

厚生労働科学研究費補助金(免疫・アレルギー疾患予防・治療研究事業)
分担研究報告書

難治性自己免疫疾患に対する自己末梢血 CD34 陽性細胞移植に関する研究

分担研究者 原田 実根 九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学分野・教授
研究協力者 塚本 浩 九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科・助手

研究要旨

全身性硬化症(SSc)10例を対象に自己末梢血 CD34 陽性細胞移植(自己 PBSCT)後の臨床成績と免疫学的再構築の解析を行った。自己 PBSCT を施行した SSc 症例において皮膚硬化の改善や自己抗体の低下は2年後も持続していた。CD4 陽性 T 細胞の回復の遅延や Th1/Th2 バランスの Th1 優位へのシフトが本療法後 2 年間持続しており、病態の改善に参与している可能性が示唆された。

A.研究目的

当施設ではこれまで、14 例の難治性自己免疫疾患患者に対し、自己末梢血 CD34 陽性細胞移植(自己 PBSCT)を施行し、有効例の多くにおいて 2 年以上効果が持続することを確認している。本研究では、最も症例数の多い全身性硬化症(SSc)に焦点を絞り、自己 PBSCT 後の免疫学的再構築の解析による長期寛解の機序の解明を目的とした。

B.研究方法

対象は auto-PBSCT を施行後 6 ヶ月以上経過した SSc10 例である。末梢血幹細胞の動員には CY4g/m²に引き続き G-CSF を投与しアフエレーンスによって大量の末梢血幹細胞採取を行った。採取した末梢血単核球は自己反応性のリンパ球を除去する目的で CliniMACS を用いて CD34 陽性細胞に純化した。移植前治療としては CY200mg/kg を単独投与し、移植当日に 2x10⁶/kg 以上の CD34 陽性細胞を輸注した。免疫学的再構築の検討のためフローサイトメトリーを用いて末梢血幹細胞動員前、移植前、移植 1, 3, 6, 12, 18, 24 ヶ月後のリンパ球サブセット、Th1/Th2 バランス(CD4 陽性細胞内 IFN γ /IL-4 比)の解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は九州大学大学院医学研究院倫理委員会の承認を得ている。本療法の施行にあたっては全例に対し、説明と同意の取得を行っている。

C.研究結果

解析対象となった SSc10 例の年齢は 34-62 歳で中央値は 54 歳、性別は男性が 2 例、女性が 8 例であった。全員が間質性肺炎を合併していた。自己 PBSCT 後の合併症としては 6 例でサイトメガロウイルス抗原血症、2 例でアデノウイルス膀胱炎、5 例で帯状疱疹を認めたが、いずれも抗ウイルス薬の投与で軽快・改善した。1 例で凝固第 8 因子インヒビターの出現を認めた。移植関連死は認めなかったが、1 例が原疾患に伴う間質性肺炎の進行のため自己 PBSCT 後 19 ヶ月で死亡した。

原疾患に対する効果では、スキンスコアが 12 ヶ月後には約 70%の改善を示し、24 ヶ月後も効果は持続していた。抗 Scl-70 抗体価は、自己 PBSCT6 ヶ月後に治療前の 1/4 まで低下しその効果は 24 ヶ月後まで持続した。免疫学的再構築の解析では、CD8 陽性 T 細胞は自己 PBSCT 後 1 ヶ月で回復し、その後 24 ヶ月まで

漸増した。一方、CD4 陽性 T 細胞の回復は自己 PBSCT 後 1-6 ヶ月は著しく抑制され、24 ヶ月後も CD4/CD8 比は 0.5 未満に留まった。CD4CD45RA 陽性 T 細胞の回復は、CD4CD45RO 陽性 T 細胞の回復に比較し著しく遅延した。CD4CD25 陽性 T 細胞の回復は、CD4 陽性 CD25 陰性 T 細胞の回復に比較し遅延した。B 細胞は 12 ヶ月後に治療前値まで回復し、内訳では CD27 陽性 B 細胞に比し CD27 陰性 B 細胞の割合が増加した。Th1/Th2 バランスは自己 PBSCT 後 24 ヶ月間 Th1 優位の状態が持続した。

D. 考察

難治性自己免疫疾患に対する自己 PBSCT の臨床応用が欧米を中心に開始後、約 10 年が経過し長期寛解例の存在が明らかになってきたが、本療法の有効性の機序については不明な点も多い。

本研究において、自己 PBSCT 24 ヶ月後でも CD4 陽性 T 細胞の低下が遷延していることが明らかになった。特にナイーブ T 細胞と考えられる CD4CD45RA 陽性 T 細胞の回復が遅延しており、胸腺を介した CD4 陽性 T 細胞の成熟の遅延が示唆された。一方、CD8 陽性 T 細胞の回復は速やかで、自己 PBSCT 1 ヶ月後には治療前値まで回復した。

全身性硬化症における B 細胞サブセットは CD27 陽性すなわちメモリー B 細胞の割合の低下が特徴とされているが自己 PBSCT 後はさらにメモリー B 細胞の割合が低下した。

全身性硬化症は Th1/Th2 バランスでは Th2 優位の疾患といわれているが、自己 PBSCT 後は Th1 へシフトしており、病態改善と関連している可能性がある。

E. 結論

自己 PBSCT を施行した SSc 症例において皮膚硬化の改善や自己抗体の低下は 2 年後も持続していた。CD4 陽性 T 細胞の減少や Th1/Th2 バランスの変化が本療法後 2 年間持続してお

り、病態の改善に関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Miyamoto T, Aoki K, Takase K, Henzan H, Himeji D, Koyoma T, Miyake K, Inoue Y, Nakashima H, Otsuka T, Tanaka Y, Nagasawa K, Harada M: A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 65; 508-514, 2006
- 2) Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, Goto S, Kami M, Yoshioka S, Uchida T, Kishi K, Tanaka Y, Kohno A, Kasai M, Higuchi M, Kasai M, Mori S, Fukuda T, Izutsu K, Sao H, Ishikawa T, Ichinohe T, Takeuchi K, Tajima K, Tanosaki R, Harada M, Taniguchi S, Tobinai K, Hotta T, Takaue Y: Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood* 108: 382-389, 2006
- 3) Shimoda S, Ishikawa F, Kamihira T, Komori A, Niuro H, Baba E, Harada K, Isse K, Nakanuma Y, Ishibashi H, Gershwin ME, Harada M: Autoreactive T-cell responses in primary biliary cirrhosis are proinflammatory whereas those of controls are regulatory. *Gastroenterology* 131: 606-618, 2006
- 4) Ishikawa F, Shimazu H, Shultz LD, Fukata M, Nakamura R, Lyons B, Shimoda K, Shimoda S, Kanemaru T, Nakamura K, Ito H, Kaji Y, Perry AC, Harada M: Purified human hematopoietic stem cells contribute to the generation of cardiomyocytes through cell fusion. *FASEB J* 20: 950-952, 2006
- 5) Karube K, Ohshima K, Suzumiya J, Kawano R, Kikuchi M, Harada M: Gene expression profile of cytokines and chemokines in microdissected primary

- Hodgkin and Reed-Sternberg (HRS) cells: high expression of interleukin-11 receptor alpha. *Ann Oncol* 17:110-116, 2006
- 6) Ariyama H, Qin B, Baba E, Tanaka R, Mitsugi K, Harada M, Nakano S: Gefitinib, a selective EGFR tyrosine kinase inhibitor, induces apoptosis through activation of Bax in human gallbladder adenocarcinoma cells. *J Cell Biochem* 97 : 724-734, 2006
- 7) Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S, Shibuya T, Utsunomiya A, Kawase T, Kato S, Morishima Y, Kodera Y, Harada M, Japan Marrow Donor Program: Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:90-99, 2007
- 8) Kunisaki Y, Tanaka Y, Sanui T, Inayoshi A, Noda M, Nakayama T, Harada M, Taniguchi M, Sasazuki T, Fukui Y: DOCK2 is required in T cell precursors for development of Valpha14 NK T cells. *J Immunol* 176: 4640-4645, 2007
- 9) Sakoda Y, Hashimoto D, Asakura S, Takeuchi K, Harada M, Tanimoto M, Teshima T: Donor-derived thymic-dependent T cells cause chronic graft-versus-host disease. *Blood* 109:1756-1764, 2007
- 10) Horiuchi T, Kiyohara C, Tsukamoto H, Sawabe T, Furugo I, Yoshizawa S, Ueda A, Nakamura T, Tada Y, Kimoto Y, Mitoma H, Harashima SI, Yoshizawa S, Shimoda T, Okamura S, Nagasawa K, Harada M: A functional M196R polymorphism of tumor necrosis factor receptor type 2 is associated with systemic lupus erythematosus: A case-control study and a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* (in press)
- 2.学会発表
- 1) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Harada M : High-dose immune suppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for systemic sclerosis: analysis of immune reconstitution. 2006 ACR/ARHP annual scientific meeting, Washington DC, USA, November 10-15, 2006
- 2) Kimoto Y, Horiuchi T, Mitoma H, Tsukamoto H, Tamimoto Y, Uchino A, Oryoji K, Takahashi M, Furukawa M, To K, Harada M: Association of killer cell immunoglobulin-like receptor with systemic lupus erythematosus in Japan : pathogenesis and susceptibility to infection. 2006 ACR/ARHP annual scientific meeting, Washington DC, USA, November 10-15, 2006
- 3) Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Harashima S, Kimoto Y, Tamimoto Y, Uchino A, Oryoji K, Hatta N, Harada M: Differential functional characteristics of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor- α -bearing T lymphocytes. 2006 ACR/ARHP annual scientific meeting, Washington DC, USA, November 10-15, 2006
- 4) Uchino A, Mitoma H, Himeji D, Tsukamoto H, Tamimoto Y, Kimoto Y, Horiuchi T, Harada M: Expression of gaspase-8l, a functional splice variant of gaspase-8, is modulated in human T cells and B cells after activation by antigen receptor. 2006 ACR/ARHP annual scientific meeting, Washington DC, USA, November 10-15, 2006
- 5) Yoshimoto G, Miyamoto T, Iino T, Kikushige Y, Niino H, Iwasaki H, Harada M, Akashi K: Anti-apoptotic MCL-1 plays a critical role in maintenance of normal and malignant human hematopoietic stem cells through FLT3 signaling. The 48th Annual Meeting of American Society of Hematology, Orland, USA, December 9-11, 2006
- 6) Kakumitsu H, Shimoda K, Haro T, Shide K, Kumano T, Oku S, Kamezaki K, Numata A, Takenaka K, Harada M: Tyrosine kinase 2 (Tyk2) interacts with and phosphorylates siva-1, and augments the apoptotic effect induced by siva-1. The 48th Annual Meeting of American Society of Hematology, Orland, USA, December 9-11, 2006
- 7) Fukata M, Ishikawa F, Shimazu H, Nakamura R,

Shimoda K, Akashi K, Shultz LD, Harada M : Highly purified hematopoietic stem cell can generate cardiomyocytes via myeloid progenitors through cell fusion. The 48th Annual Meeting of American Society of Hematology, Orland, USA, December 9-11, 2006

8) Yoshida S, Ishikawa F, Shultz LD, Saito N, Fukata M, Shimoda K, Akashi K, Harada M: Expression of CD10 and CD7 Defines distinct in vivo lymphoid reconstituting capacity within human cord blood CD34+CD38-Cells. The 48th Annual Meeting of American Society of Hematology, Orland, USA, December 9-11, 2006

9) Saito N, Ishikawa F, Shimoda K, Yoshida S, Saito Y, Kawano N, Shulz LD, Akashi K, Harada M: Xenotransplantation of primary CD34+CD38-hematopoietic stem cells results in an in vivo model of idiopathic myelofibrosis. The 48th Annual Meeting of American Society of Hematology, Orland, USA, December 9-11, 2006

10) 原田実根：造血幹細胞移植の現況、平成 18 年度愛媛県内科会学術講演会、2006 年 6 月 24 日、松山市

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1) 特許取得

なし

2) 実用新案登録

なし

3) その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担研究報告書

自己免疫疾患における自己抗体産生 B 細胞を標的とした治療法の開発

分担研究者 長澤 浩平 佐賀大学医学部内科学 教授
研究協力者 小荒田秀一 佐賀大学医学部内科学 講師
多田 芳史 佐賀大学医学部内科学 講師

研究要旨

自己免疫疾患において最近、B 細胞を標的とした治療法が有用であることが証明されている。自己免疫疾患における B 細胞異常の中でも、自己抗体産生 B 細胞は病態形成の重要な部分を占めている。したがって自己抗体産生 B 細胞を標的とした治療は理論上、最も有用な方法の一つである。しかし、自己抗体産生 B 細胞を標的とした治療法は未だ確立されていない。そこで、SLE などの自己免疫疾患で出現する自己抗体産生 RP105 陰性 B 細胞を標的として、病的細胞に限定した有効かつ安全な治療法が開発できないかを検討した。今回、RP105 陰性 B 細胞の維持機構についても検討を試みた。

A.研究目的

種々の要因により免疫寛容が破綻すると、自己反応性 T 細胞や自己反応性 B 細胞の活性化が引き起こされる。自己反応性 B 細胞はエフェクター細胞として、自己抗体を産生（自己抗体産生 B 細胞）し最終的に組織傷害に至る。したがって自己免疫疾患において、自己抗体産生 B 細胞は治療の標的となると考えられる。しかし、現在のところ自己抗体産生 B 細胞を標的とした治療法は確立されていない。この方法は治療標的が病的細胞に限定されるため、正常 B 細胞に影響が少なく、より効果的かつ安全であると考えられる。

RP105 は Toll like receptor ファミリーの一員で、成熟 B 細胞に発現している。細菌由来の lipopolysaccharide (LPS) の認識に重要であり、感染防御や B 細胞活性化に関与している。また、RP105 は B 細胞の恒常性維持にも関与している。そこで、B 細胞機能が重要や役割を果たしている全身性エリテマトーデス (SLE) などの自己免疫疾患で、RP105 の発現や、疾患活動性・自己抗体産生との関連を検討した。さらに P105 陰性 B 細胞のフェ

ノタイプ解析を行い、B 細胞分化における位置づけを試みた。B 細胞活性化や分化に深く関与する a proliferation-inducing ligand (APRIL) と B cell activating factor (BAFF) の RP105 陰性 B 細胞に対する影響を in vitro において検討した。さらに RP105 陰性 B 細胞を治療標的とするために同細胞に特異的に発現する膜表面分子の同定を DNA マイクロアレイ法によって試みた。

B.研究方法

全身性エリテマトーデス (SLE)、シェーグレン症候群、皮膚筋炎、多発性筋炎などの自己免疫疾患において、RP105 と CD19 による 2 重染色を行い FACS で解析した。SLE 患者で、RP105 陰性 B 細胞と陽性細胞を cell sorter で分離し、種々の条件で培養し、上清中の抗 DNA 抗体を ELISA 法で解析した。また、RP105 陰性 B 細胞の生存に対する APRIL および BAFF の作用を in vitro で検討した。

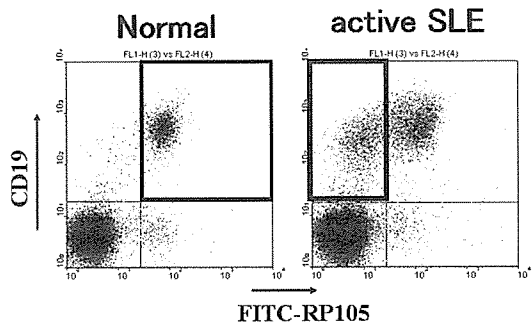
C.研究結果

1.SLE

SLE は、抗 dsDNA 抗体をはじめとしたさまざまな自己抗体の産生を伴った B 細胞機能異常を特徴とする。そこで、SLE 患者(n=62)と正常コントロール(n=26)由来の末梢血 B 細胞上の RP105 の発現を FACS 解析した。正常の CD19 陽性 B 細胞は RP105 を発現しているが、SLE で RP105 の発現が消失した B 細胞 (RP105 陰性 B 細胞) が多数認められた(図 1)。

SLE患者末梢血 B 細胞上のRP105発現

新鮮血より比重遠心法でPBMCを単離し、RP105+CD19の二重染色後FACS解析

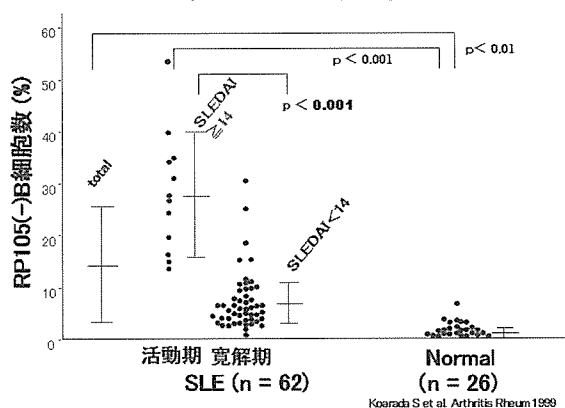


Koarada S et al. Arthritis Rheum 1999

図 1

RP105 陰性 B 細胞比率は、SLE 患者で $15.9 \pm 11.7\%$ と正常の $1.7 \pm 1.1\%$ に比較して有意な増加がみられた ($p < 0.01$) (図 2)。また、SLE の疾患活動期には、非活動期に比し、RP105 陰性 B 細胞数の増加がみられた ($p < 0.001$) (図 2)。

SLEにおけるRP105(-)B細胞比率



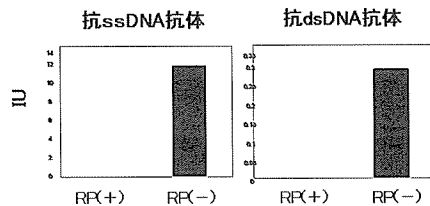
Koarada S et al. Arthritis Rheum 1999

図 2

cell sorter を用いて、RP105 陰性 B 細胞、RP105 陽性 B 細胞を分離し、in vitro で刺激培養後に、上清中の IgG クラス抗 ssDNA および dsDNA 抗体の産生を ELISA 法にて解析した。この結果、RP105 陰性 B 細胞が抗 dsDNA 抗体の産生を行っていた。

このことから、RP105 陰性 B 細胞は、SLE における自己抗体産生 B 細胞であると考えられた(図 3)。

RP105陰性B細胞によるIgGクラス抗DNA抗体産生能



RP105 (-) B 細胞は、自己抗体産生 B 細胞である

Klouchi Y et al. Arthritis Rheum 2002

図 3

RP105 陰性 B 細胞のフェノタイプ解析を行い、B 細胞分化における位置づけを行った。RP105 陰性 B 細胞は、RP105 陽性 B 細胞(通常の B 細胞)に比し、細胞径が増大し、CD95+、CD80+、CD38+ で、高度に活性化された B 細胞の形質を示した。また、CD20(-)、CD27(+)、CD138(dull)であり、B 細胞分化の後期のフェノタイプを示していた。RP105 陰性 B 細胞は、膜型免疫グロブリンは発現せず、細胞内に豊富な IgG クラスの免疫グロブリンを有する形質細胞類似のエフェクター細胞であると考えられた。

RP105 陰性 B 細胞のフェノタイプは、今までに報告されているヒトの B 細胞サブセットと一致するものではなく、RP105 陰性 B 細胞は、ヒト B 細胞分化における新たなサブセットであると考えられる。

RP105(-)B細胞のB細胞分化における位置づけ

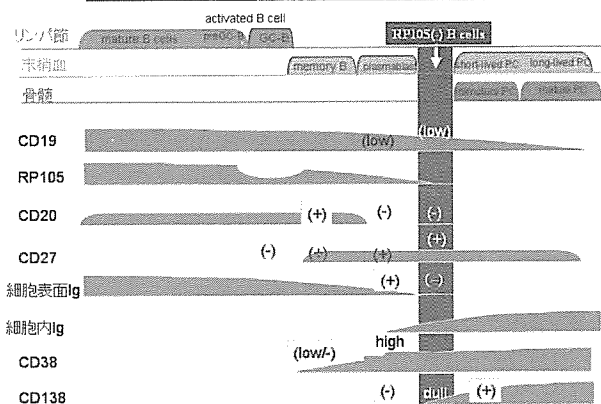


図 4

2. その他の膠原病

その他の膠原病でのRP105陰性B細胞について検討した。

自己免疫疾患におけるRP105(-)B細胞比率

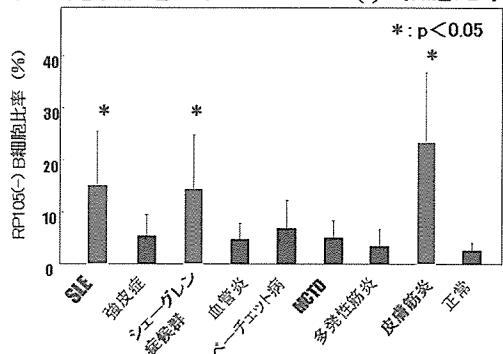


図 5

膠原病関連疾患でRP105陰性B細胞が増加した疾患は、SLE、皮膚筋炎、シェーグレン症候群であった。

皮膚筋炎と多発性筋炎は、皮膚症状を除くとほぼ同一疾患と考えられることがあるが、皮膚筋炎では液性免疫、多発性筋炎では細胞性免疫の亢進がみられる。皮膚筋炎では、全ての患者においてRP105陰性B細胞の増加がみられたが、多発性筋炎ではみられなかった。

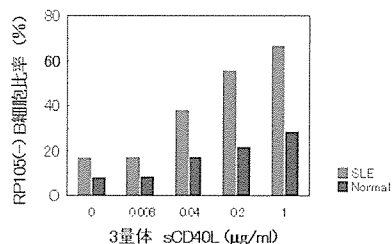
また、シェーグレン症候群は、高ガンマグロブリン血症やポリクロナールB細胞活性化がみられ、抗SS-A抗体や抗SS-B抗体などの自己抗体を産生する。このシェーグレン症候群でもRP105陰性B細胞の増加がみられた。

以上のようにRP105陰性B細胞の増加していたSLE、皮膚筋炎、シェーグレン症候群の3疾患はいずれもB細胞機能が病態に強く関連していることが示唆される疾患群であり、RP105陰性B細胞と自己抗体産生が関連していると考えられる。

3.RP105陰性B細胞の維持機構

RP105陰性B細胞は、自己抗体産生に関与していると考えられたが、その出現・維持機能は不明である。そこで、最近注目されているB細胞維持に関与するAPRIL、BAFF、CD40LのRP105陰性B細胞の生存への影響についてin vitroで検討を行った。

3量体sCD40L刺激



very strong sCD40L刺激により、in vitro RP105(-) B lymphocytosisの誘導

図 6

CD40Lは3量体を形成することにより、非常に強いシグナルをB細胞に伝える。SLE患者および正常者から、末梢血単核球を単離し、in vitroにて、3量体CD40L存在下にて、2日間培養後RP105陽性・陰性細胞の生細胞数を測定した。その結果、非常に強いCD40L刺激は、SLEでRP105陰性B細胞比率の増加を誘導することが示された(図6)。

BAFFによる生存細胞数への影響

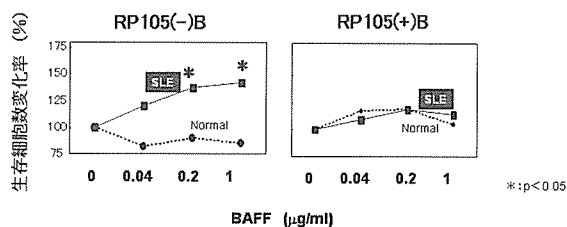


図 7

また、BAFF存在下におけるin vitroでの培養により、SLEで、RP105陰性B細胞数の増加がみられた(図7)。一方、RP105陽性B細胞ではSLEと正常において大きな差が見られなかった。

APRILによる生存細胞数への影響

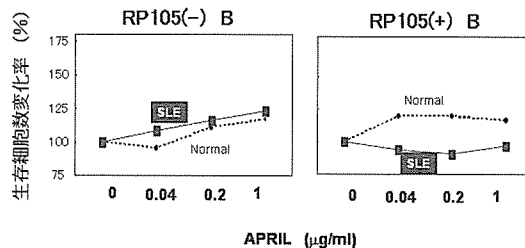


図 8

APRIL存在下におけるin vitroでの培養では、

SLEのRP105陰性B細胞の生存率は健常者と大きな差はなかった(図8)。

以上より、BAFF、APRILの存在は、RP105陰性B細胞の選択的生存に有利に作用すると考えられる。

D.考察

RP105陰性B細胞は、B細胞機能異常を伴う自己免疫疾患の疾患活動性や臨床像とよく相関する。また、RP105陰性B細胞は、自己抗体産生細胞であり、自己免疫疾患の病態の形成に関与する。同細胞を標的とした自己免疫性疾患の治療法が考えられる。

そこで、自己抗体産生RP105陰性B細胞の制御の戦略であるが、①RP105陰性B細胞自体の除去、②RP105陰性B細胞の分化や増殖に関与している液性因子や共刺激分子の制御が考えられる。

RP105陰性B細胞を除去するためには、RP105陰性B細胞に特異的に発現する抗原を同定し、その特異的抗体を作成する方法が考えられる。現在その標的となるRP105陰性B細胞特異的抗原を同定すべく、DNAマイクロアレイ法により検討中である。

RP105陰性B細胞の分化増殖を制御するために今回、RP105陰性B細胞の生存機構の解明を試みた。RP105陰性B細胞は、非常に強力なCD40L刺激により誘導され、BAFF/APRILおよびその受容体系によりその生存が維持されると考えられた。自己免疫疾患により、これらの制御機構に異常が生じた場合、RP105陰性・RP105陽性B細胞サブセット間のバランスに変調をきたすと考えられる。このようなB細胞サブセットのバランスの是正も治療の標的となりうる。

自己抗体産生RP105陰性B細胞を標的とした新たな自己免疫疾患の治療が考えられるが、この治療法の利点は、治療標的が特異的である点にある。そのため、正常B細胞に対する影響が少なく、安全性や副作用発現の面で優れている可能性がある。しかし、ヒトにおけるRP105陰性B細胞には、未知の部分が多く、臨床応用に向けて今後も研究が必要である。

E.結論

RP105陰性B細胞は、自己抗体を産生し自己免

疫病態に深く関与している。RP105陰性B細胞は、抗原刺激が存在しない状態でも自己抗体産生を行うエフェクターB細胞であり、そのフェノタイプはこれまでに知られていない新たなヒトB細胞サブセットを形成していると考えられた。B細胞を標的とした治療法に rituximab(抗CD20抗体)があり、その高い有効性が示唆されている。さらに特異度の高い自己抗体産生B細胞を標的とすることで、新たな免疫学的治療法が開発される可能性がある。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

- 1) Koarada S, Haruta Y, Mitamura M, Tada Y, Morito F, Ohta A, Nagasawa K. Ex Vivo CD4+ T Cell Cytokine Expression from Patients with Sjögren's Syndrome Following In Vitro Stimulation to Induce Proliferation. *Rheumatology* 45: 392-9, 2006
- 2) Sherriff-Tadano R, Ohta A, Morito F, Mitamura M, Haruta Y, Koarada S, Tada Y, Nagasawa K, Ozaki I. Antifibrotic effects of hepatocyte growth factor on scleroderma fibroblasts and analysis of its mechanism. *Mod Rheumatol*. 16:364-71, 2006
- 3) Tada Y, Koarada S, Haruta Y, Mitamura M, Ohta A, Nagasawa K. The association of Behcet's disease with myelodysplastic syndrome in Japan: A review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 24: S115-9, 2006
- 4) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Tsukamoto H, Horiuchi T, Yoshizawa S, Murai K, Ueda A, Haruta Y, Ohta A. Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. *Lupus* 15: 354-7, 2006
- 5) Tada Y, Koarada S, Tomiyoshi Y, Morito F, Mitamura M, Haruta Y, Ohta A, Nagasawa K. Role of inducible costimulator in the development of lupus in MRL/lpr mice. *Clin Immunol* 120: 179-88, 2006

H.知的所有権の出願・登録状況

- なし
- 1.特許取得
 - 2.実用新案登録
 - 3.その他

(4) 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
Koike T, Atsumi T.	"Resurrection of thrombin" in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome.	Arthritis Rheum.	56(2)	393-394	2007
Minauchi K, Nishio M, Itoh T, Yamamoto S, Fujimoto K, Sato N, Koike T.	Hepatosplenic alpha/beta T cell lymphoma presenting with cold agglutinin disease.	Ann Hematol.	86(2)	155-157	2007
Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHWM, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA.	International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome.	J Thromb Haemost	4	295-306	2006
Mizumoto H, Maihara T, Hiejima E, Shiota M, Hata A, Seto S, Atsumi T, Koike T, Hata D.	Transient antiphospholipid antibodies associated with acute infections in children: a report of three cases and a review of the literature.	Eur J Pediatr	165	484-488	2006
Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Taniguchi S, Umetsu M, Atsumi T, Wada N, Yoshioka N, Ono Y, Tanizawa Y, Koike T	A novel mutation of <i>WFS1</i> gene in a Japanese man of Wolfram syndrome with positive diabetes-related antibodies.	Diabetes Res Clin Pr	73(2)	215-217	2006
Nagai S, Shimizu C, Kimura Y, Umetsu M, Taniguchi S, Takeuchi J, Atsumi T, Yoshioka N, Kubo M, Koike T.	A case of reversed pituitary dysfunction with intrasellar mass	J Endocrinol Invest.	29(4)	367-372	2006
Amengual O, Atsumi T, Koike T.	Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome: roles of anticardiolipin antibodies in thrombosis and fibrinolysis.	APLAR J Rheumat	9	377-386	2006
Mizukami K, Nakabayashi T, Naitoh S, Takeda M, Tarumi T, Mizoguchi I, Ieko M, Koike T	One novel and one recurrent mutation in the <i>PROS1</i> gene cause type I protein S deficiency in patients with pulmonary embolism associated with deep vein thrombosis.	Am J Hematol	81	787-797	2006
Ieko M, Tarumi T, Nakabayashi T, Yoshida M, Naito S, Koike, T.	Factor Xa inhibitors: new anti-thrombotic agents and their characteristics.	Frontiers in Bioscienc	11	232-248	2006
Furusaki A, Judo S, Yamashita Y, Amasaki Y, Atsumi T, Koike T.	TRAIL-mediated cytotoxicity: Impacts of sTRAIL and vTRAIL microvesicles.	J Biol Sci.	6(1)	150-159	2006
Niwa H, Koumoto C, Shiga T, Takeuchi J, Mishima S, Segawa T, Atsumi T, Shimizu C, Koike T, Yoshioka N.	Clinical analysis of cognitive function in diabetic patients by MMSE and SPECT.	Diabetes Res Clin Pr	72	142-147	2006
Hashimoto T, Nishio M, Sakai T, Fujimoto K, Sato N, Endo T, Koike T.	Acute schizophrenic symptoms as the initial manifestation of HIV infection that respond to highly active antiretroviral therapy	Clinical Infectious D	42	1653-1655	2006
Furukawa S, Yasuda S, Amengual O, Horita T, Atsumi T, Koike T.	Protective effect of pravastatin on vascular endothelium in patients with System Sclerosis: a pilot study.	Ann Rheum Dis.	65(8)	1118-1120	2006
Nishio M, Fujimoto K, Yamamoto S, Endo T, Sakai T, Obara M, Kumano K, Minauchi K, Yamaguchi K, Takeda Y, Sato N, Koizumi K, Mukai M, Koike T.	Hypogammaglobulinemia with a selective delayed recovery in memory B cells and an impaired isotype expression after rituximab administration as an adjuvant to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma.	Eur J Haemato.	77	226-232	2006

Makino, Y., Tsuda, M., Ichihara, S., Watanabe, T., Sawa, H., Nagashima, K., Hatakeyama, S. and Tanaka, S	Elmo1 inhibits ubiquitylation of Dock180.	J. Cell Sci.	119	923-932	2006
Hiramatsu, Y., Kitagawa, K., Suzuki, T., Uchida, C., Hattori, T., Kikuchi, H., Oda, T., Hatakeyama, S., Nakayama, K-i., Yamamoto, T., Konno, H. and Kitagawa, M.	Degradation of Tob1 mediated by SCFSkp2-dependent ubiquitination.	Cancer Res.	66	8477-8483	2006
Watanabe, M., Tsukiyama, T. and Hatakeyama, S.	Protection of vincristine-induced neuropathy by WldS expression and the independence of the activity of Nmnat1.	Neurosci. Lett.	411	228-232	2007
Kishi, K., Mawatari, K., Sakai-Wakamatsu, K., Yuasa, T., Wang, M., Ogura-Sawa, M., Nakaya, Y., Hatakeyama, S. and Ebina, Y.	APS-mediated Ubiquitination of the Insulin Receptor Enhances its Internalization, but does not Induce its Degradation.	Endocr. J.			in press
Matsuda, M., Tsukiyama, T., Bohgaki, M., Nonomura, K. and Hatakeyama, S.	Establishment of a newly improved detection system for NF- κ B activity.	Immunol. Lett.			in press
Wakamatsu, E., Nakamura, Y., Matsumoto, I., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T.	DNA microarray analysis of labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome.	Ann. Rheum. Dis.			in press
Yoshioka, H., Ito, S., Handa, S., Tomiha, S., Kose, K., Haishi, T., Tsutsumi, A., and Sumida, T.	Low-field compact magnetic resonance imaging system for the hand and wrist in rheumatoid arthritis.	J.Magn. Res. Ima.	23	370-376	2006
Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Naito, Y., Goto, D., Mamura, M., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T.	Overexpression of phosphorylated STAT-1 α in the labial salivary glands of patients with Sjogren's syndrome.	Arthritis. Rheum.	54	3476-3484	2006
Kori, Y., Matsumoto, I., Zhang, H., Yasukochi, T., Hayashi, T., Iwanami, K., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A. and Sumida, T.	Characterization of Th1/Th2 type, glucose-6-phosphate isomerase reactive T cells in the generation of rheumatoid arthritis.	Ann. Rheum. Dis.	65	968-969	2006
Naito, Y., Matsumoto, I., Wakamatsu, E., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and 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
Suzuki, E., Tsutsumi, A., Sugihara, M., Mamura, M., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Ikeda, K., Ochiai, N., Sato, Y., and Sumida, T.	Expression of TNF- α , tristetraprolin, T-cell intracellular antigen-1 and Hu antigen R genes in synovium of patients with rheumatoid arthritis.	Int. J. Mol. Med.	18	273-278	2006
Suzuki, E., Tsutsumi, A., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Otsu, M., Onodera, M., Takahashi, S., Sato, Y., and Sumida, T.	Gene transduction of tristetraprolin or its active domain reduces TNF- α production by Jurkat T cells.	Int. J. Mol. Med.	17	801-809	2006
Chino, Y., Murata, H., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Sakamoto, T., Ohtsuka, M., Sekisawa, K., Ito S., and 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
Shoda H, Fujio K, Yamaguchi Y, Okamoto A, Sawada T, Kochi Y, Yamamoto K.	Interactions between IL-32 and tumor necrosis factor alpha contribute to the exacerbation of immune-inflammatory diseases.	Arthritis Res Ther.	8(6)	R166	2006
Fujio K, Okamoto A, Araki Y, Shoda H, Tahara H, Tsuno NH, Takahashi K, Kitamura T, Yamamoto K.	Gene therapy of arthritis with TCR isolated from the inflamed paw.	J Immunol.	177(11)	8140-8147	2006

Yamamoto K, Okamoto A, Fujio K.	Antigen-specific immunotherapy for autoimmune diseases.	Expert Opin. Biol. Ther.	in press	in press	2007
Fujio K, Okamura T, Okamoto A, Yamamoto K.	T cell receptor gene therapy for autoimmune disease.	Ann N Y Acad Sci.	in press	in press	2007
Sugihara T, Sekine C, Nakae T, Kohyama K, Harigai M, Iwakura Y, Matsumoto Y, Miyasaka N, and Kohsaka H.	A new murine model defines critical mediators in the pathology and treatment of polymyositis	Arthritis Rheum		in press	2007
Pyz E, Naidenko O, Miyake S, Yamamura T, Berberich I, Cardell S, Kronenberg M, Herrmann T.	The complementarity determining region 2 of BV8S2 (V beta 8.2) contributes to antigen recognition by rat invariant NKT cell TCR.	J. Immunol.	176(12)	7447-7455	2006
Miyamoto K, Miyake S, Mizuno M, Oka N, Kusunoki S and Yamamura T.	Selective COX-2 inhibitor celecoxib prevents experimental autoimmune encephalomyelitis through COX-2 independent pathway.	Brain	129 (Pt8)	1984-1992	2006
Croxford JL, Miyake S, Huang Y-Y, Shimamura M and Yamamura T.	Invariant V α 19i T cells regulate autoimmune inflammation.	Nat. Immunol.	7(9)	987-994	2006
Aranami T, Miyake S and Yamamura T.	Differential expression of CD11c by peripheral blood NK cells reflects temporal activity of multiple sclerosis.	J. Immunol.	177(8)	5659-5667	2006
Satoh J-i, Nakanishi M, Koike F, Onoue H, Aranami T, Yamamoto T, Kawai M, Kikuchi S, Nomura K, Yokoyama K, Ota K, Saito T, Ohta M, Miyake S, Kanda T, Fukazawa T and Yamamura T.	T cell gene expression profiling identifies distinct subgroups of Japanese multiple sclerosis patients.	J. Neuroimmunol.	174(1)	108-118	2006
Cobb BS, Hertweck A, Smith J, O'connor E, Graf D, Cook T, Smale ST, Sakaguchi S, Livesey FJ, Fisher AG, Merkenschlager M.	A role for Dicer in immune regulation.	J Exp Med.	203	2519-2527	2006
Yamaguchi T, Sakaguchi S.	Skin controls immune regulators.	Nat Med.	12	1358-1359	2006
Kataikai T, Nomura T, Gonda H, Sugai M, Agata Y, Nishio A, Masuda T, Sakaguchi S, Shimizu A.	Spontaneous Large-Scale Lymphoid Neogenesis and Balanced Autoimmunity versus Tolerance in the Stomach of H+/K+-ATPase-Reactive TCR Transgenic Mouse	J Immunol.	177 (11)	7858-7867	2006
Bodor J, Fehervari Z, Diamond B, Sakaguchi S.	Regulatory T cell-mediated suppression: potential role of ICER	J Leukoc Biol.	81	1-7	2006
Lee SK, Choi BK, Kim YH, Kang WJ, Kim KH, Sakaguchi S, Suh JH, Kim TY, Kwon BS.	Glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor family-related receptor signalling exacerbates hapten-induced colitis by CD4+ T cells	Immunology.	119(4)	479-487	2006
Matsubara Y, Hori T, Morita R, Sakaguchi S, Uchiyama T	Delineation of immunoregulatory properties of adult T-cell leukemia cells.	Int. J. Hematol	84	63-69	2006
Kobayashi K, Suda T, Nan-Ya K, Sakaguchi N, Sakaguchi S, Miki I.	Cytokine production profile of splenocytes derived from zymosan A-treated SKG mice developing arthritis	Inflamm Res.	55	335-341	2006
Wing, K. and Sakaguchi, S.	Regulatory T cells in allergy	Curr. Opin. Allergy and Immunol.	6(6)	482-488	2006
Sakaguchi, S.	Introduction: Regulatory T cells.	Springer Semin. Immunopathol.	28(1)	1-2	2006

Fehervari, Z. and Sakaguchi, S.	Peacekeepers of the immune system	Sci Am.	295	56-63	2006
Wing, K., Fehervari, Z., and Sakaguchi, S.	Emerging possibilities in the development and function of regulatory T cells.	Int. Immunol.	18	991-1000	2006
Sugimoto, N., Oida, T., Hirota, K., Nakamura, K., Nomura, T., Uchiyama, T., and Sakaguchi, S.	Foxp3-dependent and -independent molecules specific for CD25 ⁺ CD4 ⁺ natural regulatory T cells revealed by DNA microarray analysis.	Int. Immunol.	18	1197-1209	2006
Nishioka, T., Shimizu, J, Iida, R., Yamazaki, S., and Sakaguchi, S.	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ T cells and CD4 ⁺ CD25 ⁻ Foxp3 ⁺ T cells in aged mice.	J. Immunol.	176	6586-6593	2006
Ramirez-Montagut T, Chow A, Hirschhorn-Cymerman D, Terwey TH, Kochman AA, Lu S, Miles RC, Sakaguchi S, Houghton AN, van den Brink MR	Glucocorticoid-Induced TNF Receptor Family Related Gene Activation Overcomes Tolerance/Ignorance to Melanoma Differentiation Antigens and Enhances Antitumor Immunity.	J Immunol.	176	6434-6442	2006
Sakaguchi, S.	Regulatory T cells: meden agan.	Immunol. Rev.	212	5-7	2006
Sakaguchi, S., Ono, M., Setoguchi, R., Haruhiko, Y., Hori, S., Fehervari, Z., Shimizu, J., Takahashi, T., and Nomura, T.	Foxp3 ⁺ CD25 ⁺ CD4 ⁺ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease.	Immunol. Rev.	212	8-27	2006
Cohen AD, Diab A, Perales MA, Wolchok JD, Rizzuto G, Merghoub T, Huggins D, Liu C, Turk MJ, Restifo NP, Sakaguchi S, Houghton AN.	Agonist anti-GITR antibody enhances vaccine-induced CD8(+) T-cell responses and tumor immunity.	Cancer Res.	66	4904-4912	2006
Kim, J., Choi, W. S, Kim, H. J., Suh, J-H., Sakaguchi, S., and Kwon B.	Conversion of alloantigen-specific CD8+ T-cell priming through in vitro ligation of glucocorticoid-induced TNF receptor.	J. Immunol.	176	5223-5231	2006
Ono, M., Shimizu, J., Miyachi, Y., and Sakaguchi, S.	Control of Autoimmune Myocarditis and Multiorgan Inflammation by Glucocorticoid-Induced TNF Receptor Family-Related Protein ^{high} , Foxp3-Expressing CD25 ⁺ and CD25 ⁻ Regulatory T cells.	J. Immunol.	176	4748-4756	2006
Fehervari, Z., Yamaguchi, T., and Sakaguchi, S.	The dichotomous roles of IL-2: tolerance versus immunity.	Trends Immunol	27	109-111	2006
Sakaguchi, S., Sakaguchi, N., Yoshitomi, H., Hata, H., Takahashi, T., and Nomura, T.	Spontaneous development of autoimmune arthritis due to genetic anomaly of T cell signal transduction.	Semin. Immunol.	18	199-206	2006
Yamaguchi, T. and Sakaguchi, S.	Regulatory T cells in immune surveillance and treatment of cancer.	Semin. Cancer Biol.	16	115-123	2006
Sakaguchi, S., Setoguchi, R., Yagi, H., and Nomura, T.	Naturally arising Foxp3-expressing CD25 ⁺ CD4 ⁺ regulatory T cells in self-tolerance and autoimmune disease.	Curr Top Microbiol Immunol.	305	51-66	2006
Fehervari, Z. and Sakaguchi, S.	T lymphocytes: Regulatory	Nature Encyclopedia of Life Sciences.		1-6	2006
Tsujimura S, Saito K, Kohno K, Tanaka Y.	Fragmented hyaluronan induces transcriptional up-regulation of the multidrug resistance-1 gene in CD4+ T cells.	J Biol Chem	281	38089-38097	2006
Tanaka Y.	Anti-CD20 and other novel biotherapies for systemic lupus erythematosus	APLAR J Rheumatol	9	413-418	2006

Fujii Y, Fujii K, Tanaka Y.	Attempt to correct abnormal signal transduction in T lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients	Autoimmunity Rev	5	143-144	2006
Tanaka Y, Tokunaga M.	Rituximab reduces both quantity and quality of B cells in SLE.	Rheumatology	45	122-123	2006
Hurley MM, Okada Y, xiao L, Tanaka Y, Ito M, Okimoto N, Nakamura T, Rosen CJ, Doetschman T, Coffin JD.	Impaired bone anabolic response to parathyroid hormone in Fgfs ^{-/-} and Fgf2 ^{+/-} mice.	Biochem Biophys Res Commun	341	989-994	2006
Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Miyamoto T, Aoki K, Takase K, Henzan H, Himeji D, Koyama T, Miyake K, Inoue Y, Nakashima H, Otsuka T, Tanaka Y, Nagasawa K, Harada M.	A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease.	Ann Rheum Dis	65	508-514	2006
Mine S, Okada Y, Tanikawa T, Kawahara C, Tabata T, Tanaka Y.	Increased expression levels of monocyte CCR2 and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with diabetes mellitus.	Biochem Biophys Res Commun	344	780-785	2006
Fujii Y, Fujii K, Iwata S, Suzuki K, Azuma T, Saito K, Tanaka Y.	Abnormal intracellular distribution of NFAT1 in T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus and characteristic clinical features.	Clin Immunol	119	297-306	2006
Wang B, Tsukada J, Higashi T, Mizobe T, Matsuura A, Mouri F, Sawamukai N, Ra C, Tanaka Y.	Growth suppression of human mast cells expressing constitutively active c-kit receptors by JNK inhibitor SP600125	Genes Cells	11	983-992	2006
Nakano K, Saito K, Mine S, Matsushida S, Tanaka Y.	CD44 signaling up-regulates Fas Ligand expression on T cells leading to activation-induced cell death.	Apoptosis	12	45-54	2007
Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchi T.	Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM).	Mod Rheumatol	17	28-32	2007
Tsujimura S, Saito K, Nakayama S, Tanaka Y.	Relevance of multidrug resistance 1 and P-glycoprotein to drug resistance in patients with systemic lupus erythematosus	Histol Histopathol	22	465-468	2007
Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayama S, Tsujimura S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, Mimori T, Tanaka Y.	Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system	Ann Rheum Dis		in press	
Nakano K, Okada Y, Saito K, Tanikawa R, Sawamukai N, Sasaguri Y, Kohro T, Wada Y, Kodama M, Tanaka Y.	Rheumatoid synovial endothelial cells produce macrophage-colony stimulating factor leading to osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis.	Rheumatology		in press	
Nakayama S, Saito K, Nakano K, Tanaka Y.	β 1 integrin transduces an activation signal in T cells of patients with systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum		in press	
Tanaka Y.	B cell-targeting therapy using anti-CD20 antibody rituximab in inflammatory autoimmune diseases	Internal Medicine		in press	

Tsukamoto,H., Nagafuji,K., Horiuchi,T., Miyamoto,T., Aoki,K., Takase,K., Henzan,H., Himeji,D., Koyoma,T., Miyake,K., Inoue,Y., Nakashima,H., Otsuka,T., Tanaka,Y., Nagasawa,K., Harada,M.	A phase I - II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease.	Ann Rheum Dis	65	508-514	2006
Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, Goto S, Kami M, Yoshioka S, Uchida T, Kishi K, Tanaka Y, Kohno A, Kasai M, Higuchi M, Kasai M, Mori S, Fukuda T, Izutsu K, Sao H, Ishikawa T, Ichinohe T, Takeuchi K, Tajima K, Tanosaki R, Harada M, Taniguchi S, Tobinai K, Hotta T, Takaue Y.	Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan.	Blood	108	382-389	2006
Shimoda,S., Ishikawa,F., Kamihira,T., Komori,A., Niiro,H., Baba,E., Harada,K., Isse,K., Nakanuma,Y., Ishibashi,H., Gershwin,ME., Harada,M.	Autoreactive T-cell responses in primary biliary cirrhosis are proinflammatory whereas those of controls are regulatory.	Gastroenterology	131	606-618	2006
Ishikawa,F., Shimazu,H., Shultz,LD., Fukata,M., Nakamura,R., Lyons,B., Shimoda,K., Shimoda,S., Kanemaru,T., Nakamura,K., Ito,H., Kaji,Y., Perry,AC., Harada,M.	Purified human hematopoietic stem cells contribute to the generation of cardiomyocytes through cell fusion.	FASEB J	20	950-952	2006
Qin,B., Tanaka,R., Shibata,Y., Arita,S., Ariyama,H., Kusaba,H., Baba,E., Harada,M., Nakano,S.	In-vitro schedule-dependent interaction between oxaliplatin and 5-fluorouracil in human gastric cancer cell lines.	Anticancer Drugs	17	445-453	2006
Karube,K., Nabeshima,K., Ishiguro,M., Harada,M., Iwasaki,H.	cDNA microarray analysis of cancer associated gene expression profiles in malignant peripheral nerve sheath tumours.	J Clin Pathol	59	160-165	2006
Karube,K., Ohshima,K., Suzumiya,J., Kawano,R., Kikuchi,M., Harada,M.	Gene expression profile of cytokines and chemokines in microdissected primary Hodgkin and Reed-Sternberg (HRS) cells: high expression of interleukin-11 receptor alpha.	Ann Oncol.	17	110-116	2006
Ariyama,H., Qin,B., Baba,E., Tanaka,R., Mitsugi,K., Harada,M., Nakano,S.	Gefitinib, a selective EGFR tyrosine kinase inhibitor, induces apoptosis through activation of Bax in human gallbladder adenocarcinoma cells.	J Cell Biochem	97	724-734	2006
Kato,K., Kanda,Y., Eto,T., Muta,T., Gondo,H., Taniguchi,S., Shibuya,T., Utsunomiya,A., Kawase,T., Kato,S., Morishima,Y., Kodera,Y., Harada,M., Japan Marrow.Donor.Program.	Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program.	Biol Blood Marrow Transplant	13	90-99	2007
Kunisaki,Y., Tanaka,Y., Sanui,T., Inayoshi,A., Noda,M., Nakayama,T., Harada,M., Taniguchi,M., Sasazuki,T., Fukui,Y.	DOCK2 is required in T cell precursors for development of Valpha14 NK T cells.	J Immunol	176	4640-4645	2007
Sakoda,Y., Hashimoto,D., Asakura,S., Takeuchi,K., Harada,M., Tanimoto,M., Teshima,T.	Donor-derived thymic-dependent T cells cause chronic graft-versus-host disease.	Blood	109	1756-1764	2007

Horiuchi,T., Kiyohara,C., Tsukamoto,H., Sawabe,T., Furugo,I., Yoshizawa,S., Ueda,A., Nakamura,T., Tada,Y., Kimoto,Y., Mitoma,H., Harashima,SI., Yoshizawa,S., Shimoda,T., Okamura,S., Nagasawa,K., Harada,M.	A functional M196R polymorphism of tumor necrosis factor receptor type 2 is associated with systemic lupus erythematosus: A case-control study and a meta-analysis.	Ann Rheum Dis				in press
Shide,K., Shimoda,K., Kamezaki,K., Kakumitsu,H., Kumamo,T., Numata,A., Ishikawa,F., Takenaka,K., Yamamoto,K., Matsuda,T., Harada,M.	Tyk2 mutation homologous to V617F Jak2 is not found in essential thrombocythaemia, although it induces constitutive signaling and growth factor independence.	Leuk Res				in press
Karashima,E., Nishimura,J., Iwamoto,T., Hirano,K., Hirano,M., Kita,S., Harada,M., Kanaide,H.	Involvement of Na(+)-Ca(2+) exchanger in cAMP-mediated relaxation in mice aorta: Evaluation using transgenic mice.	Br J Pharmacol				in press
Koarada, S., Haruta, Y., Mitamura, M., Morito, F., Tada, Y., Ohta, A., Nagasawa K.,	Ex vivo CD4+ T-cell cytokine expression from patients with Sjogren's syndrome following in vitro stimulation to induce proliferation	Rheumatology	45	392-399		2006
Nagasawa, K., Tada, Y., Koarada, S., Tsukamoto, H., Horiuchi, T., Yoshizawa, S., Murai, K., Ueda, A., Haruta, Y., Ohta, A.,	Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant	Lupus	15	354-357		2006
Sherriff-Tadano, R., Ohta, A., Morito, F., Mitamura, M., Haruta, Y., Koarada, S., Tada, Y., Nagasawa, K., Ozaki, I.,	Antifibrotic effects of hepatocyte growth factor on scleroderma fibroblasts and analysis of its mechanism	Mod Rheumatol	16	364-371		2006
Tada, Y., Koarada, S., Tomiyoshi, Y., Morito, F., Mitamura, M., Haruta, Y., Ohta, A., Nagasawa, K.,	Role of inducible costimulator in the development of lupus in MRL/lpr mice	Clinical Immunology	120	179-188		2006
Tada, Y., Koarada, S., Haruta, Y., Mitamura, M., Ohta, A., Nagasawa, K.,	The association of Behcet's disease with myelodysplastic syndrome in Japan: A review of the literature	Clin Exp Rheumatol	24 (suppl 42)	s115-119		2006
Tsukamoto, H., Nagafuji, K., Horiuchi, T., Miyamoto, T., Aoki, K., Takase, K., Henzan, H., Himeji, D., Koyama, T., Miyake, K., Inoue, Y., Nakashima H., Otsuka, T., Tanaka, Y., Nagasawa, K., Harada, M.,	A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease	Ann Rheum Dis	65	508-514		2006
Washio, M., Horiuchi, T., Kiyohara, C., Kodama, H., Tada, Y., Asami, T., Takahashi, H., Kobashi, G., Abe, T., Tanaka, H., Nogami, N., Harada, M., Tsukamoto, H., Ide, S., Nagasawa, K., Ushiyama, O., Hotokebuchi, T., Okamoto, K., Sakamoto, N., Sasaki, S., Miyake, Y., Yokoyama, T., Mori, M., Oura, a., Sinomura, Y., Suzuki, H., Yamamoto, M., Inaba, Y., Nagai, M.,	Smoking, drinking, sleeping habits, and other lifestyle factors and the risk of systemic lupus erythematosus in Japanese females: findings from the KYSS study	Mod Rheumatol	16	143-150		2006

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
Nagahama, K., and Sakaguchi, S	Preparation of regulatory T cells in vitro. In Immunological Tolerance	edit. P. J. Fairchild,	Humana Press	
		Methods and Protocols	アメリカ	In Press
Sakaguchi, S., Takahashi, T., Hata, H., Yoshitomi, H., Tanaka, S., Hirota, K., Nomura, T., and Sakaguchi, N.	SKG mice, a monogenic model of autoimmune arthritis due to altered signal transduction in T cells.	Rikard Holmdahl	Birkhaeuser Verlag Basel	2006
		The hereditary Basis of Rheumatic Diseases, Progress in Inflammation Research.	ドイツ	147-159