

試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

(1) SLE 疾患活動性指数 SLEDAI は、4 週後には 10 症例とも改善し、10 症例中 9 症例で投与後 1~6 ヶ月までの間に、SLEDAI が 0 点となり、6 例は 1 年以上の長期的寛解状態を得た。(2) 4 例が約 2 年後に再燃した。(3) 2 例で帯状疱疹、2 例で肺炎、1 例で難治性褥創感染を併発したが、抗生剤にて速やかに改善した。(4) B 細胞の特異抗原である CD20 は投与後 1 週間以内に速やかに検出不能となり、それに続き CD19 陽性細胞は数日後から 2 週間以内に減少した。(5) CD19 陽性細胞上の CD40 および CD80 は、リツキシマブ投与翌日より急速に発現分子数が減少し、2 回目投与後にはほとんど検出されなくなった。(6) CD19 陽性細胞上の CD40 と CD80 の発現は、CD19 陽性細胞が再び増加し始める半年後にも減弱が維持された。(7) 再燃した 3 症例では、再燃前に CD19 陽性細胞上の CD40 と CD80 の発現が増強し、1 例ではリツキシマブの再投与にて速やかに発現が低下した。(7) リツキシマブ治療により CD40 の発現低下が乏しい 1 例では、ループス腎炎や抗 ds-DNA 抗体高値、低補体血症が持続し、リツキシマブに対する HACA 産生が確認された。(8) 一部の症例では、CD4 陽性細胞上の CD40L と ICOS、早期活性化抗原 CD69 の発現がリツキシマブの投与により減少した。

D. 考察

治療抵抗性の SLE に対して、リツキシマブを用いたパイロットスタディに於いて、CD20 抗体療法は、重篤な副作用を認めずに、臨床的寛解の導入、長期的寛解状態の維持に成功した。さらに、CD20 抗体により末梢血 B 細胞数のみならず、CD19 陽性細胞上の CD40 と CD80、並びに、CD4 陽性細胞上の CD40L の発現が減弱し、B 細胞数や IgG 値が回復した後にも、ds-DNA 抗体消失と尿蛋白陰性が長期的に継続

した。最近、リツキシマブにより CD27⁺ IgG⁺ メモリーB 細胞が消失し、IgD⁺CD27⁺ ナイーブ B 細胞が増加すると報告され、B 細胞の再構築が生じたと考えられる。即ち、多様な膠原病でリツキシマブが奏功する基礎的背景として、CD20 抗体は、共刺激分子を発現するメモリーB 細胞の量的、質的減衰を介して、B 細胞-T 細胞間相互作用を制御し、自己免疫を一時的にリセットしている可能性が示唆された。B 細胞制御を介した自己免疫異常のリセットは、次世代の生物学的製剤が目指すものと考え、当該班の構成員を中心に第 I / II 相臨床試験を開始した。

E. 結論

SLE の病態形成過程で、B 細胞は T 細胞に対する抗原提示細胞、並びに、自己抗体産生細胞として中心的な役割を担う。B 細胞に特異的に発現する CD20 抗原を標的とする CD20 抗体リツキシマブは、従来の治療に抵抗性の難治性 SLE に奏効し、寛解導入を齎した。CD20 抗体の作用機序として、共刺激分子を発現するメモリーB 細胞の質的、量的減衰を介して B 細胞-T 細胞間相互作用を制御し、免疫異常を是正して自己免疫を一時的にリセットしている可能性が示唆され、実際、SLE の疾患活動性とリツキシマブによる治療反応性を B 細胞上の CD40、CD80 の発現量から推測できる可能性が考えられた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tokunaga M, Fujii K, Saito K, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Tanaka Y. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology* (2005) 44: 176-182
2. Tanaka Y. Tokunaga M. Rituximab reduces both quantity and quality of B cells in SLE. *Rheumatology* (2006) 45: 122-123

3. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Nakano K, Tanaka Y. Clinical relevance of expression of P-glycoprotein on peripheral lymphocytes to steroid-resistance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (2005) 52, 1676-1683
 4. Saito K, Nawata M, Iwata S, Tokunaga M, Tanaka Y. Extremely high titre of antihuman chimeric antibody following re-treatment with rituximab in a patient with active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (2005) 44, 1462-1464
 5. Nakayamada S, Kurose K, Saito K, Mogami A, Tanaka Y. Small GTP-binding protein rho-mediated signaling promotes proliferation of rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther* (2005) 7, 476-484
 6. Sobue T, Naganawa T, Xiao L, Okada Y, Tanaka Y, Ito M, Okimoto N, Nakamura T, Coffin JD, Hurley MM. Over-expression of fibroblast growth factor-2 causes defective bone mineralization and osteopenia in transgenic mice. *J Cell Biochem* (2005) 95: 83-94
 7. Sakuma-Zenke M, Sakai A, Nakayamada S, Kunugita N, Uchida S, Tanaka S, Mori T, Tanaka Y, T Nakamura. Reduced expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 in bone marrow cells in mice after unloading. *J Bone Miner Res* (2005) 20: 1002-1010
 8. Kishikawa H, Mine S, Kawahara C, Tabata T, Hirose a, Okada Y, Tanaka Y. Glycated albumin and cross-linking of CD44 induce scavenger receptor 3 expression and uptake of oxidized LDL in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* (2006) 339: 846-851
 9. Tanaka Y, Nakayamada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* (2005) 4, 325-32
 10. Fujii Y, Fujii K, Tanaka Y. Attempt to correct abnormal signal transduction in T lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients. *Autoimmunity Rev* (2006) 5, 143-144
 11. Tsujimura S, Saito K, Tokunaga M, Nakatsuka K, Nakayamada S, Nakano K, Tanaka Y. Overcoming treatment unresponsiveness mediated by P-glycoprotein overexpression on lymphocytes in refractory active systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* (2005) 15: 28-32
 12. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Human urinary trypsin inhibitor bolus infusion improved severe interstitial pneumonia in mixed connective tissue disease. *Mod Rheumatol* (2005) 15, 374-380
2. 学会発表
1. Tanaka Y, Tokunaga M, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nawata M, Tsujimura S, Nakayamada S, Mimoro M, Saito K. Efficacy of Rituximab (anti-CD20) for Refractory Systemic Lupus Erythematosus Involving the Central Nervous System. The 69th National Meeting of American college of Rheumatology, San Diego. 2005 年
 2. 田中良哉. 生物学的製剤と膠原病の臨床：治療のブレークスルーを目指して. 第 102 回日本内科学会総会（教育講演）大阪. 平成 17 年
 3. 田中良哉. B 細胞を標的とした SLE の治療. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会（シンポジウム）横浜. 平成 17 年
 4. 田中良哉. リウマチ膠原病治療のパラダイムシフト — 生物学的製剤が果たす役割 —
日本内科学会関東支部第 32 回生涯教育講演会(教育講演)東京. 平成 17 年 7 月 9 日
 5. 田中良哉. 膠原病における免疫抑制 — 生物学的製剤によるパラダイムシフト —. 第 26 回日本炎症・再生医学会総会(シンポジウム)東京. 平成 17 年
 6. 田中良哉. 関節リウマチ治療の新展開 ～ 生物学的製剤による治療のパラダイムシフト～. 第 33 回日本内科学会中国支部生涯教育講演会（教育講演）宇部. 平成 17 年
 7. 田中良哉. SLE に対する抗 CD20 抗体療法 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会(シ

ンポジウム) 盛岡, 平成 17 年

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
 - 1) Fas 抗原発現増強剤
(特許出願番号: 特開 2003-171282)
 - 2) Akt シグナル経路の活性化阻害を目的として使用するレフルノミド
(特願 2005-81972)
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

RNA スプライシング異常による SLE 発症機序の解明と新規治療法の開発

研究協力者 蒲池 誠 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御講座 客員研究員

分担研究者 江口勝美 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御講座 教授

研究要旨 細胞内シグナル伝達経路依存性に誘導される RNA スプライシング変化の検討を行った。U937, Jurkat 細胞株では, phosphatase の活性化が caspase-2, caspase-8, Fas, TRAIL のドミナントネガティブ型のスプライスヴァリエントを誘導した。ヒト PBMC ではアポトーシスを誘導する caspase-8 と C 末端の enzyme subunit を欠いた抗アポトーシス作用を有する caspase-8L (スプライスヴァリエント) 両者の蛋白質発現を確認した。PMA 刺激による kinase の活性化は caspase-8L の蛋白質発現を時間依存性に抑制した。急性増悪 SLE 症例では caspase-8L の発現が有意に低下しており、免疫抑制療法は SLEDAI, 抗 ds-DNA 抗体価, C4 値を改善させ caspase-8L の発現を回復させた。Post-transcriptional な caspase-8 の遺伝子発現変化が SLE の病態増悪に関与することが示唆された。

A. 研究目的

ヒトでは 75%以上の遺伝子が選択的スプライシングを受けており、RNA スプライシングによる post-transcriptional な遺伝子発現制御機序の解明及びスプライスヴァリエントの機能解析はポストゲノムシーケンス研究の重要課題である。Pre-mRNA のスプライス部位とスプライシング因子の特異的結合が RNA スプライシングを制御しているが、細胞内シグナル伝達経路にリンクした RNA スプライシング制御機序については殆ど分かっていない。自己免疫疾患の発症には遺伝的因子と環境因子が関与する。SNPs 解析は RA や SLE などにおいても現在精力的に行われている。SNPs はスプライスサイトの特異的認識配列を変化させて疾患感受性を有するスプライスヴァリエントを誘導する可能性が考えられる。一方、環境応答によるシグナル伝達経路の活性化は SNPs 非依存的に RNA スプライシングを変化させて遺伝子の可塑性を生み出すと考えられる。本研究では環境応答による RNA スプライシング変化とその SLE における病態的意義の検討を行い、SLE の発症・進展を阻止する新規治療法の可能性

を模索した。

B. 研究方法

1)最初に、アポトーシス過程では蛋白合成を伴わないSR蛋白質のリン酸化・脱リン酸化が起こることに着目し実験を実施した。U937, Jurkat 細胞株及び PBMC を培養し、様々な刺激(エトポシド、スタウロスポリン、シクロヘキサマイド)で上記細胞にアポトーシスを誘導した後、RNA を抽出した。アポトーシス関連蛋白質(caspase-2, caspase-8, Fas, TRAIL)の RNA スプライシング変化を RT-PCR で検討した。2) kinase 阻害剤、phosphatase 阻害剤を用いた chemical inhibition により選択的スプライシングに関与するシグナル伝達経路の検討を行った。3)次いで PMA で PBMC を刺激して caspase-8 の RNA スプライシングの変化を RT-PCR と western blot 法で検討し、SR蛋白質の発現変化を western blot 法で検討した。4)PBMC (normal control, RA, 安定 SLE:3 症例, 急性増悪 SLE:2 症例)での caspase-8 の RNA スプライシングの差異を RT-PCR で検討した。5)さらに急性増悪 SLE については SLEDAI, 抗

ds-DNA 抗体価、血清補体 C4 値及び caspase-8 の RNA スプライシングの変化を治療経過に従って解析した。

(倫理面への配慮) 対象者にはあらかじめ本研究の目的と方法を十分に説明し、同意を得た。遺伝子解析についてもプロトコールを長崎大学遺伝子解析倫理委員会に提出し承認を得た(許可番号:0502020074、RNA スプライシングによる自己免疫疾患発症機序の解明と新規治療法の開発)。

C. 研究結果

- 1) エトポシド、スタウロスポリン、シクロヘキサミド刺激は複数のアポトーシス関連遺伝子の選択的スプライシングを誘導した(caspase-2: exon inclusion, caspase-8, Fas: intron retention, TRAIL: exon skipping)。シーケンシングによりこれらのスプライスヴァリエントはいずれもドミナントネガティブとなることを確認した。各種刺激に対する選択的スプライシングの誘導プロファイルには上記遺伝子間で差異のあることを確認した。
- 2) Phosphatase 阻害剤は選択的スプライシングの誘導を用量依存性に抑制した。
- 3) PBMC は caspase-8 と caspase-8L の両者を発現していたが、スタウロスポリン刺激は caspase-8 の発現を時間依存性に抑制した(RT-PCR)。PMA 刺激はスタウロスポリン刺激とは逆に caspase-8L の発現を時間依存性に抑制した(RT-PCR, WB)。この変化に対応して SR 蛋白質である ASF/SF2 の hyperphosphorylation と hnRNPA1 の軽度発現増加を確認した(WB)。Caspase-2, bcl-xL, c-FLIP(l/s)の蛋白質発現には有意な差異を認めなかった。
- 4) Normal control, RA, 安定 SLE の caspase-8 は同様の RNA スプライシングパターンを示したが、急性増悪 SLE では caspase-8L の発現が有意に減少していた。
- 5) 急性増悪 SLE では免疫抑制療法(ステロイドパルス療法及び CyA あるいは MZR 内服療法)は SLEDAI(10 から 1, 7 から 1)、血

清学的マーカー(抗 ds-DNA 抗体価、C4 値)を改善し caspase-8L の発現を回復させた。

D. 考察

アポトーシス関連蛋白質の RNA スプライシングはシグナル伝達経路依存性に制御されており、SR 蛋白質のリン酸化状態変化が関与すると思われた。Caspase-8 にはアポトーシスを誘導する caspase-8 と C 末端の enzyme subunit を欠いた抗アポトーシス作用を有する caspase-8L (スプライスヴァリエント) 両者の蛋白質発現が報告されている(Himeji D et al. Blood, 2002)。PMA による kinase の活性化は caspase-8 の選択的スプライシングの誘導抑制という post-transcriptional な遺伝子発現制御により caspase-8L の蛋白質発現を抑制したが、これは主に ASF/SF2 の hyperphosphorylation を介していると考えられた。Caspase-8 の酵素活性はヒトリンパ球の活性化に必要と考えられている(Chun HJ et al. Nature, 2002, Barnhart BC et al. Nature Immunol. 2002)。これらの報告と研究結果 4) 及び 5) を総合すると、リンパ球の活性化による caspase-8 の RNA スプライシング変化は更なるリンパ球の活性化を誘導して SLE の急性増悪の病態形成に寄与する可能性が示唆された。

E. 結論

PBMC における caspase-8 の RNA スプライシングはリンパ球の活性化により post-transcriptional に制御されていることが示唆された。この RNA スプライシング変化の調節によるリンパ球の活性制御は SLE の病態増悪を阻止する新規治療法となる可能性を秘めていると考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwanaga N, Kamachi M, Aratake K, Izumi Y,

Ida H, Tanaka F, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, Eguchi K. Regulation of alternative splicing of caspase-2 through an intracellular signaling pathway in response to pro-apoptotic stimuli. J Lab Clin Med. 145 :105-110, 2005.

2) Aratake K, Kamachi M, Iwanaga N, Kawasaki E, Izumi Y, Ida H, Tanaka F, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, Eguchi K. A cross-talk between RNA splicing and signaling pathway alters Fas gene expression at post-transcriptional level: alternative splicing of Fas mRNA in the leukemic U937 cells. J Lab Clin Med. 146:184-191, 2005.

3) Huang M, Ida H, Kamachi M, Iwanaga N, Izumi Y, Tanaka F, Aratake K, Arima K, Tamai M, Hida A, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, Ogawa N, Sugai S, Utz PJ, Eguchi K. Detection of apoptosis-specific autoantibodies directed against granzyme B-induced cleavage fragments of the SS-B (La) autoantigen in sera from patients with primary Sjogren's syndrome. Clin Exp Immunol. 142:148-154, 2005.

4) Tanaka F, Kawakami A, Tamai M, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Huang M, Kamachi M, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. IFN-gamma /JAK /STAT pathway-induced inhibition of DR4 and DR5 expression on endothelial cells is cancelled by cycloheximide-sensitive mechanism: novel finding of cycloheximide-regulating death receptor expression. Int J Mol Med. 15:833-839, 2005.

2. 学会発表

1) 岩永 希、蒲池 誠、江口勝美等：細胞内シグナル伝達経路を介した caspase-2 の alternative splicing の制御（ポスター：第 49 回日本リウマチ学会総会（横浜） 2005 年 4 月）

2) 荒武浩一郎、蒲池 誠、江口勝美等：RNA スプライシングと細胞内シグナル伝達経路のクロストークによる Fas 遺伝子発現制御

（ポスター：第 49 回日本リウマチ学会総会（横浜） 2005 年 4 月）

3) 蒲池 誠、江口勝美等、荒武浩一郎等：RNA スプライシングと細胞内シグナル伝達経路のクロストークによる caspase-8, TRAIL 遺伝子発現制御（ポスター：第 49 回日本リウマチ学会総会（横浜） 2005 年 4 月）

4) 蒲池 誠、江口勝美等：フォスファターゼの活性化がアポトーシス関連遺伝子の選択的スプライシングを誘導する（一般口演：第 26 回日本炎症・再生医学会（東京） 2005 年 7 月）

5) 蒲池 誠、江口勝美等：Fas 遺伝子ドミナントネガティブを生み出す選択的スプライシング制御メカニズムの解明（一般口演：第 26 回日本炎症・再生医学会（東京） 2005 年 7 月）

6) Makoto Kamachi, Katsumi Eguchi et al. Cross-Talk between RNA splicing and Signaling Pathway Alters Caspase-8 Gene Expression at a Post-Transcriptional Level in PBLs. (Poster: ACR 2005 annual scientific meeting in San Diego Nov, 2005)

7) Makoto Kamachi, Katsumi Eguchi et al. RNA splicing of caspase-8 alters though signaling pathway: its pathophysiological role in SLE. (oral presentation: 第 35 回日本免疫学会総会（横浜） 2005 年 12 月）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, Harley JB, Shirasawa S, Sawada T, Bae SC, Tokuhiro 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, <u>Yamamoto K.</u>	A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities.	Nature Genet.	37	478-485	2005
Nakagome K, Dohi M, Okunishi K, Komagata Y, Nagatani K, Nagatani K, Tanaka R, Miyazaki J, <u>Yamamoto K.</u>	In vivo IL-10 gene delivery suppresses airway eosinophilia and hyperreactivity by down-regulating APC functions and migration without impairing the antigen-specific systemic immune response in a mouse model of allergic airway inflammation ¹ .	J Immunol.	174	6955-6966	2005
Shiratori I, Yamaguchi M, Suzukawa M, <u>Yamamoto K.</u> , Lanier LL, Saito T, Arase H.	Down-regulation of basophil function by human CD200 and human herpesvirus-8 CD200.	J Immunol.	175	4441-4449	2005
Nagai T, Arinuma Y, Yanagida T, <u>Yamamoto K.</u> , Hirohata S.	Anti-ribosomal P protein antibody in human systemic lupus erythematosus up-regulates the expression of proinflammatory cytokines by human peripheral blood monocytes.	Arthritis Rheum.	52	847-855	2005
Sagawa K, Nagatani K, Komagata Y, <u>Yamamoto K.</u>	Angiotensin receptor blockers suppress antigen-specific T cell responses and ameliorate collagen-induced arthritis in mice.	Arthritis Rheum.	52	1920-1928	2005
Kanda H, Kubo K, Tateishi S, Sato K, Yonezumi A, <u>Yamamoto K.</u> , Mimura T.	Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy.	Lupus.	14	288-292	2005
Sato K, Tateishi S, Kubo K, Mimura T, <u>Yamamoto K.</u> , Kanda H.	Downregulation of IL-12 and a novel negative feedback system mediated by CD25+ CD4+ T cells.	Biochem Biophys Res Commun.	330	226-232	2005
Takizawa Y, Sawada T, Suzuki A, Yamada R, Inoue T, <u>Yamamoto K.</u>	Peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) identified as a conformation-dependent autoantigen in rheumatoid arthritis.	Scand J Rheumatol.	34	212-215	2005
Okazaki Y, Sawada T, Nagatani K, Komagata Y, Inoue T, Muto S, Itai A, <u>Yamamoto K.</u>	Effect of Nuclear Factor- κ B Inhibition on Rheumatoid Fibroblast-like Synoviocytes and Collagen Induced Arthritis.	J Rheumatol.	32	1440-1447	2005
Yasuda S, <u>Atsumi T.</u> , Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T.	Significance of valine/leucine247 polymorphism of b2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti-b2-glycoprotein I autoantibodies to the valine247 b2-glycoprotein I variant.	Arthritis Rheum	52	212-218	2005
Bertolaccini ML, <u>Atsumi T.</u> , Koike T, Hughes GRV, Khamashta MA.	Antiprothrombin antibodies detected in two different assay systems: prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus.	Thromb Haemost	93	289-297	2005
Kumagai S, Kawano S, <u>Atsumi T.</u> , Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, Kaburaki J, Kameda H, Suwa A, Hagiyaama H, Hirohata S, Makino H, Hashimoto H.	Analysis of vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high-dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases.	J Rheumatol	32	863-869	2005
<u>Atsumi T.</u> , Furukawa S, Koike T.	Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis.	Lupus	14	499-504	2005
Bohgaki T, Amasaki Y, Nishimura N, Bohgaki M, Yamashita Y, Nishio M, Sawada K, Jodo S, <u>Atsumi T.</u> , Koike T.	Upregulated expression of tumour necrosis factor- α converting enzyme in peripheral monocytes in patients with early systemic sclerosis.	Ann Rheum Dis	64	1165-1173	2005
Fukae J, Amasaki Y, Yamashita Y, Bohgaki T, Yasuda S, Jodo S, <u>Atsumi T.</u> , Koike T.	Butyrate Suppresses Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) Production by Regulating Specific mRNA Degradation Mediated Through a cis-acting AU-rich Element.	Arthritis Rheum.	52	2697-2707	2005
Koike T, <u>Atsumi T.</u>	Antiphospholipid Antibodies and Cell Activation -crucial role of p38 MAPK pathway-.	Lupus	14	799-801	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
<u>Atsumi T</u> , Amengual O, Yasuda S, Matsuura E, Koike T.	Research around beta2-glycoprotein I: a major target for antiphospholipid antibodies.	Autoimmunity	38	377-381	2005
Kasahara H, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Kobayashi K, Inagaki J, Ichikawa K, Tsutsumi A, Yasuda S, <u>Atsumi T</u> , Yasuda T, Koike T.	Antigenic structures recognized by anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies.	Int Immunol.	17	1533-1542	2005
Yasuda S, Bohgaki M, <u>Atsumi T</u> , Koike T.	Pathogenesis of antiphospholipid antibodies: impairment of fibrinolysis and monocyte activation via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway.	Immunobiology	210	775-780	2005
Fujiwara T, Harigae H, Takahashi S, Furuyama K, Nakajima O, Sun J, Igarashi K, Yamamoto M, Sassa S, Kaku M, <u>Sasaki T</u> .	Differential gene expression profiling between wild-type and ALAS2-null erythroblasts: Identification of novel heme-regulated genes.	Biochem Biophys Res Commun.	340	105-110	2006
Munakata Y, Kato I, Saito T, Kodera T, Ishii K.K, <u>Sasaki T</u> .	Human parvovirus B19 infection to monocytic cell line U937 and antibody dependent enhancement.	Virology.	345	251-257	2006
Munakata Y, Saito-Ito T, Ishii-K.K., Huang J, Kodera T, Ishii T, Hirabayashi Y, Koyanagi Y, <u>Sasaki T</u> .	Ku80 autoantigen as a cellular coreceptor for human parvovirus B19 infection.	BLOOD.	106	3449-3456	2005
Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, Nakano S, Nakano N, Ikeda Y, <u>Sasaki T</u> , Nishioka K, Hara M, Taguchi H, Kimura Y, Kato Y, Asaoku H, Kumagai S, Kodama F, Nakahara H, Hagihara K, Yoshizaki K, Kishimoto T.	Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease.	BLOOD.	106	2627-2633	2005
Munakata Y, Kodera T, Saito T, <u>Sasaki T</u> .	Rheumatoid arthritis, type1 diabetes, and Graves' disease after acute parvovirus B19 infection.	Lancet.	366	780	2005
Takahashi S, Harigae H, Ishii K.K, Inomata M, Fujiwara T, Yokoyama H, Ishizawa K, Kameoka J, Licht J.D, <u>Sasaki T</u> , Kaku M.	Over-expression of Flt3 induces NF-κB pathway and increases the expression of IL-6.	Leuk Res.	29	893-899	2005
Takahashi S, Harigae H, Kameoka J, <u>Sasaki T</u> , Kaku M.	AML1B transcriptional repressor function is impaired by the Flt3-internal tandem duplication. British	J Hematology.	130	428-436	2005
Fujiwara T, Ichinohasama R, Miura I, Sugawara T, Harigae H, Yokoyama H, Takahashi S, Tohmiya Y, Yamada M, Ishizawa K, Kameoka J, <u>Sasaki T</u> .	Primary effusion lymphoma of the pericardial cavity carrying t (1; 22)(q21; q11) and t (14;17)(q32;q23).	Cancer Genet Cytogenet	156	49-53	2005
Ohguchi H, Kameoka J, Harigae H, Yamada M, Tomiya Y, Takahashi S, Ishizawa K, Sano N, Sekine H, <u>Sasaki T</u> .	Can the Helicobacter pylori Eradication Regimen Iduce Platelet Recovery in H.pylori-Negative Patients With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura?	Am J Hematol.	78	164-165	2005
Kadowaki I, Ichinohasama R, Harigae H, Ishizawa K, Okitsu Y, Kameoka J, <u>Sasaki T</u> .	Accelerated lymphangiogenesis in malignant lymphoma: possible role of VEGF-A and VEGF-C.	Br J Haematol.	130	869-877	2005
Yoshio T, Onda K, Nara H, <u>Minota S</u> .	Association of IgG Anti-NR2 glutamate receptor antibodies in cerebrospinal fluid with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum.	54	675-678	2006
Iikuni N, Okamoto H, Yoshio T, Sato E, Kamitsuji S, Iwamoto T, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H, <u>Minota S</u> , Kamatani N.	Elevated monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1)/CCL2 in cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus (NPSLE).	Ann Rheum Dis.	65	253-256	2006
Okamoto H, Iikuni N, Kamitsuji S, Yoshio T, <u>Minota S</u> , Kamatani N.	IP-10/MCP-1 ratio in CSF is an useful diagnostic maker of neuropsychiatric lupus patients.	Rheumatol.	45	232-234	2006
Nagashima T, Okazaki H, Yudoh K, Matsuno H, <u>Minota S</u> .	Apoptosis of rheumatoid synovial cells by statins through the blocking of protein geranylgeranylation: a potential therapeutic approach for rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum.	54	579-586	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Kamimura T, Hatakeyama M, Okazaki H, <u>Minota S.</u>	Kikuchi's disease involving the supraclavicular lymph nodes and associated with transient eruption.	Rheumatol Int.	25	143-145	2005
Okubo H, Iwamoto M, Yoshio T, Okazaki H, Kato T, Bandoh M, <u>Minota S.</u>	Rapidly aggravated Mycobacterium avium infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab.	Mod Rheumatol.	15	62-64	2005
Yoshio T, Hirata D, Onda K, Nara H, <u>Minota S.</u>	Antiribosomal protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.	J Rheumatol.	32	34-39	2005
Kamata Y, Kamimura T, Iwamoto M, <u>Minota S.</u>	Comparable effects of sildenafil citrate and alprostadil on severe Raynaud's phenomenon in a patient with systemic sclerosis.	Clin Exp Dermatol.	30	451	2005
Kamata Y, Nara H, Sato H, Masuyama J-I, <u>Minota S.</u> , Yoshio T.	Effect of steroid pulse therapy on mixed connective tissue disease with pulmonary arterial hypertension.	Ann Rheum Dis.	64	1236-1237	2005
Kamata Y, Kamimura T, Haneda K, Masuyama J-i, Okazaki H, <u>Minota S.</u>	Striking fall of the arterial oxygen pressure induced by positional change in a case of systemic lupus erythematosus.	Lupus.	14	641-642	2005
Iwamoto M, Homma Y, Asano Y, <u>Minota S.</u>	Administration of leflunomide to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis.	Scand J Rheumatol.	34	410-411	2005
Iwamoto M, Toma S, Nara H, Sato H, <u>Minota S.</u>	A case of food-dependent exercise-induced anaphylaxis by grapefruit.	Allergol Int.	54	345-349	2005
Nagashima T, Masuyama J, Okubo H, <u>Minota S.</u>	Marked dilatation of pulmonary arteries in mixed connective tissue disease.	J Rheumatol.	32	1168-1169	2005
Kamimura T, Sato H, Iwamoto M, Nara H, Torikoe K, Masuyama J, Okazaki H, <u>Minota S.</u>	Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C, severe thrombocytopenia, hypertrophic cardiomyopathy, and diabetes mellitus.	Intern Med.	44	657-661	2005
Kamimura T, Hatakeyama M, Torigoe K, Nara H, Kaneko N, Satou H, Yoshio T, Okazaki H, <u>Minota S.</u>	Muscular polyarteritis nodosa as a cause of fever of undetermined origin: a case report and review of the literature.	Rheumatol Int.	25	394-397	2005
Chino Y, Murata H, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sakamoto T, Ohtsuka M, Sekisawa K, <u>Ito S.</u> , Sumida T.	T cell receptor BV gene repertoire of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid of Polymyositis/ Dermatomyositis patients with interstitial pneumonitis.	Int J Mol Med	17	101-109	2006
Naito Y, Matsumoto I, Wakamatsu E, Goto D, <u>Ito S.</u> , Tsutsumi A, Sumida T.	Altered peptide ligands regulate muscarinic acetylcholine receptor reactive T cells of patients with Sjogren's Syndrome.	Ann. Rheum. Dis.	65	269-271	2006
Naito Y, Matsumoto I, Wakamatsu E, Goto D, Sugiyama T, Matsumura R, <u>Ito S.</u> , Tsutsumi A, Sumida T.	Muscarinic acetylcholine receptor auto antibodies in patients with Sjogren's Syndrome.	Ann Rheum Dis	64	510-511	2005
Tomoo T, Tsutsumi A, Yasukochi T, Ikeda T, Ochiai N, Ozawa K, Shibanaka Y, <u>Ito S.</u> , Matsumoto I, Goto D, 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	5	453-457	2005
Suzuki T, Muraki Y, Yasukochi T, Hua Zhang, Kori Y, Wakamatsu E, Hayashi T, Goto D, <u>Ito S.</u> , Tsutsumi A, Sumichika H, Sumida T., Matsumoto I.	Immunoglobulin G from anti-glucose-6-phosphate isomerase antibodies positive patient with rheumatoid arthritis induces synovitis in cynomolgus monkeys.	Autoimmunity Reviews	4	475-478	2005
Hayashi T, Matsumoto I, Muraki Y, Takahashi R, Chino Y, Goto D, <u>Ito S.</u> , Tsutsumi A, Sumida T.	Clinical Characteristics of Anti-Glucose-6-Phosphate Isomerase Antibodies positive Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis.	Mod Rheumatol	15	253-268	2005
Matsumoto I, Muraki Y, Yasukochi T, Hua Zhang, Kori Y, Hayashi T, Goto D, <u>Ito S.</u> , Tsutsumi A, Ikeda K, Sumichika H, Sumida T.	The exploration of joint-specific immunoreactions on immunoglobulins G of anti-glucose-6-phosphate isomerase antibody- positive patients with rheumatoid arthritis.	Int J Mol Med	16	793-800	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Miyahara S, <u>Ito S</u> , Soeda A, Chino Y, Hayashi T, Takahashi R, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sumida T.	Two cases of systemic lupus erythematosus complicated with colonic ulcers.	Intern Med.	44	1298-1306	2005
Matsumoto I, Hua Zhang, Muraki Y, Hayashi T, Yasukochi T, Kori Y, Goto D, <u>Ito S</u> , Tsutsumi A, Sumida T.	A functional variant of Fcγ receptor IIIA is associated with rheumatoid arthritis in anti-glucose-6-phosphate isomerase antibodies-positive individuals.	Arthritis Res Ther	7	R1183-R1188	2005
Kitagawa M, Goto D, Mamura M, Matsumoto I, <u>Ito S</u> , Tsutsumi A, Sumida T.	Identification of three novel peptides that inhibit CD40-CD154 interaction.	Mod Rheumatol	15	423-426	2005
Ohnishi Y, Tsutsumi A, Goto D, <u>Ito S</u> , Matsumoto I, Taniguchi M, Sumida T.	TCRVα14+NKT cells function as effector T cells in collagen-induced arthritis mice.	Clin. Exp. Immunol.	141	47-53	2005
Suzuki E, Hayashi T, <u>Ito S</u> , Miyazaki K, Yamazaki H, Machino T, Takahashi R, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sato Y, Sumida T.	A Case of Pulmonary Hypertension Associated with Systemic Lupus Erythematosus without Anti-ribonucleoprotein Antibodies.	Acta Med Biol	53	87-93	2005
住田孝之、伊藤 聡、杉原誠人、鈴木 豪、千野裕介、林 太智、岩波慶一、荻島 博、石井 亘、真村瑞子、後藤大輔、松本 功、堤 明人、吉岡 大、巨瀬勝美	コンパクトMRIによる関節破壊評価	リウマチ科	34	288-294	2005
Takeishi, M., Akiyama, Y., Akiba, H., Adachi, D., Hirano, M. <u>Mimura, T.</u>	Leflunomide-induced acute interstitial pneumonia.	J. Rheumatol.	32	1160-1165	2005
Sato K, Tateishi S, Kubo K, Mimura T, Yamamoto K, Kanda H.	Downregulation of IL-12 and a Novel Negative Feedback System Mediated by CD25+CD4+ T cells	Biochem Biophys Res Commun.	330	226-232	2005
Kanda, H., Kubo, K., Tateishi, S., Sato, K., Yonezumi, A., Yamamoto, K., <u>Mimura, T.</u>	Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy.	Lupus	14	288-292	2005
Tsuzaka K, Nozaki K, Kumazawa C, Shiraishi K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Suzuki K, Abe T, <u>Takeuchi T.</u>	DNA microarray gene expression profile of T cells with splice variants of TCRz mRNA observed in SLE.	J Immunol	176	949-956	2006
Tsuzaka K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Shiraishi K, Suzuki K, Abe T, <u>Takeuchi T.</u>	A splice variant of the TCRz mRNA lacking exon7 leads to the downregulation of the TCRz, TCR/CD3 complex and IL-2 production in systemic lupus erythematosus T cells.	J Immunol	174	3518-3525	2005
<u>Takeuchi T.</u> , Tsuzaka K, Kameda H, Amano K.	Therapeutic targets in misguided T cells in systemic lupus erythematosus.	Current Drug Target	4	295-298	2005
Shiraishi K, Tsuzaka K, Abe T, <u>Takeuchi T.</u>	Critical role of the 5th domain of E-cadherin for heterophilic adhesion with aEb7, but not for homophilic adhesion.	J Immunol	175	1014-1021	2005
<u>Takeuchi T.</u> , Tsuzaka K, Abe T, Yoshimoto K, Shiraishi K, Kameda H, Amano K.	T cell abnormalities in systemic lupus erythematosus.	Autoimmunity	38	339-346	2005
<u>Takada, K.</u> , K. Nagasaka, N. Miyasaka,	Polymyositis/Dermatomyositis and interstitial lung disease; A new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants.	Autoimmunity	38	383-392	2005
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, <u>Mimori A</u> , 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	478-485	2005
Aotsuka S, Okawa-Takatsuji M, Nagatani K, Nagashio C, Kano T, Nakajima K, Ito K, <u>Mimori A.</u>	A retrospective study of the fluctuation in serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis.	Clin Exp Rheumatol.	23	475-481	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Nakamura M, Tanaka Y, Satoh T, Kawai M, <u>Hirakata M</u> , Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M.	Autoantibody to CD40 ligand in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia but not thromboembolism.	Rheumatology.	45	150-156	2006
Sato S, <u>Hirakata M</u> , 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	1571-1576	2005
Okada T, Noji S, Goto Y, Iwata T, Fujita T, Okada T, Matsuzaki Y, Kuwana M, <u>Hirakata M</u> , 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
Sato S, <u>Hirakata M</u> , 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	609-615	2005
<u>Hirakata M</u> .	Anti-aminoacyl tRNA synthetase autoantibodies.	Internal Medicine	44	527-528	2005
Sato S, Nogawa S, <u>Hirakata M</u> , Iizuka H, Suwa A, Mimori T, Ikeda Y.	Sensorimotor polyneuropathy as an initial clinical manifestation of sarcoidosis.	Modern Rheumatol	15	144-147	2005
Kaneko Y, Tanaka K, Yoshizawa A, Yasuoka H, Suwa A, Toru Satoh T, Shiro Iwanaga S, Satoshi Ogawa S, Ikeda Y, <u>Hirakata M</u> .	Successful treatment of recurrent intracardiac thrombus in Behcet's disease with immunosuppressive therapy.	Clin Exp Rheumatol	23	885-887	2005
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	183-187	2005
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
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
Nakamura K, Sugawara Y, Sawabe K, Ohashi A, Tsurui H, Xiu Y, Ohtsuji M, Lim Q, Nishimura H, Hasegawa H, <u>Hirose S</u> .	Late developmental stage-specific role of tryptophan hydroxylase 1 in brain serotonin levels.	J. Neuroscience	26	530-534	2006
Suzuki H, Suzuki Y, Yamanaka T, <u>Hirose S</u> , 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
Shike T, Gohda T, Tanimoto M, Kobayashi M, Makita Y, Funabiki K, Horikoshi, <u>Hirose S</u> , 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
Mehmut M, Takeda K, Abe M., Ogara H, <u>Hirose S</u> , 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
Qi Z, Wang J, Sun Z, Ma F, Zhang Q, <u>Hirose S</u> , 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
Nakamura K, Nishimura H, <u>Hirose S</u> .	Correlation of aggression with serum IgM level in autoimmune-prone NZB mice.	Dev Brain Research	159	145-148	2005
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
Sanda T, Tkuwano T, Nakao T, Iida S, Ishida T, Komatsu H, <u>Shudo K</u> , Kuwano M, Ono M, Ueda R,	Antimyeloma effects of a synthetic retinoid Am80 (Tamibarortene) through inhibition of angiogenesis.	Leukemia	19	901-909	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Fujiu K, Manabe I, Ishihara A, Oishi Y, Iwata H, Nishimura G, Shindo T, Maemura K, Kagechika H, <u>Shudo K</u> , Nagai R.	Synthetic retinoid Am80 suppresses smooth muscle phenotypic modulation and in-stent neointima formation by inhibiting KLF5.	Circ. Res.	25	1132-1141	2005
Ueno, Y., S. Tanaka, M. Sumii, S. <u>Miyake S</u> , Tazuma, M. Taniguchi, T. Yamamura, K. Chayama.	Single dose of OCH improves mucosal Th1/Th2 cytokine balance and prevents experimental colitis in the presence of Va14 NKT cells in mice.	Inflamm Bowel Disease	11	35-41	2005
Hashimoto D, Asakura S, <u>Miyake S</u> , Yamamura T, van Kaer L, Liu C, Tanimoto M, Teshima T.	Stimulation of host natural killer T cells by synthetic glycolipid regulates acute graft-versus-host disease by inducible Th2 polarization of donor T cells.	J.Immunol.	174	551-556	2005
Murata K, Toba T, Nakanishi K, Takahashi B, Yamamura T, <u>Miyake S</u> , Annoura H.	Total synthesis of an immunosuppressive glycolipid, (2S,3S,4R)-1-O- (alpha-d-galactosyl)-2-tetracosanoylamino-1,3,4-nonanetriol.	J.Org.Chem.	70	2398-2401	2005
Yu KO, Im JS, Molano A, Dutronc Y, Illarionov PA, Forestier C, Fjiwara N, Arias I, <u>Miyake S</u> , Yamamura T, Chang YT, Besra GS, and Porcellini SA.	Modulation of CD1d-restricted NKT cell responses by using N-acylvariants of a-galactosylceramides.	Proc.Natl.Acad.Sci. USA.	102	3383-3388	2005
Ota T, Takeda K, Akiba H, Hayakawa Y, Ogasawara K, Ikarashi Y, <u>Miyake S</u> , Wakasugi H, Yamamura T, Kronenberg M, Raulet DH, Kinoshita K, Yagita H, Smyth MJ, Okumra K.	IFN-g-mediated negative feedback regulation of NKT cell function by CD94/NKG2.	Blood	106	184-192	2005
Chiba A, Kaieda S, Oki S, Yamamura T. <u>Miyake S</u> .	The involvement of Va14 NKT cells in the pathogenesis of arthritis in murine models.	Arthritis Rheum.	52	1941-1948	2005
Toba T, Murata K, Yamamura T, <u>Miyake S</u> , Annoura H.	A concise synthesis of (3S,4S,5R)-1-(a-D-galactopyranosyl)-3-tetracosanoylamino-4,5-decanediol, a C-glycoside analogue of immunomodulating a-galactosylceramide OCH.	Tetrahedron Letters	46	5043-5047	2005
Ronet C, Darche S, de Moraes ML, <u>Miyake S</u> , Yamamura T, Louis JA, Kasper LH, Buzoni-Gatel D.	NKT Cells Are Critical for the Initiation of an Inflammatory Bowel Response against Toxoplasma gondii.	J.Immunol.	175	899-908	2005
Oki S, Tomi C, Yamamura T, <u>Miyake S</u> .	Preferential Th2 polarization by OCH is supported by incompetent NKT cell induction of CD40L and following production inflammatory cytokines by bystander cells in vivo.	Int.Immunol.	17	1619-1629	2005
<u>Miyake S</u> , Yamamura T.	Therapeutic potential of glycolipid ligands for natural killer (NK) T cells in the suppression of autoimmune diseases.	Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.	5	315-322	2005
Tanaka Y, Nakamura M, Matsui T, Iizuka N, Kondo H, Tohma S, Masuko K, Yudoh K, Nakamura H, Nishioka K, Koizuka I, <u>Kato T</u> .	Proteomic Surveillance of Autoantigens in Relapsing Polychondritis. Microbiol,	Immunol.	50	117-126	2006
Karasawa R, Ozaki S, Nishioka K, <u>Kato T</u> .	Autoantibodies to Peroxiredoxin I and IV in patients with systemic autoimmune diseases.	Microbiol. Immunol.	49	57-65	2005
Yudoh K, Trieu NV, Nakamura H, Masuko-Hongo K, <u>Kato T</u> , Nishioka K.	Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function.	Arthritis Res Ther	7	R380-R391	2005
Orita M, Masuko-Hongo K, Yotsuyanagi H, Matsui T, Suzuki-Kurokawa M, Nishioka K, <u>Kato T</u> .	Molecular Transplantation: Delivery of membranous proteins onto live cells.	Anal Biochem.	340	184-186	2005
Yudoh K, Nakamura H, Masuko-Hongo K, <u>Kato T</u> , Nishioka K.	Catabolic stress induces expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α in articular chondrocytes: involvement of HIF-1 α in the pathogenesis of osteoarthritis.	Arthritis Res Ther.	7	R904-R914	2005
Shibakawa A, Yudoh K, Masuko-Hongo K, <u>Kato T</u> , Nishioka K, Nakamura H.	The role of subchondral bone resorption pits in osteoarthritis: MMP production by cells derived from bone marrow.	Osteoarthritis Cartilage.	13	679-687	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Matsuoka A, <u>Kato T</u> , Soma Y, Takahama H, Nakamura M, Matsuoka H, Mizoguchi M.	Analysis of T cell receptor (TCR) BV-gene clonotypes in NC/Nga mice developing dermatitis resembling human atopic dermatitis.	J Dermatol Sci.	38	17-24	2005
Du H, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Xiang Y, Bao CD, Wang XD, Chen SL, Nishioka K, <u>Kato T</u> .	The prevalence of Autoantibodies against cartilage intermediate layer protein, YKL-39, osteopontin, and cyclic citrullinated peptide in patients with early-stage knee osteoarthritis: evidence of a variety of autoimmune processes.	Rheumatol Int.	26	35-41	2005
Ohtsubo S, Iida A, Nitta K, Tanaka T, <u>Yamada R</u> , Ohnishi Y, Maeda S, Tsunoda T, Takei T, Obara W, Akiyama F, Ito K, Honda K, Uchida K, Tsuchiya K, Yumura W, Ujii T, Nagane Y, Miyano S, Suzuki Y, Narita I, Gejyo F, Fujioka T, Nihei H, Nakamura Y.	Association of a single-nucleotide polymorphism in the immunoglobulin μ -binding protein 2 gene with immunoglobulin A nephropathy.	J. Hum. Genet.	50	30-35	2005
Nakayama M, Horiguchi A, S. Kubota K, Takazawa T, Ohsaka M, Kawaida R, Ono M, Kasuya A, Furukawa H, <u>Yamada R</u> , Yamamoto K.	Comparison of enzymatic properties between hPADI2 and hPADI4.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	327	192-200	2005
Chang X, <u>Yamada R</u> , Yamamoto K.	Inhibition of antithrombin by hyaluronic acid may be involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.	Arthritis Res. Ther.	7	R268-R273	2005
<u>Yamada R</u> , Yamamoto K.	Recent findings on genes associated with inflammatory disease.	Muta. Res./Fund. Mol. Mech. Mutagen.	573	136-151	2005
Yamada R,	Peptidylarginine deiminase type 4, anticitrullinated peptide antibodies, and rheumatoid arthritis.	Autoimmun. Rev.	4	201-206	2005
Suzuki A, <u>Yamada R</u> , Yamanaka M, Okazaki Y, Sawada T, Yamamoto K.	Anti-citrullinated collagen type I antibody is a target of autoimmunity in rheumatoid arthritis.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	333	418-426	2005
Mori M, <u>Yamada R</u> , Kobayasi K, Kawaida R, Yamamoto K.	Ethnic differences in allele frequency of autoimmune-disease-associated SNPs.	J. Hum. Genet.	50	264-266	2005
Kochi Y, <u>Yamada R</u> , Suzuki A, Harley J. B, Shirasawa S, Sawada T, Bae S, Tokuihiro S, Chang X, Sekine A, Takahashi A, Tsunoda T, Ohnishi Y, Kaufman K. M, Kang C. P, Kang C, Ostubo S, Yumura W, Mimori A, Koike T, Nakamura Y, Sasazuki T, Yamamoto K.	A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities.	Nat. Genet.	37	478-485	2005
Takizawa Y, Sawada T, Suzuki A, <u>Yamada R</u> , Inoue T, and Yamamoto K.	Peptidylarginine deiminase 4(PADI4) identified as a conformation-dependent autoantigen in rheumatoid arthritis.	Scand J Rheumatol	34	212-215	2005
Kawaida R, <u>Yamada R</u> , Kobayasi K, Tokuihiro S, Suzuki A, Kochi Y, Chang X, Sekine A, Tsunoda T, Sawada T, Furukawa H, Nakamura Y, and Yamamoto K.	CUL1, a component of E3 ubiquitin ligase, alters lymphocyte signal transduction with possible effect on rheumatoid arthritis.	Gen. Immun.	6	194-202	2005
山田亮	疾患感受性遺伝子:ペプチジルアルギニン・デヒミナーゼタイプ4	日本臨牀	63巻 増刊号	127-130	2005
山田亮	関節リウマチ関連遺伝子解析:世界の現状	ゲノム医学	5巻	21-25	2005
川口喬久, 川上弘人, 山田亮	関節リウマチのゲノムワイドSNP解析/	ゲノム医学	5巻	47-50	2005
山田亮	PADI4とRUNX1	分子リウマチ	2巻	3-8	2005
山田亮	RUNX1と自己免疫疾患の関連性	臨床免疫	43巻 第2号	243-246	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
山本一彦, 高地雄太, 山田亮	リウマチ性疾患におけるゲノム疫学	BIO Clinica	20 巻 第4 号	339-343	2005
山田亮	自己免疫疾患関連遺伝子のゲノム解析: 自己免疫疾患共通遺伝子の同定	医学のあゆみ	213 巻 第1 号	10-14	2005
山本一彦, 高地雄太, 山田亮	関節リウマチと遺伝子解析	炎症と免疫	13巻 第3 号	347-350	2005
山田亮	膠原病研究の進歩: リウマチ性疾患における疾患感受性遺伝子	日本臨牀	63巻	193-198	2005
高地雄太, 山田亮, 山本一彦	FCRL3遺伝子と関節リウマチの関連	細胞工学	24巻 第8 号	832-833	2005
高地雄太, 山田亮, 山本一彦	FCRL3, 新規自己免疫関連遺伝子	臨時増刊号: 免疫 2006	42巻	334-341	2005
Doganci A, Eigenbrod T, Krug N, De Santis GT, Hausding M, Erpenbeck VJ, Haddad E, Bopp T, Kallen KJ, Herz U, Schmitt S, Luft C, Hecht O, Hohlfeld JM, <u>Nishimoto N</u> , Yoshizaki K, Kishimoto T, Rose-John S, Renz H, Neurath MF, Galle PR, Finotto S.	The IL-6 α chain controls lung CD4+CD25+ Treg development and function during allergic airway inflammation in vivo.	J. Clin. Invest.	115	313-325	2005
Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, Woo P, <u>Nishimoto N</u> , Yoshizaki K, Kishimoto T.	Therapeutic Efficacy of Humanized Recombinant Anti-IL 6-Receptor Antibody for Children with Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis.	Arthritis Rheum.	52	818-825	2005
Miyamae T, Malehorn DE, Lemster B, Mori M, Imagawa T, Yokota S, Bigbee WL, Welsh M, Klarskov K, <u>Nishimoto N</u> , Vallejo AN, Hirsch R.	Serum protein in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis differentiates response versus nonresponse to therapy.	Arthritis Res. & Therapy.	7	R746- R755	2005
Shima Y, Iwano M, Yoshizaki K, Tanaka T, Kawase I, <u>Nishimoto N</u> .	All-trans-retinoic acid inhibits the development of mesangial proliferative glomerulonephritis in interleukin-6 transgenic mice.	Nephron.	100	e54-e62	2005
Mihara M, <u>Nishimoto N</u> , Ohsugi Y.	The therapy of autoimmune diseases by anti-interleukin-6 receptor antibody.	Expert Opin. Biol. Ther.	5	683-690	2005
<u>Nishimoto N</u> .	Clinical study in patients with Castleman's disease, Crohn's disease and rheumatoid arthritis in Japan.	Clin. Rev. in Allergy and Immunol.	28	221-230	2005
<u>Nishimoto N</u> .	Cytokine signal regulation and autoimmune disorders.	Autoimmunity.	38	359-367	2005
Sugimoto K, <u>Nishimoto N</u> , Kishimoto T, Yoshizaki K, Nishimura T.	Imaging of lesions in a murine rheumatoid arthritis model with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody.	Ann Nucl Med.	19	261-266	2005
Yamamoto M, <u>Nishimoto N</u> , Davydova J, Kishimoto T, Curiel DT.	Suppressor of Cytokine Signaling-1 (SOCS-1) Expression by Infectivity Enhanced Adenoviral Vector Inhibits IL-6 Dependent Proliferation of Multiple Myeloma Cells.	Cancer Gene Ther.	13	194-202	2005
<u>Nishimoto N</u> , Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, Nakano S, Nakano N, Ikeda Y, Sasaki T, Nishioka K, Hara M, Taguchi H, Kimura Y, Kato Y, Asaoku H, Kumagai S, Kodama F, Nakahara H, Hagihara K, Yoshizaki K, Kishimoto T.	Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman's disease.	Blood	106	2627- 2632	2005
Komori, H. Furukawa, H. Mori, S. Ito, M R. Terada, M. Zhang, M C. Ishii, N. Sakuma, N. Nose, M. Ono, M.	A signal adaptor SLAM-associated protein regulates spontaneous autoimmunity and Fas-dependent lymphoproliferation in MRL-Fas ^{lpr} lupus mice.	J Immunol.	176	395-400	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Inoue A, Hasegawa H, Kohno M, Ito MR, Terada M, Imai T, Yoshie O, <u>Nose M</u> , Fujita S.	Antagonist of fractalkine (CX3CL1) ameliorates the initiation and progression of lupus nephritis in MRL/lpr mice.	Arthritis Rheum	52	1522-1533	2005
Oishi H, Miyazaki T, Mizuki S, Kamogawa J, Lu L-M, Tsubaki T, Arita N, Ono M, Yamamoto H, <u>Nose M</u> .	Accelerating effect of an MRL gene locus on the severity and onset of arthropathy in DBA/1 mice.	Arthritis Rheum	52	959-966	2005
Tsubaki T, Arita N, Kawakami T, Shiratsuchi T, Yamamoto H, Takubo N, Yamada K, Nakata S, Yamamoto S, <u>Nose M</u> .	Characterization of histopathology and gene-expression profiles of synovitis in early rheumatoid arthritis using targeted biopsy specimens.	Arthritis Res Ther	7	825-836	2005
Tsubaki T, Takegawa S, Hanamoto H, Arita N, Kamogawa J, Yamamoto H, Takubo N, Nakata S, Yamada K, Yamamoto S, Yosie O, and <u>Nose M</u> .	Accumulation of plasma cells expressing CXCR3 in the synovial sublining regions of rheumatoid arthritis in association with production of Mig/CXCL9 by synovial fibroblasts.	Clin Exp Immunol	141	363-371	2005
Miyazaki T, Ono M, Qu WM, Zhang MC, Mori S, Nakatsuru S, Nakamura Y, Sawasaki T, Endo Y, <u>Nose M</u> .	Implication of allelic polymorphism of osteopontin in the development of lupus nephritis in MRL/lpr mice.	Eur J Immunol	35	1510-1520	2005
Fujii Y, Fujii K, <u>Tanaka Y</u> .	Attempt to correct abnormal signal transduction in T lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients.	Autoimmunity Rev	5	143-144	2006
Kishikawa H, Mine S, Kawahara C, Tabata T, Hirose a, Okada Y, <u>Tanaka Y</u> .	Glycated albumin and cross-linking of CD44 induce scavenger receptor 3 expression and uptake of oxidized LDL in human monocytes.	Biochem Biophys Res Commun	339	846-851	2006
<u>Tanaka Y</u> , Tokunaga M.	Rituximab reduces both quantity and quality of B cells in SLE.	Rheumatology	45	122-123	2006
Tokunaga M, Fujii K, Saito K, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, <u>Tanaka Y</u> .	Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab.	Rheumatology	44	176-182	2005
Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Nakano K, <u>Tanaka Y</u> .	Clinical relevance of expression of P-glycoprotein on peripheral lymphocytes to steroid-resistance in systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum	52	1676-1683	2005
Saito K, Nawata M, Iwata S, Tokunaga M, <u>Tanaka Y</u> .	Extremely high titre of antihuman chimeric antibody following re-treatment with rituximab in a patient with active systemic lupus erythematosus.	Rheumatology	44	1462-1464	2005
Nakayamada S, Kurose K, Saito K, Mogami A, <u>Tanaka Y</u> .	Small GTP-binding protein rho-mediated signaling promotes proliferation of rheumatoid synovial fibroblasts.	Arthritis Res Ther	7	476-484	2005
Sobue T, Naganawa T, Xiao L, Okada Y, <u>Tanaka Y</u> , Ito M, Okimoto N, Nakamura T, Coffin JD, Hurley MM.	Over-expression of fibroblast growth factor-2 causes defective bone mineralization and osteopenia in transgenic mice. J	Cell Biochem	95	83-94	2005
Sakuma-Zenke M, Sakai A, Nakayamada S, Kunugita N, Uchida S, Tanaka S, Mori T, <u>Tanaka Y</u> , T Nakamura.	Reduced expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 in bone marrow cells in mice after unloading.	J Bone Miner Res	20	1002-1010	2005
Higashi T, Tsukada J, Yoshida Y, Mizobe T, Mouri F, Minami Y, Morimoto H, <u>Tanaka Y</u> .	Constitutive tyrosine and serine phosphorylation of STAT4 in T-cells transformed with HTLV-I.	Genes Cells	10	1153-1162	2005
<u>Tanaka Y</u> , Nakayamada S, Okada Y.	Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation.	Curr Drug Targets Inflamm Allergy	4	325-332	2005
Morimoto H, Tsukada J, Kominato Y, <u>Tanaka Y</u> .	Reduced expression of human mismatch repair genes in adult T-cell leukemia.	Am J Hematol	78	100-107	2005
Tsujimura S, Saito K, Tokunaga M, Nakatsuka K, Nakayamada S, Nakano K, <u>Tanaka Y</u> .	Overcoming treatment unresponsiveness mediated by P-glycoprotein overexpression on lymphocytes in refractory active systemic lupus erythematosus.	Mod Rheumatol	15	28-32	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Soen S, <u>Tanaka Y.</u>	Glucocorticoid-induced Osteoporosis - Skeletal Manifestation of Glucocorticoid and 2004 Japan Society for Bone and Mineral Research-Proposed Guideline for Its Management -	Mod Rheumatol	15	163-168	2005
Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, <u>Tanaka Y.</u>	Human urinary trypsin inhibitor bolus infusion improved severe interstitial pneumonia in mixed connective tissue disease.	Mod Rheumatol	15	374-380	2005
<u>Tanaka Y.</u> , Okada Y.	Acro-osteolysis and symphalangism mutations.	J Bone Miner Res	20	160	2005
Iwanaga N, Kamachi M, Aratake K, Izumi Y, Ida H, Tanaka F, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, <u>Eguchi K.</u>	Regulation of alternative splicing of caspase-2 through an intracellular signaling pathway in response to pro-apoptotic stimuli.	J Lab Clin Med.	145	105-110	2005
Huang M, Ida H, Kamachi M, Iwanaga N, Izumi Y, Tanaka F, Aratake K, Arima K, Tamai M, Hida A, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, Ogawa N, Sugai S, Utz PJ, <u>Eguchi K.</u>	Detection of apoptosis-specific autoantibodies directed against granzyme B-induced cleavage fragments of the SS-B (La) autoantigen in sera from patients with primary Sjogren's syndrome.	Clin Exp Immunol.	142	148-154	2005
Tanaka F, Kawakami A, Tamai M, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Huang M, Kamachi M, Ida H, Origuchi T, <u>Eguchi K.</u>	IFN-gamma /JAK /STAT pathway-induced inhibition of DR4 and DR5 expression on endothelial cells is cancelled by cycloheximide-sensitive mechanism: novel finding of cycloheximide -regulating death receptor expression.	Int J Mol Med.	15	833-839	2005
Aratake K, Kamachi M, Iwanaga N, Kawasaki E, Izumi Y, Ida H, Tanaka F, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, <u>Eguchi K.</u>	A cross-talk between RNA splicing and signaling pathway alters Fas gene expression at post-transcriptional level: alternative splicing of Fas mRNA in the leukemic U937 cells.	J Lab Clin Med.	146	184-191	2005

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名・出版地	頁	出版年
平形道人	SLEを経過観察していたら新たな症状が出現し、検査値が変動した-SLEの活動性評価とくにSLEDAIなどについて-	山本一彦 編集	「シミュレーション内科:リウマチ・アレルギー疾患を探る」	永井書店・大阪	88-93	2005
平形道人	多発性筋炎・皮膚筋炎	矢崎義雄, 乾 健一 編集主幹	「薬学部学生のための臨床医学テキスト」	文光堂・東京	287-290	2005
平形道人	混合性結合組織病.	矢崎義雄, 乾 健一 編集主幹	「薬学部学生のための臨床医学テキスト」	文光堂・東京	294-297	2005