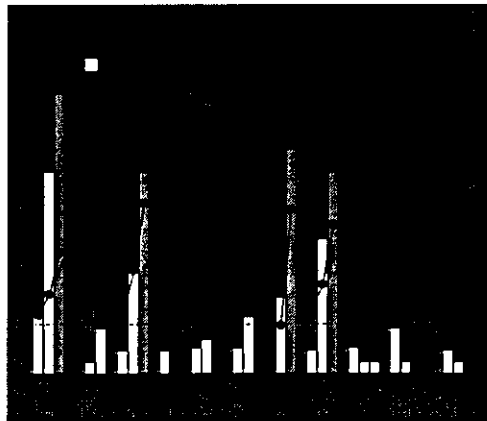
env-pXラットではCD25⁺CD4⁺の免疫制御性T細胞に機能障害があるが、
このことは、壊死性血管炎の主たる発症要因とはなっていないと考えられる。

(解説)

HTLV-I env-pX遺伝子導入ラット (env-pXラット) と同系正常ラットとの間での骨髄および胸腺の置換実験から、env-pXラットでは導入遺伝子を発現する胸腺フレームワークが原因となり、壊死性血管炎が発症することが明らかとなった。env-pXラットに認める壊死性血管炎は、骨髄由来のT前駆細胞がenv-pX遺伝子を発現する胸腺フレームワークを通過する際、positiveまたはnegative selectionの異常が生じ、自己血管構成分子に対する自己反応性T細胞として末梢に出現することにより発症する自己免疫性血管炎と考えられる。なお、env-pXラットではCD25⁺CD4⁺の免疫制御性T細胞に機能障害があるが、一連の骨髄置換実験から、このことは壊死性血管炎の発症の主たる要因とはなっていないことも判明した。

膠原病関連組換え近交系マウスMXH/lprを用いた解析

1. 膠原病関連組換え近交系マウスMXH/lprを11系統樹立した。
2. MXH/lpr各系統の自己免疫病態・病理形質を経時的に解析し、感受性遺伝子座を検索した。(図)
3. 環境因子による自己免疫病発症の誘導・促進効果をゲノムレベルで解析するモデルを作成した。



図：各系統の腎血管炎とMPO-ANCA価の経時的推移

(解説)

- 1) 膠原病関連組換え近交系マウスMXH/lprを11系統樹立した。

膠原病好発系MRL/lprマウスと嫌発系C3H/lprマウスから、雑種第二世代(F2)を出発点に兄妹交配を20世代以上繰り返して新たに世界で始めてとなる膠原病関連組換え近交系マウスMXH/lprを11系統樹立した。MXH/lpr各系統の自己免疫病態・病理形質を経時的に解析し、感受性遺伝子座を検索した。

- 2) MXH/lprマウス各系統を2ヶ月齢、3ヶ月齢、5ヶ月齢で解剖し、血清学的、病理学的な自己免疫形質を解析した。また各系統における両親系統間の遺伝子多型の分布(系統間分布表)を明らかにした。

この結果、各種自己免疫病態・病理形質が系統間で分離して発現することが明らかとなった。これらの形質は各系統で遺伝的に固定された。これまでに自己免疫病との関連が指摘されている各種自己抗体について、病理所見との関連を経時的に検討したが明らかな相関関係は認められなかった。

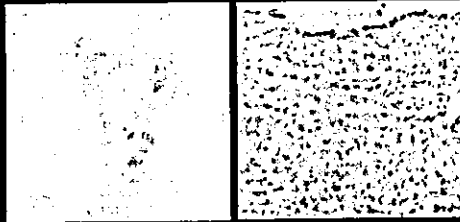
観察された形質について、系統間分布表に基づきQTL解析を行った結果、いくつかの形質の感受性遺伝子座をマップすることができた。

- 3) 環境因子による自己免疫病発症の誘導・促進効果をゲノムレベルで解析するモデルを作成した。

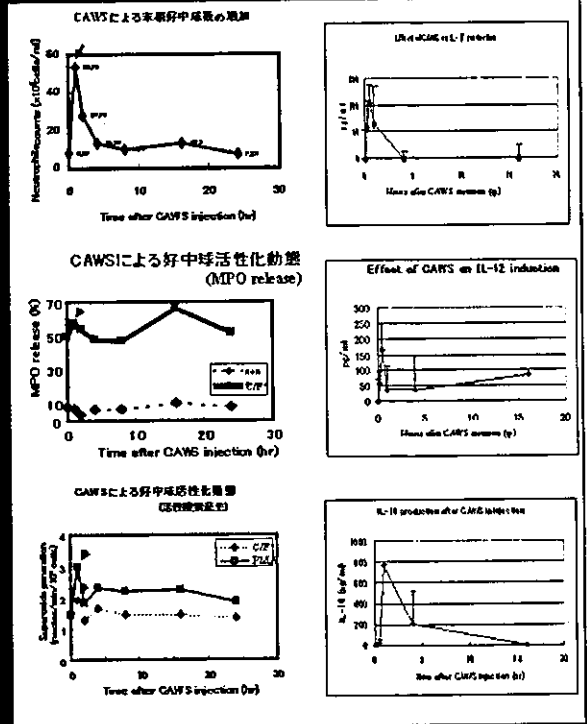
2本鎖RNAアナログであるpolyinosinic:polycytidylic acid (Poly I:C)をMXH/lpr各系統に投与することで、いくつかの自己免疫病が誘導ないし促進されることを明らかにした。QTL解析の結果、これらの誘導・促進作用の感受性遺伝子座をマップすることができた。

血管炎誘発初期のイベント解析

CAWSによる血管炎の誘導



- 30分以内: 好中球数、活性化、IL-1β、IL-12p70上昇と下降
- 1時間: IL-10上昇と下降
- 4時間: IL-18, G-CSF上昇と下降
- 順次ゆるやかな上昇: MIP-2
- 24時間まで無変化: TNF-α, IL-6, GM-CSF



真菌関与の血管炎誘発機構の解明についてMPOが抗原であることをMPOノックアウトにより証明した。また、血管炎発症機序、治療法開発にむけたモデルマウスを開発をおこなった。血管炎発症初期像を開発した誘導マウスにより解析した。その結果、30分: IL-1beta, IL12p70, 1時間: IL-10, 4時間: IL-18とG-CSF、その後MIP-2と順次血中炎症性サイトカイン濃度の上昇が認められた。尚、24時間までは、IFN-gamma, IL-6, GM-CSFの変化は認められなかった。誘導血管炎には、マウス系統差があり、それを利用して感受性遺伝子のマッピングした。本研究の成果は、今後の感染誘発の難治性血管炎の診断、治療法の開発に有用になるとと思われる。

〔Ⅱ〕

分科会報告

分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
中・小型血管炎臨床分科会 平成 14.15.16 年度研究報告書

本邦に於ける MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療案の作成
臨床分科会長 中林公正 杏林大学第一内科教授

研究要旨

中・小型血管炎の中で最も疾患頻度の高い MPO-ANCA 関連血管炎を対象疾患として、この疾患に対し、本邦に於ける EBM に基づいた標準的治療法の確立を目標として、分科会で検討した。MPO-ANCA 関連血管炎は重症から軽症までの幅広い活動性を有する疾患であることから、初めに重症度分類を行い、夫々の病型に対する治療方針案を作成した。即ち、症例を最重症型、重症型、軽症型に分類することにした。最重症型には治療開始時より血漿交換治療法を用いて、投薬は重症型の治療法に従う。重症型は、初めに methylprednisolone (MPSL) のパルス療法を行い後療法として PSL0.6~1.0 mg/kg/日で治療する。治療開始後 4 週間以内に cyclophosphamide (CY) の経口又は点滴を行う。経口 CY は 0.5~2.0 mg/kg/日で 3~6 ヶ月間治療を行う。点滴 CY (IVCY) は 0.25~0.75 g/m²で 3~6 回を行う。CY の投与量は、腎機能、年齢により減量する。軽症例は経口 PSL0.3~0.6 mg/kg/日のみで治療を行う。尚、上記治療中は感染症への罹患率が高いので ST 合剤を 2T/日×2/wk か連日 1T/日を投与する。この治療指針で prospective cohort study を施行し、EBM に基づいた治療法を確立する第一歩とする。

A. 研究目的

MPO-ANCA 関連血管炎に対する EBM に基づいた本邦での標準的治療方針を確立する。

B. 研究方法

MPO-ANCA 関連血管炎を対象とし、症例を要旨の項で述べた重症度に分類する。即ち、最重症型は、び慢性肺出血、重症全身型、重症消化管出血型・膵炎型、抗 GBM Ab 併存型、重症型の治療抵抗症

例とした。重症型は、全身型、肺腎型、RPGN 型とした。軽症型は、肺線維症型、腎限局型 (RPGN 除く)、その他型 (筋・関節型、軽症全身型、末梢神経型など) とした。重症度に応じて、要旨の項で述べた治療法を施行する。治療の評価項目としては、生命予後、腎不全への移行率、感染症合併率、再発率、BVAS、VDI、疾患感受性 gene、治療反応性 gene で検討する。

C. 研究結果

MPO-ANCA を重症度別に分類し、夫々の病型に対応した治療方針を決定したとと評価項目を決定したことである（重症度別分類と治療方針の詳細については平成 16 年度の分科会報告を参照すること）。

D. 考察・E. 結語

この重症度別分類と治療方針で

prospective cohort study を施行することにより、EBM に基づいた治療法の確立の第一歩になると考える。

G. 研究発表

各委員の分担研究報告を参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

各委員の分担研究報告を参照

3年間の総合・分担研究報告

分担研究者 小林茂人 順天堂大学医学部膠原病内科・順天堂越谷病院内科
研究協力者 田村直人、池田 真、多田久里守、田嶋美智子、春田和彦、
稲葉 裕、黒澤美智子、瀬田範行、橋本博史

研究要旨

平成 14 年度：cysteinyl leukotriene type I receptor antagonist(LTRAs)と Churg-Strauss syndrome (CSS)に関する研究、平成 15 年度：「悪性関節リウマチ(MRA)」と「rheumatoid vasculitis (RV)」、「rheumatoid arthritis (RA) with extra-articular manifestation(ExRA)」の概念・診断基準の比較・検討、平成 16 年度：Myeloperoxidase(MPO)反応性 T 細胞クローンの樹立およびフェノタイプ解析、以上の研究を実施し報告した。

A. 研究目的

中・小型血管炎の臨床・基礎研究を行い、理解を深める。

B. 研究方法

順天堂大学附属・順天堂医院の過去の入院記録から CSS, MRA の症例の検討を行った。すでに報告された RV, ExRA の診断基準・分類基準を厚生省の MRA の診断基準と比較した。MPO の全長をカバーする3種のリコンビナント蛋白を作成し、MPO 反応性 T 細胞クローンを樹立し、T 細胞の解析を行った。研究方法は倫理委員会にて承認された方法にてインフォームド・コンセントのもとにて取り扱われた。

C. 研究結果

LTRAs によって発症した CSS とそうでない CSS 間に臨床症状の差異があると考えられた。国際的に確立された RV の診断・分類基準はない。当科の MRA の症例は外国の RV の基準にほぼ合致する。5株のクローンのうち4株は HLA-DR に拘束されていた。サイトカイン発現パターンは全てのクローンが IFN γ を発現しており、Th1 または Th0

と考えられた。

D.E. 考案・結果

LTRAs 投与中に発症する CSS について理解し、病因を考える必要がある。悪性関節リウマチ(MRA)の意義を海外の RV の概念・意義・現状を正しく理解して、評価する必要がある。

特に、「悪性」の名称は内外の疾患病名の見直しをも考慮すると、改変する必要が考えられる。「全身性リウマチ」などの名称が研究会会議内外で検討された。MPO 反応性 T 細胞の解析により、遺伝子導入による治療法などの試みが今後検討される。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. Akimoto T, Kobayashi S, Tamura N, Ohsawa T, Kawano T, Tanaka M, Hashimoto H. Risk factors for recurrent thrombosis: prospective study of a cohort of Japanese systemic lupus erythematosus (SLE). *Angiology* (in press).
2. Zhong B, Kobayashi S, Ikeda M, Akimoto T, Haruta K, Tamura N, Asakawa J, Tsuda H, Tanaka M, Kawano T, Hashimoto H.

- Tanaka M, Kawano T, Hashimoto H. Clinical manifestations of patients with rheumatoid arthritis associated with vasculitis and/or extra-articular lesions, malignant rheumatoid arthritis in Japan. (in preparation).
3. D Zhong B, Kobayashi S, Ikeda M, Akimoto T, Haruta K, Tamura N, Asakawa J, Tsuda H, Tanaka M, Kawano T, Hashimoto H. Inhibitory effect of Mizoribine on matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-3 production by production by synovial fibroblasts and THP-1 (Mod Rheumatol, in press).
 4. Kobayashi S, Kida I. Reactive arthritis: Recent advance and clinical manifestations. Internal Medicine (in Press).
 5. Kobayashi S, Ishizuka S, Tamura N, Takaya M, Kaneda K, Hashimoto H. Churg-Strauss syndrome (CSS) in a patient receiving pranlukast. Clin Rheumatol. 2003; 22:491-2
 6. Bando H, Kobayashi S, Matsumoto T, Tamura N, Yamanaka K, Yamaji C, Takasaki C, Takasaki Y, Hashimoto H. Acute acalculous cholecystitis induced by mesenteric inflammatory veno-occlusive disease (MIVOD) in systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2003 ;22:447-9.
 7. Kobayashi S, Yano T, Inaba Y, Hashimoto H, Matsumoto Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y. Ocular involvement of Japanese patients with giant cell arteritis from the first nation-wide survey. Arthritis Rheum (Letter), 2003;49:867-868,
 8. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Nakayama T, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H. Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan the first government-supported nationwide survey. Arthritis Rheum. 2003 ;49:594-8.
 9. Kobayashi S, Tamura N, Ikeda M, Sakuraba K, Matsumoto T, Hashimoto H. Uveitis in adult patients with poststreptococcal reactive arthritis: the first two cases reported associated with uveitis. Clin Rheumatol. 2003;21:533-5.
 10. Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyougoku C, Arimura Y, Yoshia m, Tokunaga K, Hashimoto H. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated aculitis: association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangiitis. J Rheumatol 2003;30:1534-40.
 11. Takaya M, Tamura N, Kato k, Kobayashi S, Haruta K, Tajima M, Hara M, Yang K-S, Tsuda H, Hashimoto H. CD154 expression and mRNA stability of activated CD4-positive T cells in patients with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol 2003;13:220-236.
 12. Bando H, Tamura N, Kobayashi S, Hara MO, Ichimura Y, Tajima M, Haruta K, Hashimoto H. Endothelial cell-binding antibodies in patients with systemic lupus erythematosus Mod Rheumatol 2003;13:44-49.
 13. Kobayashi S, Yano T, Ebitsuka T, Yoshioda M, Nakabayashi K, Matsumoto Y, Hashimoto H. Recent clinico-epidemiological manifestations of primary vasculitides. Intern Med 2002,41;49-51.
 14. Tamura N, Kobayashi S, Hashimoto H. Anticardiolipin antibodies in post-streptococcal reactive arthritis. Ann Rheumatic

- Dis 61:374,2002
15. Kobayashi S, Tamura N, Ichikawa G, Hashimoto H. Reactive arthritis induced by tonsillar Chlamydia trachomatis and Streptococcal infection. Clin Exp Rheumatol 20: 732,2002
 16. Haruta K, Kobayashi S, Tajima M, Yui R, Tamura N, Nagaoka I, Hashimoto H. Lysenin, a sphingomyelin-binding protein: its role in the activation of platelets. Biomed Research 23:153-159,2002
 17. Asakawa J, Torikoe Y, Kondo I, Yasuuda M, Kobayashi S, Hashimoto H. Reactive arthritis after pharyngeal infection: report of two siblings. Mod Rheumatol 12:182-185,2002.
 18. Tokano Y, Ogasawara H, Ando S, Fujii T, Kaneko H, Tamura N, Hirokawa K, (Kobayashi S). Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic diseases. Mod Rheumatol 2002;12:305-310.
- 和文 (総説)
1. 小林茂人、木田一成、薬剤性腎障害 リウマチ科 31 272-277, 2004
 2. 小林茂人、木田一成、大動脈炎をきたす疾患 リウマチ科、31 452-457、2004
 3. 小林茂人 リウマチ医の役割と家庭医・かかりつけ医との連携、クリニカル プラクティス、828-831, 2004
 4. 石塚修悟、小林茂人、炎症マーカー：関節リウマチ、日本臨床、63：306-309、2005
 5. 石塚修悟、小林茂人、IgM-RF 関節リウマチ、日本臨床、63：318-321、2005
 6. 小林茂人.ロイコトルエン・レセプター拮抗剤とチャージ・ストラウス症候群、リウマチ科、2003, 30:154-157
 7. 多田久里守、小林茂人。非ステロイド抗炎症薬。リウマチ科、2004, 31:7-10.
 8. 小林茂人,ANCA 関連血管炎.最近の話題の用語。小児科 2003,44,602-603,
 9. 田村直人、小林茂人、井上 久。強直性脊椎炎の診断と治療。リウマチ科。2003;29:164-168.
 - 10.小林茂人.ロイコトルエン・レセプター拮抗剤とチャージ・ストラウス症候群、リウマチ科 2003, 30:154-157
 11. 多田久里守、小林茂人。非ステロイド抗炎症薬。リウマチ科、2004, 31:7-10.
 - 12.小林茂人,ANCA 関連血管炎.最近の話題の用語。小児科 2003,44,602-603,
 14. 田村直人、小林茂人、井上 久。強直性脊椎炎の診断と治療。リウマチ科。2003;29:164-168.
 15. 小林茂人.多発関節炎をきたす疾患. 日医新報 4103:92-94,2002.
 16. 小林茂人、田村直人. 成人 Still 病. 実践診断指、日医雑誌、128:s264-265,2002.
 17. 田村直人、小林茂人.強直性脊椎炎. 実践診断指、日医雑誌、128:s266-267,2002.
 18. 小林茂人、田村直人、池田 真. 反応性関節炎一新しく提唱された疾患概念、分類基準とその問題点、リウマチ科。27:565-570,2002
 19. 小林茂人、金井美紀. 抗リウマチの併用療法. 日臨床.60:2351-2356,2002.
 20. 李 鍾碩、小林茂人. 慢性関節リウマチの診断と鑑別診断、リウマチ科診療マニュアル、リウマチ科、27:556-561,2002
 21. 藤井猛士、小林茂人。血管炎症候群の治療、内科、89:283-293,2002.

22. 秋元智博、小林茂人、橋本博史.大動脈炎症候群の治療の進め方、生活指導. Heart View 16:100-103,2002
 23. 田伏洋子、小林茂人、津田裕士.リウマトイド因子一どの検査法を選ぶかー、Medical Practice. 19 : 1135-1139, 2002.
 24. 田伏洋子、小林茂人、津田裕士. 悪性関節リウマチ、今月の治療、9 : 86-89、2002
 25. 小林茂人、井上 久. 血清反応陰性関節炎. Rheumatology Clinical Update 9: 18-20,2002
 26. 浅川順一、小林茂人. 関節リウマチ : エキスパートによる治療戦略、今日の治療 10 ,98.2002
 27. 小林茂人. 多発性関節炎をきたす疾患. 日醫新 4103:92-94,2002.
 28. 小林茂人、金井美紀. 抗リウマチ薬の併用療法. 薬物療法に関する最近の進歩. 日本臨牀,60:2351-2356. 2002.
2. 学会発表
1. Kobayashi, Ihara T, Muso E, Suzuki K Incidence of microscopic polyangiitis / Wegener's granulomatosis and P-/C-ANCA in Japan. The 4th International Peroxidase Meeting, with the 10th Myeroperoxidase Meeting. Oct 27-20,2004, Kyoto.
 2. 田村直人、小林茂人、橋本博史、関節リウマチの治療、医療機器などレギュラトリーサイエンス総合研究事業、血管炎のための人工ぼポリクローナルグロブリン製剤の開発と安全性向上に関する研究、班会議 2005年1月8日、国立感染症研究所、
 3. 小林茂人 PSRA を知っていますか？<完治する関節炎> 順天堂医学 50、190-191、2004
 4. 小林茂人 リウマチ・膠原病医学の発展 神奈川リウマチ医会のあゆみ 31-32、神奈川リウマチ医会、2004
 5. 小林茂人、関節痛、関節リウマチについて、順天堂越谷病院第2回内科講演会、1月24日、2004
 6. 小林茂人、血管炎の診断と治療. 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会、4月15日、2004. 岡山
 7. 小林茂人、血管炎の最近の知見、第24回愛媛免疫抑制剤研究会、11月22日、2004、松山
 8. 小林茂人、血管炎の最近の知見、第21回滋賀リウマチ・膠原病臨床医会、平成16年2月28日、津市.
 9. 小林茂人、扁桃炎に伴う反応性関節炎について、第74回大分県リウマチ懇話会、12月16日大分県医師会、2004.
 10. 小林茂人、膠原病の生活の注意点、第14回江東区膠原病友の会(秋桜:コスモス)総会記念講演会、10月10日、江東区区民センター、2004
 11. 小林茂人、これまでの研究について、順天堂膠原病内科同門会、2月21日、新宿、2004年
 12. Akimoto T, Kobayashi S, Zhong B, Matsumoto T, Hashimoto H. what is the better treatment for relapsing polychondritis? Analysis of 99 Japanese cases. The ACR/ARHP Annual Scientific Meeting .Orlando,FL, Oct 27, 2003.
 13. Kobayashi S, Tamura N, Akimoto T, Takaya M, Ikeda M, Hashimoto H. Clinical manifestations of Churg-Strauss syndrome (CSS) following treatment with cysteinyl leukotriene type I receptor antagonist.. 11th International Vasculitis and ANCA Workshop. Prague, Czech Republic, Oct 2-5,2003.
 14. 小林茂人、田村直人、石塚修吾、高谷磨

- 紀代、池田 真、金田和彦、戸叶嘉明、橋本博史. Cysteinyl leukotriene type I receptor antagonist (LTRAs)と Churg-Strauss syndrome (CSS)に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金. 特定疾患対策研究事業、難治性血管炎に関する研究、平成 14 年度総括・分担研究報告書 32-41, 2003.
15. 小林茂人、田村直人、高谷磨紀代、多田久里守、加藤和則. 全身性エリテマトーデス(SLE)末梢リンパ球におけるシグナル伝達異常-CD154 発現異常への関与について. 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. 免疫難病のシグナル異常と病態解明・治療応用に関する研究. 平成 14 年度総括・分担研究報告書. 25-28, 2003
 16. 中林公正、小林茂人、吉田雅治、山田秀裕、他. 中・小血管炎の標準的治療法に関する分科会報告. 厚生労働科学研究費補助金. 特定疾患対策研究事業、難治性血管炎に関する研究、平成 14 年度総括・分担研究報告書 11-13, 2003.
 17. 小林茂人、池田 真、田嶋美智子、田村直人、橋本博史 他. 関節リウマチ患者骨髓幹細胞における遺伝子発現の異常に関する研究. 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. 関節リウマチの反応性規定因子の同定と、それを用いた新治療方針確立に関する総合的研究、平成 14 年度総括・分担研究報告書 27-29, 2003.
 18. 小林茂人、田村直人、石塚修悟、高谷磨紀代、池田 真、金田和彦、戸叶嘉明、橋本博史. Churg-Strauss 症候群 (CSS): 当院 27 症例と喘息治療薬 (cysteinyl leukotriene type I receptor antagonist)誘発症例との臨床的比較. 日本リウマチ学会総会. 平成 15 年 4 月 24 日、東京、2003.
 19. 小林茂人. シンポジウム. 「血清反応陰性脊椎関節症の臨床ガイドライン作成に向けて EBM に立脚したガイドライン-」診断と鑑別診断. 第 13 回日本脊椎関節炎 (AS)研究会 2003 年 11 月 15 日、ホテルキャッスルプラザ、名古屋、
 20. 小林茂人. 血管炎における最近の知見. 第 24 回愛媛免疫抑制剤研究会、2003 年 11 月 22 日、国際ホテル松山、松山、
 21. 小林茂人. AS の温泉運動療法の有効性について、らくちん 2003;15:79-80.
 22. 小林茂人、健康・老化・生活習慣病. 健康、保健ニュース、順天堂健康管理センター、平成 15 年 10 月 1 日、59 号、3-4.
 23. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H. Clinical and epidemiological analyse of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: The first government supported nationwide survey. The 10th International vasculitis and ANCA Workshop. April 27, Cleveland, 2002.
 24. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H. Clinical and epidemiological analyse of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: The first government supported nationwide survey. 2002. 26th International Congress of Internal Medicine, May Kyoto, 2002
- H. 知的財産件の出願・登録
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

全身性血管炎症候群治療前後におけるサイトメガロウイルス産生タンパク US27, US28 の発現検討

分担研究者 津坂憲政 埼玉医科大学総合医療センター第二内科 講師

研究要旨

サイトメガロウイルス（HCMV）感染が動脈硬化性病変を含む血管病変と関連することが指摘され、ことに血管平滑筋細胞に取り込まれた HCMV が発現する US27, US28 などのタンパクが様々なケモカインレセプターと相同性をもつために、ケモカインと結合して血管平滑筋細胞を遊走させることが病因の一つとして考えられている。われわれは、顕微鏡的多発血管炎（MPA）患者組織あるいは末梢血リンパ球（PBL）においてこれら US27 ならびに US28 発現を検討することを目的とし、そのために *in situ* hybridization の条件決めと、実際に subtractive hybridization 法、RT-PCR 法を用いて MPA 患者の治療前後の US27, US28 mRNA 発現を検討した。その結果、US27 mRNA と US28 mRNA は治療後と比較すると治療前に発現が亢進しており、全身性血管炎発症機序を考える上で重要と考えられた。

A. 研究目的

近年、ヒトサイトメガロウイルス（HCMV）感染が血管再建術後の血管狭窄や動脈硬化性病変と関連することが指摘され、ことに血管平滑筋細胞に取り込まれた HCMV が発現する US27, US28 などの細胞表面タンパクが、Fractalkine receptor, CCR-1, CCR-3, CCR-4 などのケモカインレセプターと相同性をもつために、RANTES あるいは MCP-1 などの CC ケモカインと結合して血管平滑筋細胞を遊走させることが病因の一つとして考えられている。そこで本研究では、全身性血管炎症候群における血管病変と HCMV との関連について検討することを目的とした。

サイトメガロウイルス（HCMV）感染が動

脈硬化性病変を含む血管病変と関連することが指摘され、ことに血管平滑筋細胞に取り込まれた HCMV が発現する US27, US28 などのタンパクが様々なケモカインレセプターと相同性をもつために、ケモカインと結合して血管平滑筋細胞を遊走させることが病因の一つとして考えられている。昨年度われわれは Subtractive hybridization 法、Differential screening 法を用いて顕微鏡的多発血管炎（MPA）患者の治療前後の遺伝子変化を検討した。本年度は、この手法を用いて MPA 患者の治療前後の US27, US28 発現を検討した。

B. 研究方法

1) 症例

84歳、男性。2002年3月に発熱、呼吸困難

で発症。同年4月に本院入院し、間質性肺炎、腎不全、MPO-ANCA陽性よりMPAと診断された。同年4月19日よりプレドニゾン50mg/日経口投与とサイクロフォスファミド間歇的点滴静注療法(500mg/月)が開始された。6月にカリニ肺炎併発するもその後軽快し、7月31日時点で腎機能ならびに胸部レントゲン上間質性陰影の改善が認められた。末梢血は、同年4月19日と7月31日に採取した。

(倫理面への配慮)

末梢血採取ならびにmRNA抽出にあたって、研究対象者には不利益・危険性の排除と十分な説明(インフォームドコンセント)を行い理解が得られ、また本研究での遺伝子profile解析にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日付 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守した。

2) mRNAの抽出およびRT

末梢血よりFicoll法を用いてリンパ球分画を抽出し、抽出した末梢血リンパ球(PBL)からmRNA purification kit(Pharmacia社)を用いて全mRNAを抽出した。次に、全mRNA1 μ gをreverse transcriptase(Clontech社)を用いて一本鎖cDNAに変換後、DNA polynucleotide kinaseにより二本鎖cDNA(whole cDNA)に変換した。

3) プローブの作製

Insert DNAはTA cloning Kit(STRATAGENE社)を用いてpCRII vectorにligationを行い、BamHIあるいはXhoIでlinear DNAとし、in vitro transcriptionの鋳型DNAとした。Digoxigenin標識RNAプローブは、DIG RNA labeling kit(Boehringer Mannheim社)を用いた。

4) *In situ* hybridization

凍結切片はDEPC-PBS中の4%パラフォルムアルデヒドで10分間ポストフィックスし、0.1%の活性化DEPC-PBSで15分間、2回洗浄後、DEPC処理5x SSCで15分間平衡化した。Salmon sperm DNAを含む50%フォルムアミド、5x SSC中で50°Cで2時間、プレハイブリダイゼーションを行い、Salmon sperm DNAを含む50%フォルムアミド、5xSSC中で、400 ng/mlのDIG標識プローブと50°C40時間、ハイブリダイゼーションを行った。2x SSC洗浄後、AP標識抗DIG抗体と2時間反応させ、さらに洗浄後BCIP/NBTを加え染色させ、とTE bufferで染色を停止させた。その後95%EtOH中で1時間静置し非特異的バックグランドを除去し、スライドへマウントした。

5) Subtractive hybridization

whole cDNAをRsaIで37°C、2時間処理し精製したものをdriver DNAとした。つぎに、このdriver DNAにadaptor1ならびにadaptor2とをそれぞれ加えて、T4 DNA ligaseで4°C一晩反応させ、driver DNAの両側にadaptorを結合させたものをそれぞれtester DNA1ならびにtester DNA2とした。

続いて、sample tester DNA1, sample tester DNA2, control driver DNAを加えてHybridization Buffer中で68°C一晩反応させ、ハイブリダイゼーションを行い得られたDNAをsample subtracted tester DNAとした。またcontrol tester DNA1, control tester DNA2, sample driver DNAを加えてHybridization Buffer中で68°C一晩反応させ、ハイブリダイゼーションを行い得られたDNAをcontrol subtracted tester DNAとした。

6) PCR

subtractive hybridization で得られた subtracted tester DNA を鋳型 DNA として、US27, US28 cDNA を nested PCR によって増幅した。

C. 研究結果

まず初めに、US27 および US28 mRNA をプローブとした *in situ* hybridization によって血管炎組織での US27 および US28 の発現を検討するために、*in situ* hybridization の条件決めを行った。

HCMV 血症患者末梢血より Ficoll 法を用いてリンパ球分画を抽出し、さらに全 genomic DNA を精製した。次に、この全 genomic DNA を鋳型 DNA として US27, US28 mRNA に特異的なプライマーを用いて PCR 法により US27 cDNA, US28 cDNA をそれぞれ増幅した。次にこれら cDNA を pCRII vector に組み込み、BamHI あるいは XhoI で linear DNA とし、*in vitro* transcription の鋳型 DNA とした (図 1)。T7 RNA polymerase あるいは SP6 RNA polymerase を用いて、US27 および US28 の Digoxigenin 標識 sense ならびに antisense RNA probe を *in vitro* transcription により生成した。次に、これら US27 ならびに US28 が HCMV 感染症で発現されることを *in situ* hybridization で確認した。組織は、サイトメガロウイルス肺炎患者の肺組織を用いた。その結果、US27 および US28 antisense RNA probe で組織中の HCMV 感染細胞が染色され、US27 ならびに US28 が発現されていることが確認できた (図 2)。なお、US27 および US28 sense RNA では染色されなかった。

次にわれわれは、Subtractive hybridization 法、Differential screening

法を用いて MPA 患者の治療前後の US27, US28 発現を検討した。

はじめに MPA 患者の治療前と治療後の末梢血より PBL を抽出し、そこから全 mRNA を精製した。続いて全 mRNA を reverse transcriptase、DNA polynucleotide kinase を用いて whole cDNA に変換した。得られた whole cDNA を RsaI で処理し精製したものを治療前あるいは治療後 driver DNA とし、adaptor1 あるいは adaptor2 を T4 DNA ligase を用いて結合させたものをそれぞれ治療前あるいは治療後 tester DNA1 ならびに tester DNA2 とした。続いて、治療前 tester DNA1・tester DNA2 と治療後 driver DNA とを、治療後 tester DNA1・tester DNA2 と治療前 driver DNA とを混和させただけものをそれぞれ治療前 unsubtracted tester DNA、治療後 unsubtracted tester DNA とし、ハイブリダイゼーションさせ得られた DNA をそれぞれ治療前 subtracted tester DNA、治療後 subtracted tester DNA とした。

次に、これら治療前後の subtracted あるいは unsubtracted tester DNA を鋳型 DNA として、US27, US28 cDNA を nested PCR 法で増幅した (図 3)。その結果、US27 cDNA, US28 cDNA とともに治療前後の unsubtracted tester DNA ならびに治療後 subtracted tester DNA からは増幅されなかったが、治療前 subtracted tester DNA からは増幅された。

D. 考察・E. 結論

HCMV 感染が血管炎症候群と関連するという報告はこれまでも散見された。しかしながら、血管炎症候群で US27 あるいは US28 などの HCMV 発現タンパクが亢進するという報告はこれまでのところまだない。血管炎症候群患者でケモカイン産生が亢進する

報告がこれまでにいくつかされているため、ケモカインレセプターと相同性をもつ US27, US28 タンパク発現を検討することは非常に意義深いと考えられた。そのためにわれわれは、組織における US27 と US28 の発現を *in situ hybridization* で検出する系を確立することができた。今後は、この系を用いて実際に血管炎症候群患者組織において *in situ hybridization* を用いて US27 と US28 発現を検討する予定である。MPA 患者 PBL においても実際には Subtractive hybridization 法、Differential screening 法によって治療前には US27, US28 mRNA 発現が亢進していることが確認できた。近年、HCMV 感染が血管再建術後の血管狭窄や動脈硬化性病変と関連することが指摘され、ことに血管平滑筋細胞に取り込まれた HCMV が発現する US27, US28 などの細胞表面タンパクが、様々なケモカインレセプターと相同性をもつために CC ケモカインと結合して血管平滑筋細胞を遊走させることが病因の一つとして考えられている。しかし、MPA を含む血管炎症候群で US27 あるいは US28 などの HCMV 発現タンパクが亢進するという報告はこれまでのところまだない。血管炎症候群患者でケモカイン産生が亢進する報告がこれまでに存在するため、ケモカインレセプターと相同性をもつ US27, US28 タンパク発現を検討することは非常に意義深いと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

[原著]

- 1) Tsuzaka K, Onoda N, Yoshimoto K, et al. *Mod Rheumatol* 12: 167, 2002

- 2) Pang M, Setoyama Y, Tsuzaka K, et al. *Clin Exp Immunol* 129: 160, 2002
- 3) Tsubota K, Fujita H, Tadano K, et al. *Clin Exp Immunol* 129: 177, 2002
- 4) Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K, et al. *Exp Eye Res* 76: 233, 2003
- 5) Tsuzaka K, Fukuhara I, Setoyama Y, et al. *J Immunol* 171: 2496, 2003
- 6) Takeuchi T, Tsuzaka K, Abe T. *Int Rev Immunol* 23: 273, 2004
- 7) Tsuzaka K, Setoyama Y, Yoshimoto K, et al. *J Immunol* (in press) 2005

[総説]

- 1) 鈴木勝也, 津坂憲政, 竹内勤。炎症と免疫, 10: 322, 2002
- 2) 津坂憲政, 竹内勤。日本医事新報, 4079: 1, 2002
- 3) 津坂憲政, 竹内勤。臨床医, 28 (増刊号), 1147, 2002
- 4) 津坂憲政。日本臨床免疫学会会誌, 26: 43, 2003
- 5) 津坂憲政, 竹内勤。治療, 85: 1925, 2003
- 6) 津坂憲政。炎症と免疫, 11: 101, 2003
- 7) 津坂憲政, 竹内勤。内科 93: 972, 2004
- 8) 津坂憲政。分子リウマチ 3: 183, 2004
- 9) 津坂憲政。最新医学 59: 2165, 2004
- 10) 津坂憲政。臨床免疫 42: 427, 2004

2. 学会発表

[海外]

- 1) Tsuzaka K, Fukuhara I, Setoyama Y, et al. 66th ACR Annual Meeting, New Orleans, U.S.A., October, 2002
- 2) Tsuzaka K, Shiraishi K, Tsubota K, et al. 66th ACR Annual Meeting, New Orleans, U.S.A., October, 2002