

図1 タクロリムス投与症例 (N=6) における呼吸機能検査値の変動

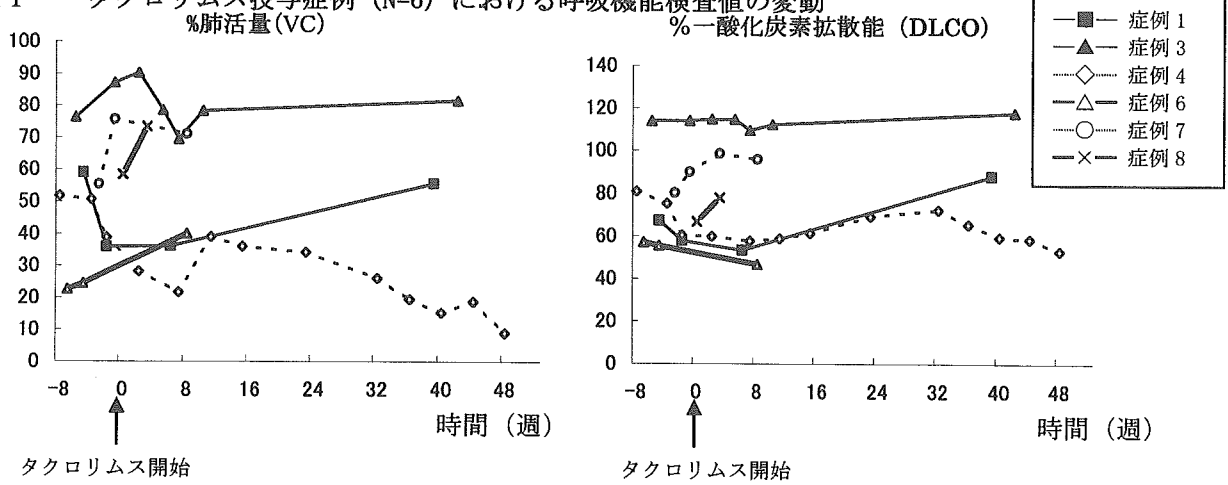
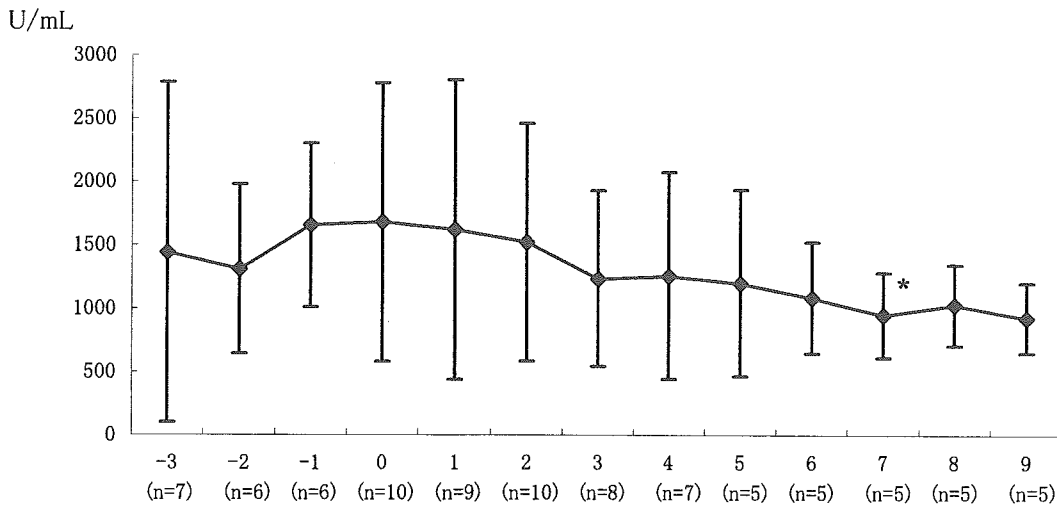
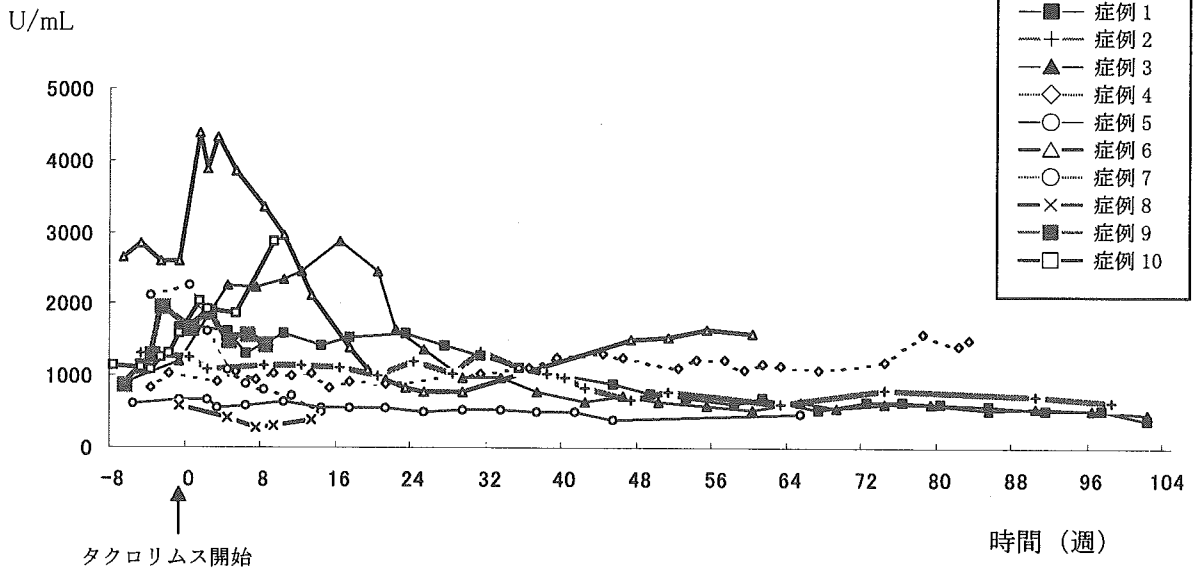


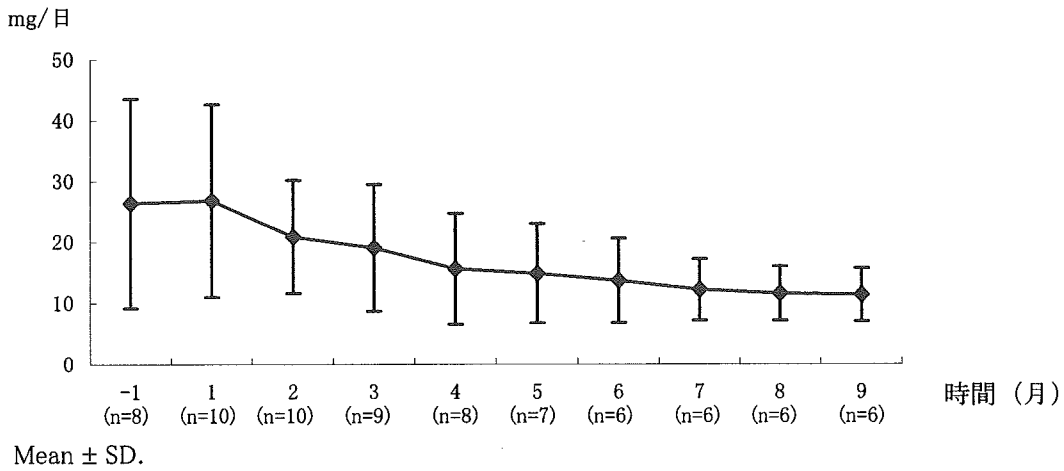
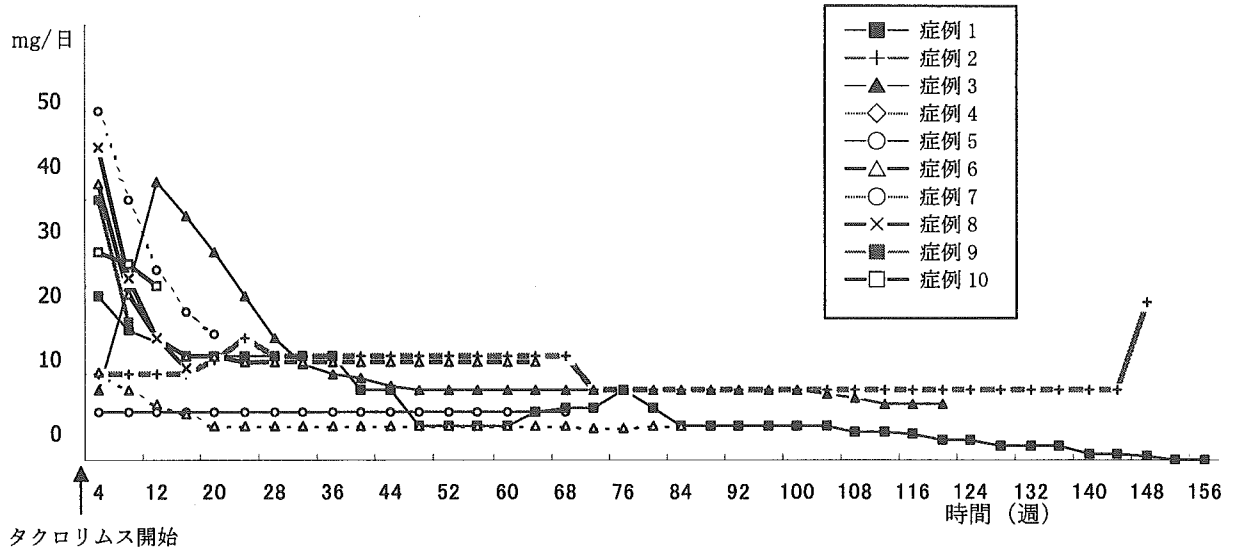
図2 血清 KL-6 値の変動



Mean \pm SD.

* タクロリムス開始時 (時間 0 月) と比較して $p=0.0431$ (Wilcoxon の符号付順位検定) 時間 (月)

図4 東京医科歯科大学データ：タクロリムス投与症例におけるプレドニゾン投与量の推移



SLE 治療成績を向上させる方法を求める臨床調査研究

分担研究者 三森 明夫 国立国際医療センター第一病棟 部長

研究協力者 高橋裕子, 鈴木暁岳, 峯村信嘉, 伊藤健司 国立国際医療センター膠原病科

研究要旨 SLE の予後を向上させるには、急性期治療と維持治療の改良を図る必要がある。急性期に感染症を克服し、維持期のステロイド薬の減量可能性を見分ける、という2種類の課題を検討するため、自施設の膠原病病歴を調査した。

日和見感染症について以下のことを明らかにした：血漿 β -D-glucan 測定が、カリニ肺炎で高感度の診断法かつ治療介入の指針を与える。サイトメガロウイルス感染症において、SLE 病態と類似する既知の所見以外に、TTP を生じる。これを鑑別する知識は救命的な意義をもつ。JC ウイルスによる脳症は、SLE 治療中に稀でなく生じる可能性がある。

維持ステロイド用量を規定する要素は、今回の検討で明らかにできなかった。過去の SLE 活動性指標、ループス腎炎の有無は規定因子ではないと考えられた。再燃をくり返す患者群では、ループス腸炎・膀胱炎の頻度が有意に高かったので、この群を特徴づける要素をさらに検索する意味があると思われた。

A. 研究目的

1. 日和見感染症：

SLE の急性期ないし入院中の治療成績を改善するためには、臨床所見が重症 SLE 病態と類似する感染症を確実に鑑別診断して、対応することが有効であるとの観点から、SLE を含む膠原病一般における免疫抑制治療中に生じた日和見感染症の感染状況とモニター法を検討する。

対象とした感染症は、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染症、JC ウイルスによる進行性多巣性白質脳症の3つである。

2. SLE の維持治療：

ステロイド薬の長期的副作用を減らすために、減量ないし中止が可能な条件を、患者集団の臨床データから検討する。

B. 研究方法

1. 日和見感染症：

a) カリニ肺炎の診断における、血漿（1→3） β -D-glucan（以下 β Dg と略）モニターの意義：

当科でこのモニターを日常的に行なっている期間、2002年初～2005年末において、高度の免疫抑制治療を行なった症例 213例を抽出し、 β Dg測定値と、カリニ肺炎および真菌感染症の診断の有無を検討した。

b) サイトメガロウイルス感染症の随伴所見、とくに血小板減少に注目し、上記と同じ患者集団、当科2002年初～2005年末、高度免疫抑制治療を行なった 213例の中でサイトメガロウイルスアンチゲネミア（以下、CMV Ag と略）を測定した患者の臨床情報を収集した。

c) JC ウイルスによる進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy, 以下 PML と略）：

当科で診断された5例のうち、髄液から採取して保存してあった3例の JC ウイルス（PML 変異株）DNA 配列を検討した。検討の目的は、水平感染の有無の確認である。東京大学泌尿器科、余郷博士の御厚意で塩基配列を解析していただいた（ご本人の意思により共同研究者とせず

謝辞のみ記す)。

2. SLEにおける、維持治療の用量と継続期間の検討：

当科に通院中の、発症から5年以上経過したSLE症例について、維持ステロイド(最低量, 現在量), 維持導入時のSLICC/ACR damage index (DI), 維持できた期間, 再燃時の所見, 再燃回数, SLEDAI-2K(初診時, 最大時, 再燃時), 発症年令, 罹病期間, 臓器障害スペクトラム, 検査値(初診時, 維持導入時, 再燃時, 現在)に関して、データベース作成を開始した。今回は作業が終了した一部の症例, 59人のデータに基づく中間報告を記す。

患者群は、最近の病状履歴について既報の用語を用いて分類した; prolonged remission (PR; SLEDAI = 0 が5年以上), serologically active clinically quiescent (SACQ; C3低下またはdsDNA抗体上昇のみ), mild persistent disease (MPD; 皮疹, 関節炎, 尿タンパク持続), mild/moderate flare (MF; SLEDAI \geq 3, ステロイド増量 $<$ 0.5mg/kg/day), severe flare (SF; SLEDAI $>$ 12, 高度血算異常, 臓器障害, 要入院のいずれか)。

C. 研究成果

1. 日和見感染症

a) カリニ肺炎の感染状況と β Dgの診断価値：

カリニ肺炎の感染状況：

高度の免疫抑制治療を行なった症例213例の中で、カリニ肺炎は13人(13/213=6.1%)だった。診断根拠は「発熱, 新たに生じた低酸素血症, 特徴的な胸部単純X線およびCT像」があり, かつ「これらが, ST合剤(trimethoprim-sufamethoxazole)またはペンタミジンによって軽快したこと」とした。この判断が確実でなかった3例では, 気管支肺胞洗浄を施行し, 3例すべてにカリニ虫体を検出した。213例の中には, ST合剤を予防投与した例が含まれ, その中にカリニ肺炎発生はなかったもので, 免疫抑制治療中のカリニ肺炎発生率は, 予防しなかったなら上記6.1%よりも高くなることが予想された。

β Dgは, 13人すべてで測定されており, すべて陽性であった。213例の病歴レビューにおいて, 原因不明の呼吸不全による死亡例はなかったことから, 当科のカリニ肺炎症例は, すべて抽出できたと解釈した。したがって, カリニ肺炎における β Dgの陰性例はなかったと解釈された。

13人には, β Dg上昇をみた段階で, 治療が開始され, 10人が軽快退院, 3人はカリニ肺炎軽快後に別の感染症で死亡した。したがって β Dg上昇は, カリニ肺炎に治療介入すべき時期を適切に示すと考えられた。

β Dgの診断価値：

β Dgは213例中, 123例で(多くの例で, 複数回)測定され, カットオフ値, 20 pg/mlを越えた陽性者実人数は51人だった。このうち, カリニ肺炎診断は上述の13人, 真菌症診断20人, 残り18人は, 感染症でないと解釈された。我々は今回, β Dg陰性の真菌症症例を検討していない。

治療開始時の β Dg値は, カリニ肺炎(n=13); 1038 +/- 1028 (範囲23 - 3242) pg/ml, 真菌感染症(n=20); 141 +/- 203 (範囲20 - 925) pg/mlであり, カリニ肺炎で有意に高値(p=0.008)だった。

各群の一部の患者で, 治療開始1~4週前の β Dg値がモニターされており(図1), カリニ肺炎において急峻な上昇が認められた。すなわち, カリニ肺炎例では, β Dg陰性ないし低値の時点から, 高値かつ臨床徴候を示す時点までの期間が短かく, 2週間で1から1755 pg/mlに上昇した例もあった。一方, 真菌感染症では, β Dgがより緩やかな上昇を示し, 治療開始時にも高値に達しない例が多かった。

(以上, Asia Pacific League of Association for Rheumatology, 2006 抄録投稿中)

b) CMV感染症の発生状況と臨床所見：

上記と同じ免疫抑制治療中の213例, および下記の例外的1例のうち, CMV Agは124例で(多くの例で, 複数回)測定された。測定理由は, 血小板減少, 肝酵素上昇, 発熱, 間質性肺炎, 下痢, 下血, 日常検査のひとつとして, など不

均一であった。例外的1例とは、発熱、関節炎、間質性肺炎で初発し、経過中に血小板減少を示した80才女性である。

CMV感染症の診断は、CMV Ag陽性細胞 $\geq 5/15$ 万白血球、かつガンシクロビル投与によってCMV Ag消失とともに上記の異常所見が軽快したこと、または死亡例でCMV Ag異常高値だったこと、とした。感染症実人数は21人(21/213=9.8%)、CMV Ag 5-20/15万白血球が8人、25-300/15万白血球が13人だった。

このうち薬剤性が否定された血小板減少は15人(15/21=71%；低下の先行13人、同時期の低下2人)に認められた。

さらにこのうち3例に、血漿交換を要する血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)を認め、2例は軽快、1例は間質性肺炎が主因で死亡した。軽快した1例は、前述の例外的1例、すなわち免疫抑制治療中でなく、間質性肺炎で初発し、経過中にTTPを生じ、基礎疾患のないCMV感染症と診断された例である。その後1年間の観察でも、本例には悪性腫瘍を含む基礎疾患がみつかっていない。

ウイルス感染症によるTTPは、HIVにおいてよく知られるが、CMVによるものは文献の記載が乏しい。上記の結果は、多くは免疫抑制治療中に生じるCMV感染症が、すでに知られた血小板減少のみでなく、TTPの誘因になりうることを示唆し、さらに基礎疾患のないCMV感染症単独でもTTPを生じうることを示した。

(以上、投稿準備中)

c) JCウイルスによる進行性多巣性白質脳症(PML) :

当科登録SLE、約250例の中で、5例のPMLが発生した。1例は特徴的なMRI画像と臨床症状を示し、髄液検査反復でJCウイルスが検出されなかった。ほか4例は、髄液からJCウイルスDNAのPML変異株を検出し、反復検査によって、1例は1回のみ検出(図2, case3)、ほか3例(うち2例が、図2, case1, case2)はくり返し検出された。

全例で、ステロイド治療が行なわれていたが、ほかの免疫抑制薬は使用していなかった。

ウイルスが検出されなかった1例と1回のみ検出された1例は、麻痺または小脳失調を残して進行が停止し、再燃徴候なく現在までの2年および5年生存している。それぞれ抗ウイルス薬としてシドフォビル、インターフェロン α を用いたが、効果は不明確であり、ウイルス量が少なかったために、ステロイド減量とともに、自然軽快したと解釈された。

ほか3例は、除脳硬直に至り死亡した。

ウイルスDNAを保存した3例において、PML型変異配列を検討した。3例とも独立した欠失変異を示した(図2)。これらの欠失変異はまた、国立国際医療センター感染症科におけるPML患者から検出同定されたJCウイルスの、どの変異型とも異なった(余郷博士からの私信)。

PMLは、一般に水平感染しないと考えられているが、上記の当科例においても、これが確認された。したがって膠原病治療における免疫抑制治療中に、PMLは稀な偶然でなく発生することが示唆された。

(以上、Arthritis Rheum 2006, 印刷中)

2. SLEにおける、維持治療の用量と継続期間の検討 :

ステロイドの最低維持量、中止可能性を判断できる基準が、臨床像の統計的特徴の中に求められるか、という検討の中間報告である。

現在の維持ステロイド量に対しては(図3)、罹病期間、過去のSLE重症度(SLEDAI-2K)、ループス腎炎を含む臓器障害スペクトラムのいずれも、関連がみられなかった。

試みられた最低維持量で再燃しなかった率は(図4)、 $31+9/59=68\%$ 、すなわち約3割が失敗/再燃した。ループス腎炎の存在と最低維持量の成功の有無には関連がみられなかった。

入院を要した再燃回数で患者群を区分すると(図5)、回数は罹病期間に関係せず(3群間NS)、再燃 ≥ 2 回群は維持ステロイド量が多く($p=0.004$)、腸炎・膀胱炎の率が高く($p=0.007$)、透析患者は再燃 ≥ 3 回群にのみみられ、中枢神経ループスは3回以上群に多い傾向が示唆された($p=0.1$)。

したがって、この小規模な統計の範囲で、再

燃する患者群には特徴がありうることを示唆された。この特徴を規定する要素は、症例数を増やして検討する。

D. 考察

1. ステロイド治療が導入されて以来、SLEの治療成績は向上し、1993年の報告では、5年生存率93%と集計された。残り7%に相当する死亡をさらに減らすことが、現在のSLE急性期治療の課題と思われる。SLEの重症病態が、シクロフォスファミド、シクロスポリンの併用により対処し易くなっている現状では、免疫抑制による感染症による死亡を減らすことが、治療成績向上の有効な目標になりうる。今回の検討では、代表的な3つの日和見感染症に関し、それぞれ知見を得た。

カリニ肺炎に対し、ST合剤の予防投与の有効性は後天性免疫不全症(AIDS)において確立しているが、一律な投与は、薬剤アレルギーの発生を伴い、SLEでとくにその頻度が高いとされる。レクチゾールによる予防は、より安全な選択肢となる可能性があるが、治療が必要な患者のみを選別する方法も、有意義と考えられる。今回の検討において、 β Dg測定が、非侵襲的に確実な診断を与え、陽性をみてからの治療でも成績はよいことが示された。なお、カリニ肺炎における β Dgの急峻な上昇は、呼吸器症状を呈する数日前に β Dgが陰性でありうることを意味するので、疑い例において頻繁なモニターが必要であること、および数日前の陰性によって β Dg陰性のカリニ肺炎と分類すべきでないことが分かる。

CMVによるTTPがありうることを、今回提示した。膠原病関連TTPは、SLEにおいて最もよく知られ、重症病態とされる。またSLEにおけるTTPの半数は、SLE活動性のないときに生じた集計があり、この状況ではとくにCMVによるTTPの可能性を考慮する必要があることが、今回の結果から示唆される。

PMLの臨床所見は、軽度の麻痺ないし意識障

害で始まり、亜急性に進行拡大する白質の脱髄であり、発熱、頭痛、髄液タンパク・細胞上昇を伴わない。したがって、中枢神経ループスと異なる病像であるが、MRI画像の経時変化を追わなければ、脳梗塞と誤認することはありうる。今回示唆されたように、ウイルス量が少なければ、ステロイドの標準的減量に伴って自然軽快の可能性が残されているが、SLEの悪化とみなして逆にステロイドを増量すれば致命的となるので、鑑別は重大な意味をもつ。

以上に述べた感染症は、発熱、呼吸不全、間質性肺炎、血小板減少、肝酵素上昇、腸炎、脳症状を示し、いずれもSLE所見と共通する。これらの感染症の迅速診断は、SLEの治療成績向上のために極めて重要と考えられる。

2. SLEの維持ステロイド量の決定要素については、今回結論が得られなかった。過去のSLE活動性とループス腎炎の有無は、いずれも決定要素になり得ないことが推定された。

再燃をくり返す患者群では、ループス腸炎・膀胱炎の頻度が有意に高いことが、小規模の統計ですでに示されたので、この患者群には特徴があるかもしれない。ゲノム解析に際して、詳細な臨床パラメータを記載することは、一般に困難であるが、「病歴上の再燃回数」は、記録しておくべきパラメータの候補のひとつと思われる。

E. 結論

カリニ肺炎の診断には、 β -D-glucan測定が有用である。

サイトメガロウイルス感染症でTTPを生じることがあり、SLEによるTTPとの鑑別が重要である。

JCウイルスによる進行性多巣性白質脳症は、SLE治療中に、稀でなく生じる可能性がある。

再燃をくり返すSLEには、特徴がありうる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, Harley JB, Shirasawa S, Sawada T, Bae S-C, Tokuhira S, Chang X, Sekine A, Takahashi A, Tsunoda T, Ohnishi Y, Kaufman KM, Kang CP, Kang C, Otsubo S, Yumura W, Mimori A, Koike T, Nakamura Y, Sasazuki T, Yamamoto K: A functional variant in FcRH3, encoding Fc Receptor Homolog3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nature Genet* 37(5): 478-485, 2005

2. Aotsuka S, Okawa-Takatsuji M, Nagatani K, Nagashio C, Kano T, Nakajima K, Ito K, Mimori A.

A retrospective study of the fluctuation in serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 23(4):475-81, 2005.

2. 学会発表

1. 長汐千秋, 高橋裕子, 狩野俊和, 伊藤健司, 蒼塚新一, 三森明夫: 側頭動脈炎に腸結核を合併した1例. 日本内科学会関東地方会 524 回, 東京, 2005 2 月

2. 大川雅子, 中嶋京一, 伊藤健司, 狩野俊和, 長汐千秋, 高橋裕子, 永谷勝也, 蒼塚新一, 三森明夫: 関節リウマチ (RA) における白血球除去療法 (LCAP) 前後の末梢血白血球分画の解析. 第 48 回日本リウマチ学会総会 横浜, 2005 4/18

3. 長汐千秋, 高橋裕子, 狩野俊和, 伊藤健司, 簗田清次, 三森明夫: 関節リウマチにおける急性間質性肺炎の発症率の検討. 第 48 回日本リウマチ学会総会 横浜, 2005 4/18

4. 後藤眞, 大川雅子, 永谷勝也, 蒼塚新一, 三森明夫, 中井秀紀, 志木正敏, 松野博明, 狩野庄吾: 強皮症患者血清における IgG 抗 RecQ3 RNA/DNA ヘリケース抗体の出現. 第 48 回日本リウマチ学会総会 横浜, 2005 4/18

5. 長汐千秋, 狩野俊和, 伊藤健司, 蒼塚新一, 三森明夫: 白血球除去療法 (LCAP) が奏功した難治性腸管ベーチェット病の1例. 第 48 回日本リウマチ学会総会 横浜, 2005 4/19

6. 伊藤健司, 中嶋京一, 永谷勝也, 大川雅子, 蒼塚新一, 三森明夫: 関節リウマチ (RA) 滑膜局所での BAFF 関連分子の発現について. 第 48 回日本リウマチ学会総会 横浜, 2005 4/19

7. 中嶋京一, 伊藤健司, 大川雅子, 狩野俊和, 長汐千秋, 高橋裕子, 永谷勝也, 蒼塚新一, 三森明夫: 関節リウマチ (RA) の関節液中の B 細胞刺激因子 (BAFF) 産生細胞の分析. 第 48 回日本リウマチ学会総会 横浜, 2005 4/19

8. 狩野俊和, 蒼塚新一, 高橋裕子, 長汐千秋, 中嶋京一, 伊藤健司, 三森明夫, 永谷勝也, 大川雅子: 抗 U1-RNP 抗体陽性膠原病患者における唾液中抗 U1-RNP 抗体の免疫グロブリンサブクラス別測定. 第 48 回日本リウマチ学会総会 横浜, 2005 4/19

9. 三森明夫: 膠原病に合併する TMA-シンポジウム. 日本腎臓学会総会 横浜, 2005 6/23

10. Nakajima K, Ito K, Okawa-Takatsuji M, Nagatani K, Takahashi Y, Fujii T, Katsuragawa Y, Kuroki H, Aotsuka S, Mimori A: Expression of BAFF and its Receptors in Synovial Tissue of Patients with Rheumatoid Arthritis. *American College of Rheumatology, Nov. 14, 2005 Annual Scientific Meeting, San Diego.*

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

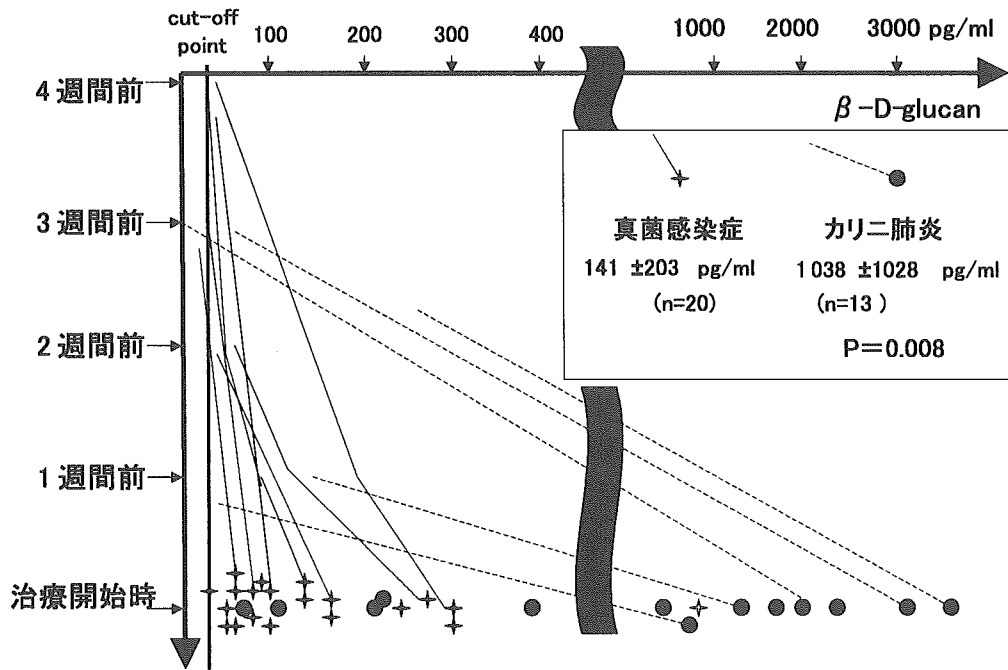


図 1 β D-glucan 測定値, および時系列(上昇速度) >

JCウイルス PML型変異は, 患者ごとに異なった

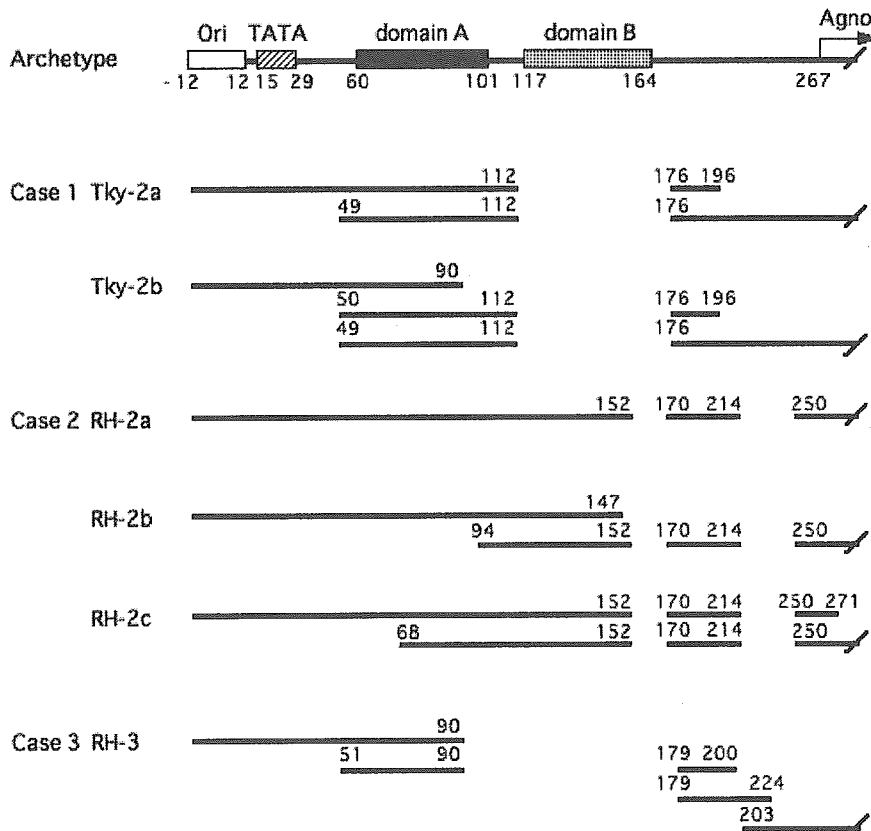


図 2 3人の患者髄液から, 異なる時期に検出された JC ウイルスの調節領域 DNA 変異線の空白は欠失を示し, 平行する線分は(実際はタンデムにつながる)重複塩基配列を示す. 重複変異は, 時間とともに変化するが, 欠失変異は患者毎に異なる, すなわち水平感染したものでなく, 患者毎に異なる変異株が増殖したものであることが分かる.

図3 現在のステロイド維持量で分類した、症例群の、臨床像の比較

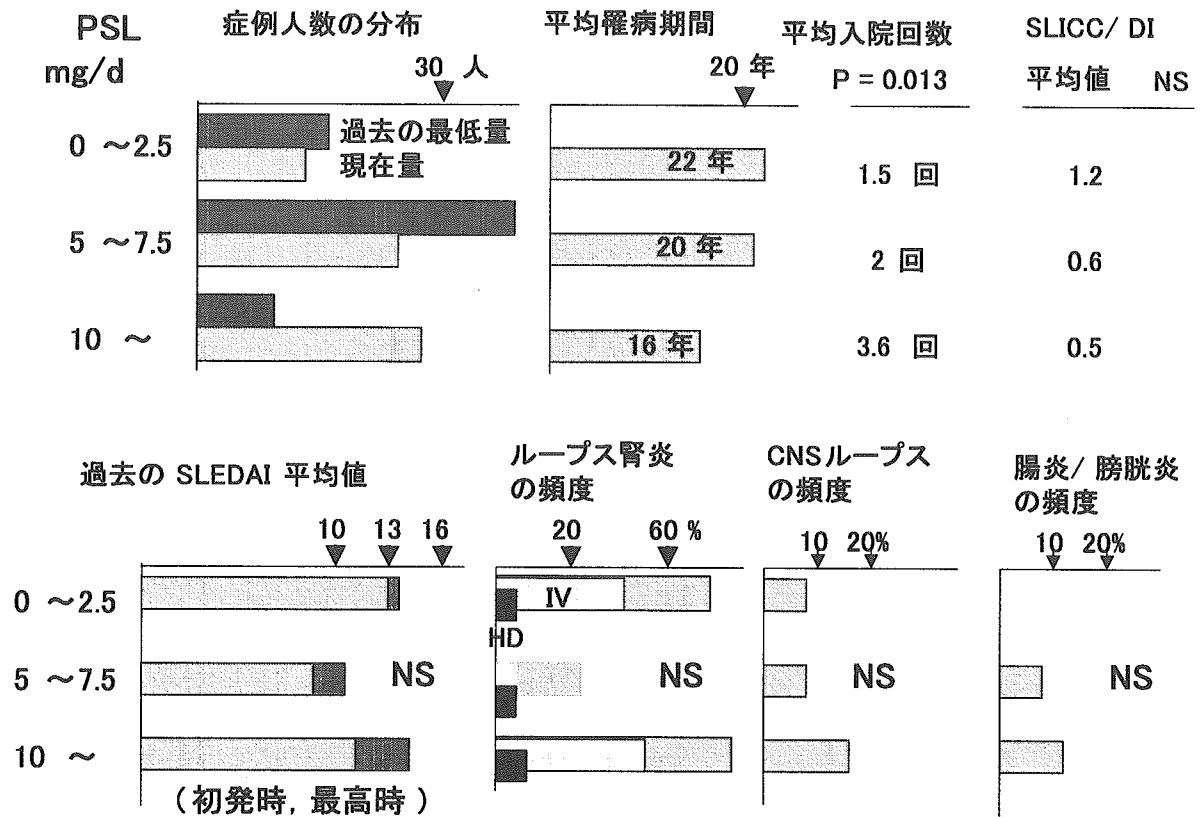


図4 最低維持量に導入した後の転帰によって分類した、症例群の臨床像

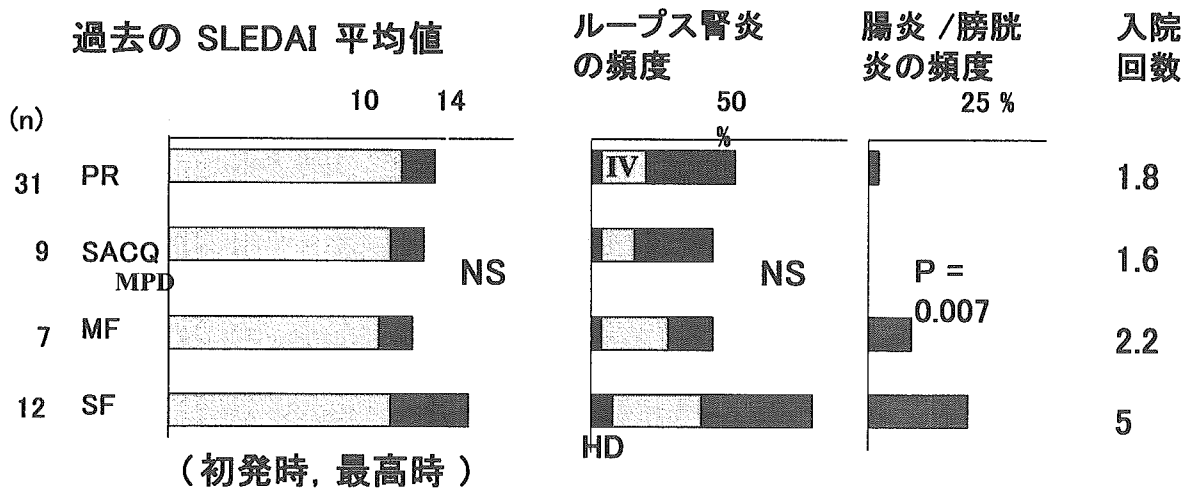
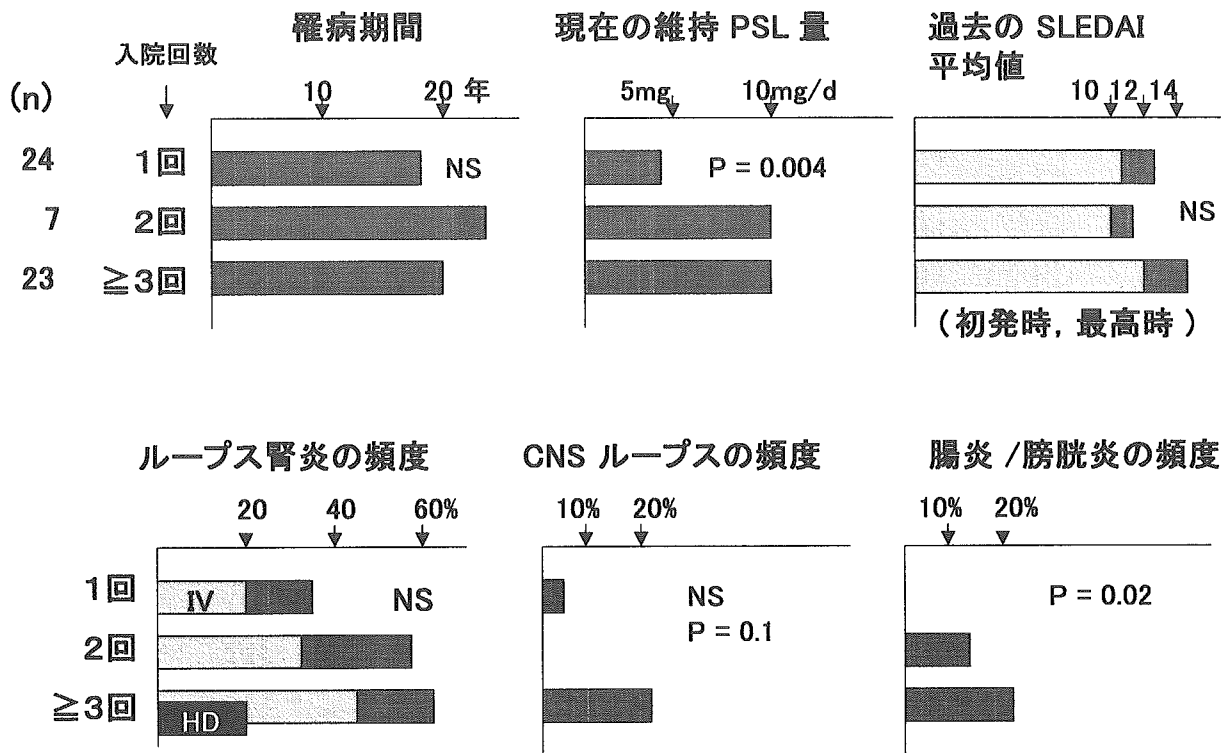


図5 入院回数によって分類した、症例群の臨床像



抗 SRP 抗体の免疫学的多様性と臨床的意義に関する研究

分担研究者 平形 道人 慶應義塾大学医学部内科 講師

研究要旨 近年、粗面小胞体リボソームでの蛋白合成・分泌を調節するシグナル認識粒子(SRP)に対する自己抗体である抗 SRP 抗体が多発性筋炎(PM)患者血清中に見出された。SRP は 7SL-RNA と 6 種類のポリペプチド (72, 68, 54, 19, 14, 9kDa) から構成される細胞質リボ核蛋白であるが、抗 SRP 抗体の免疫学的性状については未だ不明な点も多い。本研究では、多数の膠原病患者血清を対象とし、RNA 免疫沈降(IPP)法により抗 SRP 抗体が同定された 36 例の血清を用い、細胞抽出物を脱蛋白し核酸成分のみを抗原とした RNA-IPP 法、および蛋白 IPP 法により患者血清中の自己抗体の反応性を追究した。9 例 (25%) 血清が脱蛋白 7SL-RNA、13 例 (36%) 血清が 72, 54, 19, 9 kDa 蛋白を免疫沈降するなど、計 10 種類の免疫沈降パターンがみられた。抗 SRP 抗体陽性全 36 例の臨床特徴を検討すると、筋力低下、CK 高値が高頻度であり、DM 皮疹、悪性腫瘍、重複症候群、レイノー現象、間質性肺炎、関節炎は低頻度であった。各免疫沈降パターンと臨床像の関連の検討では、d7SL-RNA、68kDa 蛋白を免疫沈降する全例に筋力低下、CK 高値を認めたが、DM 皮疹、悪性腫瘍は一例にも認めなかった。また、19kDa、9kDa 蛋白と反応する症例は非反応例に比し、筋力低下、CK 高値が有意に高頻度であった ($p<0.05$)。レイノー現象は d7SL-RNA、構成蛋白と反応しない例では一例も認めなかった。さらに、54kDa 蛋白と反応する症例は非反応例に比べ、関節炎が有意に低頻度であった ($p<0.05$)。本研究により、抗 SRP 抗体には RNA を直接認識する自己抗体が含まれるなど免疫学的多様性があり、抗 SRP 抗体の反応様式と臨床像との関連性が示唆された。

A. 研究目的

膠原病は原因不明の慢性炎症性疾患であり、自己細胞成分に対する多彩な自己抗体産生を特徴とする。これらの自己抗体は特定の臨床像と密接に関連し、診断・治療反応性・予後推定など臨床的に有用であるばかりでなく、細胞内分子の構造と機能解明にも重要な手がかりをもたらす。多発性筋炎・皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis:PM/DM)患者血清中には、抗 Jo-1 抗体を初めとするアミノアシル tRNA 合成酵素(aminoacyl tRNA synthetase: ARS)に対する自己抗体などが報告されている。抗シグナル認識粒子 (Signal Recognition Particle: SRP) 抗体は、Reeves らにより PM 患者血清中に初めて見出された自己抗体で、その後 Targoff らにより

同抗体と重症 PM との関連が明らかにされている。本研究は、多数の日本人膠原病患者血清を用い、抗 SRP 抗体の免疫学的性状の解析と臨床像との関連性を明らかにすること、を目的とした。

B. 研究方法

1)1985年から2005年7月までに自己抗体測定に依頼があった慶應義塾大学病院および関連施設の膠原病患者のうち、13,000例を対象とした。各種自己抗体の標準血清は、教室でその特異性を同定した保存血清を用いた。2)自己抗体の検索: HeLa全細胞抽出物(非脱蛋白抗原)、あるいはフェノール抽出により脱蛋白した(deproteinized;d)核酸成分抽出物を抗原とした免疫沈降法により、患者血清中の自己抗体が認識する核酸成分、蛋白

成分を分析した。3) 抗 SRP 抗体陽性 36 例の臨床的特徴 (臨床症状、検査所見、治療反応性、予後など) を、同抗体の免疫沈降反応パターンにより層別化し、解析した。統計学的有意差の検討は χ^2 分析を用いた。

C. 研究結果

1) RNA および蛋白-IPP 法による抗 SRP 抗体の 7SL-RNA、対応抗原各構成蛋白との反応性:9 例 (25%) 血清が脱蛋白(d)7SL-RNA, 13 例 (36%) 血清が 72, 54, 19, 9 kDa 蛋白を免疫沈降するなど、計 10 種類の免疫沈降パターンがみられた。一方 14kDa 蛋白は全ての抗 SRP 抗体陽性血清に認識されなかった。2) 抗 SRP 抗体の免疫学的多様性と臨床像との関連:抗 SRP 抗体陽性全 36 例では筋力低下 (89%)、CK 高値 (88%) が高頻度であり、DM 皮疹 (12%)、悪性腫瘍 (9%)、重複症候群 (6%)、レイノー現象 (3%)、間質性肺炎 (30%)、関節炎 (14%) は低頻度であった。d7SL-RNA、68kDa 蛋白を免疫沈降する全例に筋力低下、CK 高値を認めたが、DM 皮疹、悪性腫瘍は一例にも認めなかった。72kDa 蛋白と反応する症例は非反応例に比し、筋力低下 (97% vs 40%)、CK 高値 (97% vs 40%) が有意に高頻度であった ($p<0.05$)。同様に、19k/9kDa 蛋白と反応する症例は非反応例に比し、筋力低下 (97% vs 57%)、CK 高値 (96% vs 57%) が有意に高頻度であった ($p<0.05$)。レイノー現象は d7SL-RNA あるいは各構成蛋白と反応しない例では認めなかった。54kDa 蛋白と反応する症例は非反応例に比べ、関節炎 (4% vs 36%) が有意に低頻度であった ($p<0.05$)。

D. 考察

シグナル認識粒子(SRP)は 7SL-RNA と 6 種類のポリペプチド(72, 68, 54, 19, 14, 9 kDa)から構成される細胞質リボ核蛋白で、シグナルペプチドの認識・蛋白翻訳の制御・粗面小胞体における膜輸送を司ることが報告されている。同粒子に対する自己抗体は、1986 年に Reeves らによって筋炎症例に初めて見出された。筋炎患者は、

筋力低下を主症状とし、皮膚症状、関節炎、肺病変、心病変、などの多臓器障害の合併を特徴とする。抗 SRP 抗体の出現頻度は PM 患者の約 5%と低頻度ながら Bohan の PM/DM 病型分類 I 型 (典型的 PM)と関連し、その診断、病型分類、臨床経過の推測など臨床的に有用である。これまで同抗体の主要エピトープは 54 kDa 蛋白の G ドメインに存在し、68kDa 蛋白や 72kDa 蛋白と反応する抗体もことが報告されている。抗 SRP 抗体と d7SL-RNA・各構成蛋白との反応性について検討したところ、72, 54, 19, 9 kDa 蛋白を免疫沈降する反応パターンが 13 例 (36%) と最多であったが、単一蛋白(72kDa あるいは 54kDa)を認識するものから、異なるパターンで複数の蛋白を認識するものまで、その反応性は多様であった。この結果は抗 SRP 抗体にも多彩な自己抗原エピトープが存在することを示している。自己免疫に抗原提示の変化が関与することが知られている。これは関連分子に対する免疫反応の結果、cryptic epitope が認識されるエピトープの拡大(epitope spreading)によって起こる。抗 SRP 抗体においても、多分子複合体のひとつの蛋白成分に対する免疫応答に始まり、その複合体の他の構成成分に対する抗体が産生されたものと考えられた。一方、近年、自己免疫疾患における多様な自己反応性は、提示される自己抗原の変化でなく、より広範な免疫系の活性化が関与することが示唆されている。今後、抗 SRP 抗体陽性例の経時的な抗体反応性の変化や SRP を免疫した実験動物モデルを用いた同抗体産生過程の解析とともに、抗 SRP 抗体産生に関与する自己反応性 T 細胞や B 細胞活性化の検討が課題と考えられる。

従来、抗SRP抗体は直接RNAを認識しないとされてきたが、本研究によりd7SL-RNAを認識する自己抗体の存在が明らかとなった。RNAを直接認識する抗体としては、抗U1-RNP抗体、抗alanyl-tRNA合成酵素 (PL-12) 抗体などが報告されている。これまで、外来RNAに対する抗体が自己のRNAに自己抗体として交叉反応するという仮説が提唱され

ている。一方、ウイルス由来のdsRNAがtoll-like receptorを介し、自然免疫を誘導することが明らかとなり、dsRNA二次構造を有するU1 RNAによる自然免疫がRNA結合蛋白に対する自己免疫の誘導に関与する可能性も報告されている。以上の成績から、7SL-RNAが抗SRP抗体産生の誘導に密接に関与していることも考えられる。

今回、抗SRP抗体陽性36例では筋力低下、CK高値が高頻度で、DM皮疹、悪性腫瘍、重複症候群、レイノー現象、間質性肺炎、関節炎などの筋外症状は低頻度であり、従来報告に一致していた。すなわち、PM/DMの代表的自己抗体である、抗Jo-1抗体などの抗ARS抗体陽性例は、筋炎の他に、間質性肺炎、多発性関節炎、レイノー現象、発熱、手指の角質化と色素沈着などを高頻度に認める「抗ARS症候群」と呼ばれる一病型を形成するが、抗SRP抗体陽性例は異なる病型と関連することが確認された。

自己抗体と対応抗原各構成蛋白との反応性と臨床像の関連については、抗U1-RNP抗体において各snRNP蛋白に対する反応性が特定の臨床特徴と関連することが報告されている。本研究では、d7SL-RNA、68kDa蛋白を認識する抗SRP抗体を持つ全例に筋力低下、CK高値を認めたが、DM皮疹、悪性腫瘍は一例もみられず、これらの症例が抗SRP抗体の臨床特徴をより強く反映する傾向にあることが示唆された。また、72kDa蛋白、19k/9kDa蛋白との反応例が、非反応例に比べ、筋炎所見を有意に高頻度に認めたことは、筋炎発症にかかる構成蛋白に対する反応性が関与することを示している。さらに、本研究で筋炎所見を認めない関節リウマチ2例の血清が、筋炎との関連性が示唆されたd7SL-RNA、68kDa蛋白、さらに従来、主要エピトープが存在するとされた54kDa蛋白を認識しなかったことが注目された。今後、これらのRNAおよび各構成蛋白の分子構造と免疫学的性状との関連、さらに詳細な自己抗原エピトープの解析が抗SRP抗体の産生機序および筋炎発症の原因を追究する上で重要な情報をもたらすものと期待される。

E. 結論

日本人膠原病患者血清を対象とし、SRPを標的とする自己抗体を検出し、その免疫学的性状を分析した。抗SRP抗体は、d7SL-RNAと6種類のポリペプチドに対し、10種類の免疫沈降パターンを示すことが明らかとなり、その反応性と臨床像との関連性が示唆された。SRPを構成するRNAおよび蛋白成分の分子構造と自己抗体の認識様式の検討は、自己抗体の産生機序、およびPMの病態を追究する上で重要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, Nishikawa T, Oddis CV, Ikeda Y. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 52(5):1571-1576, 2005.
- 2) Okada T, Noji S, Goto Y, Iwata T, Fujita T, Okada T, Matsuzaki Y, Kuwana M, Hirakata M, Horii A, Matsuno S, Sunamura M, Kawakami Y. Immune responses to DNA mismatch repair enzymes hMSH2 and hPMS1 in patients with pancreatic cancer, dermatomyositis and polymyositis. *Int J Cancer*. 116:925-933, 2005.
- 3) Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, Nishikawa T, Oddis CV, Ikeda Y. Clinical Characteristics of Japanese patients with anti-PL-7 (anti-Threonyl-tRNA Synthetase) autoantibodies. *Clin Exp Rheumatol* 23(5):609-615, 2005.
- 4) Nakamura M, Tanaka Y, Satoh T, Kawai M, Hirakata M, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M. Autoantibody to CD40 ligand in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia but not thromboembolism. *Rheumatology* 45(2):150-156, 2006.

5) Hirakata M. Anti-aminoacyl tRNA synthetase autoantibodies. Internal Medicine 44(6):527-528, 2005.

6) 平形道人. 多発性筋炎・皮膚筋炎. 生涯教育シリーズ 67 「日本医師会雑誌」 特別号 「わかりやすい免疫疾患」 134 特別号(1):183-187, 2005.

7) 香月有美子, 平形道人. 抗 Jo-1 抗体(ヒスチジル tRNA 合成酵素抗体). 血液・尿化学検査, 免疫学的検査(3) 日本臨床 増刊号 505-507, 2005.

8) 平形道人. 抗 PL-7 抗体, 抗 PL-12 抗体およびその他の抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体抗体. 血液・尿化学検査, 免疫学的検査(3) 日本臨床 増刊号 508-511, 2005.

9) 平形道人. 診療の秘訣-多発性筋炎・皮膚筋炎の診療に際して. Modern Physician 25(11):1444-1445, 2005.

10) 平形道人. 私の処方-多発性筋炎・皮膚筋炎. Modern Physician 25(12):1595, 2005.

11) 平形道人. 皮膚筋炎にみられる特徴的皮疹/ヘリオトロープ疹・ゴットロン徴候. 成人病と生活習慣病 (印刷中)

2. 学会発表

1) Hirakata, M., A. Suwa, S. Sato, T. Takada, Y. Katsuki, N. Kimura, H. Oka, Y. Kaneko, T. Nojima, JA Hardin. Genotypic Features of Japanese Patients with Myositis-Specific Autoantibodies. 69th Annual meeting of American College of Rheumatology, Nov., 2005

2) Sato, S., Y. Kaneko, K. Asano, N. Hasegawa, A. Suwa, S. Inada, M. Hirakata. Clinical and Immunological Characteristics in Japanese patients with Idiopathic Interstitial Pneumonitis.of Patients with Anti-PL-7 (Threonyl tRNA Synthetase) Autoantibodies. 69th Annual meeting of American College of Rheumatology, Nov., 2005

3) Yasuoka, H., H. Ihn, M. Hirakata, T. Nishikawa, Y. Ikeda, Y. Kawakami, M. Kuwana. Analysis of in vivo Expression of a Splice Variant of

JNK-Interacting Protein 4 (JIP4) in Dermal Fibroblasts of Systemic Sclerosis (SSc) Patients. 69th Annual meeting of American College of Rheumatology, Nov., 2005

4) 高田哲也, 香月有美子, 木村納子, 金子祐子, 岡 浩子, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 石原傳幸, 平形道人: 抗 SRP 抗体陽性筋炎の臨床・組織学的特徴に関する研究. 第 102 回 日本内科学会総会 2005 年 3 月

5) 高田哲也, 花岡洋成, 古屋善章, 香月有美子, 木村納子, 金子祐子, 岡 浩子, 安岡秀剛, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 石原傳幸, 平形道人: 筋炎特異自己抗体の筋組織学的特徴に関する研究. 第 49 回 日本リウマチ学会総会 2005 年 4 月

6) 花岡洋成, 古屋善章, 香月有美子, 木村納子, 高田哲也, 金子祐子, 岡 浩子, 安岡秀剛, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 平形道人: 抗 Signal Recognition Particle(SRP)抗体陽性/関節リウマチ(RA)の臨床特徴に関する研究. 第 49 回 日本リウマチ学会総会 2005 年 4 月

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

全身性エリテマトーデス（SLE）における遺伝的要因の解析

分担研究者 深沢 徹 順天堂大学医学部膠原病リウマチ内科 講師

研究要旨 全身性エリテマトーデス（SLE）の1番染色体上での疾患感受性遺伝子を探索するために、スクリーニングとして高密度に設定したマイクロサテライトマーカーを用いて関連分析を行い、見出した候補領域について一塩基多型（SNPs）をもちいた詳細な検討を行った。

A. 研究目的

SLEは環境的素因と同様に遺伝的素因が発症原因とされて久しいが、その原因遺伝子はいまだ同定されていない。海外の複数の研究者グループにより、さまざまな染色体上の候補領域が報告されているが、これまでに1番染色体上にとりわけ多くの報告がなされている。われわれは日本人集団における1番染色体上のSLE疾患感受性候補領域を検索した。

B. 研究方法

順天堂大学膠原病リウマチ内科に来院したSLE患者200名から末梢血液を説明と同意（インフォームドコンセント）を得られたうえで採取し、DNAを検体として抽出した。また、200名分の健常者検体を対照として用い、非血縁患者-健常者検体間で関連分析を施行した。まず得られたDNA検体を2群のプール検体とした後で（pooled DNA法）1番染色体上に約100k塩基毎と高密度に設定されたマイクロサテライトマーカーを用いて2回のスクリーニングを行い、個別サンプル毎のタイピングで結果を確認した後で、見出した候補領域の近傍に存在する遺伝子についてさらにSNPsを使用した詳細な検索を行った。

倫理面への配慮として、本研究にご協力いただくSLE患者すべての方に、検体はSLEの疾患感受性遺伝子を探索する目的のみに使用することと、検体を匿名で扱う（連結不可能匿名方式）ことを条件に末梢血液検体をいただくことを説明し、同意を得た。同意を得ることができなかった

患者については検体の収集を行わなかった。

C. 研究結果

マイクロサテライトマーカーを用いた2回のスクリーニングにより、1番染色体上の3箇所の疾患感受性候補領域が見出された（ $P=0.018$ ）。このうちの1箇所について更なる検索として、近傍に存在する遺伝子上に存在する複数のSNPsをマーカーとして設定し患者-健常者サンプルを用いて関連分析を行ったところ、SNPsマーカーにおいても患者-健常者間でアリル頻度の有意差を認めた（ $P=0.019$ ）。

現在、同遺伝子の発現について末梢血液中より抽出したRNAを用いて検証を進めている。

D. 考察

1番染色体上に広範囲に設定した、マイクロサテライトマーカーを用いた今回の大規模な位置的アプローチでのスクリーニングにより、1番染色体上に3箇所の疾患感受性候補領域が示唆された。

これらはいずれもこれまでに海外で報告されている候補領域とは厳密には離れた場所に存在していた。検体背景としての人種が異なることや、これまでのスクリーニングで用いられていたマイクロサテライトマーカーとは異なるマーカーを使用したこと、1番染色体上に設定したマーカーの数がこれまでのものと比較すると数十倍と多く、より高密度にマーカー間隔を設定できたことなどが要因として挙げられる。

また、これまでに国内でも候補遺伝子アプロー

チの手法を用いてSLEの疾患感受性候補遺伝子として1番染色体上にもいくつかの遺伝子が挙げられている(Fcγ受容体など)が、これらのこれまでに確立された候補遺伝子の存在する領域は、我々の今回の実験では患者-健常者群間で有意差を指摘できなかった。今回設定したマイクロサテライトマーカーがこれらの候補遺伝子アプローチで指摘されてきた候補領域の直近には設定されていなかったことなどが原因として考えられる。

今回我々の実験で示唆された候補領域に存在する遺伝子について、SNPsマーカーを用いた個別の患者-健常者サンプルのタイピングを行うことでさらに検証を進めたが、SNPsマーカーを用いた検討においても、両群のアリル頻度に有意差を認めず。同遺伝子が多因子疾患であるSLEの疾患候補遺伝子の一つである可能性があり、今後更なる検証が必要であると考えられる。

E. 結論

高密度マイクロサテライトマーカーを用いた遺伝子スクリーニングと、見出された候補領域に分布する遺伝子のSNPsマーカーを用いた詳細な検討は、SLEの疾患感受性遺伝子を明らかにする可能性がある有効な手法と考えられる。

F. 健康危機情報

特記すべきこと無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

特記すべきこと無し。

2. 学会発表

1. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会(シンポジウム): 日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 2005; p. 106
2. 第42回日本臨床分子医学会学術集会(ポスター): 日本臨床分子医学会学術集会抄録集2005;

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

Fcgr2b 遺伝子プロモーター多型の変換による SLE の病態修復の試み

分担研究者 広瀬幸子 順天堂大学医学部・病理学第二講座 助教授

研究要旨 B 細胞上に発現している重要な免疫抑制分子である FcγRIIB1 分子をコードする *Fcgr2b* 遺伝子のプロモーター領域には、SLE 自然発症マウス系に共通して転写因子 AP-4 の結合部位の欠損を伴う、正常マウスとは異なる多型が存在し、この欠損多型に相関して、活性化 B 細胞上の FcγRIIB1 分子の発現低下と IgG 自己抗体応答の亢進が認められる。今回、この欠損多型が実際に SLE 発症の素因遺伝子であるか否かを明らかにする為に、SLE 自然発症 BXSB マウスが有するプロモーター領域の欠損多型を、正常マウス型に入れ替えたコンジェニック BXSB マウス系(BXSB.IIB^{B6/B6})を作製し、その病態を解析した。その結果、BXSB.IIB^{B6/B6} マウスでは、BXSB に特徴的な IgG 自己抗体の産生、ループス腎炎、血小板減少、脾腫などを特徴とする SLE 病態が全て抑制され、*Fcgr2b* 遺伝子のプロモーター領域の欠損多型が SLE の素因遺伝子として機能していることが明らかとなった。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)は複数の遺伝要因がその発症を左右する多遺伝子疾患である。我々のゲノムワイドな素因遺伝子解析の結果、主に B 細胞や抗原提示細胞上に発現する重要な機能抑制分子である FcγRIIB 分子をコードする *Fcgr2b* 遺伝子のプロモーター領域多型が、一遺伝要因として関与する可能性を見出した。この多型は SLE 自然発症マウス系(NZB, BXSB, MRL)に共通して認められ、*Fcgr2b* 遺伝子プロモーター領域の転写因子 AP-4 結合部位に合計 16 塩基の欠失を伴っている。この為、FcγRIIB 分子の発現低下とこれによる B 細胞、抗原提示細胞の活性化、自己免疫反応の亢進が起こると想定される。今回は、このプロモーター領域多型が、実際に SLE 発症の素因遺伝子であるかを解析する目的で、SLE 自然発症 BXSB マウスのプロモーター領域の欠損多型を、正常マウス型に入れ替えたコンジェニック BXSB マウス系(BXSB.IIB^{B6/B6})を作製し、その病態を検討した。

B. 研究方法

(1) BXSB.IIB^{B6/B6} の作製：BXSB マウス系に正常 C57BL/6 (B6)マウスの *Fcgr2b* 遺伝子プロモーター領域を導入したコンジェニックマウスを作製した。

B6 から導入された第一染色体上の領域を図 1 に示した。

(2) マイクロサテライト多型の解析：マウスの尾より抽出した DNA を用いて、BXSB と B6 の間に多型の見られるマイクロサテライトマーカーについての遺伝子型を決定した。マイクロサテライトマーカーの PCR プライマーは Research Genetics (Huntsville, AL) より購入した。

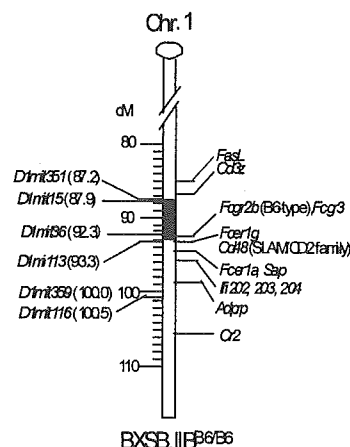


図1 樹立した BXSB.IIB^{B6/B6} マウスの第一染色体の構成を示す図。白い領域は BXSB 由来、黒い領域は B6 由来であることを示す。遺伝子型の判定は左に示したマイクロサテライトマーカーを用いて行った。

(3) 腎機能の測定：血中の尿素窒素を Urea Nitrogen B-test kit(E 279-36201, 和光)を用いて測定した。

(4) 病態解析：血中 IgG 抗 DNA 抗体価は ELISA にて測定し、抹消血中の血小板数は、Cellac α (MEK-6158, 日本光電)を用いて測定した。

(論理面への配慮) マウスの実験は、本研究施設の定める動物実験指針に基づいて行った。

C. 研究結果

(1) 生存率および腎機能の解析：図 2 に BXSB.IIB^{B6/B6} の生存率と血中尿素窒素値を、BXSB と比較して示した。10 ヶ月齢で BXSB は約 80% が死亡したのに対して、BXSB.IIB^{B6/B6} は殆どが生存していた。また、BXSB では加齢に伴う腎機能の低下による血中尿素窒素値の上昇が見られたが、BXSB.IIB^{B6/B6} では尿素窒素値の上昇は無く、腎機能の低下は認められなかった。

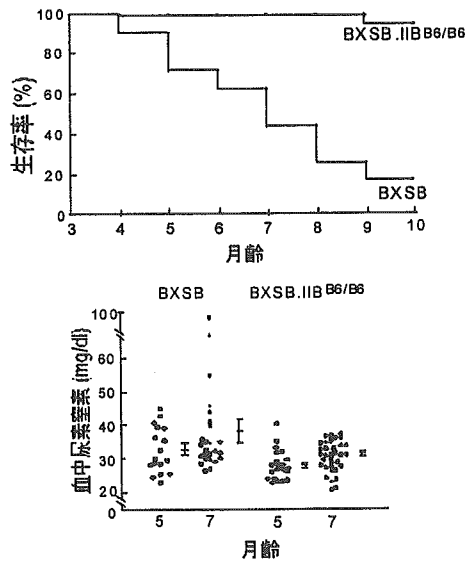


図2 生存率および血中尿素窒素値の BXSB.IIB^{B6/B6} および BXSB における比較。血中尿素窒素値の平均値と標準誤差を各マウスの値の右側に示した。

(2) 血中 IgG 抗 DNA 抗体価および抹消血中の血小板数の解析：図 3 に、5 および 7 ヶ月齢における IgG 抗 DNA 抗体価および血小板数を、BXSB.IIB^{B6/B6} と BXSB で比較して示した。いずれの月齢においても、BXSB.IIB^{B6/B6} では BXSB に比較して有意に血中 IgG 抗 DNA 抗体価が低く、また、BXSB では加齢に伴う血小板減少が見られたが、BXSB.IIB^{B6/B6} では

血小板減少は認められなかった。

(3) 脾臓の重量：図 4 に、7 ヶ月齢における脾臓の典型的な肉眼像と脾重量を、BXSB.IIB^{B6/B6} と BXSB で比較して示した。BXSB では高度の脾腫が認められたが、BXSB.IIB^{B6/B6} では全く認められなかった。

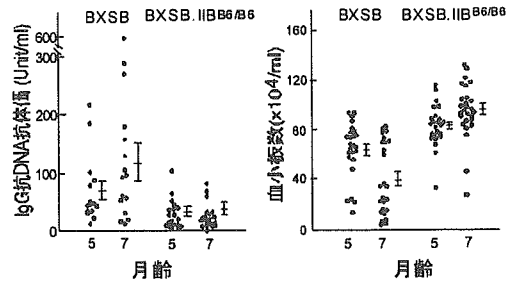


図3 血中 IgG 抗 DNA 抗体価および抹消血中の血小板数の 5 および 7 ヶ月齢での BXSB.IIB^{B6/B6} および BXSB における比較。平均値と標準誤差を各マウスの値の右側に示した。

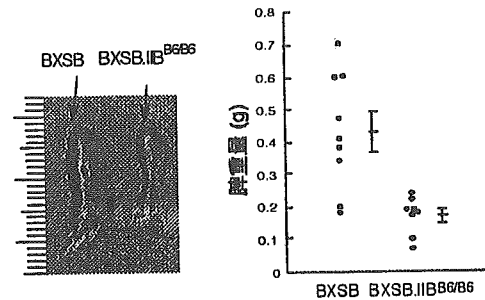


図4 脾臓の肉眼像と脾重量の BXSB.IIB^{B6/B6} および BXSB における比較。脾重量の平均値と標準誤差を各マウスの値の右側に示した。

D. 考察

SLE 病態の多様性に加えて、ヒト遺伝子は多型性および多様性が極めて高度で、素因遺伝子解析にはかなりの困難が伴う場合が多く、モデルマウスでの解析が有用な情報を提供する。また、ヒト SLE 素因遺伝子解析で推定された候補遺伝子が、実際に素因遺伝子として機能しているかは、マウスの系を用いて立証する必要がある。

今回の解析から、SLE 型の *Fcgr2b* 遺伝子プロモーター領域の AP-4 結合部位の欠損を伴う多型を、欠損を伴わない正常マウス型に入れ替えることで、SLE 病態をほぼ完全に抑制できたことから、*Fcgr2b*

遺伝子プロモーター領域多型が SLE 素因遺伝子として機能していることが示された。ヒト SLE の素因遺伝子の一つが *Fcgr2b* 遺伝子の存在する第 1 染色体テロメア領域にマップされており、さらに、マウスの場合と同様に、ヒト SLE においても *Fcgr2b* 遺伝子プロモーター領域多型が素因遺伝子として働いている可能性が最近報告されている。

E. 結論

今回の解析から、SLE 自然発症マウス系に共通して認められる *Fcgr2b* 遺伝子プロモーター領域の転写活性の低下を伴う多型が、実際に SLE の素因遺伝子として機能していることが明らかとなった。従って、*Fcgr2b* 遺伝子プロモーター領域の転写制御活性の低下を補い、FcγRIIB 分子の発現増強を誘導することで、SLE の治療が可能であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki H, Suzuki Y, Yamanaka T, Hirose S, Nishimura H, Toei J, Horikoshi S, Tomino Y: Genome-wide scan in novel IgA nephropathy model identifies susceptibility locus on murine chromosome 10, in a region syntenic to human *IGAN1* on chromosome 6q22-23. *J Am Soc Nephrol*, 16:1289-1299,2005
2. Shike T, Gohda T, Tanimoto M, Kobayashi M, Makita Y, Funabiki K, Horikoshi, Hirose S, Shirai T, Tomino Y: Chromosomal mapping of a quantitative trait locus for the development of albuminuria in diabetic KK/Ta mice. *Nephrol Dial Transplant*, 20:879-885, 2005
3. Mehmud M, Takeda K, Abe M., Ogara H, Hirose S, Okumura K, Fujime M: Fas ligand and TNF-related apoptosis-inducing ligand induction on infiltrating lymphocytes in bladder carcinoma by bacillus Calmette-Guérin treatment. *Urol Int*, 75:80-87, 2005
4. Qi Z, Wang J, Sun Z, Ma F, Zhang Q, Hirose S, Jiang Y: Polymorphism of the mouse gene for the interleukin 10 receptor alpha chain (*Il10ra*) and its association with the autoimmune phenotype. *Immunogenetics* 57: 697-

702, 2005.

5. Nakamura K, Nishimura H, Hirose S: Correlation of aggression with serum IgM level in autoimmune-prone NZB mice. *Developmental Brain Research*, 159:145-148, 2005.

6. 杉田玄、鶴井博理、藤森正登、榎本冬樹、池田勝久、東みゆき、広瀬幸子：口蓋扁桃胚中心における新規共刺激分子とそのレセプターの発現に関する組織学的、細胞学的解析 日本耳鼻咽喉科学会会報 108:31-37, 2005

7. Nakamura K, Sugawara Y, Sawabe K, Ohashi A, Tsurui H, Xiu Y, Ohtsuji M, Lim Q, Nishimura H, Hasegawa H, and Hirose S. Late developmental stage-specific role of tryptophan hydroxylase 1 in brain serotonin levels. *J. Neuroscience* 26:530-534, 2006

2. 学会発表

1. 林青順、天野浩文、天野理恵、出井章三、白井俊一、広瀬幸子 Role of IgG Fc receptors on BXSB disease シンポジウム 11 自己免疫疾患発症の分子機構と制御 第 49 回に本リウマチ学会総会・学術集会 117 ページ 2005/4/17-20 パシフィコ横浜
2. 林青順、修 岩、塚本和行、鶴井博理、中村和裕、広瀬幸子 活性型および抑制型 IgG Fc receptor による SLE 病態への影響 第 2 回日本病理学会カンファレンス 2005 道後 2005/7/29-30
3. 塚本和行、林 青順、大辻希樹、鶴井博理、三宅幸子、山村隆、広瀬幸子 SLE における NKT 細胞の役割 第 35 回日本免疫学会・学術集会 2005/12/13-15 横浜
4. 高橋宜聖、加地友弘、稲嶺絢子、橋本修一、広瀬幸子、竹森利忠 マウス記憶 B 細胞に発現増強するアポトーシス抑制分子の作用機序 第 35 回日本免疫学会・学術集会 2005/12/13-15 横浜
5. 白岩和香苗、大辻希樹、林 青順、塚本和行、鶴井博理、西村裕之、木下勝之、広瀬幸子 (NZB x NZW) F1 マウスにおける SLE 発症への estrogen の影響 第 35 回日本免疫学会・学術集会 2005/12/13-15 横浜
6. Fujii Takuma, Jikumaru Yuri, Ikeda Kenichi, Nishimura Naoki, Xiu Yan, Nakamura Kazuhiro, Toei Junichi, Kodera To, Inada Yuji, Hirose Sachiko, Shirai

Toshikazu, Nishimura Hiroyuki Genome-wide mapping of genes involved in defective immune tolerance in New Zealand Black mice. 第35回日本免疫学会・学術集会 2005/12/13-15 横浜

7. 大辻希樹、白岩和香苗、鶴井博理、大辻奈稲美、西村裕之、白井俊一、広瀬幸子 ループス腎炎発症における G-CSF の役割 第35回日本免疫学会・学術集会 2005/12/13-15 横浜

8. Lin Qingshun, Tsukamoto Kazuyuki, Tsurui Hiromichi, Ohtsuji Mareki, Amano Hirofumi, Amano Eri, Izui Shozo, Shirai Toshikazu, Hirose Sachiko Impact of positive and negative IgG Fc receptors on murine lupus. 第35回日本免疫学会・学術集会 2005/12/13-15 横浜

9. 森山優子、関根知世子、川崎明美、森山優子、山口典子、小淵英子、大辻希樹、広瀬幸子、八木田秀雄、奥村 康 抗 Delta1 モノクローナル抗体投与による辺縁体 B 細胞の消失 第35回日本免疫学会・学術集会 2005/12/13-15 横浜

10. 鶴井博理、広瀬幸子 Molecular dynamics によるマウス MHC Class II 結合ペプチドの挙動の解析 第35回日本免疫学会・学術集会 2005/12/13-15 横浜

11. Qingshun Lin, Kazuyuki Tsukamoto, Hiromichi Tsurui, Kazuhiro Nakamura, Mareki Ohtsuji, Toshikazu Shirai and Sachiko Hirose Role of positive and negative receptors for IgG in murine lupus. 11th International Conference on Mechanisms Lymphocyte Activation and Immune Regulation: B Cell Biology, Feb 2-5, 2006, Newport Beach, California

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし