

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

# 特定疾患対策のための免疫学的手法の 開発に関する研究班

平成14年度～16年度 総合研究報告書

平成17年3月

主任研究者 住田 孝之

# 目 次

I	構成員名簿 .....	1
II	総合研究報告	
	特定疾患対策のための免疫学的手法の開発に関する研究 .....	3
	主任研究者 筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学 住田 孝之	
III	研究成果の刊行に関する一覧表 .....	13
IV	研究成果刊行物・別刷 .....	25

## I 構成員名簿

特定疾患対策のための免疫学的手法の開発に関する研究班

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	住田 孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学	教授
分担研究者	山本 一彦	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学	教授
	小池 隆夫	北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座・第二内科	”
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学	”
	西村 泰治	熊本大学大学院医学薬学研究部・免疫識別学分野	”
	山村 隆	国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部	部長
	上阪 等	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学	助教授
	松本 功	筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学	講師
事務局	辻 奈津子	筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学 〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1 TEL 029-853-3221 FAX 029-853-3222	
経理事務連絡 担当者	横本 健司	筑波大学人間総合科学等支援室医学支援室会計係 TEL 029-853-3027 FAX 029-853-6309 e-mail : kyokomoto@sec.tsukuba.ac.jp	

## II 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
（総合）研究報告書

特定疾患対策のための免疫学的手法の開発に関する研究

主任研究者 住田 孝之 筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学 教授

（研究要旨）本研究班の目的は、免疫難病発症の分子機構について分子免疫学的なアプローチにより解明し、サイエンスに基づく特異的治療を開発することである。そのために、病因となっている自己抗原、自己反応性リンパ球の抗原受容体、抗原提示細胞上の拘束分子を検出、解析、制御する基盤技術を開発、推進することである。研究成果として、1)アナログペプチドによる抗原特異的免疫分子制御法の開発、2)T細胞抗原受容体(TCR)を標的とした免疫病態の解析手法と抗原特異的免疫制御法の開発、3)T細胞レパトワをターゲットとした免疫制御法の開発、4)ES-DC細胞を用いた抗原特異的T細胞の制御法の開発、5)NKT細胞を標的とした治療法の開発、6)T細胞ワクチネーションによる自己抗体産生制御法の開発、7)自己抗原の構造変化および構造変換による自己抗体の制御法の開発、に関わる基盤研究を進めることができた。今後は、これらの研究成果に基づき、免疫難病を実際に治療しうる新しい治療法の開発と clinical trial が期待されよう。

分担研究者：

- 山本 一彦 東京大学大学院医学系研究科内科学  
専攻アレルギーリウマチ学 教授
- 小池 隆夫 北海道大学大学院医学研究科免疫病  
態内科学 教授
- 三森 経世 京都大学大学院医学研究科臨床免疫  
学 教授
- 西村 泰治 熊本大学大学院医学薬学研究部免疫  
識別学分野 教授
- 山村 隆 国立精神・神経センター神経研究所  
疾病研究第六部 部長
- 上阪 等 東京医科歯科大学大学院医歯学総合  
研究科膠原病・リウマチ内科学  
助教授
- 松本 功 筑波大学大学院人間総合科学研究科  
先端応用医学専攻臨床免疫学 講師

A.研究目的

本研究班のテーマは、『免疫難病発症の分子機構について、分子免疫学的なアプローチにより解明し、サイエンスに基づく特異的治療を開発することである。そのために、病因となっている自己抗原、

自己反応性リンパ球の抗原受容体、抗原提示細胞上の拘束分子を検出、解析、制御する基盤技術を開発、推進すること』である。

本研究班は、特定疾患に関する横断的な免疫研究班として、平成8年度に山本一彦教授を主任研究者として発足し、平成13年度までの6年間に研究成果をあげてきた。平成14年度から、住田が主任研究者として本研究班を継承し、これまでの研究成果をさらに発展させ基盤技術を開発することにより、免疫難病を抗原特異的に制御する実践的な治療戦略を確立してきた。

抗原特異的な制御方法をめざすため、自己抗原、B細胞およびT細胞の抗原受容体、抗原提示細胞上の主要組織適合抗原（MHC）が主要なターゲット分子となる。本研究班は新しい治療開発に向けた技術・システムの開発が主目的となる横断班であるため、対象疾患は免疫難病であること以外は限定していない。

各班員の研究テーマは、1)住田が、アナログペプチドによる抗原特異的免疫分子制御法の開発、2)山本班員が、T細胞抗原受容体(TCR)を標的とした免疫病態の解析手法と抗原特異的免疫制御法の開発、3)上阪班員が、T細胞レパトワをターゲットとした免疫制御法の開発、4)西村班員が、ES-DC細胞を用いた抗原特異的T細胞の制御法の開発、5)山村班員が、NKT細胞を標的とした治療法の開発、6)三森班員が、T細胞ワクチネーションによる自己抗体産生制御法の開発、7)松本班員が、GPI（自己抗原）の構造変化による自己抗体の制御法の開発、

8)小池班員が、リン脂質結合蛋白 ( $\beta$ 2-GPI、自己抗原)の構造変換による自己抗体再生制御法の開発であった。

## B.研究方法

- 1) 住田は、免疫難病の代表的疾患であるシェーグレン症候群(SS)および関節リウマチ (RA)を対象として自己反応性T細胞の対応自己抗原を解析してきた。その結果、SSの唾液腺では、 $\alpha$ -アミラーゼとムスカリン作働性アセチルコリン受容体(M3R)が自己抗原として機能していることを明らかにしてきた。そこで、リコンビナント蛋白、合成アミノ酸を作成して、末梢血中T細胞を用いて、T細胞増殖反応、IL-2産生能、IFN- $\gamma$ を指標としたMACSサイトカイン産生アッセイなどを用いて、それぞれの自己抗原のT細胞エピトープを決定した。さらに、HLA-DR B1\*0405、\*0901結合に必須なアミノ酸のアンカーモチーフを参考にして、TCRが認識するペプチドを対象として一つのアミノ酸を置換した変異ペプチドを作成し、上記のアッセイ方法でT細胞の増殖やサイトカイン産生を抑制するアナログペプチドの選定を行った。RAにおいては、タイプIIコラーゲンと glucose-6-phosphate isomerase(GPI)を自己抗原としてT細胞エピトープをSSと同様の方法で解析した。さらに、HLA-DR B1\*0101、0901陽性RA患者において、アンカーモチーフから、変異ペプチドを作成し、上記の方法でアナログペプチドを選定した。
- 2) 山本班員は、すでに確立しているT細胞クローンタイプ検出法 (RT-PCR/SSCP法)を用いて、自己免疫疾患、感染症、癌などの免疫難病患者末梢血やモデル動物の脾細胞・病変局所に集積している抗原特異的T細胞クローンを解析した。さらに細胞表面抗原の解析などにより重要と考えられるクローンを決定し、その一つの細胞で使われているTCRの $\alpha$ 鎖、 $\beta$ 鎖の両方の塩基配列の全情報を得る技術と、それらを自らのリンパ球に遺伝子導入し抗原特異性を再構築すると同時に、サイトカインなど期待される機能遺伝子も導入できるベクターシステムを確立した。
- 3) 上阪班員は、特定疾患の一つである多発筋炎において、(1)発症に係わる自己抗原を明らかにすること、(2)マウスにおける筋炎モデルの作成を目的とした。(1)に関しては、TCR reverse-genetics法により、患者由来の病因CD8+T細胞クローンを用いて筋cDNAライブラリーから選択した。(2)に関しては、ラットにおいて自己免疫性筋炎を誘導することがすでに

判明しているC蛋白に着目し、4つのフラグメントにおいてリコンビナント蛋白を作成した。C57BL/6マウスに免疫して筋炎の発症率、組織学的検討を行った。

- 4) 西村班員は、ヒトインバリエント鎖のCLIP領域を Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) p35-55 ペプチドに置換した遺伝子発現ベクター(Ii-MOG)を作製した。また、T細胞応答抑制分子であるマウス TRAIL および PD-L1 の発現ベクターを作製した。これらの発現ベクターを電気穿孔法にてマウス ES 細胞に遺伝子導入し、高発現体を選択した後に、骨髄ストローマ細胞(OP9)やGM-CSFなどを用いてDCへの分化を誘導した。この遺伝子改変ES-DCをES細胞と同系のマウスへ $1 \times 10^6$ 個ずつ3回投与し、その後にMOG p35-55ペプチドにて実験的脳脊髄炎(EAE)発症を誘導し、発症予防効果を検討した。
- 5) 山村班員は、多発性硬化症(MS)におけるNKT細胞の機能を明らかにし、NKT細胞を介した自己免疫応答の調節をすることを目的とした。(1)自己免疫疾患であるMSにおいて、第2のNKT細胞であるTCRV $\alpha$ 7.2J $\alpha$ 33+invariant T細胞(V $\alpha$ 7.2+NKT細胞)(MR1分子拘束)の組織分布、量的解析を行った。(2)マウスの counterpart であるTCRV $\alpha$ 19J $\alpha$ 33のトランスジェニックマウスを用いてEAEの制御に関する研究を行った。
- 6) 三森班員は、特定疾患の代表的疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)において、自己反応性T細胞をワクチネーションすることにより自己抗体産生を制御することを目的とした。SLEのモデル動物であるMRL/lprマウスに、ヒストンとdsDNAに反応し抗dsDNA抗体を産生するCD4+ $\alpha\beta$ Th1細胞(dna51)を放射線照射後に移入した場合、抗dsDNA抗体価の減少、糸球体腎炎の活動性の低下がみられた。本研究では、その抑制機序について、(1)MRL/lprマウス脾細胞を用いた自己反応性T細胞のクローニング、(2)クローン化された自己反応性T細胞の*in vitro*における分析、(3)自己反応性T細胞クローンを用いた adoptive transfer study、(4)T細胞ワクチネーションの機序の解明、(5)ヒト膠原病患者血清中における抗dna51 TCR-CDR3抗体の検討、を行った。
- 7) 松本班員は、関節炎を誘導する自己抗体の一つである抗GPI抗体に関して、関節炎の発症機構の解明および抗体産生の制御を目的として以下の研究を行ってきた。(1)ELISA法を用いて関節リウマチ(RA)患者末梢血中の抗GPI抗体価の

測定、(2)PCR法、cDNAクローニング、核酸塩基配列解析により GPI バリエーションの解析、(3) カニクイザルの関節内に抗 GPI 抗体を注入することにより関節炎モデルの作成、(4)リコンビナント GPI 蛋白を DBA/1 マウスに免疫することにより抗 GPI 抗体により誘導される関節炎モデルマウスの作成。

- 8) 小池班員は、抗リン脂質抗体における主要対応抗原である、 $\beta$ 2-グリコプロテイン I ( $\beta$ 2GPI) をプラスミンで処理したニック $\beta$ 2GPI の生物学的意義を明らかにし、抗原サイドから、自己抗体産生の制御方法を確立することを目的とした。ニック $\beta$ 2GPI は第 V ドメインの Lys317/Thr318 がプラスミンで切断されるため、リン脂質に対する結合能を失うことが判明している。そこで、ニック $\beta$ 2GPI の臨床的意義について検討した。(1)ニック $\beta$ 2GPI の線溶系における機能を *in vitro* での plasmin generation 法で、(2)血栓症患者の血漿中 ニック $\beta$ 2GPI は ELISA 法にて測定した。

#### (倫理面への配慮)

ヒトの検体を使用する際には、大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者さんにインフォームド・コンセントを施行し、十分に研究内容を理解していただき、ご本人の同意を得た上で研究を実行した。動物を用いた研究においては疼痛などの苦痛を与えないために麻酔を使用した。

#### C. 研究結果

- 1) 住田が明らかにして結果は、(1) HLA-DR B1\*0405 陽性 SS 患者における $\alpha$ -アミラーゼの T 細胞エピトープ(NPFRPWWERYQPV, AA68-80)を決定した。さらに、アナログペプチドの一つが、NPFRPWWVRYQPV(75E→V)であることを明らかにした。(2) M3R の T 細胞エピトープの一つは細胞外第 2 ドメインにあり、さらに、T 細胞応答を抑制するアナログペプチドは VPPGECFKQFLSEPT(222I→K)と VPPGECFIAFLSEPT(223Q→A)であることを明らかにした。(3)HLA-DR B1\*0101 陽性 RA 患者における CII の T 細胞エピトープを決定した。さらに、アナログペプチドの候補は、GKPGIS/DGFKGEQGPKG, GKPGIAD/AFKGEQGPKG, GKPGIAGD/QKGEQGPKG, GKPGIAGFA/VGEQGPKG, GKPGIAGFKGV/MQGPKG であることを明らかにした。(4) HLA-DR B1\*0901 陽性 RA 患者における T 細胞エピトープの一つは、LSIALHVGFDNFE(AA282-292)であることが判明した。
- 2) 山本班員は、(1)マウスの HIV 感染モデル、コラーゲン誘発関節炎の病変局所から分離した単一細胞から、TCR $\alpha$ 、 $\beta$ 鎖の cDNA をクローニングすることに成功した。さらに CMS5 腫瘍を採取した BALB/c マウスの腫瘍浸潤リンパ球の中から、既に腫瘍抗原として同定されている ERK2 の突然変異ペプチドを結合した PE 標識 MHC テトラマー陽性細胞をセルソーターで分離し、TCR $\alpha$ 、 $\beta$ 鎖の cDNA をクローニングした。(2)これらを別々のレトロウイルスベクターにクローニングし、パッケージング細胞に導入後、脾臓細胞に遺伝子導入したところ、CMS5 腫瘍に対して特異的な細胞傷害活性を発揮した。生体内での抗腫瘍効果を WINN 法と腫瘍増殖抑制試験で示すことが出来た。(3)コラーゲン誘発関節炎の病変局所の単一細胞から単離した TCR $\alpha$ 、 $\beta$ 鎖 (B47) の cDNA を用いて、治療実験を行った。抗炎症分子として TNF 受容体を免疫グロブリンの Fc 領域に融合させた TNFR-Ig を用いた。B47 または TNFR-Ig 遺伝子だけを導入した CD4 陽性 DBA/1 脾細胞を細胞移入してもコラーゲン誘発関節炎を抑制することはできなかったが、B47 と TNFR-Ig の 3 つの遺伝子を導入した CD4 陽性細胞はコラーゲン誘発関節炎を有意に抑制した。さらに、この 3 遺伝子導入 CD4 細胞は、全身の免疫機能を抑制せずに局所の関節炎を抑制可能で、それは関節および所属リンパ節における高い TNFR-Ig によるものであることが推測された。
- 3) 上阪班員は、(1)TCR reverse-genetics 法により、病因として重要な CD8+T 細胞の対応自己抗原の解析システムを確立した。現在、抗原を同定中である。(2)リコンビナント C 蛋白のうち 4 つのフラグメントの混合物およびフラグメント 2 を用いることにより、100%の筋炎発症と著明な筋炎が認められる筋炎マウスモデルを確立することができた。
- 4) 西村班員は、ES-DC 未投与群や li-MOG のみを導入した ES-DC 投与群、OVA 蛋白質 (無関係な抗原) + TRAIL あるいは OVA 抗原 + PD-L1 遺伝子発現 ES-DC 投与群に比較して、li-MOG + TRAIL あるいは li-MOG + PD-L1 遺伝子発現 ES-DC 投与群では、EAE の発症が著明に抑制された。一方、KLH 蛋白質 (無関係な抗原) に対する免疫応答能については、低下を認めなかった。
- 5) 山村班員の研究により以下の結果が明らかにされた。(1)V $\alpha$ 7.2+NKT 細胞は MS 末梢血、脳病変において多く検出された。一方、V $\alpha$ 24+NKT 細胞は MS 脳局所ではほとんど検出されなかつ



た。(3)TCRV $\alpha$ 19J $\alpha$ 33 トランスジェニックマウスでは EAE は抑制された。

- 6) 三森班員は以下の事実を明らかにした。(1) dna51 の TCR-CDR3 領域に対する抗体産生が認められた、(2)抗 dna51 抗体は dna51 の細胞増殖反応を抑制した、(3)dna51 のワクチネーションにより CD4+および CD8+細胞障害 T 細胞が誘導された。(4)B 細胞の減少していた、(5) 抗 dna51 TCR-CDR3 抗体は SLE、SSc、PM/DM で有意に高値であった。
- 7) 松本班員は以下のことを明らかにしてきた。(1)15%の RA 患者の末梢血中に抗 GPI 抗体が検出されること、(2)GPI バリエントは mRNA レベルで多数存在しその一部は蛋白を作成していること、さらに、抗 GPI 抗体陽性者に GPI バリエントは多く検出されること、(3)ヒト抗 GPI 抗体の関節内投与によりカニクイザルに関節炎を誘導できること、(4)GPI の免疫により関節炎マウスを作成できること、などである。
- 8) 小池班員の研究では、1)ニック $\beta$ 2GPI は plasminogen 上の第 V クリンドロメインのリジンに結合し、プラスミン生成を抑制した。2)ラクナ梗塞、脳梗塞患者血中で高値であることを明らかにした。

#### D. 考察

- 1) 住田：本研究の結果から、T 細胞エピトープを決定し、アナログペプチドを選定することにより、免疫難病の病因 T 細胞を抗原特異的に制御することが現実的となってきた。今後、関節炎、唾液腺炎などの動物モデルを用いてアナログペプチドの効果を検定した上で、clinical trial へ進みたい。このような抗原特異的な治療戦略の開発は、現行の抗原非特異的な治療と異なり、感染症などの多くの副作用を引き起こさずに効率良く免疫難病を治療することが期待されよう。
- 2) 山本班員：本研究の結果から、TCR の試験管内機能再構築およびこれを用いた免疫制御法が基本的に可能であることが示された。この方法は病態の解析に有用な手段を提供するだけでなく、抗原特異的な免疫応答制御への応用が可能と考えられる。
- 3) 上坂班員：本研究により筋炎モデルマウスを確立することができ、筋炎発症に関わる T 細胞、対応抗原の解析が進むことが期待される。
- 4) 西村班員：マウス EAE において、遺伝子改変 ES-DC を投与することにより、無関係な外来抗原に対する免疫応答を損なうことなく、抗原特異的に免疫応答を抑制し、自己免疫疾患の

発症を予防することができた。また、II-MOG + TRAIL 発現 ES-DC では、免疫抑制能を有する T 細胞が誘導されることが、示唆された。

- 5) 山村班員：本研究から、MS 病変の誘導、制御において V $\alpha$ 7.2+NKT 細胞が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。さらに、マウス TCRV $\alpha$ 19J $\alpha$ 33+NKT 細胞は EAE に対して調節性 T 細胞として機能していることが判明した。
- 6) 三森班員：本研究結果から、T 細胞ワクチネーションによる自己反応性 T 細胞の制御機構を明らかにした。
- 7) 松本班員：本研究結果から、抗 GPI 抗体産生に GPI バリエントの存在が大きく関わっている可能性が示唆された。
- 8) 小池班員：本研究から、 $\beta$ 2GPI が線溶系の negative feedback を担うこと、ニック $\beta$ 2GPI は梗塞と関連していることが判明した。

#### E. 結論

- 1) 住田による研究は、免疫難病の抗原特異的治療の確立を目的とした研究である。RA および SS において、T 細胞が認識する自己抗原の T 細胞エピトープを決定し、それぞれのアナログペプチドを明らかにした。RA においては、II 型コラーゲン (CII) の GKPGIAGFKGEGQPKG (AA256-271)が T 細胞エピトープの一つとなっており、GKPGIAD/AFKGEQPKG がアナログペプチドの候補として明かとなった。SS においては、 $\alpha$ -アミラーゼの T 細胞エピトープ (NPF~~R~~PWWERYQPV, AA68-80) から、NPF~~R~~PWWVRYQPV が、また、M3R の T 細胞エピトープ (VPPGECFIQFLSEPT, AA215-229) から、VPPGECFKQFLSEPT, VPPGECFIAFLSEPT がアナログペプチドの候補として選定された。以上の結果から、免疫難病の抗原特異的治療戦略が進められよう。
- 2) 山本班員による研究では、TCR 遺伝子移入による免疫応答改変操作法の開発についての研究を行い、その初期に目標としたシステム全体が実施可能であることを示すことができた。さらにこのシステムの完成度を高める必要がある。
- 3) 上坂班員による研究では、T 細胞の対応抗原を解析するシステムを確立したが、現時点ではヒト多発性筋炎の病因 CD8+T 細胞の抗原候補は明らかにされていない。一方で、組換え C 蛋白フラグメント 2 を C57BL/6 マウスに免疫して、新たな多発性筋炎のモデルマウスを確立することが出来た。この筋炎モデルは、簡便な手技で、速やかに発症させることが出来、しかも遺伝子

改変マウスを使用した解析が可能であるという特長がある。今後、このモデルを用いて筋炎病態の理解や治療法開発が飛躍的に進むことが期待される。

- 4) 西村班員による研究では、遺伝子改変 ES-DC は、抗原特異的に免疫応答を抑制し、マウスモデルにおいて自己免疫疾患の発症を予防することができた。
- 5) 山村班員による研究では、第二の NKT 細胞(ヒト TCRV $\alpha$ 7J $\alpha$ 33、マウス TCRV $\alpha$ 19J $\alpha$ 33)が MS の脳局所に集積していること、TCR を発現したトランスジェニックマウスにおいて EAE を抑制することを明らかにしてきた。この事実から、第二の NKT 細胞が調節性 T 細胞として機能していることが判明した。
- 6) 三森班員の研究を臨床に応用するにはまだ数多くのステップがあるが、SLE のモデル動物における in vivo の実験と SLE 患者における検討を同時に行うことにより病態に関与する自己反応性 T 細胞を標的とした新たな抗体療法の開発につながる可能性がある。
- 7) 松本班員の研究により、抗 GPI 抗体の産生機序が GPI バリエーションの存在によるものである可能性が明らかにされた。自己抗体産生機序を解明する上で自己抗原の構造解析は重要であろうと思われた。
- 8) 小池班員の研究では、抗リン脂質抗体の主要な対応抗原である  $\beta$ 2GPI とその生成物であるニック  $\beta$ 2GPI の、外因系線溶抑制というあらたな機能を明らかにした。また、血漿ニック  $\beta$ 2GPI 測定の抗リン脂質抗体症候群や血栓疾患での臨床的意義を示した。この研究から、自己抗原( $\beta$ 2GPI)の構造変換により自己抗体(抗リン脂質抗体)産生の制御システムの確立が期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

住田

1. Tsutsumi, A., Takahashi, R., and Sumida, T. Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease. Autoimmunity Reviews. (in press)
2. Ohnishi, Y., Tsutsumi, A., Goto, D., Itoh, S., Matsumoto, I., Taniguchi, M., and Sumida, T. TCRV $\alpha$ 14+ NKT cells function as effector T cells in collagen-induced arthritis mice. Clin. Exp. Immunol. (in press)
3. Tomoo, T., Tsutsumi, A., Yasukochi, T.,

- Ikeda, K., Ochiai, N., Ozawa, K., Shibana, Y., Ito, S., Matsumoto, I., Goto, D., and Sumida, T. Analysis of abnormally expressed genes in synovium from patients with rheumatoid arthritis using a column gel electrophoresis-coupled subtractive hybridization technique. Int. J. Mol. Med. (in press)
4. Naito, Y., Matsumoto, I., Wakamatsu, E., Goto, D., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjogren's syndrome. Ann. Rheu. Dis (in press)
5. Takahashi, R., Tsutsumi, A., Ohtani, K., Muraki, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Wakamiya, N., and Sumida, T. Association of mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. Ann. Rheu. Dis. 64:311-314, 2005
6. Takahashi, R., Tsutsumi, A., Ohtani, K., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Wakamiya, N., and Sumida, T. Anti-mannose binding lectin antibodies in sera of Japanese patients with systemic lupus erythematosus. Clin. Exp. Immunol. 136: 585-590, 2004
7. Tsutsumi, A., Adachi, Y., Murata, H., Kojo, S., Shibuya, K., Nakamura, H., and Sumida, T. GOS24, a gene that regulates TNF $\alpha$  production, is highly expressed in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 31:1044-1049, 2004
8. Arakaki, R., Ishimaru, N., Saito, I., Kobayashi, M., Yasui, N., Sumida, T., and Hayashi, Y. Development of autoimmune exocrinopathy resembling Sjogren's syndrome in adoptively transferred mice with autoreactive CD4+ T cells. Arthritis Rheum. 48: 3603-3609, 2003.
9. Shibuya, K., Shirakawa, J., Kameyama, T., Honda, S.-I., Tahara-Hanaoka, S., Miyamoto, A., Onodera, M., Sumida, T., Nakauchi, H., Miyoshi, H., and Shibuya, A. CD226 (DNAM-1) is involved in LFA-1 costimulatory signal for naïve T cell

differentiation and proliferation. J. Exp. Med. 198:1829-1839, 2003

10. Muraki, Y., Tsutsumi, A., Takahashi, R., Suzuki, E., Hayashi, T., Chino, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Murata, H., and Sumida, T. Polymorphisms of IL-1b gene in Japanese patients with Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 31:720-725, 2004.
  11. Kojo, S., Tsutsumi, A., Goto, D., and Sumida, T. Low expression of soluble CD1d gene in patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 30:2524-2528, 2003.
  12. Tsutsumi, A., Ikegami, H., Takahashi, R., Murata, H., Goto, D., Matsumoto, I., Fujisawa, T., and Sumida, T. Mannose binding lectin gene polymorphism in patients with type I diabetes. Human Immunol. 64:621-624, 2003.
  13. Yoshida, K., Tsutsumi, A., Onishi, Y., Akimoto, T., Murata, H., and Sumida, T. T cell epitopes on prothrombin in patients with antiphospholipid syndrome. Ann. Rheum. Dis. 62:1-2, 2003
  14. Murata, H., Matsumura, R., Koyama, A., Sugiyama, T., Sueishi, M., Shibuya, K., Tsutsumi, A., and Sumida, T. T cell receptor repertoire of T cells in the kidney from patients with lupus nephritis. Arthritis Rheum. 46: 2141-2147, 2002.
  15. Shimizudani, N., Murata, H., Keino, H., Kojo, S., Nakamura, H., Morishima, Y., Sakamoto, T., Ohtsuka, M., Sekisawa, K., Sumida, M., Sumida, T. and Matsuoka, K. Conserved CDR3 region of TCR BV gene in bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Clin. Exp. Immunol. 129: 140-149, 2002.
- (2)山本班員
1. Setoguchi K, Masaki Y, Kawahata K, Shimada K, Juji T, Tanaka S, Oda H, Shukunami C, Nishizaki Y, Hiraki Y, Yamamoto K. Suppression of T cell responses by chondromodulin I, a cartilage-derived angiogenesis inhibitory factor. Arthritis Rheum. 50:828-839, 2004.
  2. Kochi Y, Yamada R, Kobayashi K, Takahashi A, Suzuki A, Sekine A, Mabuchi A, Akiyama F, Tsunoda T, Nakamura Y, Yamamoto K. Analysis of single-nucleotide polymorphisms in Japanese rheumatoid arthritis patients shows additional susceptibility markers besides the classic shared epitope susceptibility sequences. Arthritis Rheum. 50:63-71, 2004.
  3. Yamada R, Suzuki A, Chang X, Yamamoto K. Peptidylarginine deiminase type4: identification of a rheumatoid arthritis-susceptible gene. Trends Mol Med. 9:503-508, 2003.
  4. Tokuhiko S, Yamada R, Chang X, Suzuki A, Kochi Y, Sawada T, Suzuki M, Nagasaki M, Ohtsuki M, Ono M, Furukawa H, Nagashima M, Yoshino S, Mabuchi A, Sekine A, Saito S, Takahashi A, Tsunoda T, Nakamura Y, Yamamoto K. An intronic SNP in a RUNX1 binding site of SLC22A4, encoding an organic cation transporter, is associated with rheumatoid arthritis. Nature Genet. 35:341-348, 2003.
  5. Tahara H, Fujio K, Araki Y, Setoguchi K, Masaki Y, Kitamura T, Yamamoto K. Reconstitution of CD8<sup>+</sup> T cells by retroviral transfer of the TCR  $\alpha\beta$ -chain genes isolated from a clonally expanded P815-infiltrating lymphocyte<sup>1</sup>. J. Immunol. 171:2154-2160, 2003
  6. Fujio K, Okamoto A, Tahara H, Abe M, Jiang Y, Kitamura T, Hirose S, Yamamoto K. Nucleosome-specific regulatory T cells engineered by triple gene transfer suppress a systemic autoimmune disease. J. Immunol. 173:2118-2125, 2004.
  7. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhiko S, Sawada T, Suzuki M, Nagasaki M, Nakayama-Hamada M, Kawaida R, Ono M, Ohtsuki M, Furukawa H, Yoshino S, Yukioka M, Tohma S, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Nishioka Y, Sekine A, Iida A, Takahashi A, Tsunoda T, Nakamura Y, Yamamoto K. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. Nature Genet. 34:395-402, 2003
  8. Kawahata K, Masaki 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 nonautoreactive T cells by endogenous TCR expression. J. Immunol. 168:4399-4405, 2002.

9. Kawahata K, Misaki Y, Yamaguchi 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. 168:1103-1112, 2002.

(3) 上阪班員

1. Nishio, J., Suzuki, M., Nanki, T., Miyasaka, N., and Kohsaka, H. Development of TCRB CDR3 length repertoire of human lymphocytes. Int. Immunol. 16(3), 423-431, 2004.
2. Nonomura, Y., Kohsaka, H., Nagasaka, K., and Miyasaka, N. Gene transfer of a cell cycle modulator exerts anti-inflammatory effects in the treatment of arthritis. J. Immunol. 171(9):4913-4919, 2003.
3. Iwai, H., Abe, M., Hirose, S., Tsushima, F., Tezuka, K., Akiba, H., Yagita, H., Okumura, K., Kohsaka, H., Miyasaka, N., and Azuma, M. Involvement of inducible costimulator-B7 homologous protein costimulatory pathway in murine lupus nephritis. J. Immunol. 171(6): 2848-2854, 2003.
4. Kohsaka, H., Nasu, K., Matsushita, S., and Miyasaka, N. Complete cDNA coding sequence of the HLA-DRB1\*1405 allele. DNA Sequence 13 (6): 359-361, 2002
5. Iwai, H., Kozono, Y., Hirose, S., Akiba, H., Yagita, H., Okumura, K., Kohsaka, H., Miyasaka, N., and Azuma, M. Amelioration of Collagen-induced Arthritis by Blockade of ICOS-B7h Costimulation. J. Immunol. 169(8): 4332-4339, 2002

(4) 西村班員

1. Senju S, Hirata S, Matsuyoshi H, Masuda M, Uemura Y, Araki K, Yamamura K, Nishimura Y. Generation and genetic modification of dendritic cells derived from mouse

embryonic stem cells. Blood 101: 3501-3508, 2003.

2. Matsuyoshi H, Senju S, Hirata S, Yoshitake Y, Uemura Y, Nishimura Y. Enhanced priming of antigen-specific CTL in vivo by transfer of ES cell-derived dendritic cells expressing chemokine along with antigenic protein; application to anti-tumor vaccination. J. Immunol. 172: 776-786, 2004.
3. Hirata, S. et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by ES cell-derived dendritic cells expressing MOG peptide along with TRAIL or PD-L1. J. Immunol. in press

(5) 山村班員

1. Bedoui, S., Miyake, S., Straub, R., von Hörsten, and Yamamura, T. More sympathy for autoimmunity with neuropeptide Y (NPY)? Trends. Immunol. 25:508-512, 2004
2. Oki, S., Chiba, A., Yamamura, T., and Miyake, S. The clinical implication and molecular mechanism of preferential IL-4 production by modified glycolipid-stimulated NKT cells. J. Clin. Invest. 113: 1631-1640, 2004
3. Bedoui, S., Miyake, S., Lin, Y., Miyamoto, K., Oki, S., Kawamura, N., Beck-Sickinger, A., von Hoersten, S., and Yamamura, T. Neuropeptide Y (NPY) suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis: NPY Y1 receptor-specific inhibition of autoreactive Th1 responses in vivo. J. Immunol. 171: 3451-3458, 2003
4. Miyamoto, K., Miyake, S., Schachner, M., and Yamamura, T. Heterozygous null mutation of myelin P0 protein enhances susceptibility to autoimmune neuritis targeting P0 peptide. Eur. J. Immunol. 33: 656-665, 2003
5. Gumperz, J.E., Miyake, S., Yamamura, T., and M.B. Brenner. Functionally distinct subset of CD1d-restricted natural killer T cells revealed by CD1d tetramer staining. J. Exp. Med. 195: 625-636, 2002)

(6) 三森班員

1. Kaneko Y, Hirakata M, Suwa A, Satoh S, Nojima T, Ikeda Y, Mimori T: Systemic lupus erythematosus associated with

- recurrent lumpy enteritis and peritonitis. Clin Rheumatol 23: 351-354, 2004.
2. 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.
  3. Furuya T, Hakoda M, Tsuchiya N, Kotake S, Ichikawa N, Nanke Y, Nakajima A, Takeuchi M, Nishinarita M, Kondo H, Kawasaki A, Kobayashi S, Mimori T, Tokunaga K, Kamatani N: Immunogenetic features in 120 Japanese patients with idiopathic inflammatory myopathy. J Rheumatol 31(9):1768-74, 2004.
  4. 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.
  5. 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
  6. Yoneda O, Imai T, Nishimura M, Miyaji M, Mimori T, Ozaki T, Domae N, Fujimoto H, Minami Y, Kono T, Bloom ET, Umehara H: Membrane-bound form of fractalkine induces IFN-g production by NK cells. Eur J Immunol 33:53-58, 2003
  7. 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(6):1766-1768, 2003
  8. Ida H, Huang M, Hida A, Origuchi T, Kawakami A, Migita K, Tsujihata M, Mimori T, Eguchi K: Characterization of anticytoplasmic antibodies in patients with systemic autoimmune diseases. Mod Rheumatol 13: 333-338, 2003
  9. 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
  10. 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. Int Immunol 15(1):71-77, 2003
  11. Fujii T, Okada M, Mimori T, Craft J: The transmembrane form of TNF-alpha drives autoantibody production in the absence of CD154: studies using MRL/Mp-Fas(lpr) mice. Clin Exp Immunol. 2002; 130(2):224-32.
  12. Kobayashi H, Hosono O, Mimori T, Kawasaki H, Dang NH, 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 Rheumatol. 2002; 29(9):1858-66.
  13. Inoue H, Miyaji M, Kosugi A, Nagafuku M, Okazaki T, Mimori T, 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. 2002; 32(8):2188-98.
  14. Fujita Y, Murakami M, Ogawa Y, Masuzaki H, Tanaka M, Ozaki S, Nakao K, Mimori T: Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes. Clin Exp Immunol. 2002; 128(1):21-6.
  15. Umehara H, Inoue H, Huang J, Kono T, Minami Y, 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):587-96, 2002.
- (7)松本班員
1. Matsumoto I, Maccioni M, Lee DM, Maurice M, Simmons B, Brenner M, Mathis D, Benoist

C. How antibodies to a ubiquitous cytoplasmic enzyme may provoke joint-specific autoimmune disease. Nature Immunol. 2002; 3: 360-365.

2. Matsumoto I, Lee DM, Mansky RG, Sumida T, Hitchon CA, Schur PH, Anderson RJ, Coblyn SJ, Weinblatt ME., Brenner M, Duclos B, Pasquali JL, Gabalawy HE, Mathis D, Benoist C. Low prevalence of antibodies to glucose-6-phosphate isomerase in patients with rheumatoid arthritis and a spectrum of other chronic autoimmune disorders. Arthritis Rheum. 2003; 48: 944-954.
3. Muraki Y, Matsumoto I, Chino Y, Hayashi T, Suzuki E, Goto D, Ito S, Murata H, Tsutsumi A, Sumida T. Glucose-6-phosphate isomerase variants play a key role in the generation of anti-GPI antibodies. Possible mechanism of autoantibody production. Biochem. Biophys. Research. Commun. 2004; 323:518-522.

(8)小池班員

1. Bohgaki M, Atsumi T, Yamashita Y, Yasuda S, Sakai Y, Furusaki A, Bohgaki T, Amengual O, Amasaki Y, Koike T.: The p38 mitogen-activated protein kinase(MAPK)pathway mediates induction of the tissue factor gene in monocytes stimulated with human monoclonal anti-β<sub>2</sub>Glycoprotein I antibodies. Int Immunol 16:11. 1633- 1641.2004
2. Yasuda,S., Atsumi,T., Ieko,M., Matsuura,E., Kobayashi,K., Inagaki,J., Kato,H., Tanaka,H., Yamakado,M., Akino,M., Saitou,H., Amasaki,Y.,Jodo,S, Amengual,O., Koike.T.: Nicked β<sub>2</sub>-glycoprotein I: a marker of cerebral infarct and a novel role in the negative feedback pathway of extrinsic fibrinolysis. Blood. 103:10. 3766-3772.2004
3. Atsumi,T.,Matsuura,E.,Koike.T.: Immunology of anti-phospholipid antibodies and cofactors. Systemic Lupus Erythematosus 3rd edition. Lahita RG ed. Harcourt Brace & Campanv.1081-1105.2004

G.知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

(西村班員)

- ①発明の名称：霊長類動物胚性幹細胞から樹状細胞

胞の製造方法、出願日：2004年8月27日、出願番号：特願 2004-249062、発明者；千住 覚、西村泰治、出願者：千住 覚、田辺製薬株式会社

- ②発明の名称：「哺乳動物のES細胞由来樹状細胞の産生方法」出願日：2003年4月14日、特許出願番号：2003-108677、発明者：千住覚、西村泰治、出願人：千住覚、西村泰治、くまもとテクノロジー産業財団

- |           |    |
|-----------|----|
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

### III 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Naito, Y., Matsumoto, I., Wakamatsu, E., Goto, D., Tsutsumi, A., and Sumida, T.	Muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjogren's syndrome.	Ann. Rheu. Dis	64	510-511	2005
Takahashi, R., Tsutsumi, A., Ohtani, K., Muraki, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Wakamiya, N., and Sumida, T.	Association of mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus.	Ann. Rheu. Dis.	64	311-314	2005
Takahashi, R., Tsutsumi, A., Ohtani, K., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Wakamiya, N., and Sumida, T.	Anti-mannose binding lectin antibodies in sera of Japanese patients with systemic lupus erythematosus.	Clin. Exp. Immunol.	136	585-590	2004
Muraki, Y., Matsumoto, I., Chino, Y., Hayashi, T., Suzuki, E., Goto, D., Ito, S., Murata, H., Tsutsumi, A., and Sumida, T.	Glucose-6-phosphate isomerase variants play a key role in the generation of anti-GPI antibodies. Possible mechanism of autoantibody production.	Biochem. Bioph. Res. Co.	323	518-522	2004
Tsutsumi A, Suzuki E, Adachi Y, Murata H, Goto D, Kojo S, Matsumoto I, Zhong L, Nakamura H, and Sumida T.	Expression of tristetraprolin (GOS24) mRNA, a regulator of tumor necrosis factor- $\alpha$ production, in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis.	J. Rheumatol.	31	1044-1049	2004
Muraki, Y., Tsutsumi, A., Takahashi, R., Suzuki, E., Hayashi, T., Chino, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Murata, H., and Sumida, T.	Polymorphisms of IL-1 $\beta$ gene in Japanese patients with Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus.	J. Rheumatol.	31	720-725	2004
Arakaki, R., Ishimaru, N., Saito, I., Kobayashi, M., Yasui, N., Sumida, T., and Hayashi, Y.	Development of autoimmune exocrinopathy resembling Sjogren's syndrome in adoptively transferred mice with autoreactive CD4 <sup>+</sup> T cells.	Arthritis Rheum.	48	3603-3609	2003
Shibuya, K., Shirakawa, J., Kameyama, T., Honda, S.-I., Tahara-Hanaoka, S., Miyamoto, A., Onodera, M., Sumida, T., Nakauchi, H., Miyoshi, H., and Shibuya, A.	CD226 (DNAM-1) is involved in LFA-1 costimulatory signal for naive T cell differentiation and proliferation.	J. Exp. Med.	198	1829-1839	2003
Kojo, S., Tsutsumi, A., Goto, D., and Sumida, T.	Low expression of soluble CD1d gene in patients with rheumatoid arthritis.	J. Rheumatol.	30	2524-2528	2003
Tsutsumi, A., Ikegami, H., Takahashi, R., Murata, H., Goto, D., Matsumoto, I., Fujisawa, T., and Sumida, T.	Mannose binding lectin gene polymorphism in patients with type I diabetes.	Human Immunol.	64	621-624	2003
Yoshida, K., Tsutsumi, A., Onishi, Y., Akimoto, T., Murata, H., and Sumida, T.	T cell epitopes of prothrombin in patients with antiphospholipid syndrome.	Ann. Rheum. Dis.	62	1-2	2003



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsumoto, I., Lee, D.M., Goldbach-Mansky, R., Sumida, T., Hitchon, C.A., Schur, P.H., Anderson, R.J., Coblyn, J.S., Weinblatt, M.E., Brenner, M., Duclos, B., Pasquali, J-L., El-Gabalawy, H., Mathis, D., and Benoist, C.	Low prevalence of antibodies to glucose-6-phosphate isomerase in patients with rheumatoid arthritis and a spectrum of other chronic autoimmune disorders.	Arthritis Rheum.	48	944-954	2003
Murata, H., Matsumura, R., Koyama, A., Sugiyama, T., Sueishi, M., Shibuya, K., Tsutsumi, A., and Sumida, T.	T cell receptor repertoire of T cells in the kidney of patients with lupus nephritis.	Arthritis Rheum.	46	2141-2147	2002
Shimizudani, N., Murata, H., Keino, H., Kojo, S., Nakamura, H., Morishima, Y., Sakamoto, T., Ohtsuka, M., Sekisawa, K., Sumida, M., Sumida, T. and Matsuoka, K.	Conserved CDR3 region of TCR BV gene in lymphocytes from bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	Clin. Exp. Immunol.	129	140-149	2002
Hirata S, Senju S, Matsuyoshi H, Fukuma D, Uemura Y and Nishimura Y.	Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by transfer of ES cell-derived dendritic cells expressing MOG peptide along with TRAIL or PD-L1.	J. Immunol.	174	1888-1897	2005
Tsukamoto H, Irie A and Nishimura Y.	B-Raf contributes to sustained extracellular signal-regulated kinase activation associated with interleukin-2 production stimulated through the T cell receptor.	J. Biol. Chem.	279	48457-48465	2004
Ohkura T, Taniguchi S, Yamada K, Nishio N, Okamura T, Yoshida A, Kamijou K, Fukata S, Kuma K, Inoue Y, Hisatome, I., Senju, S., Nishimura Y., Shigemasa, C.	Detection of the novel autoantibody (anti-UACA antibody) in patients with Graves disease.	Biochem. Biophys. Res. Comm.	321	432-440	2004
Matsuyoshi, H., Senju, S., Hirata, S., Yoshitake, Y., Uemura, Y., and Nishimura, Y.	Enhanced priming of antigen-specific CTL in vivo by transfer of ES cell-derived dendritic cells expressing chemokine along with antigenic protein; application to anti-tumor vaccination.	J. Immunol.	172	776-786	2004
Nakatsura, T., Yoshitake, Y., Senju, S., Monji, M., Komori, H., Motomura, Y., Hosaka, S., Beppu, T., Ishiko, T., Kamohara, H., Ashihara, H., Katagiri, T., Furukawa, Y., Fujiyama, S., Ogawa, M., Nakamura, Y., and Nishimura, Y.	Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker.	Biochem. Biophys. Res. Comm.	306	16-25	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishimura, Y., Chen, Y-Z., Uemura, Y., Tanakaa, Y., Tsukamoto, H., Kanaia, T., Yokomizo, H., Yun, C., Matsuoka, T., Irie, A., and Matsushita, S.	Review, Degenerate recognition and response of human CD4 <sup>+</sup> Th cell clones: Implications for basic and applied immunology.	Mol. Immunol.	40	1089-1094	2003
Senju, S., Hirata, S., Matsuyoshi, H., Masuda, M., Uemura, Y., Araki, K., Yamamura, K-I., and Nishimura, Y.	Generation and genetic modification of dendritic cells derived from mouse embryonic stem cells.	Blood	101	3501-3508	2003
Uemura, Y., Senju, S., Maenaka, K., Iwai, L.K., Fujii, S., Tabata, H., Tsukamoto, H., Hirata, S., Chen, Y-Z, and Nishimura, Y.	Systematic analysis of the combinatorial nature of epitopes recognized by TCR leads to identification of mimicry epitopes for GAD65 specific TCRs	J. Immunol.	170	947-960	2003
Irie, A., Chen Y-Z, Tsukamoto, H., Jotsuka, T., Masuda, M., and Nishimura, Y.	Unique T-cell proliferation associated with PKC $\mu$ activation and impaired Zap-70 phosphorylation in recognition of overexpressed HLA/partially agonistic peptide complexes.	Eur. J. Immunol.	33	1497-1507	2003
Uemura, Y., Senju, S., Fujii, S., Iwai, L.K., Maenaka, K., Tabata, H., Kanai, T., Chen, Y-Z, and Nishimura, Y.	[Review] Specificity, degeneracy, and molecular mimicry in antigen recognition by HLA-class II restricted T cell receptors; Implications for clinical medicine.	Modern Rheumatology	13	205-214	2003
Nakatsura, T., Senju, S., Ito, M., Nishimura, Y.*, and Itoh, K.* (*equal contribution)	Cellular and Humoral Immune Responses to A Human Pancreatic Cancer Antigen, CLP, Originally Defined by the SEREX Method	Eur. J. Immunol.	32	826-836	2002
Monji, M., Senju, S., Nakatsura, T., Yamada, K., Sawatsubashi, M., Inokuchi, A., and Nishimura, Y.	Head and neck cancer antigens recognized by the humoral immune system	Biochem. Biophys. Res. Commun.	294	734-741	2002
Chamoto K, Tsuji T, Funamoto H, Kosaka A, Matsuzaki J, Sato T, Abe H, Fujio K, Yamamoto K, Kitamura T, Takeshima T, Togashi Y, Nishimura T.	Potentiation of tumor eradication by adoptive immunotherapy with t-cell receptor gene-transduced T-helper type 1 cells.	Cancer Res.	64	386-390	2004
Sato K, Sato U, Tateishi S, Kubo K, Horikawa R, Mimura T, Yamamoto K, Kanda H.	Aire downregulates multiple molecules that have contradicting immune-enhancing and immune-suppressive functions.	Biochem Biophys Res Commun.	318	935-940	2004
Iikura M, Ebisawa M, Yamaguchi M, Tachimoto H, Ohta K, Yamamoto K, Hirai K.	Transendothelial migration of human basophils.	J Immunol.	173	5189-5195	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujio K, Okamoto A, Tahara H, Abe M, Jiang Y, Kitamura T, Hirose S, <u>Yamamoto K.</u>	Nucleosome-specific regulatory T cells engineered by triple gene transfer suppress a systemic autoimmune disease.	J Immunol.	173	2118-2125	2004
Yamada R, Tokuhiko S, Chang X, <u>Yamamoto K.</u>	SLC22A4 and RUNX1: identification of RA susceptible genes.	J Mol Med.	82	558-564	2004
Zhang D, Fujio K, Jiang Y, Zhao J, Tada N, Sudo K, Tsurui H, Nakamura K, <u>Yamamoto K.</u> , Nishimura H, Shirai T, Hirose S.	Dissection of the role of MHC class II A and E genes in autoimmune susceptibility in murine lupus models with intragenic recombination.	PNAS.	101	13838-13843	2004
Setoguchi K, Misaki Y, Kawahata K, Shimada K, Juji T, Tanaka S, Oda H, Shukunami C, Nishizaki Y, Hiraki Y, <u>Yamamoto K.</u>	Suppression of T cell responses by chondromodulin I, a cartilage-derived angiogenesis inhibitory factor.	Arthritis Rheum.	50	828-839	2004
Kobari Y, Misaki Y, Setoguchi K, Zhao W, Komagata Y, Kawahata K, Iwakura Y, <u>Yamamoto K.</u>	T cells accumulating in the inflamed joints of a spontaneous murine model of rheumatoid arthritis become restricted to common clonotypes during disease progression.	Int Immunol.	16	131-138	2004
Tokuhiko S, Yamada R, Chang X, Suzuki A, Kochi Y, Sawada T, Suzuki M, Nagasaki M, Ohtsuki M, Ono M, Furukawa H, Nagashima M, Yoshino S, Mabuchi A, Sekine A, Saito S, Takahashi A, Tsunoda T, Nakamura Y, <u>Yamamoto K.</u>	An intronic SNP in a RUNX1 binding site of SLC22A4, encoding an organic cation transporter, is associated with rheumatoid arthritis.	Nature Genet.	35	341-348	2003
Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhiko S, Sawada T, Suzuki M, Nagasaki M, Nakayama-Hamada M, Kawaida R, Ono M, Ohtsuki M, Furukawa H, Yoshino S, Yukioka M, Tohma S, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Nishioka Y, Sekine A, Iida A, Takahashi A, Tsunoda T, Nakamura Y, <u>Yamamoto K.</u>	Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis.	Nature Genet.	34	395-402	2003
Tahara H, Fujio K, Araki Y, Setoguchi K, Misaki Y, Kitamura T, <u>Yamamoto K.</u>	Reconstitution of CD8 <sup>+</sup> T cells by retroviral transfer of the TCR ab-chain genes isolated from a clonally expanded P815-infiltrating lymphocyte <sup>1</sup> .	J Immunol.	171	2154-2160	2003
Kawahata K, Misaki Y, Yamaguchi M, Tsunekawa S, Setoguchi K, Miyazaki J, and <u>Yamamoto K.</u>	Peripheral tolerance to a nuclear autoantigen:dendritic cells expressing a nuclear autoantigen lead to persistent anergic state of CD4 <sup>+</sup> autoreactive T cells after proliferation.	J Immunol.	168	1103-1112	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawahata K. Misaki Y. Yamauchi M. Tsunekawa S. Setoguchi K. Miyazaki J. and <u>Yamamoto K.</u>	Generation of CD4+CD25+ regulatory T cells from autoreactive T cells simultaneously with their negative selection in the thymus and from nonautoreactive T cells by endogenous TCR expression.	J Immunol.	168	4399-4405	2002
Kono H. Suzuki T. <u>Yamamoto K.</u> Okada M. Yamamoto T. and Honda Z.	Spatial raft coalescence represents an initial step in Fc $\gamma$ R signaling.	J Immunol.	169	193-203	2002
Nishio J, Suzuki M, Nanki T, Miyasaka N and <u>Kohsaka H.</u>	Development of TCRB CDR3 length repertoire of human lymphocytes.	Int Immunol	16(3)	423-431	2004
Iwai H, Abe M, Hirose S, Tsushima F, Tezuka K, Akiba H, Yagita H, Okumura K, <u>Kohsaka H.</u> Miyasaka N, Azuma M.	Involvement of inducible costimulator-B7 homologous protein costimulatory pathway in murine lupus nephritis.	J Immunol	171 (6)	2848-2854	2003
Nonomura Y, <u>Kohsaka H.</u> Nagasaka K, Miyasaka N.	Gene transfer of a cell cycle modulator exerts anti-inflammatory effects in the treatment of arthritis.	J Immunol	171 (9)	4913-4919	2003
Iwai H, Kozono Y, Hirose S, Akiba H, Yagita H, Okumura K, <u>Kohsaka H.</u> Miyasaka N, and Azuma M.	Amelioration of Collagen-induced Arthritis by Blockade of ICOS-B7h Costimulation	J Immunol	169 (8)	4332-4339	2002
<u>Kohsaka H.</u> Nasu K. Matsushita S, and Miyasaka N	Complete cDNA coding sequence of the HLA-DRB1*1405 allele.	DNA Sequence	13 (6)	359-361	2002
Hashimoto, D., S. Asakura, S. Miyake, <u>T. Yamamura</u> , L. Van Kaer, C. Liu, M. Tanimoto, and T. Teshima	Stimulation of host natural killer T cells by synthetic glycolipid regulates acute graft-versus-host disease by inducing Th2 polarization of donor T cells.	J. Immunol.	174	551-556	2005
Yu, K.O.A., J.S. Im, A. Molano, Y. Dutronc, P.A. Illarionov, C. Forestier, N. Fujiwara, I. Arias, S. Miyake, <u>T. Yamamura</u> , Y-T. Chang, G.S. Besra, and S.A. Porcelli	Modulation of CD1d-restricted NKT cell responses by using N-acyl variants of $\alpha$ -galactosylceramides.	Proc Natl Acad Sci U S A	102	3383-3388	2005
Chiba, A., S. Oki, K. Miyamoto, H. Hashimoto, <u>T. Yamamura</u> , and S. Miyake	Suppression of collagen-induced arthritis by Natural killer T-cell activation with OCH, a sphingosine truncated analogue of $\alpha$ -galactosylceramide	Arthr. Rheumat.	50	305-313	2004
Illes, Zs., M. Shimamura, J. Newcombe, N. Oka, and <u>T. Yamamura</u>	Accumulation of Va7.2Ja33 invariant T cells in autoimmune inflammatory lesions of the nervous system.	Int. Immunol.	16	223-230	2004
Oki, S., A. Chiba, <u>T. Yamamura</u> and S. Miyake	The clinical implication and molecular mechanism of preferential IL-4 production by modified glycolipid-stimulated NKT cells.	J. Clin. Invest.	113	1631-1640	2004