

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

# 混合性結合組織病に関する研究

—混合性結合組織病の病態、治療と関連する遺伝的因子、自己抗体の研究—

平成14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 近藤啓文

平成17(2005)年3月

## 目 次

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| [ I ] 総合研究報告                         |    |
| 混合性結合組織病に関する研究                       |    |
| - 混合性結合組織病の病態、治療と関連する遺伝的因子、自己抗体の研究 - | 1  |
| 近藤 啓文 (北里大学医学部内科)                    |    |
| <br>                                 |    |
| [ II ] 研究成果の刊行に関する一覧表                | 11 |
| <br>                                 |    |
| [ III ] 分担研究者名簿                      | 32 |

[ I ]

総合研究報告

混合清潔強訴し奇病に関する研究

- 混合性結合組織病の病態、治療と関連する遺伝的因子、自己抗体の研究 -

主任研究者：近藤啓文 北里大学医学部内科 診療教授

研究要旨

混合性結合組織病 (MCTD : mixed connective tissue disease) は抗U1RNP抗体を必須の自己抗体とする疾患であるが、その疾患特異性は必ずしも高くない。本抗体の臨床的意義とMCTDとの関連をプロスペクティブに明らかにするために、平成11年度より班のプロジェクト研究として抗体陽性無治療例188症例を登録してきた。本年度は新しい研究課題による3年間の研究の3年度にあたり、研究の区切りを付けるために既登録症例について経過観察調査票の回収、血清の集積を行なった。臨床症状、検査所見、自己抗体、HLAのDNAタイピングを含むデータベースを充実させた。本年度は抗U1RNP抗体などの抗核抗体の施設間の不一致を無くすため、142例の血清を一括して班事務局で測定し、その結果を用いた。

142例をMCTD診断の手引き（以下診断基準）を用いて2群、診断例82例と非診断例60例に分類した、両群の臨床症状を比較したところ、手指硬化などSSc様病変、筋力低下などPM/DM様病変はMCTD群に有意に多かったが、SLE病変には両群で有意差がなかった。一方、抗Sm抗体、抗DNA抗体の有無は本症の診断に影響しなかった。HLA DNAタイピングは162例についてHLADRB1/HLADQB1抗原で行われた。アレル頻度でDQB1\*0402が抗体陽性患者で有意に低頻度であった。予後を決する重要病変である肺高血圧症 (PH) は診断群に有意に多く、MCTDの診断基準に中核所見として組み入れることにした。従来の2共通症状を加えて3所見を中核所見と名称を変更して1項目とした (表1)。この改訂は患者の診断にはほとんど影響しなかった。現行では「診断の手引き」としていたが、診断基準に変更する。

本抗体の産生機序とその制御の解明はMCTDの根本的な治療法の開発につながる。U1RNA、U1RNPを樹状細胞内に導入すると細胞が活性化される機序が解明された (三崎)。MCTDあるいは抗U1RNP抗体と関連する遺伝子異常の研究を班で構築したデータバンクを用いて研究する体制が出来上がった。その結果、抗U1RNP抗体の主な抗原であるU1RNP・AのSNPを抗体陽性症例と健常人で比較し、陽性者に有意に多いSNPが認められた (大久保)。抗U1RNP抗体のIgGサブクラスが解析され、疾患活動性やPHとの関連が示唆された。PHのIgGに肺動脈内皮細胞の活性化作用がin vitroではあるが認められた (三森)。高崎は抗U1RNP抗体の新しいエピトープを検出し、それに反応する患者の病像の特徴を報告した。その他の自己抗体として、抗CCP抗体の検出、抗血管内皮細胞抗体の内皮細胞活性化の機序 (吉尾)、抗骨形成因子II型レセプター (BMPRII) 抗体 (岡田、吉田) とBMPRIIの検出 (岡田)、が報告された。

MCTDに合併するPHの臨床研究として、新しい班プロジェクト研究が発足した (吉田)。PH、PH疑い例の経過を追った研究で将来の発展が期待される。原発性PH患者では、BMPRIIの遺伝子変異が高率であるが、膠原病合併PHでは、遺伝子変異が認められなかった (岡田)。原はMCTD合併PH例における一酸化窒素の合成酵素 (NOS-2) の遺伝子多型を解析し、PH合併例では転写調節領域と考えられる2ヶ所に遺伝子多型が認められた。PHの発症に関与している可能性が示唆された。

北里はPHのモデル動物 (モノクローリン誘発PHラット) に、PGD合成酵素 (PGDS) を発現する線維

芽細胞を投与し、PGDSの発現とPHの抑制を明らかにした。新しい治療法の可能性を示した。MCTDを含む膠原病に合併するPHの治療薬として持続静注プロスタサイクリン製剤（フローラン）が承認され、エンドセリンレセプター拮抗薬（ボセンタン）も最近承認された。PHの治療が新しい時代に入った。MCTDを含む膠原病合併PH（主に肺動脈性PH）の治療ガイドライン（案）を厚生科学研究、免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班（橋本班）及び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班（三森班）と共同で提案した。

3年間のこの班の治療研究をまとめる意味で、9年前に東條班で作成したMCTD治療指針をエビデンスに基づいて改定を試み、治療ガイドラインとして小冊子として発行する。

## 班の構成

### 分担研究者

三崎 義堅  
東京大学医学部附属病院内科 講師  
三森 経世  
京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授  
高崎 芳成  
順天堂大学医学部膠原病内科 助教授  
岡田 純  
北里大学医学部内科 助教授  
原 まさ子  
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授  
吉田 俊治  
藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科 教授  
大久保 光夫  
埼玉医科大学総合医療センター輸血・細胞治療部 助教授  
青塚 新一  
国立国際医療センター研究所 部長  
吉尾 卓  
自治医科大学内科学講座アレルギー-膠原病学部門 助教授  
堤 明人  
筑波大学臨床医学系 助教授

### 諏訪 昭

慶應義塾大学医学部内科 助手  
岡本 尚  
名古屋市立大学医学研究科細胞分子生物学 教授  
北里 英郎  
北里大学医療衛生学部微生物学 教授

### 研究協力者

塩沢 和子  
（財）甲南病院加古川病院リウマチ科 副院長  
山田 秀祐  
聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー-内科 助教授  
多田 芳史  
佐賀医科大学内科 助手  
岡野 哲郎  
北里大学医療衛生学部臨床免疫学 講師  
佐藤 俊彦  
北里大学医学部衛生学公衆衛生学 助教授  
村上 洋介  
北里大学医学部微生物学 リサーチ・レジデント  
（財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団）

## A. 研究目的

3年間の主な研究目的は、抗U1RNP抗体陽性無治療患者のプロスペクティブ研究に基づくMCTDの診断基準の改訂、関連する自己免疫機序と遺伝子の解析、PHの病態の解明と治療ガイドラインの作成、検証に設定した。

1) 抗U1RNP抗体陽性患者のプロスペクティブ研究: MCTDの疾患概念の確立と現行の診断基準のエビデンスに基づく見直しを目的に、平成11年より本抗体陽性無治療例の登録を開始した。登録症例の経過観察とその調査票、血清、HLA DNAタイピング、DNAを蓄積したデータバンクを作成する。調査票に基づいてMCTD診断基準の見直し、併存抗体の意義を検討する。

2) 抗U1RNP抗体の産生機序の解明: MCTDは抗U1RNP抗体を発現する疾患であり、本抗体が日本人に高頻度であることがMCTDがわが国に多い理由であるとの仮説をたて、HLA抗原系の検索、抗U1RNP抗体の産生機序を抗原をコードする遺伝子多型、樹状細胞の活性化など新しい免疫学的手法を用いて解明する。さらに、抗U1RNP抗体と病態との関連を検討する。

3) MCTDの自己抗体と病態関連遺伝子解析: 患者からインフォームド・コンセントを得て採取されたDNAを用いて、MCTDの病態、とくにPHと関連する因子の遺伝子多型を検索し、その病因的意義を検討する。

4) MCTDにおけるPHの病態と治療: 新しく班の研究プロジェクトを立ち上げ、PHの頻度、早期診断、治療ガイドラインの検討を行う。PHの治療の新しい進展を模索し、PHモデル動物を用いて細胞移入による治療実験を行う。死亡率の高いPHの治療法を確立して患者の予後の改善に貢献する。近年のPH治療の進歩に基づき、治療ガイドラインを厚生労働省の他の研究班と共同で提案する。

5) MCTD治療ガイドラインを改訂し、発行する。

## B. 研究方法

1) 抗U1RNP抗体陽性無治療例のデータバンク: 班プロジェクト研究

分担研究者、及び研究協力者3名の合計14施設において、新たに見出した抗U1RNP抗体陽性無治療患者を登録し、その臨床経過を観察し、血清、HLA DNAタイピングなどをデータバンク化した。臨床経過調査票の解析と収集した142血清を免疫沈降法などの方法で抗体を一括測定し、そのプロファイルを合わせて診

断基準を再検討した。尚、HLA検索で残ったDNAは、新たに同意を得た上で保管し遺伝子研究に供する(各施設の倫理委員会で承認の上)。

2) 抗U1RNP抗体の産生機序の研究: 各個研究

① 樹状細胞を用いた研究

② 自己反応性アポトーシスと遺伝子

③ MCTD患者単核細胞における抗U1RNP抗体など自己抗体産生。

④ ELISAによる抗体のIgGサブクラスの分布

⑤ 立体構造を認識する新しい抗U1RNP抗体の検索

⑥ 抗U1RNP抗体の新しいエピトープと病型。

3) MCTDの自己抗体、遺伝子異常と関連する病態: 各個研究と班協力研究

① 発症年齢の数理統計学的解析からの発症機構へのアプローチ

② RNP-A蛋白をコードする遺伝子SNP解析

③ マンノース結合レクチン(MBL)の遺伝子変異

④ アンジオポエチン1遺伝子のスプライスバリエントの多型

⑤ BMPR-IIの遺伝子変異

⑥ PH患者血清IgGの肺動脈内皮細胞に対する作用

⑦ 唾液中の抗U1RNP抗体の意義

⑧ 抗血管内皮細胞抗体の活性とその作用メカニズム

⑨ 抗CCP抗体の検索

⑩ マクロファージ表面TREM-1の炎症における役割

4) MCTD合併肺高血圧症(PH)の臨床病態と治療研究: 班プロジェクト研究、各個研究

① 班プロジェクト研究としてMCTDにおけるPHの経過

② MCTD合併PHにおけるPS/PT抗体

③ BMPR-II抗体とBMPR-IIの検索

④ MCTD合併PHにおける一酸化窒素の合成酵素(NOS-2)の遺伝子多型

⑤ 膠原病合併PHにおける持続静注プロスタサイクリン製剤の治療成績

⑥ 膠原病合併PHの治療ガイドラインの共同提案

5) MCTD治療ガイドラインの改訂版の発行

## C. 研究結果

1) 抗U1RNP抗体陽性無治療例のプロジェクト研究:

抗U1RNP抗体の臨床的意義とMCTDとの関連をプロスペクティブに明らかにするために、班のプロジェクト研究として平成11年度より抗U1RNP抗体陽性無治療例188症例を登録し、6年目の平成16年に162例

の臨床症状、検査所見、HLAのDNAタイピングを含むデータベースを作成した。血清を集積できたのは142例の血清を用いて抗U1RNP抗体、抗Sm抗体、抗DNA抗体などを集中して同一方法で測定した。抗体の測定法には施設ごとにばらつきがあることが判明したからである。まず、現行のMCTDの診断基準の臨床的な有用性を検討した。142例をMCTD診断基準を用いて2群、診断例82例と非診断例60例に分類した、両群の臨床症状を比較したところ、手指硬化などSSc様病変、筋力低下などPM/DM様病変はMCTD群に有意に多かったが、SLE病変には両群で有意差が無かった(表2)。症例の経過観察期間が短かったが、経過で症状が加わり、MCTD、SLE、SScなどの診断基準合致率は10~20%上昇した(図1)。一方、本症に頻度が高く予後を決定する病変であるPHは1例を除きMCTD診断群に入り、診断群で有意に高頻度であった(表3)。そこで、PHを診断基準の中に組み入れることを検討し、PHと共通所見を中核所見とすることを提案した。一方、抗U1RNP抗体単独陽性群と抗Sm抗体、抗DNA抗体の併存群の比較では、抗体測定を事務局で一括測定した結果、これら抗体陽性例をMCTDから除外する意義は無いとの結論であった。

HLA DNAタイピングは、抗U1RNP抗体陽性例162例についてHLADRB1/HLADQB1抗原で行われた。対照例は埼玉医科大学で得られた健常人で抗核抗体陰性118例とした。HLADRB1アレル頻度では抗U1RNP抗体陽性例全体、MCTD診断例、非診断例のいずれの群でも対照群と有意差が見られなかった。ただ、DRB1\*0405が抗U1RNP抗体の低値陽性群で有意に高頻度であった。一方、HLADQB1アレル頻度ではHLADQB1\*0402が対照群と比べ、抗U1RNP抗体陽性例全体、MCTD診断例、抗U1RNP抗体高値陽性例で有意に低率であった(表4)。今後、これらの症例の経過を長期間みることにより、病像変化によって有意なHLA抗原が見出される可能性は否定できない。

## 2) 抗U1RNP抗体の産生機序:

本抗体の産生機序とその制御の解明はMCTDの根本的な治療法の開発につながる。研究班では各個研究で異なった方向から行なわれた。U1RNPの樹状細胞刺激能がU1RNA,U1Aと再構成されたU1RNPを細胞内に導入して検討された。するとU1RNAのみでもIFN $\alpha$ 、INF $\beta$ の産生が非常に高まることが明らかになり、さらにIL-6、TNF、IL-12も軽度増加した。U1RNPが樹状細胞に取り込まれて細胞刺激活性を発揮して自

己抗体産生機序に関連する可能性が示された(三崎)。MCTDの発症に自己反応性リンパ球のアポトーシスによる排除障害が関連するとの仮説から、アポトーシス誘導遺伝子53BP2遺伝子によるアポトーシス機構が検討され、ミトコンドリア経路のカスケードによることが明らかになった(岡本)。膠原病患者の抗U1RNP抗体の主な対応抗原(70K,A,B,C)に対するIgGサブクラスが解析され、サブクラスの出現パターンと疾患活動性、PHとの関連が検討された(三森)。疾患活動性の低下によってIgGサブクラスの一部は低下し、PHでは特徴的なサブクラスのパターンが示された。

本抗体陽性患者からの単核球の培養で、有意に抗体を産生した。抗U1RNP抗体と抗Sm抗体とに相関がみられた(青塚)。高崎は抗U1RNP抗体の対応抗原のうち、新たな対応抗原としてU1RNA/70kDa蛋白複合体とマウスレトロウイルスp30<sup>gag</sup>と同一性を有する70kDa合成ペプチドに対する抗体をMCTD患者で見出した。前者の抗体陽性例(13例)と後者の抗体陽性例(73例)の臨床像を比較すると、前者はSLE様病態と後者は非SLE病態と相関した。

## 3) MCTDの自己抗体、遺伝子異常と関連する病態:

MCTD患者発症年齢分布の数理統計学的解析によりMCTDが遺伝子異常の蓄積に基づく発症過程を求める研究が行われた(岡本)。MCTDの発症年齢分布はワイル分布に近似し、症状が発現するまで1~2年間の潜伏期間を経て、およそ3段階の独立した事象(遺伝子変異など)が起こっていることが示唆された。

大久保は抗U1RNP抗体の主な対応抗原であるU1-snRNP $\cdot$ A(RNPA)の遺伝子のSNPを抗体陽性者で解析した。抗体陽性者は①5'-UTRのアレル頻度は高く、ハプロタイプを形成、②Exon 6#1006のSNP C/Tのアレル頻度が有意に高い、③3'-UTRのSNPsはccttcあるいはccttt motivesの繰り返し部位に存在し、症例群の一部で繰り返しが少なかった(図2)。この配列はmRNAの安定性に作用し、抗体産生の一因である可能性を示した。堤は自己免疫疾患との関連が示唆されているマンノース結合レクチン(MBL)の遺伝子多型を抗U1RNP抗体陽性膠原病患者で検索した。MBL遺伝子のアレル頻度、遺伝子型に差異が認められなかった。抗MBL抗体陽性者が3例認められ、間質性肺炎、PHを持つ例があり、病態との関連が考えられた。RAの疾患遺伝子であるアンギオポエチンI遺伝子のスプライスバリエーションについてMCTDで検索したところ、血管新生促進型変異が多くみられたと報告さ

された(塩沢)。病態との関連を考える上で興味深い成績である。岡田は本抗体陽性者をPHの有無で分け、BMPr-IIの遺伝子変異を解析した。PHの有無に関連なく、PPHで報告がある変異部位には検索した限り変異は認められなかった。

三森は抗U1RNP抗体の病態形成に関与を、PH患者のIgGを用いて肺動脈血管内皮細胞(HPAE)に与える影響をin vitroで検討した。PH患者IgGの添加はHPAEからのsICAM-1分泌を増加した(表5)。この結果はPH患者IgGが何らかの役割をもつことを示唆した。

抗U1RNP抗体陽性患者の唾液で同抗体を測定したところ、分泌型IgAの抗U1RNP抗体が存在することが判明した(青塚)。吉尾は抗血管内皮細胞抗体(AECA)による血管内皮細胞(EC)活性化の機序をNF $\kappa$ Bの活性化によるかどうかをin vitroで検討した。AECAはECにおけるNF $\kappa$ Bの核内移行をIL-1などを介さずに促進し、ECを活性化することを示した。RAに特異的とされる抗CCP抗体をMCTDで検討したところ、本抗体がMCTDのRA様の関節炎と関連することが明らかになった(高崎)。

北里はMCTDの関節炎を増悪する新しい機序として、マクロファージ表面のTriggering receptor expressed on myeloid cells-1(TREM-1)をPGE<sub>2</sub>が誘導し、TREM-1を通してTNF $\alpha$ などを産生する機序を報告した。

#### 4) MCTD合併PHの臨床病態と治療研究:

PHはMCTDで頻度が高く予後を決定する重要な病変である。PHに関する班内調査プロジェクト研究として、昨年度調査したMCTD合併PH39症例の経過を観測した。1年後に変化が見られたのは、心エコー検査で推定PA圧40mmHg以上の患者では悪化を認めた。この値は心エコー上PHと診断するのに良いカットオフ値であることが推定された。

岡田はMCTDでBMPr-IIと抗BMPr-II抗体を測定したところ、いずれも高値を示し、とくにBMPr-II値はPH患者でPA圧と相関した(図3)。膠原病PHでもBMPr-IIの機能異常が何らかの役割を持つことが示唆された。吉田は抗リン脂質抗体がPHの発症に関与する可能性を検討するため、抗phosphatidylserin-prothrombin複合体(PS/PT)抗体をMCTD合併PH例で測定した。PHにおける陽性頻度は非PH群と差がなかったが、PS/PT抗体価が高い群のPA圧が有意に高かった。

原はMCTD、SSc合併PH例における血管拡張因子である一酸化窒素の合成酵素(NOS-2)の遺伝子多型を解析した。PH合併例では転写調節領域と考えられる2ヶ所の遺伝子多型が存在し、PH群(26例)と非PH群(89例)で発現頻度に有意差が認められた(表6)。この多型がNOS-2の転写調節を介してPHの発症に関与する可能性を示唆した。

北里はPHのモデル動物(モノクロタリン誘発PHラット)に、PGD合成酵素(PGDS)遺伝子を導入したマウス線維芽細胞を用いた細胞療法を試みた。PGDSの発現と右心室の肺動脈圧の低下と肺動脈狭窄の改善が認められた(図4)。新しい治療法の可能性を示した。

MCTDを含む膠原病に合併するPHの治療に持続静注プロスタサイクリン製剤(フローラン)が承認され、在宅で使用可能になった。諏訪は膠原病合併PHに対する本薬の治療成績を12例について報告した。基礎膠原病は強皮症4例、MCTD3例などであったが、導入直後に3例死亡したが、6例は有効と判定された。重篤な副作用は無く、本薬の有用性が示された。吉尾はPHを合併したMCTDに大量ステロイドとシルデナフィルが有効であった1例を報告した。

班として本症に合併するPHの治療ガイドライン(案)を厚生科学研究、免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班(橋本班)及び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班(三森班)と共同で提案した(図5)。

5) 3年間のこの班の治療研究をまとめる意味で、9年前に東條班で作成したMCTD治療指針をエビデンスに基づいて改定を試み、治療ガイドラインとして小冊子として発行する。

#### D. 考察

MCTDはわが国では頻度が高く、特定疾患として確立した疾患単位である。しかし、疾患の定義には議論があるのも事実である。本研究班の第一の研究課題である抗U1RNP抗体陽性無治療例のプロスペクティブ研究で、単独陽性群と他の抗体併存群の経過を含めた差異を明らかにすることである。MCTDは抗U1RNP抗体単独陽性疾患とすべきか現行の診断基準のように他の抗核抗体(抗DNA抗体や抗Sm抗体)の併存を含めるかの議論に決着をつけることを目的の1つとした。抗体測定の実施間の偏りを考慮し、事務局に集積した142血清で免疫沈降法を含めて測定したところ、併存抗体の有無による臨床像の相違が少ないことが初めて



明らかになった。現行の診断基準の変更は必要無いとの結論であった。

次に、MCTD 診断群と非診断群 (UCTS と呼ぶことができる) の臨床像の比較では、SS c、PM/DM 様所見は MCTD 群で多いのに、SLE 様所見で両群に差異が認められなかった。抗 U1RNP 抗体の相関する臨床像と MCTD の関連を考える際に、あるいは MCTD と UCTS の差異を考える上で興味深い。今回の症例では、PH は 1 例を除き MCTD 診断群に入り、MCTD と PH の密接な関連が示された。しかし、この診断基準には PH が入っていない。現行診断基準では共通所見として、レイノー現象と指ないし手背の腫脹があるが、これに PH を加え中核所見とする診断基準の改定を提案する (表 1)。診断基準に PH を加えても MCTD 診断合致例は 1 例増加するだけであり、本症概念の基本骨格が変わらないこと、本症における PH の重要性を強調する点で正当性のある診断基準の見直しであると考えている。このプロジェクト研究は症例 162 例の臨床調査票、血清 (現在 142 例のみ)、DNA のデータバンクを構築した。今後も長期間継続し、臨床経過を観察することが重要である。それによって、MCTD の診断基準の見直しが必要になる可能性があるからである。

抗 U1RNP 抗体の産生機序に関する研究では、個々の研究者により新しい観点からのアプローチが試みられたが、解明するには至らなかった。しかし、抗体陽性患者で対応抗原の一つ RNP-A をコードする遺伝子に SNP が有意に多かったことは、抗体産生に遺伝的背景の関与を示唆するものとして興味深い。抗 U1RNP 抗体 IgG サブクラスの研究により示唆された病態との関連について、PH を呈する患者血清 IgG に内皮細胞刺激活性が認められ (三森)、その意義が示唆された。今後の研究進展が期待される。

抗 U1RNP 抗体陽性患者では PH の有無にかかわらず BMPR- II の遺伝子変異を PPH で報告がある変異部位には見出さなかった。これは MCTD の PH は PPH と類似した病態をもつが、遺伝的背景が異なることを示し興味深い。NOS-2 の転写調節領域における遺伝子多型の証明 (原) は病態の発症に関与する可能性を示唆した。遺伝子研究では、MCTD の症例数が少ないので、班として DNA を保管し、分担研究者の研究に提供できるように倫理委員会で承認を得、研究の環境整備を行った。健常者コントロールについても、大久保分担研究者の協力で DNA を同様に使用できるような環境が整っ

た。この班研究の意義は大きい。

MCTD の最も重要な臓器病変である PH について、その経過をみるプロジェクト研究が平成 15 年度より発足した。その治療反応性、経過をエコー検査によってみる研究で、今後の継続が期待される。PH の治療薬として PGI<sub>2</sub> 製剤エボプロステノール、エンドセリンレセプター拮抗薬ボセンタンがわが国でも承認され、新しい時代になった。本症を含む膠原病合併 PH の主病態は原発性 PH と類似した病態であることが判明し、肺動脈性 PH (PAH) と分類されるようになった。しかし、膠原病 PH はステロイド療法が有効である可能性があり、PPH の治療とは異なった点である。本班は PH の治療ガイドライン (案) を厚生科学研究、「免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班 (橋本班)」及び「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班 (三森班)」と共同で提案した。

3 年間の研究終了に際し、9 年前に東條班で作成した治療指針を改定して、治療ガイドラインとして発行する。先生方に利用していただき、少しでも全国の MCTD 患者さんの治療レベルが改善することを期待している。

## E. 結論

- 1) 抗 U1RNP 抗体陽性無治療患者の経過観察により、現行診断基準の検討が行なわれた。その結果、併存抗体は現行のままとし、PH を中核所見として診断基準に組み入れる改訂を行なった。
- 2) プロスペクティブ研究の成果として、抗 U1RNP 抗体陽性患者のデータバンクが作成された。このデータバンクの充実の本症研究の進展に寄与することが期待される。
- 3) 抗 U1RNP 抗体の対応抗原に有意な SNP が認められ、抗体産生に遺伝的因子の関与が示唆された。
- 3) MCTD の重要、かつ高頻度にみられる臓器病変である PH の発症に関連する遺伝子変異の解析が進展した。
- 4) 膠原病合併 PH の治療に進展があり、他の班と共同で治療ガイドライン (案) を提案した。
- 5) 本症の治療ガイドラインを改訂した。

## F. 健康危機管理情報

MCTD に関連する情報はなかった。

## G. 知的所有権の取得状況

なし

表 1. 混合性結合組織病診断基準 (2004 年改訂)

混合性結合組織病の概念:

全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などにみられる症状や所見が混在し、血清中に抗 U1RNP 抗体がみられる疾患である。

---

I. 中核所見

1. レイノー現象.
2. 指ないし手背の腫脹.
3. 肺高血圧症

II. 免疫学的所見

抗 U1RNP 抗体陽性.

III. 混合所見

A. 全身性エリテマトーデス様所見

1. 多発関節炎.
2. リンパ節腫脹.
3. 顔面紅斑.
4. 心膜炎または胸膜炎.
5. 白血球減少( $4,000/\mu\text{l}$  以下)または血小板減少( $100,000/\mu\text{l}$  以下).

B. 強皮症様所見

1. 手指に局限した皮膚硬化.
2. 肺線維症, 拘束性換気障害(%VC=80% 以下)または肺拡散能力低下(%DLco=70% 以下).
3. 食道蠕動低下または拡張.

C. 多発性筋炎様所見

1. 筋力低下.
2. 筋原性酵素(CK)上昇.
3. 筋電図における筋原性異常所見.

---

診断:

1. I の 1 所見以上が陽性.
  2. II の所見が陽性.
  3. III の A, B, C 項のうち, 2 項以上につき, それぞれ 1 所見以上が陽性.
- 以上の 3 項を満たす場合を混合性結合組織病と診断する.

付記:

1. 抗 U1RNP 抗体の検出は二重免疫拡散法あるいは酵素免疫測定法(ELISA)のいずれでもよい.  
ただし, 二重免疫拡散法が陽性で ELISA の結果と一致しない場合には, 二重免疫拡散法を優先する.

表2. MCTD 診断例と非診断例の臨床像の比較

| 症状・検査              | MCTD(82) | 非MCTD(60) | P-value |
|--------------------|----------|-----------|---------|
| レイノー現象             | 92.7     | 51.7      | <0.0001 |
| 指ないし手の腫脹           | 86.6     | 26.7      |         |
| 多発関節炎              | 76.8     | 58.3      |         |
| リンパ節腫脹             | 24.4     | 30        |         |
| 顔面紅斑               | 19.5     | 26.7      |         |
| 心膜炎                | 6.1      | 5         |         |
| 胸膜炎                | 4.9      | 6.7       |         |
| 白血球減少              | 52.4     | 58.3      |         |
| 血小板減少              | 9.8      | 16.7      |         |
| 手指に限局した皮膚硬化        | 64.6     | 10        | <0.0001 |
| 肺線維症               | 29.3     | 8.3       | 0.004   |
| 肺拘束性障害             | 31.7     | 8.3       | 0.001   |
| 肺拡散能低下             | 39.0     | 13.3      | 0.0007  |
| 食道蠕動運動低下           | 29.3     | 8.3       | 0.004   |
| 近位部の皮膚硬化           | 11.0     | 5         |         |
| 指尖潰瘍瘻瘻             | 12.2     | 3.3       |         |
| 筋力低下               | 28.0     | 0         | <0.0001 |
| 筋原性酵素              | 29.3     | 1.7       | <0.0001 |
| 筋電図上の筋原性変化         | 29.3     | 10        | 0.001   |
| Discoid疹           | 6.1      | 3.3       |         |
| 日光過敏症              | 6.1      | 15        |         |
| 口・鼻潰瘍              | 8.5      | 8.3       |         |
| 精神神経症状             | 1.2      | 5         |         |
| 溶血性貧血              | 1.2      | 1.7       |         |
| 尿蛋白0.5g以上          | 11       | 15        |         |
| 細胞性円柱              | 7.3      | 11.7      |         |
| 上眼瞼部浮腫             | 13.4     | 15        |         |
| 関節背面の紅斑            | 14.6     | 16.7      |         |
| Sjögren 症候群        | 28.0     | 26.7      |         |
| リウマチ因子             | 36       | 47.9      |         |
| 抗SSA抗体陽性           | 44.7     | 49.5      |         |
| 抗Sm抗体陽性(IPP)       | 20       | 23.9      |         |
| 抗DNA抗体陽性(>30IU/ml) | 5.3      | 14.9      |         |

表3. MCTD 診断例と非診断例の診断項目・基準の比較

| 診断項目      | MCTD(82) | 非MCTD(60) | P-value |
|-----------|----------|-----------|---------|
| 共通症状      | 100      | 56.7      | <0.0001 |
| SLE要素あり   | 97.6     | 85        | 0.005   |
| SSc要素あり   | 86.6     | 23.3      | <0.0001 |
| PM要素あり    | 53.7     | 10        | <0.0001 |
| SSc診断基準満足 | 28.4     | 9         | 0.006   |
| PM診断基準満足  | 8.4      | 0         |         |
| SLE診断基準満足 | 35.8     | 47.8      |         |
| 肺高血圧症     | 17.1     | 1.7       | 0.007   |

表4. HLA 抗原と MCTD および検査成績との関係

| HLA Alleles | Disease | Disease |      | Control<br>N=118 | P     | Pc    | Relative<br>Risk | Odds  | 95% Confidence |       |
|-------------|---------|---------|------|------------------|-------|-------|------------------|-------|----------------|-------|
|             |         | No      | %    |                  |       |       |                  |       | %              |       |
| DRB1*0101   | All     | 162     | 19.8 | 13.6             | 0.174 | 0.993 | 1.190            | 1.569 | 0.816          | 3.017 |
| DRB1*0101   | MCTD    | 98      | 23.5 | 13.6             | 0.059 | 0.797 | 1.392            | 1.955 | 0.967          | 3.954 |
| DRB1*0405   | RNP<50  | 18      | 44.4 | 19.5             | 0.019 | 0.388 | 2.710            | 3.304 | 1.173          | 9.305 |
| DQB1*0402   | All     | 162     | 4.3  | 14.4             | 0.003 | 0.048 | 0.482            | 0.268 | 0.107          | 0.670 |
| DQB1*0402   | MCTD    | 98      | 3.1  | 14.4             | 0.004 | 0.069 | 0.309            | 0.188 | 0.053          | 0.661 |
| DQB1*0402   | RNP>50  | 109     | 1.8  | 14.4             | 0.001 | 0.016 | 0.205            | 0.111 | 0.025          | 0.493 |

表5. 抗U1RNP 抗体陽性PH患者3例のIgGによるHPAECの刺激

|         | YY     | FT      | YC      |
|---------|--------|---------|---------|
| sICAM-1 | - / +* | +* / +* | +* / +* |
| sVCAM-1 | - / -  | - / -   | - / -   |
| RANTES  | - / +* | +* / +* | - / -   |
| IL-6    | - / -  | - / -   | - / -   |

低濃度 IgG (0.1mg/ml) / 高濃度 IgG (1mg/ml)

\* 補体添加により、分泌刺激の増強あり

表6. -1030 NOS2 遺伝子の1塩基多型(SNP)の発現頻度

|              | G   | T  | P*   |
|--------------|-----|----|------|
| PH (N=22)    | 43  | 1  | 0.01 |
| SSc (N=11)   | 22  | 0  | 0.03 |
| MCTD (N=11)  | 21  | 1  | 0.2  |
| PH非合併 (N=26) | 45  | 7  | 0.7  |
| SSc (N=20)   | 35  | 5  | 0.6  |
| MCTD (N=6)   | 10  | 2  | 0.9  |
| 健常人 (N=89)   | 147 | 31 |      |

PH: 肺高血圧症, SSc: 強皮症, MCTD: 混合性結合組織病

\*P: Fisher's exact test による健常人との比較

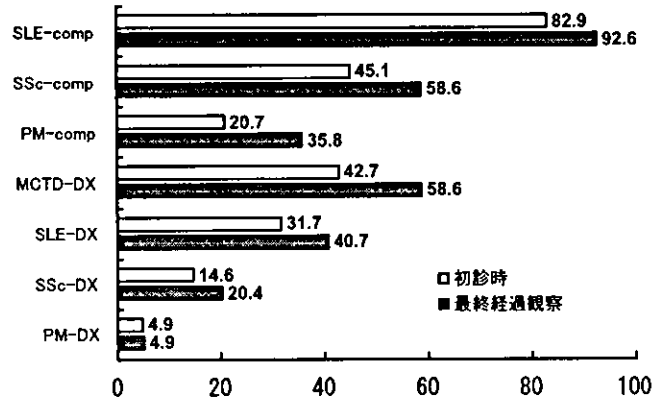


図1. 診断の推移

```

tagcagcctttccccccatgcctgcccttccctgtttctggggc
caccctttcccccttggctcagccccctgaaggttaagtccccc
ttgggggccttcttggagccgtgtgtg
  
```

| (cctt)n | 繰り返し数 | 対象    | 頻度 (人数あたり) |
|---------|-------|-------|------------|
| n=5     |       | 症例群   | 10%        |
| n=6     |       | 健常人女性 | 100%       |
| n=7     |       | 健常人男性 | 20%        |

図2. U1-snRNP A gene の 3' -UTR 配列と SNPs (SNP を斜文字で表示、cctt は下線で表示)

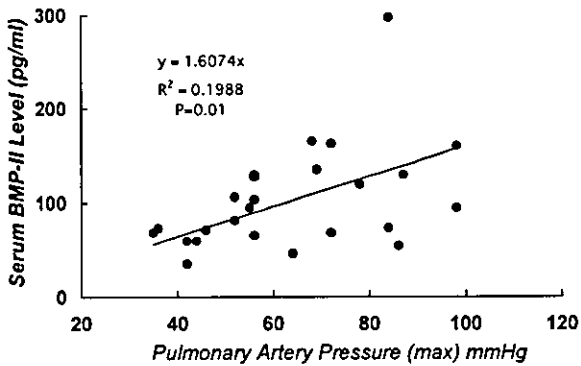
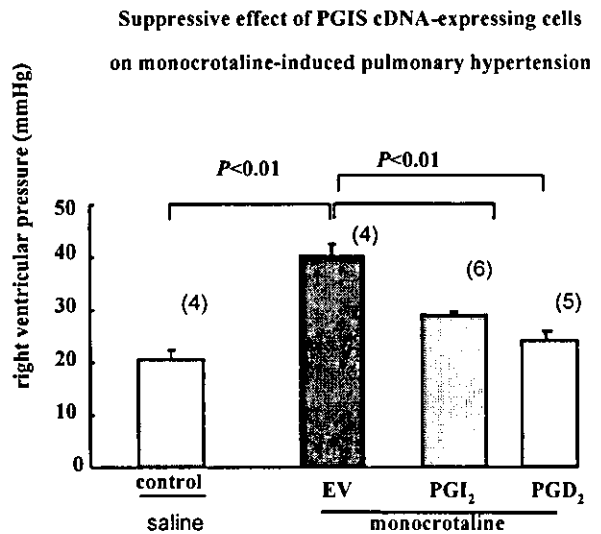


図3. Serum Bone Morphogenetic Protein II in Patients with CTD



EV: ベクター導入細胞導入群 (対照)  
 PGI<sub>2</sub>: PGI<sub>2</sub>産生細胞導入群 PGD<sub>2</sub>: PGD<sub>2</sub>産生細胞導入群

図4. 肺高血圧症におけるプロスタグランジン(PG)D<sub>2</sub> および PGI<sub>2</sub> (プロスタサイクリン) 発現細胞療法を試み

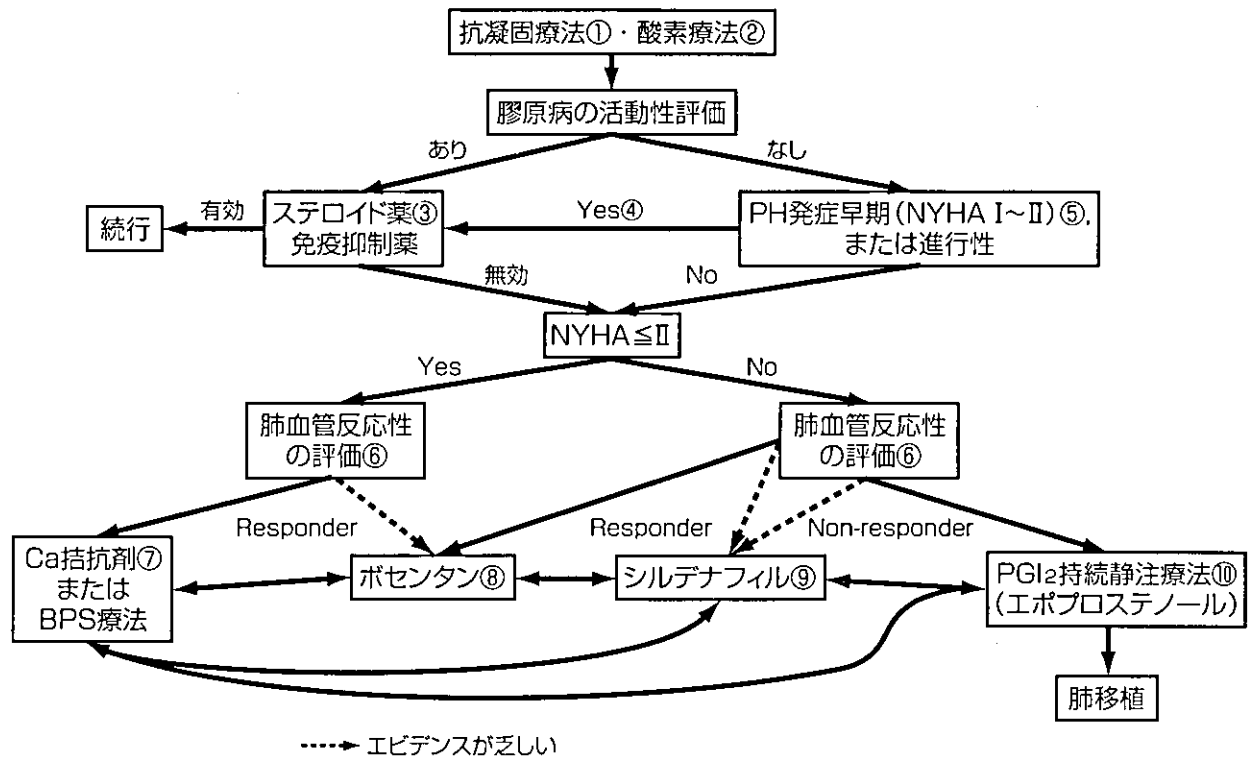


図5. 膠原病合併-PHの治療ガイドライン  
 膠原病に伴う肺動脈性PH (PAH) の治療ガイドラインを樹系図

注釈

- ① 抗凝固療法：消化管に潰瘍が無いことを確かめてから投与することが望ましい。  
抗リン脂質抗体症候群併存例で、アスピリンの服用にもかかわらずPHを呈する例は適応。
- ② 酸素吸入：低酸素血症が肺血管を収縮し、PHを増強するので酸素飽和度が90%以下になるおそれがある症例に適応。
- ③ ステロイド薬、免疫抑制薬：MCTDに活動性が無くても、PHの発症機序に免疫異常を想定して、早期例にはステロイドを投与することがある。プレドニゾロンを中等量以上、30～60mgで投与するが、その有効性にエビデンスが乏しいので、効果がないと判断すれば減量中止する。
- ④ エビデンスは乏しいが一度試みる価値がある。
- ⑤ PHの早期進行例；定義はないが、NYHA I度（～II度）で、可能であればPHの臨床症状が出現する以前であること。
- ⑥ 肺血管反応性の評価：可能であれば行うことが望ましいが、必須ではない。
- ⑦ Ca拮抗薬、ベラプロスト：Ca拮抗薬は肺血管反応性がある場合に選択する。ベラプロストは肺血管反応性がみられない場合でも、有効な症例がある。  
ニフェジピン（アダラートL<sup>®</sup>）40mg/日（分2）  
ベラプロストナトリウム（ドルナー<sup>®</sup>、プロサイリン<sup>®</sup>）60～180 μg/日（分3）
- ⑧ ボセンタン：保険適応症になった。  
NYHA I、II度の症例でも使用を考慮する場合がある。
- ⑨ シルデナフィル（バイアグラ<sup>®</sup>）：PHに対する有効性に関する明らかなエビデンスはなく、保険の適応症ではない。肺血管反応性の有無にかかわらず、使用できるとされている。他の薬剤と併用する場合もある。  
シルデナフィル（バイアグラ<sup>®</sup>）50mg/日（分2）
- ⑩ エボプロステノール：保険適応症になった。持続点滴で注入するので、在宅での管理（保険適応がある）には専門的な知識・経験を要する。効果は最も強力である  
エボプロステノール（フローラン<sup>®</sup>）漸増する。

[Ⅱ]

研究成果に関する一覧表

## 1. 雑誌

| 著者名   | 論文題目  | 雑誌名                       | 巻：頁,西暦年号                |
|---|---|---------------------------|-------------------------|
| Sato Y, Kitasato H, Murakami Y, Hashimoto A, Endo H, Kondo H, Inoue M, Hayashi I.   | Down-regulation of lipoxin A4 receptor by thromboxane A2 signaling in RAW246.7 cells in vitro and bleomycin-induced lung fibrosis in vivo.                                | Biomed Pharmacother       | 58(6-7):381-7, 2004     |
| Furuya T, Hakoda M, Tsuchiy N, Kotake S, Ichikawa N, Nanke Y, Nakajima A, Takeuchi M, Nishinarita M, Kondo H, Kawashi A, Kobayashi S, Mimori T, Tokunaga K, Kamatani N. | Immunogenetic Features in 120 Japanese patients with idiopathic inflammatory myopathy.  | J Rheumatol               | 31:1768-1774,2004       |
| 近藤啓文  | 混合性結合組織病に関する最新の知見   | 炎症と免疫                     | 12:504-508,2004         |
| 近藤啓文、田中住明   | 血管病変に対するボセンタンの適応と使用上の注意   | リウマチ科                     | 31:542-547,2004         |
| 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、線維化の分子医学-基礎と臨床   | 現代医療                      | 35:117-121,2004         |
| 遠藤平仁、吉田 秀、飯塚 進子、近藤啓文  | 膠原病にみられる腎病変の病態と治療：強皮症   | リウマチ科                     | 31:248-252,2004         |
| 岡田 純、近藤啓文   | 混合性結合組織病の肺病変  | 呼吸器科                      | 5:228-235,2004          |
| Kondo H, Abe T, Hashimoto H, Uchida S, Inajiri S, Hara M, Sugawara S.   | Efficacy and safety of Facrolimus (FK506) in treatment of rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, placebo controlled dose-finding study.                        | J Rheumatol               | 31:243-251,2004         |
| 近藤啓文、岡田 純   | 診断のポイントとベストの治療ガイドライン：混合性結合組織病   | 内科                        | 93:272-276,2004         |
| 近藤啓文、岡田 純   | 診断のポイントとベストの治療ガイドライン：混合性結合組織病   | 内科                        | 93 : 272-276,2004       |
| 遠藤平仁、近藤啓文   | 全身性疾患と腎 強皮症   | 腎と透析                      | 55(増刊号) : 359-362, 2003 |
| Kondo H   | Editorial : Autoimmune aspects of pulmonary hypertension in collagen vascular diseases.   | Internal Med              | 42 : 1163-1164, 2003    |
| Okada J, Hamano Y, Kondo H  | Anti-U1RNP antibody and aseptic meningitis in connective tissue disease.  | Scan J Rheumatol          | 32 : 247-252, 2003      |
| 国枝 武毅、近藤啓文  | 膠原病に伴う肺高血圧症に対するエポプロステノールの有効性と安全性の検討   | Prog Med                  | 23 : 3011-3022, 2003    |
| Ando M, Murakami Y, Kojima F, Endo H, Kitasato H, Hashimoto A, Kobayashi H, Kondo H, Kawai S, Hayashi I   | Retrovirally introduced prostaglandin D2 synthase suppresses lung injury induced by bleomycin.  | Am J Respir Cell Mol Biol | 28 : 582-591, 2003      |
| Murakami Y, Akahoshi T, Hayashi I, Endo H, Hashimoto A, Kono S, Kondo H, Kawai S, Inoue M, Kitasato H   | Inhibition of monosodium urate monohydrate crystal-induced acute inflammation by retrovirally transfected prostaglandin D synthase.                                       | Arthritis Rheum           | 48 : 2931-2941, 2003    |
| Hashimoto A, Endo H, Hayashi I, Murakami Y, Kitasato H, Kono S, Matui T, Tanaka S, Nishimura A, Urabe K, Itoman M, Kondo H  | Differential expression of leukotriene B4 Receptor subtype (BLT1 and BLT2) in human synovial tissues and synovial fluid leukocytes of patients with rheumatoid arthritis. | J Rheumatol               | 30 : 1712-1718, 2003    |
| 近藤啓文、田中住明   | 肺高血圧とエンドセリン・レセプター拮抗薬  | リウマチ科                     | 30 : 158-162, 2003      |
| Ichikawa Y, Kamatani N, Goto M, Kondo H, Saito T, Suzuki Y, Torikai K, et al.   | Phase II dose ranging study of Leflunomide in Japan.  | J New Rem & Clin (新薬と臨床)  | 52 : 891-931, 2003      |

| 著者名   | 論文題目   | 雑誌名                      | 巻：頁,西暦年号               |
|---|--|--------------------------|------------------------|
| 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  | 日本炎症・再生医学会誌              | 23 : 231-236, 2003     |
| 近藤啓文、吉田 秀   | 強皮症の予後   | リウマチ科                    | 30 : 43-48, 2003       |
| Kuwama M, Sato S, Kikuchi K, Kawaguchi Y, Fujisaku A, Misaki Y, Hatomochi A, Kondo H, Kondo H, Takehara K.                    | Evaluation of functional disability using the Health Assessment Questionnaire in Japanese patients with systemic sclerosis.  | J Rheum                  | 30 : 1253-1258, 2003   |
| Akahoshi T, Namai R, Murakami Y, Watanabe M, Matsui T, Nishimura A, Kitasato H, Kameya T, Kondo H                             | Rapid induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human monocytes by monosodium urate monohydrate crystal  | Arthrihi Rheum           | 48:231-239,2003        |
| Akahoshi T, Sasahara T, Namai R, Matsui T, Watabe H, Kitasato H, Inoue M, Kondo H   | Production of macrophage inflammatory protein-3 alpha(MIP-3alpha)(CCCL20)and MIP-3beta(CCL19) human peripheral blood neutrophils in response to microbial pathogens.                                       | Infect Immunol           | 71:524-526,2003        |
| Liu J, He T, He Y, zhng Z, Akahoshi T, Kondo H, Zhong S.  | Prolongation of functional life-span of neutrophils by recombinant verotoxin 2.  | Chin Med J               | 115:900-903,2002       |
| 森名正隆、佐藤伸一、近藤啓文、竹原和彦   | 全身性強皮症患者の評価法   | リウマチ                     | 42:654-665,2002        |
| 原まさ子、菅原幸子、廣瀬俊一、内田昭爾、入交昭一郎、近藤啓文、柏崎禎夫   | 慢性関節リウマチに対するFK506の臨床的検討  | 炎症・再生                    | 22:213-226,2002        |
| 近藤啓文、濱名 俊也  | 全身性強皮症   | 内科                       | 89 : 1369-1372,2002    |
| 近藤啓文、岡田 純   | 厚生科学研究費 特定疾患対策研究事業研究報告 混合性結合組織病  | 日臨免誌                     | 25 : 215-226, 2002     |
| Setoguchi K, Misaki Y, Kawahata K, Shimada K, Takuo J, Tanaka S, Oda H, Chisa Shukunami C, Nishizaki Y, Hiraki Y, Yamamoto K. | Chondromodulin-1, a cartilage-derived angiogenesis inhibitory factor, suppresses T cell response; an implication of a therapeutic potential for the treatment of arthritis.                                | Arthritis & Rheumatism.  | 50(3):828-39, 2004     |
| Kobari Y, Misaki Y, Setoguchi K, Zhao W, Komagata Y, Kawahata K, Iwakura Y, Yamamoto K.                                       | T cells accumulating in the inflamed joints of a spontaneous murine model of rheumatoid arthritis become restricted to common clonotypes during disease progression.                                       | International Immunology | 16(1):131-8, 2004      |
| Tahara H, Fujio K, Araki Y, Setoguchi K, Misaki Y, Kitamura T, Yamamoto K.  | Reconstitution of CD8+ T cells by retroviral transfer of the TCR alpha-beta-chain genes isolated from a clonally expanded P815-infiltrating lymphocyte.  | J Immunol.               | 171(4):2154-60, 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):1253-8, 2003     |
| 三崎義堅  | リウマチ性疾患発症における分子擬態の役割   | BIO Clinica              | 18(8)701-706, 2003     |
| 三崎義堅、山本一彦   | PPARsと炎症   | 治療学                      | 37(4)351-354,2003      |
| Kawahata K, Misaki Y, Yamauchi M, Tsunekawa S, Setoguchi K, Miyazaki J, Yamamoto K.   | Peripheral Tolerance to a Nuclear Autoantigen : Dendritic Cells Expressing a Nuclear Autoantigen Lead to Persistent Anergic State of CD4+ Autoreactive T Cells After Proliferation                         | J Immunol                | 168(3):1103-12, 2002   |
| Kawahata K, Misaki Y, Yamauchi M, Tsunekawa S, Setoguchi K, Miyazaki J, Yamamoto K.   | Generation of CD4+CD25+ regulatory T cells from autoreactive T cells simultaneously with their negative selection in the thymus and from non-autoreactive T cells by endogenous T cell receptor expression | J. Immunol.              | 168(9):4399-4405, 2002 |



| 著者名   | 論文題目  | 雑誌名               | 巻：頁,西暦年号                       |
|---|---|-------------------|--------------------------------|
| 三崎義堅  | サイトカインと自己免疫疾患   | ホルモンと臨床           | 50(3):293-299,2002             |
| Kaneko Y, Hirakata M, Suwa A, Satoh S, Nojima T, Ikeda Y, Mimori T  | Systemic Inpus erythematosus associated with recurrent Inpus 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, Nishinanta 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            |
| 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            |
| 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  | 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  | 膠原病と自己抗体-最近の話題-   | 日本内科学会雑誌          | 93(9):1951-1956, 2004          |
| 三森経世  | 免疫抑制薬の進歩  | 医学のあゆみ            | 210(13):1023, 2004             |
| 三森経世  | 抗CCP抗体  | 関節外科              | 23(12):104-105, 2004           |
| 井村真孝, 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           |
| 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             |
| Fujii T, Mimori T, Kimura N, Satoh S, Hirakata M.   | Pseudoscleroderma associated with transforming growth factor b1-producing advanced gastric carcinoma: Comment on the article by Varga.                          | Arthritis Rheum   | 48:1766-1767, 2003             |
| Suzuki K, Sawada T, Murakami A, Matsui T, Tohma S, Nakazono K, Takemura M, Takasaki Y, 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               |
| 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 iseases.  | Mod Rheumatol     | 13:333-338, 2003               |
| Yoneda O, Imai T, Nishimura M, Miyaji M, Mimori T, Ozaki T, Domae N, Fujimoto H, Minami Y, Kono T, Bloom E.T, Umehara H.  | Membrane-bound form of fractalkine induces IFN-g production by NK cells.  | Eur J Immunol     | 33:53-58, 2003                 |

| 著者名  | 論文題目  | 雑誌名                                    | 巻：頁,西暦年号                       |
|--|---|--|--------------------------------|
| Tanaka M, Ozaki S, Kawabata D, Kishimura M, Osakada F, Okubo M, Murakami M, Nakao K, Mimori T.                           | Potential preventive effects of follistatin-related protein/TSC-36 on joint destruction and antagonistic modulation of its autoantibodies in rheumatoid arthritis.          | International Immunol                  | 15:71-77, 2003                 |
| 三森経世   | 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 特集『免疫2004』          | 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):64(1232)-68(1236), 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 特集『膠原病の臨床検査の進歩－診断・治療への正しい使い方』 | 92(10):1(1901)-3(1903) 2003    |
| 三森経世   | 抗ARS抗体.   | 内科『特集内科キーワード2003』                      | 91(6):1295-1296, 2003          |
| 三森経世   | Amyopathic dermato-myositis (ADM)   | 内科『特集内科キーワード2003』                      | 91(6):1294, 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):112(358)-116(362) 2003   |
| 田中真生, 三森経世   | 関節リウマチと関連する新たな自己抗体.   | リウマチ科                                  | 29(4):412-416, 2003            |
| 三森経世   | 自己抗体.   | Medico                                 | 34(4):4(128)-7(131), 2003      |
| Fujii T, Okada M, Mimori T, Craft J  | The transmembrane form of TNE drives autoantibody production in the absence of CD154: Studies using MRL/Mp-Faslpr mice  | Clin Exp Immunol                       | 130:224-232, 2002              |
| Mimori T   | Clinical Significance of Anti-Ku Autoantibodies -A Serologic Marker of Overlap Syndrome?  | Internal Medicine                      | 41(12):1096-1098, 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          |
| Murashimal A, Fukasawa T, Hirashima M, Takasaki Y, Oonishi M, Niiijima S, Yamashiro Y, Yamataka A, Miyano T, Hashimoto H | Long term prognosis of children born to lupus patients  | Ann Rheum Dis                          | 63: 50-53, 2004                |
| Matsushita M, Takasaki Y, Takeuchi K, Yamada H, Matsudaira R, Hashimoto H  | Autoimmune response to proteasome activator 28a in patients with connective tissue diseases   | J Rheumatol                            | 31: 252-259, 2004              |
| Watanabe A, Koderu M, Sugiura K, Usuda T, Tan EM, Takasaki Y, Tomita Y, Muro Y   | Anti-DFS70 antibodies in 579 healthy hospital workers   | Arthritis Rheum                        | 50: 892-900, 2004              |
| Takasaki Y, Kaneda K, Matsushita M, Yamada H, Nawata M, Matsudaira R, Asano M, Mineki R, Shindo N, Hashimoto H           | Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase is a novel autoantigen leading autoimmune responses to proliferating cell nuclear antigen multiprotein complexes in lupus patients | Int Immunol                            | 16: 1295-1304, 2004            |
| Kaneda K, Takasaki Y, Takeuchi K, Yamada H, Nawata M, Matsushita M, Matsudaira R, Ikeda K, Yamanaka K, Hashimoto H       | Autoimmune response to proteins of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) multiprotein complexes in patients with connective tissue diseases                             | J Rheumatol                            | 31: 2142-2150, 2004            |

| 著者名   | 論文題目  | 雑誌名                | 巻：頁,西暦年号            |
|---|---|--------------------|---------------------|
| Takasaki Y, Yamanaka K, Takasaki C, Matsushita M, Yamada H, Nawata M, Matsudaira R, Ikeda K, Kanneda K, Hashimoto H   | Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with mixed connective tissue disease   | Modern Rheumatol   | 14: 367-375, 2004   |
| Matsuda Y, Tsuda H, Takasaki Y, Hashimoto H   | Double filtration plasmapheresis for the treatment of a rheumatoid arthritis patient with extremely high level of c-reactive protein  | Ther Apher Dial    | 8: 404-408, 2004    |
| 高崎芳成  | 自己抗原, 自己抗体と膠原病, 自己抗原の構造・機能と自己抗体産生   | Molecular Medicine | 41: 183-1190, 2004  |
| 高崎芳成  | 抗リン脂質抗体症候群  | 臨床看護               | 30: 966-969, 2004   |
| 高崎芳成  | 抗核抗体陽性例のデータの読みかた  | 検査と技術              | 32: 445-450, 2004   |
| 高崎芳成  | Degradation of proliferating cell nuclear antigen by 26S proteasome in rice(Oryza sativa L.)  | 分子リウマチ             | 1: 333, 2004        |
| 高崎芳成  | Identification of GAPDH as a protein target of the saframycin antiproliferative agents  | 分子リウマチ             | 1: 333, 2004        |
| Takasaki Y, Kaneda K, Taakeuchi K, Matsudaira R, Mataushita M, Yamada H, Nawata M, Ikeda K, Kaneda K, Hashimoto H   | Analysis of structure of proteasome-PCNA multiprotein complex and its autoimmune response in lupus patients   | Ann N Y Acad Sci   | 987: 316-318, 2003  |
| Kusaoi M, Fukazawa T, Hirashima M, Morita Y, Yamaji C, Takai S, Takasaki Y, Hashimoto H   | Analysis of structure of proteasome-PCNA multiprotein complex and its autoimmune response in lupus patients   | Modern Rheumatol   | 13: 87-89, 2003     |
| Ikeda K, Hirokawa H, Takasaki Y, Takeuchi K, Hashimoto H  | Clinical significance of antibodies to TS1-RNA in patients with mixed connective tissue disease   | J Rheumatol        | 30: 998-1005, 2003  |
| Matsudaira R, Takeuchi K, Takasaki Y, Yano T, Matsushita M, Hashimoto H   | Relationships between autoantibody responses to deletion mutants of ki antigen and clinical manifestations of lupus   | J Rheumatol        | 30: 1208-1214, 2003 |
| 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    |
| 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     | 22: 447-449, 2003   |
| Fritzler MJ, Wiik A, Tan EM, Smolen JS, McDougal JS, Chan EK, Gordon TP, Hardin JA, Kalden JR, Lahita RG, Maini RN, Reeves WH, Rothfield NF, Takasaki Y, Wilson M, Byrd MG, Slivka L, Koziol JA | A Critical Evaluation of Enzyme Immunoassay Kits for Detection of Antinuclear Autoantibodies of Defined Specificities. III. Comparative Performance Characteristics of Academic and Manufacturers' Laboratories | J Rheumatol        | 30:2374-2381, 2003  |
| 高崎芳成  | ループス腎炎  | Mebio              | 20: 50-54, 2003     |
| 高崎芳成  | 膠原病の診断基準をどのように使うか   | Medical Practice   | 20: 550- 557, 2003  |
| 高崎芳成  | 膠原病の難治性病態   | 臨床リウマチ             | 15: 30-37, 2003     |
| 阿部香織, 高崎芳成  | SLE   | 臨床婦人科産科            | 57: 1073-1075, 2003 |

| 著者名  | 論文題目  | 雑誌名  | 巻：頁,西暦年号                  |
|--|---|--|---------------------------|
| 高崎芳成   | 全身性エリテマトーデス・全身性硬化症に対する生物学的製剤療法  | アレルギー・免疫                                   | 10: 83-89, 2003           |
| 高崎芳成   | 抗トポイソメラーゼ抗体・抗セントロメア抗体   | 日本内科学会誌                                    | 92: 26-31, 2003           |
| 高崎芳成   | 強皮症・MCTD  | 医薬ジャーナル                                    | 39: 124-130, 2003         |
| Tan E M, Smolen JS, McDougal JS, Klippel JH, Fritzler M J, Gordon T, Hardin J A, Kalden JR, Lahita R G, Maini R N, Rothfield N F, Takasaki Y, Wiik A, Wilson M R, Koziol J A | A critical evaluation of enzyme immunoassay kits for the detection of antinuclear antibodies of defined specificities. II. Potential for quantitation of antibody content   | J Rheumatol                                | 29: 68-74, 2002           |
| Yano T, Takasaki Y, Takeuchi K, Hirokawa K, Yamanaka K, Hashimoto H  | Anti-Ki antibodies recognize an epitope homologous with SV40 nuclear localization signal-Clinical significance and reactivities in various immunoassays   | Modern Rheumatol                           | 12: 50-55, 2002           |
| Hirokawa K, Takasaki Y, Takeuchi K, Kaneda K, Ikeda K, Hashimoto H   | Characterization of a novel antibody against the sequence-specific RNA by a random RNA selection in patients with Sjogren's syndrome  | J Rheumatol                                | 29: 931-937, 2002         |
| Takasaki Y, Kaneda K, Yamada H, Ikeda K, Matsushita M, Matsudaira R, Takeuchi K, Shindo N, Murayama K, Hashimoto H   | Autoimmune response to glyceraldehyde-3-phosphat dehydrogenase (GAPDH) is strongly associated with its cellular function in lupus patients  | Autoantigens, Autoantibodies, Autoimmunity | 3:93-115, 2002            |
| Sugimoto K, Morimoto S, Kaneko H, Nozawa K, Tokano Y, Takasaki Y, Hashimoto H  | Decreased IL-4 producing CD4 + T cells in patients with systemic lupus erythematosus-Relation to IL-12R expression  | Autoimmunity                               | 35: 381-387, 2002         |
| Kogure T, Takasaki Y, Takeuchi K, Yamada H, Nawata M, Matsushita M, Matsudaira R, Kaneda K, Terasawa K, Hashimoto H  | Autoimmune responses to proliferating cell nuclear antigen multiprotein complexes involved in cell proliferation are strongly associated with their structure and biologic function in patients with systemic lupus erythematosus | Arthritis Rheum                            | 46: 2946-56, 2002         |
| Murakami A, Kojima K, Ohya K, Imamura K, Takasaki Y  | A new conformational epitope generated by the binding of recombinant 70-kd and U1 RNA autoantibodies in sera from patients with mixed connective tissue disease   | Arthritis Rheum                            | 46: 3273-3282, 2002       |
| Tokano Y, Ogasawara H, Ando S, Fujii T, Kaneko H, Tamura N, Yano T, Hirokawa K, Fukazawa T, Murashima A, Kobayashi S, Sekigawa I, Takasaki Y, Iida N, Hashimoto H            | Cyclosporine A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic diseases  | Modern Rheumatol                           | 12: 305-310, 2002         |
| Takasaki Y, Ando S, Matsumoto K, Yamada H, Ikeda K, Nawata M, Matsushita M, Matsudaira R, Kaneda K, Takeuchi K, Tokano Y, Hashimoto H  | Activated peripheral blood mononuclear cells detected in lupus patients using cDNA coding for proliferating cell nuclear antigen  | Modern Rheumatol                           | 12: 239-245, 2002         |
| 高崎芳成   | 膠原病と高CK血症   | Medical Practice                           | 19: 153, 2002             |
| 高崎芳成   | 過敏性肺(臓)炎、PIE症候群(肺好酸球症)  | 日本臨床                                       | 60(Suppl 1): 79-86, 2002  |
| 高崎芳成   | 抗ENA抗体, 抗Sm抗体, 抗U1 RNP抗体. 検査値から読む病態と診断計画  | 臨床医  | 28 (増刊号): 1149-1151, 2002 |
| 高崎芳成   | プロテアソームと自己免疫  | アレルギー・免疫                                   | 9: 1058-1064, 2002        |