

complex crescentic glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* **54**:2934-2943, 2006.

3. Sasaki, Y., Yamamoto, Y., Miyazaki, T., Ito, M.R., Nose, M., Watanabe, M. Augmentation of osteopontin expression in renal tubuli is independent of a histopathological type of glomerular lesions in mouse lupus nephritis. *Pathol Int* **56**:135-143, 2006.
4. 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.

2. 学会発表

1. 村岡正武, 長谷川均, 河野政志, 井上淳, 寺田美穂, 宮崎龍彦, 能勢真人, 安川正貴: IK cytokine による自己免疫疾患の治療効果. 第50回日本リウマチ学会総会. 長崎. 2006.4.24 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集. 159
2. 井上淳, 長谷川均, 村岡正武, 河野政志, 寺田美穂, 能勢真人, 安川正貴:免疫寛容誘導性樹状細胞によるループス腎炎の抑制効果. 第50回日本リウマチ学会総会. 長崎. 2006.4.24 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集. 156
3. 吉本宗平, 中谷公彦, 浅井修, 鮫島謙一, 寺田美穂, 岩野正之, 長谷川均, 能勢真人, 齋藤能彦: フラクタルカイン(FKN)は, CD16 陽性細胞を誘導することでループス腎炎の増悪に関与している. 第50回日本リウマチ学会総会. 長崎. 2006.4.25 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集. 163
4. 宮崎龍彦, 小森浩章, 小野栄夫, 能勢真人: 糸球体腎炎感受性遺伝子座特異的コンジェニックマウスにおける糸球体腎炎発症の解析. 第95回日本病理学会総会. 東京, 2006.4.30 日本病理学会誌. **95**: 218
5. 吉田美奈子, 古川宏, 能勢真人, 小野栄夫: 急速進行性糸球体腎炎における血小板の重要性. 第95回日本病理学会総会. 東京, 2006.4.30 日本病理学会誌. **95**: 218
6. 中谷公彦, 吉本宗平, 浅井修, 鮫島謙一, 寺田美穂, 原田幸児, 木村久仁子, 山口通雅, 赤井靖宏, 西野俊彦, 岩野正之, 能勢真人, 齋藤能彦: 可溶性 E-selectin および可溶性 VCAM1 による MRL/lpr マウスの糸球体病変に対する抑制効果についての検討. 第49回日本腎臓学会総会. 東京, 2006.6.14 日本腎臓学会誌 **48**: 225
7. Komori, H, Soga Y, Sawasaki T, Enco Y, Nose M. Autoantibody-proteomics in autoimmune disease-prone recombinant inbred strains of mice using a novel high-throughput detection system. The 5th International congress on autoimmunity. Sorrento, 2006.12.1. *Autoimmun Rev* **6** Suppl. Abstracts of 5th international congress on autoimmunity. p113.
8. Lu LM, Nakatani K, Terada M, Miyazaki T, Arita N, Zhan MC, Furukawa H, Ono M, Nose M. Dominant resistant loci to lupus nephritis involveing CD59a in a wild mice-derived inbred strain MSM/MS. The 5th International congress on autoimmunity. Sorrento, 2006.12.2. *Autoimmun Rev* **6** Suppl. Abstracts of 5th international congress on autoimmunity. p151.
9. 三須直子, 張明才, 宮崎龍彦, 佐々木毅, 能勢真人, 小野栄夫: A male-specific autosomal resistant locus implicated in the gender difference in autoimmune severity. 第36回日本免疫学会総会, 大阪 2006.12.11 日本免疫学会総会・学術集会記録 **36**: 102
10. 井上淳, 長谷川均, 村岡正武, 能勢真人, 安川正貴: Amelioration of lupus nephritis with dendritic cells using a NF-kappaB decoy and HistoneH3 peptide in NZBW mice. 第36回日本免疫学会総会, 大阪 2006.12.13 日本免疫学会総会・学術集会記録 **36**: 240

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特記すべきことなし

図1. *Opn* コンジェニックマウスの生存曲線

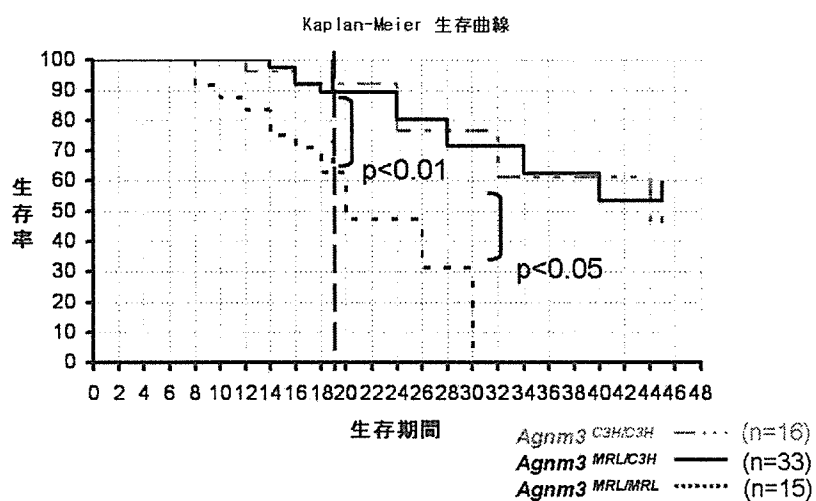


図2a. *Opn* コンジェニックマウスの脾臓に於ける Th1 cytokine および Th1 関連分子 発現プロファイル

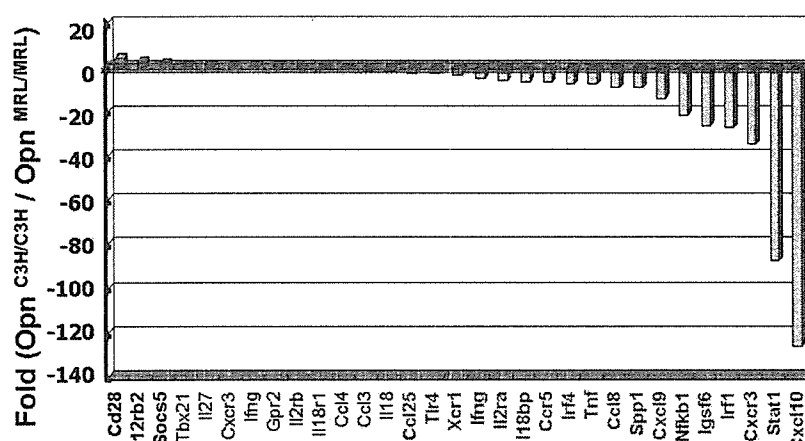
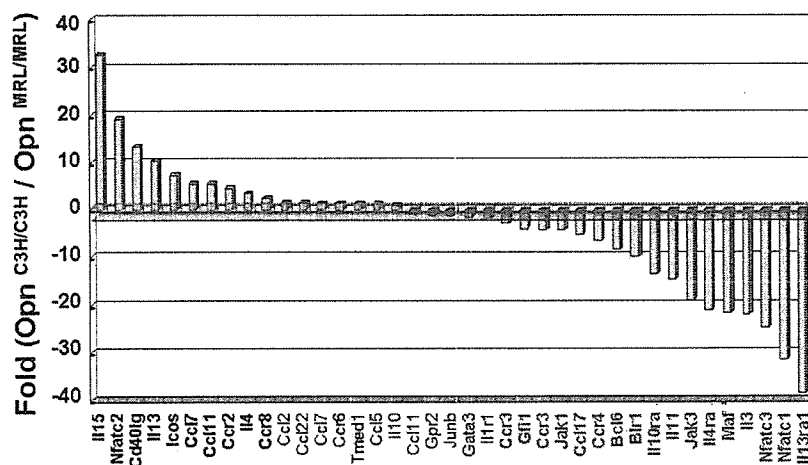


図2b. *Opn* コンジェニックマウスの脾臓に於ける Th2 cytokine および Th2 関連分子 発現プロファイル



CD20 抗体を用いた全身性エリテマトーデス治療の開発に関する研究

分担研究者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授

研究要旨 全身性エリテマトーデス(SLE)は、多臓器病変を特徴とする自己免疫疾患であるが、保険収載されている治療はステロイド薬のみである。その発症と維持に於いて、B 細胞は抗原提示を担う stimulator、T 細胞依存性に自己抗体を産生する responder として重要な役割を担ことから、B 細胞と B 細胞表面抗原は治療標的として重要である。申請者らは、既存の治療に抵抗性の重症 SLE 19 症例を対象に、B 細胞リンパ腫を対象に保険収載される B 細胞抗原 CD20 に対する抗体リツキシマブを用いたパイロットスタディを実践し、高い臨床効果を確認した。今回、当該班の構成員を中心に GCP 準拠第 I / II 相臨床試験を実践し[全薬工業(株)主導]、有効性、副作用、HACA 産生などの問題点の検証を行い、さらにその作用機序に関して検討を行った。その結果、中～重度の flare を有する SLE に対して抗 CD20 抗体リツキシマブ療法を用いた第 I / II 相臨床試験を実施し、安全性と有効性が確認された。作用機序としては、B 細胞の除去による自己抗体産生、ひいては免疫複合体が関与する腎障害などを改善しえたものと考えられる。また、B 細胞の除去のみならず、CD19 陽性細胞上の CD40 と CD80、CD4 陽性細胞上の CD40L の発現の減弱を認めており、共刺激分子を発現するメモリーB細胞の選択的減衰を介して、B 細胞-T 細胞間相互作用を制御することによる機序の関与も考えられる。次年度は、臨床第 II / III 相臨床試験(現在約 40 施設を認定)を実施し、有用性と安全性を検討する。また、DNA チップなどの手法を駆使して、CD20 抗体による疾患制御の機序の基礎的エビデンスを確立する。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)は、多臓器病変を特徴とする自己免疫疾患であるが、保険収載されている治療はステロイド薬のみである。その発症と維持に於いて、B 細胞は抗原提示を担う stimulator、T 細胞依存性に自己抗体を産生する responder として重要な役割を担ことから、B 細胞と B 細胞表面抗原は治療標的として重要である。申請者らは、既存の治療に抵抗性の重症 SLE 15 症例を対象に、B 細胞リンパ腫を対象に保険収載される B 細胞抗原 CD20 に対する抗体リツキシマブを用いたパイロットスタディを実践し、高い臨床効果を確認した。今回、当該班の構成員を中心に GCP 準拠第 I / II 相臨床試験を実践し、有効性、副作用、HACA 産生などの問題点の検証を行い、さらにその作用機序に関して検討を行った。

B. 研究方法

リツキシマブ(IDEC-C2B8)のSLEを対象とした臨床第 I / II 相試験(新 GCP 準拠)を実施した(全薬工業主導)。対象は、ACR 規準にて SLE と診断し、ステロイド(PSL 換算 ≥ 0.4 mg/kg/day)による治療にもかか

わらず、中～重度の flare (BILAG カテゴリーA 症状を 1 つ以上、或いは、カテゴリーB 症状を 2 つ以上)を有する症例とした。主要評価項目は安全性、副次的評価項目は有効性とした。悪性リンパ腫に用いる用法用量の安全性・忍容性について検討後(5 例)、欧米に於ける SLE 対象の用法用量の安全性・認容性を検討した(10 例)。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入所機関外に漏洩せぬよう、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) リツキシマブ 500 mg/kg x4 群、1000 mg/kg x2 群とも重篤な有害事象はなかった。24 週間経過観察

期間中の有害事象は、3例に感染症を併発したが、いずれも経口抗生剤の投与により改善した。注射時反応については、浮腫や倦怠感等が認められたが、一過性で軽微であった。(2)全例において末梢血CD20陽性B細胞数は14日以内に消失し、3～6ヶ月間維持された。(3)HACAは、7例中3例で陽性であったが、疾患活動性には影響がなかった。(4)生化学検査に有意な異常を認めず、また、血清自己抗体値は減少傾向、血清補体価は上昇傾向にあったが、血清IgG、IgA、IgM値は不変であった。(5)有効性評価としては、14例中2例がMajor clinical response(28週目までに新たなflareを発症することなく、疾患活動性がBILAGカテゴリーC以下まで低下)、7例がPartial clinical responseを示した。(6)中枢神経系と腎障害に於いて、改善傾向が顕著であった。(7)B細胞表面抗原の解析では、CD19陽性細胞上のCD40およびCD80は、投与後速やかに発現分子数が減少し、半年後にも減弱が維持された。(8)CD4陽性細胞上のCD40LとICOS、CD69の発現低下も認められた。

D. 考察

第I/II相臨床試験に於いて、リツキシマブ療法の安全性と有効性が確認された。作用機序としては、B細胞の除去による自己抗体産生、ひいては免疫複合体が関与する腎障害などを改善しえたものと考えられる。しかし、一部の症例で精神神経症状の極めて速やかな改善を認め、早期から脳動脈の壁不整や狭窄の改善、引いては血流の著明な回復を認めたことからリツキシマブがリンパ球による血管障害を制御した可能性もあるが、今後の更なる検討を要する。後者に於いては、さらに、リツキシマブによりSLE患者末梢血のCD20、及び、CD40やCD80等の共刺激分子を高発現するメモリーB細胞が優先的に投与数日以内に速やかに減少すること、CD19陽性細胞上のCD40とCD80の発現量、さらに、CD40LやICOSを発現するCD4陽性T細胞が減少することを認めた。即ち、共刺激分子を発現するメモリーB細胞を優先的に速やかに除去して、B-T細胞間相互作用を制御し、自己免疫を制御した可能性が示唆される。今後、解決すべき疑問点も多いが、B細胞標的療法の作用機序に更なる検討を加える計画である。

E. 結論

中～重度のflareを有するSLEに対して抗CD20抗体リツキシマブ療法を用いた第I/II相臨床試験を実施し、安全性と有効性が確認された。次年度は、臨床第II/III相臨床試験(現在約40施設を認定)を実施し、有用性と安全性を検討する。また、長期的な有効性、寛解導入、再燃、再投与の問題などを検証するとともに、関節リウマチ(RA)や血管炎症候群などへの適応拡大を視野に入れたパイロットスタディを行う。さらに、DNAチップなどの手法を駆使して、CD20抗体による疾患制御の機序の基礎的エビデンスを確立する。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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* (2006) 281, 38089-97
2. Tanaka Y. Anti-CD20 and other novel biotherapies for systemic lupus erythematosus. *APLAR J Rheumatol* (2006) 9, 413-418
3. 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
4. Tanaka Y, Tokunaga M. Rituximab reduces both quantity and quality of B cells in SLE. *Rheumatology* (2006) 45: 122-123
5. 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* (2006) 65: 508-514
6. 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 (2006) 119: 297-306
7. 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 (2006) 11, 983-992
 8. 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 (2007) 12, 45-54
 9. 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 (2007)17, 28-32
 10. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Relevance of multidrug resistance 1 and P-glycoprotein to drug resistance in patients with systemic lupus erythematosus Histol Histopathol (2007) 22, 465-468
 11. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada 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)
 12. 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)
 13. Nakayamada S, Saito K, Nakano K, Tanaka Y. $\beta 1$ integrin transduces an activation signal in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum (in press)
 14. Tanaka Y. B cell-targeting therapy using anti-CD20 antibody rituximab in inflammatory autoimmune diseases. Internal Medicine (in press)
- ## 2. 学会発表
1. 田中良哉. 炎症性免疫疾患に対する抗 CD20 抗体療法. 第 103 回日本内科学会(シンポジウム)横浜. 平成 18 年 4 月 14-16 日
 2. 田中良哉. MTX は関節リウマチ治療の基本です. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会(ランチョン教育講演)長崎. 平成 18 年 4 月 23-26 日
 3. 田中良哉. B 細胞の CD20 をターゲットとしたリウマチ性疾患の治療戦略. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会(シンポジウム)長崎. 平成 18 年 4 月 23-26 日
 4. 田中良哉, 山本一彦, 竹内勤, 西本憲弘, 宮坂信之, 住田孝之, 三森経世, 小池隆夫. 全身性エリテマトーデスを対象とした抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブの臨床第 I / II 相試験(中間報告). 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会(シンポジウム)長崎. 平成 18 年 4 月 23-26 日
 5. 田中良哉. 神経精神 SLE に対する抗 CD20 抗体リツキシマブの効果. 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会(シンポジウム)東京. 平成 18 年 5 月 31 日~6 月 1 日
 6. 田中良哉. オーバービュー ~免疫系と骨代謝系の普遍性~. 第 24 回骨代謝学会学術集会(シンポジウム)東京. 平成 18 年 7 月 6 日~7 月 8 日
 7. 田中良哉. 全身性エリテマトーデス. 第 27 回日本炎症・再生学会(シンポジウム)東京. 平成 18 年 7 月 11 日~7 月 12 日
 8. 田中良哉. 治療抵抗性 SLE の免疫抑制薬療法. 第 27 回日本炎症・再生学会(シンポジウム)東京. 平成 18 年 7 月 11 日~7 月 12 日
 9. 田中良哉. 生物学的製剤による関節リウマチ治療のパラダイムシフト. 第 27 回日本炎症・再生学会(ランチョン教育講演)東京. 平成 18 年 7 月 11 日~7 月 12 日
 10. 田中良哉. 自己免疫疾患に伴う全身の臓器障

害とその克服. 第 34 回日本臨床免疫学会総会 (シンポジウム) 東京. 平成 18 年 10 月 1-2 日

11. 田中良哉. 関節リウマチに於ける寛解を目指した新しい治療戦略. 第 34 回日本臨床免疫学会総会 (シンポジウム) 東京. 平成 18 年 10 月 1-2 日
12. 田中良哉. 膠原病治療の新時代 ~生物学的製剤によるパラダイムシフト~. 第 16 回日本小児リウマチ学会総会 (特別講演) 松本. 平成 18 年 10 月 6-8 日
13. 田中良哉. 抗 CD20 抗体による全身性エリテマトーデスの治療の新展開. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (シンポジウム) 東京. 平成 18 年 11 月 2-4 日
14. 田中良哉. 炎症性サイトカインを標的とした関節破壊制御. 第 34 回日本リウマチ・関節外科学会 (シンポジウム) 新潟. 平成 18 年 11 月 10-11 日
15. 田中良哉. 関節リウマチ治療の新しいスタンダード. 第 34 回日本内科学会九州支部生涯教育講演会(教育講演)大分. 平成 18 年 11 月 19 日
16. 田中良哉. 生物学的製剤は中止可能か. 第 21 回日本臨床リウマチ学会(シンポジウム)東京. 平成 18 年 11 月 21-22 日
17. 田中良哉. 関節リウマチ治療のパラダイムシフト. 第 16 回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会(特別講演)札幌. 平成 18 年 11 月 24-25 日
18. 田中良哉. CD20 抗体療法による炎症性免疫疾患の治療. 第 27 回日本臨床薬理学会年会 (シンポジウム)東京. 平成 18 年 11 月 29 日-12 月 1 日
19. 田中良哉. 生物学的製剤の基礎から臨床へ. 第 6 回日本整形外科学会認定医研修会(教育講演)東京. 平成 18 年 12 月 3 日

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

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

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

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

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（第一内科）教授
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（第一内科）客員研究員

研究要旨 RNA スプライシングで生み出される遺伝子の可塑性に着目してヒトリンパ球の活性化メカニズム、SLE 発症・重症化における病態的意義の検討をおこなってきた。SLE 患者リンパ球の *in vivo* 解析により、caspase-8 のスプライスヴァリエント(caspase-8L)の発現低下が SLE の疾患活動性に関連することが示唆された。また健常者リンパ球を用いた *in vitro* 解析により、1)ヒトリンパ球での caspase-8 の RNA スプライシングは細胞内シグナル伝達経路を介した SR 蛋白質のリン酸化によって制御され、2)caspase-8L の発現低下は caspase-8 を活性化し cell cycle regulator の発現を変えて cell cycle progression を誘導するなどシグナル伝達経路下流の蛋白質発現を変えた。zVAD-FMK を用いた caspase の活性化阻害 (chemical inhibition) はこれらの変化を抑制した。以上のことから細胞内シグナル伝達経路を介した caspase-8 の RNA スプライシング変化は転写因子を活性化してリンパ球活性化を誘導するメカニズムが示唆された。

A. 研究目的

機能分子としての RNA 研究が新規研究領域として認識されつつあるが、我々はシグナル伝達経路にリンクした RNA スプライシングにより生み出される“遺伝子の可塑性”に着目してきた。この遺伝子の可塑性は SNPs 非依存的であり可逆的变化である点が従来報告されている遺伝子の多様性とは異なる。Caspase は機能上アポトーシス誘導性 caspase, 炎症性 caspase に分類されるが、前者のなかで caspase-6, -8, -10 は免疫制御に関与する事実が最近報告されている。Caspase-8 の full activation はアポトーシスを誘導するが limited activation は NF κ B 経路を介してリンパ球を活性化することが最近になり明らかになりつつあるが、caspase-8 の活性化の initiation がどのように行われるのか、limited activation が NF κ B 経路以外にどのようなシグナルを伝達経路を動かすのかなど不明な部分が多い。本研究ではかかる caspase-8 を免疫制御分子として見直し、シグナル伝達経路を介した RNA スプライシング変化と SLE における病態的意義の検討を行い、SLE の発症・重症化を阻止する新規治療法の可能性を模索した。

B. 研究方法

【概要】研究方法は SLE 患者リンパ球での caspase-8 のスプライスヴァリエント(caspase-8L)の発現変化と疾患活動性、及び治療反応性の検討 (*in vivo* 解析)と健常者リンパ球を PMA, サイトカイン、TLR 受容体の ligand などで刺激し caspase-8 ならびに免疫制御分子の RNA スプライシングやサイトカイン、細胞周期制御分子の発現解析 (*in vitro* 解析)に大別される。前年度は SR 蛋白質の脱リン酸化と RNA スプライシング変化に着目したが、今回は蛋白質発現変化にリンクする SR 蛋白質のリン酸化と RNA スプライシング変化に着目し検討を行った。
検討1)PBMC (健常者,安定 SLE:3 症例,急性増悪 SLE:3 症例)における caspase-8 の RNA スプライシング

変化、血清中サイトカイン産生 (IL-2, IFN- α)、をそれぞれ RT-PCR, ELISA で検討した。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。

検討 2)健常者 PBMC を PMA を用いて刺激し、caspase-8 の RNA スプライシング変化を RT-PCR で、caspase-8L の蛋白質発現変化と SR 蛋白質のリン酸化状態変化及びその他の蛋白質発現変化を Western blot 法(WB法)で検討した。

検討 3)次いで PMA 刺激により誘導される RNA スプライシング変化が caspase-8, caspase-3 を活性化するかどうか(active form の誘導の有無)を免疫蛍光染色法(IF)で、cell cycle progression を FACS で、cell cycle regulator の発現変化を WB 法で、培養上清中の IL-2 産生を ELISA で検討した。加えて zVAD-FMK による chemical inhibition により PMA 刺激で誘導される蛋白質発現変化が抑制されるか否かを検討した。

検討 4)PMA 以外の刺激 PWM (poke weed mitogen), PolyIC, LPS(それぞれ TLR3, 4 の ligand), IFN- α を用いて健常者 PBMC を刺激して、培養上清中のサイトカイン産生 (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α , IFN- α , IFN- γ) の産生 CD28, CTLA-4, caspase-8 の RNA スプライシング変化、SR 蛋白質のリン酸化を検討した。

検討 5)最後に上記刺激で誘導される active caspase-8 の function を cFLIP_Lと SRPK1(SR Protein Kinase-1,いずれも active caspase-8 の substrate)の cleavage の有無から評価した。
(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

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

結果 1) いずれの SLE 症例においても IL-2 の産生亢進は見られなかったが急性増悪 SLE3 症例ではいずれも IFN- α の産生が亢進しており、caspase-8 の alternative splicing が抑制されていた(RT-PCR)。急性増悪 SLE3 症例ではいずれも免疫抑制療法(ステロイドパルス療法及び CyA あるいは MZR 内服療法)が SLEDAI(3 症例でそれぞれ 10 から 1, 7 から 1, 8 から 1)、血清学的マーカー(抗 ds-DNA 抗体価、C4 値)、リンパ球減少を改善し caspase-8 の alternative splicing を回復させた。

結果 2) PMA 刺激は時間依存性に caspase-8 の alternative splicing と caspase-8L の蛋白質発現を抑制し、SR 蛋白質を時間依存性にリン酸化した。

結果 3) PMA 刺激により caspase-8, caspase-3 の active form が誘導され、zVAD 処理により誘導が抑制された。無刺激での PBMC は殆どが G1 期にあるが PMA 刺激により G1 期から S 期への cell cycle progression が誘導され、これは zVAD 処理により抑制された。PMA 刺激により caspase-8L の発現が低下し、CDK1, 2, 4, 6, cyclin A, B, D1, D2, D3 の発現が上昇し、P27 の発現が低下し、Rb, Rb780, 807/811 のリン酸化が進行し、IL-2 の産生が亢進した。zVAD 処理は PMA で誘導される上記の変化を抑制した。

結果 4) PWM, PolyIC, LPS 刺激では IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ の産生が亢進したが IL-2 産生を亢進させたのは PWM 刺激だけだった。PMA, PWM, PolyIC, LPS, IFN- α 刺激のいずれも CD28, CTLA-4, caspase-8 の alternative splicing を時間依存性に抑制し(RT-PCR)、SR 蛋白質を時間依存性にリン酸化し caspase-8L の蛋白質発現を抑制した(WB 法)。

結果 5) 誘導された caspase-8 の active form はいずれも cFLIP_L を cleavage し p43FLIP を生み出したが、PMA, PWM 刺激でこの変化が顕著だった。また PWM 刺激だけが細胞質に局在する SRPK1 を cleavage した。

D. 考察

Caspase の活性化はリンパ球の活性化や cell cycle progression に必須であることが最近報告されているが、caspase-8 活性化の initiation やこれがアポトーシス以外のどのシグナル伝達経路を動かすかなどまだ不明の部分が多い。In vivo 解析結果は、caspase-8 の RNA スプライシング変化が SLE の疾患活動性に関与していることを示唆しており(結果 1)、SR 蛋白質のリン酸化を介した alternative splicing の抑制が(結果 2) caspase-8 の active form を生み出しリンパ球活性化を生み出すことが明らかとなった(結果 3)。SLE 患者リンパ球では 1) TCR の zeta 鎖の発現が低下している、2) 細胞性免疫ネットワークで中心的役割を果たすサイトカインである IL-2 の産生が亢進していない、など正常リンパ球では見られない免疫系の異常が存在する。これらは TCR 以外の経路や IL-2 以外のサイトカインによる Tリンパ球の活性化メカニ

ズムの可能性を示唆している。Caspase-8 のような initiator caspase の活性化を特徴づけるものはアダプター蛋白上での oligomerization である。Raft に存在するアダプター蛋白質複合体(CARMA1-BCL10-MALT1)中でこの oligomerization が起これば caspase-8 の limited activation が起こりリンパ球が活性化すると考えられていることから我々は上記アダプター蛋白質複合体を作用点とした、RNA スプライシングと NF κ B 経路のクロストークに着目している。すなわち caspase-8 の RNA スプライシング変化は上記アダプター蛋白質複合体での oligomerization を modulate してリンパ球活性化制御に関与するのではないかと考え実験を行っている。何故ならば cFLIP_L の cleavage product である p43FLIP(結果 5)には NF κ B 活性化作用があると報告されており、caspase-8 の alternative splicing の抑制に伴う cFLIP_L の processing は NF κ B の上流に位置し NF κ B 経路のシグナル伝達を制御すると考えられるからである。Caspase-8 の limited activation (NF κ B の活性化)と full activation (アポトーシスの誘導)はどのように制御されているか?。DNA fragmentation を誘導する CAD (Caspase-Activated DNase)の活性化は CAD の内因性阻害物質(Inhibitor of CAD:ICAD)の processing にあると我々は考えており現在解析を行っている。注目すべきは PWM, PolyIC, LPS 刺激が caspase-8 の alternative splicing 抑制と炎症性サイトカイン産生を誘導する事実で(結果 4)、これは様々な刺激がアダプター蛋白質複合体を作用点として NF κ B 経路とクロストークする可能性を示唆しており、このクロストークの解明は単に SLE の病態解明に留まらず autoimmune と autoinflammatory の関係性に新たな俯瞰図を与えるかもしれない。以上より、RNA スプライシング制御は新たな modality を有する SLE の治療法になる可能性を秘めていると考えられた。

E. 結論

免疫細胞間ネットワークを介した RNA スプライシング変化による Tリンパ球の活性化が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Izumi Y, Ida H, Huang M, Iwanaga N, Tanaka F, Aratake K, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Nakamura H, Oroguchi T, Kawakami A, Anderson P, **Eguchi K**. Characterization of peripheral natural killer cells in primary Sjogren's syndrome: impaired NK cell activity and low NK cell number. J Lab Clin Med. 147 :242-249,2006

2) Tamai M, Kawakami A, Tanaka F, Miyashita T, Nakamura H, Iwanaga N, Izumui Y, Arima K, Aratake K, Huang M, Kamachi M, Ida H, Oroguchi T, **Eguchi K**. Significant inhibition of TRAIL-mediated fibroblast-like synovial cell apoptosis by IFN-gamma through

JAK/STAT pathway by translational regulation. J Lab Clin Med. 147:182-190,2006

3)Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N, Tamai M, Izumi Y, Aratake K, Arima K, Kamachi M, Nakamura H, Huang M, Ida H, Origuchi T, **Eguchi K** Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. Intern Med. 45:313-316, 2006

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)蒲池 誠、江口勝美等:Caspase-8 の RNA スプライシングとシグナル伝達経路のクロストーク:SLE での病態敵意義の検討(plenary PL1-3:第 50 回日本リウマチ学会総会(長崎) 2006 年 4 月 優秀演題)

2) 蒲池 誠、江口勝美等:RNA スプライシングによる遺伝子の可塑性:SLEにおけるSR蛋白質翻訳後修飾の役割(Symposium S01-3:第 50 回日本リウマチ学会総会(長崎) 2006 年 4 月)

4) 蒲池 誠、江口勝美等:RNAレベルでの遺伝子の可塑性:SR蛋白質のリン酸化状態変化を介した caspase-8 の RNA スプライシング変化とヒトリンパ球の活性化、増殖での役割の検討(一般口演:第 27 回日本炎症・再生医学会(東京) 2006 年 7 月)

5)Makoto Kamachi, Katsumi Eguchi et al. Genomic Plasticity of Caspase-8 Through mRNA Splicing : A Pathophysiological Role in Activation of Normal T Cells and SLE T Cells. (Poster: ACR 2006 annual scientific meeting in Washington DC Nov, 2006)

7)Makoto Kamachi, Katsumi Eguchi et al. Genomic plasticity of caspase-8 through mRNA splicing: a new insight into activation of normal T cells and SLE T cells. (oral presentation: 第 36 回日本免疫学会総会(大阪) 2006 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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Shoda H, Fujio K, Yamaguchi Y, Okamoto A, Sawada T, Kochi Y, <u>Yamamoto K</u>	Interactions between IL-32 and tumor necrosis factor alpha contribute to the exacerbation of immune-inflammatory diseases.	Arthritis. Res. Ther.	8	R166	2006
Fujio K, Okamoto A, Araki Y, Tahara H, Tsuno NH, Takahashi K, Kitamura T, <u>Yamamoto K</u>	Gene therapy of arthritis with TCR isolated from the inflamed paw	J Immunol.	177	8140-8147	2006
<u>Yamamoto K</u> , Okamoto A, Fujio K.	Antigen-specific immunotherapy for autoimmune diseases.	Expert Opin. Biol. Ther. (in press)			2007
Fujio K, Okamura T, Okamoto A, <u>Yamamoto K</u> .	T cell receptor gene therapy for autoimmune disease.	Ann N Y Acad Sci. (in press)			2007
Miyakis S, Lockshin MD, <u>Atsumi T</u> , Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, 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, <u>Atsumi T</u> , 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	484-8	2006
Furukawa S, Yasuda S, Amengual O, Horita T, <u>Atsumi T</u> , Koike T.	Protective effect of pravastatin on vascular endothelium in patients with systemic sclerosis: a pilot study.	Ann Rheum Dis 65	65	1118-20	2006
Amengual O, <u>Atsumi T</u> , Koike T.	Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome: roles of anticardiolipin antibodies in thrombosis and fibrinolysis.	APLAR J Rheumatol	9	377-86	2006
Koike T, <u>Atsumi T</u> .	"Resurrection of Thrombin" in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome.	Arthritis Rheum		in press	
Furusaki A, Jodo S, Yamashita Y, Amasaki Y, <u>Atsumi T</u> , Koike T.	TRAIL-mediated cytotoxicity: Impact of sTRAIL and vTRAIL microvesicles.	J Biol Sci	6	150-9	2006
Ohguchi H, <u>Hirabayashi Y</u> , Kodera T, Ishii T, Munakata Y, <u>Sasaki T</u> .	Q fever with clinical features resembling systemic lupus erythematosus	Internal Medicine	45	323-326	2006
Munakata Y, Kato I, Saito T, Kodera T, Ishii KK, <u>Sasaki T</u> .	Human parvovirus B19 infection of monocytic cell line U937 and antibody-dependent enhancement.	Virology	345	251-257	2006
<u>Hirabayashi Y</u> , Oka Y, Tada M, Takahashi R, Ishii T	A potential trigger of nephritogenic anti-DNA antibodies in lupus nephritis	Annals of the New York Academy of Sciences		in press	2007
平林泰彦	自己抗体と細胞ストレス:抗DNA抗体産生における小胞体ストレス応答性蛋白の役割	日本臨床免疫学会誌	29	65-72	2006
平林泰彦	抗DNA抗体産生における小胞体蛋白の意義	臨床免疫	45	650-655	2006
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
Okamoto, H., Iikuni, N., Kamitsuji, S., Yoshio, T., Minota, S., Kamatani, N	IP-10/MCP-1 ratio in CSF is a 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 potential therapeutic approach for rheumatoid arthritis	Arthritis Rheum	54	579-586	2006
Yokota, S., <u>Minota, S.</u> , Fujii, N	Anti-HSP auto-antibodies enhance HSP-induced pro-inflammatory cytokine production in human monocytic cells via Toll-like receptors	Int Immunol	18	573-580	2006
Sato, E., Iikuni, N., Yoshio, T., <u>Minota, S.</u> , Kamatani, N., Okamoto, H	Soluble fractalkine in the cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus	Ann Rheum Dis	65	1257-1259	2006
Nara, H., Okamoto, H., Minota, S., Yoshio, T	Mouse monoclonal anti-human thrombomodulin antibodies bind to and activate endothelial cells through NF- κ B activation In vitro	Arthritis Rheum	54	1629-1637	2006
Watanabe, T., Masuyama, J., Sohma, Y., Inazawa, H., Horie, K., Kojima, K., Uemura, Y., Aoki, Y., Kaga, S., Minota, S., Tanaka, T., Yamaguchi, Y., Kobayashi, T., Serizawa, I	CD52 is a novel costimulatory molecule for Induction of CD4 regulatory T cells	Clin Immunol	120	247-259	2006
Nagashima, T., Iwamoto, M., <u>Minota, S</u>	Semiquantitative assessment of the intestinal motility in chronic intestinal pseudo-obstruction in systemic sclerosis and mixed connective tissue disease by Sitzmarks capsule	Mod Rheumatol	16	330-331	2006
Kamimura, T., Shimazaki, H., Morita, M., Nakano, I., Okazaki, H., Minota, S	Limited Wegener's granulomatosis manifested by abducens nerve palsy resulting from pachymeningitis	J Clin Rheumatol	12	259-260	2006
Kamata, Y., Iwamoto, M., Kamimura, T., Kanasiki, E., Yosio, T., Okazaki, H., Morita, T., <u>Minota, S</u>	Repeated Massive Tongue Swelling Due to the Combined Use of Estramustine Phosphate and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor	J Invest Allergol Clin Immunol	16	388-390	2006
岩津好隆, 本間寿美子, 簗田清次, 浅野泰, 草野英二	高齢発症ループス腎炎の臨床学的検討	日本腎臓学会誌	48	345-353	2006
釜田康行, 岩本雅弘, 青木葉子, 長嶋孝夫, 奈良浩之, 上村健, 吉尾卓, 岡崎仁昭, 簗田清次	アレルギーリウマチ科入院患者における下肢深部静脈血栓症	自治医科大学紀要	29	163-166	2006
岩本雅弘, 釜田康行, 奈良浩之, 上村健, 吉尾卓, 岡崎仁昭, 簗田清次, 山田俊幸, 田中亨	メトレキサートが腎機能悪化を7年間抑制したと考えられる関節リウマチ誘発腎アミロイドーシス。メトレキサートが腎機能悪化を7年間抑制したと考えられる関節リウマチ誘発腎アミロイドーシス	臨床リウマチ	18	332-336	2006
Kori Y, Matsumoto I, Hua Zhang, Yasukochi T, Hayashi T, Iwanami K, Goto D, <u>Ito S.</u> , Tsutsumi A, 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
<u>Ito S.</u> , Sugihara M, Suzuki T, Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sumida T.	Diagnosis of Chlamydia-induced reactive arthritis.	Intern Med	45	37	2006
Chino Y, Murata H, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sakamoto T, Ohtsuka M, Sekisawa K, Ito S, 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
Yoshioka H, <u>Ito S.</u> , Handa S, Tomiha S, Kose K, Haishi T, Tsutsumi A, Sumida T.	Low-field compact magnetic resonance imaging system for the hand and wrist in rheumatoid arthritis.	JMRI	23	370-376	2006
Suzuki E, Tsutsumi A, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Otsu M, Onodera M, Takahashi S, Sato Y, Sumida T.	Gene transduction of tristetraprolin or its active domain reduces TNF- α production in Jurkat T cells.	Int.J.Mol.Med	17	801-809	2006
Ito S, Gross WL, Reinhold-Keller E, Gause A, Aries P, Ruther W, Mansoury T, Awad R, Badawy S, Murasawa A, Gejyo F.	Rheumatology in Japan, Germany, and Egypt: Comparison of Medical Practices.	Acta Med Biol	54	51-58	2006

Tsutsumi A, Hayashi T, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, <u>Ito S</u> , Sumida T.	Significance of antiprothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: clinical evaluation of the antiprothrombin assay and the antiphosphatidylserine/prothrombin assay, and comparison with other phospholipids antibody assays.	Mod.Rheumatol	16	158-164	2006
Ohnishi Y, Tsutsumi A, Matsumoto I, Goto D, Ito S, Kuwana M, Uemura Y, Nishimura Y, Sumida T.	Altered peptide ligands control type II collagen-reactive T cells from RA patients.	Mod.Rheumatol	16	226-228	2006
Suzuki E, Tsutsumi A, Sugihara M, Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Ikeda K, Ochiai N, Sato Y, 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
Wakamatsu E, Matsumoto I, Yasukochi T, Naito Y, Goto D, Mamura M, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T.	Overexpression of phosphorylated stat1- α in labial salivary glands of patients with Sjogren's Syndrome.	Arthritis Rheum	54	3476-3484	2006
Kobayashi T, Ito S, Yasuda K, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, Tai H, Narita I, Gejyo F, Yoshie H.	The Combined Genotypes of Stimulatory and Inhibitory Fc γ Receptor Associated with Systemic Lupus Erythematosus and Periodontitis in Japanese.	J Periodontology (in press)			
Wakamatsu E, Nakamura Y, Matsumoto I, Goto D, <u>Ito S</u> , Tsutsumi A, Sumida T.	DNA microarray analysis of labial salivary gland of patients with Sjogren's syndrome.	Ann. Rheum. Dis. (in press)			
Yamada H, Ishii W, <u>Ito S</u> , Iwanami K, Ogishima H, Suzuki T, Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sumida T.	Sarcoid myositis with muscle weakness as a presenting symptom.	Mod Rheumatol (in press)			
Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H, <u>Ito S</u> , Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sumida T.	Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease.	Inten Med (in press)			
<u>伊藤 聡</u>	膠原病患者のステロイド性骨粗鬆症に対する薬物療法	痛みと臨床	6	37-43	2006
<u>伊藤 聡</u>	ステロイド性骨粗鬆症の病態と治療	高崎医学	56	39-44	2006
Yokota, K., Miyazaki, T., Hirano, M., Akiyama, Y., <u>Mimura T.</u>	Simvastatin Inhibits Production of IL-6 and IL-8 and Cell Proliferation Induced by TNF- α in the Fibroblast-Like Synoviocytes from Rheumatoid Arthritis Patients.	J. Rheumatol.	33	463-71	2006
Keisuke Ishizawa, Daisuke Adachi, Kouetue Kuboi, Takashi Yamaguchi, Tomoko Mitsuhashi, Yoshihiko Shimizu, <u>Toshihide Mimura, et al.</u>	Multiple organ Involvement In eosinophilic polymyositis: an autopsy report.	Human Pathol.	37	231-35	2006
Tsuzaka K, Nozaki K, Kumazawa C, Shiraishi K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Suzuki K, Abe T, and <u>Takeuchi T.</u>	DNA microarray gene expression profile of T cells with splice variants of TCR β mRNA observed in SLE.	J Immunol	176	949-956	2006
Abe T, <u>Takeuchi T.</u> , Miyasaka N, et al.	A multi-center, double-blind, placebo-controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	J Rheum	33	37-44	2006
Miyasaka M, <u>Takeuchi T.</u> , and Eguchi K.	Guidelines for the proper use of etanercept in Japan.	Mod Rheum	16	63-67	2006
Kameda H, Ishigami H, Suzuki M, Abe T, and <u>Takeuchi T.</u>	Imatinib mesylate inhibits proliferation of rheumatoid synovial fibroblast-like cells and phosphorylation of Gab adaptor proteins activated by platelet-derived growth factor.	Clin Exp Immunol	144	335-341	2006
Sekiguchi N, Kameda H, Amano K, and <u>Takeuchi T.</u>	Efficacy and safety of busillamine, a D-Penicillamine analogue, in patients with active Rheumatoid Arthritis.	Mod Rheum	16	85-91	2006
Yoshimoto K, Takahashi Y, Ogasawara M, Setoyama Y, Suzuki K, Tsuzaka K, Abe T, and <u>Takeuchi T.</u>	Aberrant expression of BAFF in T cells of systemic lupus erythematosus, which is recapitulated by a human T cell line, Loucy.	Int Immunol	18	1189-1196	2006

<u>Takeuchi T</u> , Amano K, and Kameda H.	Impact of TNF inhibitors on Rheumatoid Arthritis.	Inflammation & Regeneration	26	148-159	2006
Kameda H, and <u>Takeuchi T</u> .	Recent advances in the treatment of interstitial lung disease in patients with polymyositis/dermatomyositis. Endocrine,	metabolic & Immune disorders- Drug Targets.		In press	2006
Kameda H, Sekiguchi N, Nagasawa H, Amano K, Takei H, Suzuki K, Nishi E, Ogawa H, and <u>Takeuchi T</u> .	Development and validation of handy rheumatoid activity score with 38 joints (HRAS38) in rheumatoid arthritis patients receiving infliximab.	Mod Rheum	16	381-388	2006
Tsuzaka K, Nozaki K, Kumazawa C, Shiraishi K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Abe T, and <u>Takeuchi T</u> .	CRz mRNA splice variant forms observed in peripheral blood T cells from systemic lupus erythematosus patients.	T Springer Seminars in Immunopathology	28	185-193	2006
Kameda H, Okuyama A, Tamaru J, Itoyama S, Iizuka A, and <u>Takeuchi T</u>	Lymphomatoid granulomatosis and diffuse alveolar damage associated with methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis.	.Clin Rheum		In press	2006
Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saitao K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, and <u>Takeuchi T</u> . Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM)	Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM)	Mod Rheum	17	28-32	2007
Ogawa H, Kameda H, Nagasawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tsuzaka K, Amano K, and <u>Takeuchi T</u> .	Prospective study of low dose cyclosporine A in patients with refractory lupus nephritis.	Mod Rheum		In press	2007
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 (Oxford)	45(2)	150-156	2006
Kaneko Y, Suwa A, Ikeda Y, <u>Hirakata M</u> .	Pneumocystis jiroveci pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of two cases and review of the literatures.	Mod. Rheumatol.	16(1)	36-38	2006
Kimura T, Mukai M, Kaneko Y, <u>Hirakata M</u> , Okamoto S, Sakamoto M, Okada Y, Ikeda Y.	Unusual hemangioendothelioma of the liver with epithelioid morphology associated with marked eosinophilia: autopsy case.	Pathol. Int.	56(11)	694-701	2006
Sato S, Kuwana M, <u>Hirakata M</u> .	Clinical Characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies.	Rheumatology (Oxford)			(in press)
<u>Hirakata M</u> , Suwa A, Takada T, Sato S, Nagai S, Genth E, Song YW, Mimori T, Targoff IN.	Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase.	Arthritis Rheum.			(in press)
平形 道人	自己抗体陽性者に対する対処法および自己抗体の臨床的意義.	内科	97(4)	583-590	2006
平形 道人	膠原病の肺病変(間質性肺炎)-活動性の評価, 治療	Medical Practice	23(4)	629-633	2006
平形 道人	抗Jo-1抗体症候群	ドクターサロン	50(5)	15-17	2006
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	36(5)	473-475	2006
平形 道人	抗Jo-1抗体およびその他の抗アミノシルtRNA合成酵素抗体.	リウマチ科	36(1)	32-38	2006
平形道人	膠原病診療のポイント: 多発性筋炎/皮膚筋炎.	診断と治療	94(10)	1882-1888	2006

平形 道人	抗Jo-1抗体	日本医師会雑誌, 「生涯教育リシリーズ70/最新臨床検査のABC」	135 特別号 (2)	301	2006
平形 道人	抗Scl-70((DNAトポイソメラーゼI)抗体	日本医師会雑誌, 「生涯教育リシリーズ70/最新臨床検査のABC」	135 特別号 (2)	302	2006
平形 道人	抗SS-A/Ro, 抗SS-B/La抗体	日本医師会雑誌, 「生涯教育リシリーズ70/最新臨床検査のABC」	135 特別号 (2)	303	2006
平形 道人	抗LKM-1抗体	日本医師会雑誌, 「生涯教育リシリーズ70/最新臨床検査のABC」	135 特別号 (2)	317	2006
花岡 洋成, 平形 道人	膠原病における貧血	診断と治療	94 (11)	2063 -2067	2006
香月 有美子, 平形 道人	その他の生物学的製剤: 将来の低分子薬剤として期待される薬は?	Mebio	23 (12)	93-101	2006
Lin Q, Xiu Y, Jiang Y, Tsurui H, Nakamura K, Kodera S, Ohtsuji M, Ohtsuji N, Shirowa W, Tsukamoto K, <u>Amano H</u> , Amano E, Kinoshita K, Sudo K, Nishimura H, Izui S, Shirai T, Hirose S	Genetic dissection of the effects of stimulatory and inhibitory IgG Fc receptors on murine lupus.	J Immunol.	177	1646-1654	2006
Suzuki J, Nakano S, Nakairi Y, Mitsuo A, <u>Amano H</u> , Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y.	CD19/22 balance relates to improvement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol.	Mod Rheumatol.	16	235-238	2006
Kikuchi S, Santiago-Raber ML, <u>Amano H</u> , Amano E, Fossati-Jimack L, Moll T, Kotzin BL, Izui S.	Contribution of Nba2 to Yaa-induced monocytosis in association with murine systemic lupus.	J Immunol.	176	3240-3247	2006
Tokano Y, Morimoto S, <u>Amano H</u> , Kawanishi T, Yano T, Tomyo M, Sugawara M, Kobayashi S, Tsuda H, Takasaki Y, Hashimoto H.	The relationship between initial clinical manifestation and long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus.	Mod Rheumatol	15	275-2782	2005
<u>Amano H</u> , Amano E, Santiago-Raber ML, Moll T, Martinez-Soria E, Fossati-Jimack L, Iwamoto M, Rozzo SJ, Kotzin BL, Izui S.	Selective expansion of a monocyte subset expressing the CD11c dendritic cell marker in the Yaa model of systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum.	52	1790-1798	2005
Kikuchi S, <u>Amano H</u> , Amano E, Fossati-Jimack L, Santiago-Raber ML, Moll T, Ida A, Kotzin BL, Izui S	Identification of 2 major loci linked to autoimmune hemolytic anemia in NZB mice.	Blood.	106	1323-1329	2005
Kikuchi S, Fossati-Jimack L, Moll T, <u>Amano H</u> , Amano E, Ida A, Ibnou-Zekri N, Laporte C, Santiago-Raber ML, Rozzo SJ, Kotzin BL, Izui S.	Differential role of three major new zealand black-derived Loci linked with yaa-induced murine lupus nephritis.	J Immunol,	174	1111-1117	2005
Moll T, Martinez-Soria E, Santiago-Raber ML, <u>Amano H</u> , Pihlgren-Bosch M, Marinkovic D, Izui S.	Differential Activation of Anti-Erythrocyte and Anti-DNA Autoreactive B Lymphocytes by the Yaa Mutation.	J Immunol,	174	702-709	2005
天野 浩文	全身性エリテマトーデス(SLE)モデルマウスにおける末梢血の単球増加のメカニズムと病態形成との関わり	順天堂医学	52	368-375	2006
Lin Q, Xiu Y, Jiang Y, Tsurui H, Nakamura K, Kodera S, Ohtsuji M, Ohtsuji N, Shirowa W, Tsukamoto K, Amano H, Amano E, Kinoshita K, Sudo K, Nishimura H, Izui S, Shirai T, and Hirose S.	Genetic Dissection of the Effects of Stimulatory and Inhibitory IgG Fc Receptors on Murine Lupus.	J. Immunol.	177	1646-1654	2006
<u>Hirose S</u> , Jiang Y, Nishimura H, and Shirai T.	Significance of MHC class II haplotypes and IgG Fc receptors in SLE.	Springer Semin. Immun.	28	163-174	2006
Shirai T and <u>Hirose S</u> .	Molecular pathogenesis of SLE.	Springer Semin. Immun.	28	79-82	2006

Hamano Y, Tsukamoto K, Abe M, Sun G, D, Zhang D, Fujii H, Matsuoka S, Tanaka M, Ishida-Ogawara A, Tachikawa H, Nishimura H, Tokunaga K, Hirose S, and Suzuki K	Genetic dissection of vasculitis, myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic autoantibody production, and renal traits in spontaneous crescentic glomerulonephritis-forming/Kinjo mice.	J. Immunol.	176	3662-3673	2006
Fujii T, Iida Y, Yomogida M, Ikeda K, Haga T, Jikumaru Y, Ninami M, Nishimura N, Kodera Y, Inada Y, Shirai T, Hirose S, and Nishimura H.	Genetic control of the spontaneous activation of CD4+ Th cells in systemic lupus erythematosus-prone (NZB x NZW) F1 mice.	Genes Immun.	7	647-654	2006
Shiroiwa W, Tsukamoto K, Ohtsuji M, Lin Q, Ida A, Kodera S, Ohtsuji Nishimura H, Tsurui H, Kinoshita K, Nishimura H, Shirai T, and Hirose S.	IL-4Ra polymorphism in regulation of IL-4 synthesis by T cells: implication in susceptibility to a subset of murine lupus.	Int. Immunol.	19	175-183	2006
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	7447-55	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	1984-92	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	987-94	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	5659-67	2006
Tanaka M, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K, Nakamura H.	Suppressive effects of hyaluronan on MMP-1 and RANTES production from chondrocytes.	Rheumatol Int.	26(3)	185-190.	2006
Dai SM, Shan ZZ, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K, Yudoh K.	Catabolic stress induces features of chondrocyte senescence through overexpression of caveolin 1: possible involvement of caveolin 1-induced down-regulation of articular chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis.	Arthritis Rheum.	54(3)	818-831.	2006
Tanaka Y, Nakamura M, Matsui T, Iizuka N, Kondo H, Tohma S, Masuko K, Yudoh K, Nakamura H, Nishioka K, Koizuka I, Kato T.	Proteomic Surveillance of Autoantigens in Relapsing Polychondritis.	Immunol Microbiol.	50(2)	117-126.	2006
Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Imajoh-Ohmi S, Fukuda H, Yudoh K, Masuko-Hongo K, Nishioka K, Kato T.	Fibulin-4 is a target of autoimmunity predominantly in patients with osteoarthritis.	J Immunol.	176 (5)	3196-3204.	2006
Nakamura H, Tanaka M, Masuko-Hongo K, Yudoh K, Kato T, Beppu M, Nishioka K.	Enhanced production of MMP-1, MMP-3, MMP-13, and RANTES by interaction of chondrocytes with autologous T cells.	Rheumatol Int.	9	1-7.	2006
Murata M, Yudoh K, Nakamura H, Kato T, Inoue K, Chiba J, Nishioka K, Masuko-Hongo K.	Distinct signaling pathways are involved in hypoxia- and IL-1-induced VEGF expression in human articular chondrocytes.	J Orthop Res.	24(7)	1544-1554.	2006
Shimada S, Nakamura M, Tanaka Y, Tsutsumi K, Katano M, Masuko K, Yudoh K, Koizuka I, Kato T.	CrossLinking of the CD69 Molecule Enhances S100A9 Production in Activated Neutrophils.	Microbiol Immunol.	51(1)	87-98.	2007
Takahashi H, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Koibuchi T, Suzuki M, Kato T, Nakamura T, Iwamoto A, Nishioka K, Iino S, Koike K, Itoh F.	Molecular epidemiology of hepatitis A virus in metropolitan areas in Japan.	J Gastroenterol.	41 (10)	981-6.	2007
Nakamura H, Masuko K, Yudoh K, Kato T, Kamada T, Kawahara T.	Effects of glucosamine administration on patients with rheumatoid arthritis.	Rheumatol Int.	27(3)	213-8.	2007
Gotoh N, Yamada R, Hiratani H, Renault V, Kuroiwa S, Monet M, et al.	No association between complement factor H gene polymorphism and exudative age-related macular degeneration in Japanese.	Hum Genet. 2006	120 (1)	139-43	2006
Okazaki Y, Suzuki A, Sawada T, Ohtake-Yamanaka M, Inoue T, Hasebe T, Yamada R, et al.	Identification of citrullinated eukaryotic translation initiation factor 4G1 as novel autoantigen in rheumatoid arthritis.	Biochem Biophys Res Commun.	341 (1)	94-100	2006

Yoshio-Hoshino N, Adachi Y, Aoki C, Pereboev A, Curiel DT, <u>Nishimoto N.</u>	Establishment of a new interleukin-6(IL-6) receptor inhibitor applicable to the gene therapy for IL-6-dependent tumor	Cancer Res	67	871-5	2007
Nakahara H, <u>Nishimoto N.</u>	Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy in rheumatic diseases.	Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.	6	373-81	2006
<u>Nishimoto N.</u> Kishimoto T.	Interleukin 6: from bench to bedside.	Nat Clin Pract Rheumatol.	2	619-26	2006
Straub RH, Harle P, Yamana S, Matsuda T, Takasugi K, Kishimoto T, <u>Nishimoto N</u>	Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy favors adrenal androgen secretion in patients with rheumatoid arthritis: a randomized double-blind placebo-controlled study.	Arthritis Rheum	54	1778-85	2006
Adachi Y, Aoki C, Yoshio-Hoshino N, Takayama K, Curiel DT, <u>Nishimoto N.</u>	Interleukin-6 induces both cell growth and VEGF production in malignant mesotheliomas.	Int J Cancer.	119	1303-11	2006
<u>Nishimoto N.</u>	Interleukin-6 in rheumatoid arthritis.	Curr Opin Rheumatol	18	277-81	2006
Muraoka M, Hasegawa H, Kohno M, Inoue A, Miyazaki T, Terada M, <u>Nose M.</u> Yasukawa M.	IK cytokine ameliorates the progression of lupus nephritis in MRL/lpr mice.	Arthritis Rheum	54	3591-600	2006
Yoshida M, Saiga K, Hato T, Iwaki S, Niiya T, Arita N, Komori H, Tsubaki T, Furukawa H, Terada M, Maeyama K, Nemoto K, <u>Nose M.</u> Ono M.	Cappuccino mutation in an autoimmune-prone strain of mice suggests a role of platelet function in the progression of immune complex crescentic glomerulonephritis.	Arthritis Rheum	54	2934-43	2006
Komori H, Furukawa H, Mori S, Ito MR, Terada M, Zhang MC, Ishii N, Sakuma N, <u>Nose M.</u> 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
Sasaki Y, Yamamoto Y, Miyazaki T, Ito MR, <u>Nose M.</u> Watanabe, M.	Augmentation of osteopontin expression in renal tubuli is independent of a histopathological type of glomerular lesions in mouse lupus nephritis.	Pathol Int	56	135-143	2006
Tsujimura S, Saito K, Kohno K, <u>Tanaka Y.</u>	Fragmented hyaluronan induces transcriptional up-regulation of the multidrug resistance-1 gene in CD4+ T cells.	J Biol Chem	281	38089-38097	2006
<u>Tanaka Y.</u>	Anti-CD20 and other novel biotherapies for systemic lupus erythematosus.	APLAR J Rheumatol	9	413-418	2006
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
<u>Tanaka Y.</u> Tokunaga M.	Rituximab reduces both quantity and quality of B cells in SLE.	Rheumatology	45	122-123	2006
Hurley MM, Okada Y, xiao L, <u>Tanaka Y.</u> 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, <u>Tanaka Y.</u> 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, <u>Tanaka Y.</u>	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, <u>Tanaka Y.</u>	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, <u>Tanaka Y.</u>	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, <u>Tanaka Y.</u>	CD44 signaling up-regulates Fas Ligand expression on T cells leading to activation-induced cell death.	Apoptosis	12	45-54	2007
Yamanaka H, <u>Tanaka Y.</u> , 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, Nakayamada S, <u>Tanaka Y.</u>	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, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, Mimori T, <u>Tanaka Y.</u>	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, <u>Tanaka Y.</u>	Rheumatoid synovial endothelial cells produce macrophage-colony stimulating factor leading to osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis.	Rheumatology		in press	
Nakayamada S, Saito K, Nakano K, <u>Tanaka Y.</u>	β 1 integrin transduces an activation signal in T cells of patients with systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum		in press	
<u>Tanaka Y.</u>	B cell-targeting therapy using anti-CD20 antibody rituximab in inflammatory autoimmune diseases.	Internal Medicine		in press	

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
<u>Atsumi T.</u> <u>Amengual O.</u>	Genetics of antiphospholipid syndrome	Khamashta MA	Hughes Syndrome	London: Springer	p.521- 31.	2006
渥美達也、小池 隆夫	抗リン脂質抗体症候群	浅野茂隆、池田康 夫、内山卓	三輪血液病学 第3版	文光堂、東京	1772-6	2006
渥美達也	ループスアンチコアグラントと抗カルジオリ ピン抗体	池田康夫	血栓症ナビゲーター	メディカルレ ビュー社、東京	104-5	2006
<u>Hirabayashi Y</u>	A potential trigger of nephritogenic anti- DNA antibodies in lupus nephritis	Shoenfeld Y, Gershwin M.E..	Autoimmunity Reviews	Elsevier, Amsterdam	87-88	2006
千野 裕介、 伊藤 聡、住田 孝之	LE細胞テスト、LEテスト	中井利昭	検査値のみかた 一付 パニック 値・警戒値一	中外医学社、 東京	493-495	2006
荻島 博、伊藤 聡、住田 孝之	抗DNA抗体	中井利昭	検査値のみかた 一付 パニック 値・警戒値一	中外医学社、 東京	496-498	2006
住田 孝之、堤 明人、伊藤 聡、 松本 功、後藤 大輔	全身性硬化症(強皮症)および関連疾患 (訳)	福井次矢、黒川清 日本語監訳	ハリソン内科学 第二版	メディカル・サイ エンス・インター ナショナル 東京	2032- 2042	2006
平形 道人	多発性筋炎・皮膚筋炎	泉 孝英 編集主幹	「ガイドライン外来診療2006、 第6版」	日経メディカル 開発・東京	378-380	2006
平形 道人	リウマチ性疾患・膠原病/ 全身性エリテマトーデス	慶應義塾大学医学 部内科学教室 編集	内科研修マニュアル、 改訂第2版	南江堂・東京	536-539	2006
平形 道人	リウマチ性疾患・膠原病/ 多発性筋炎・皮膚筋炎	慶應義塾大学医学 部内科学教室 編集	内科研修マニュアル、 改訂第2版	南江堂・東京	544-547	2006
平形 道人	多発性筋炎/皮膚筋炎	住田孝之 編集	Expert膠原病・リウマチ学 (第2版)	診断と治療社 ・ 東京	282-297	2006
<u>Yamada R.</u> <u>Yamamoto K</u>	Gene-based large scale LD-mapping of rheumatoid arthritis-associated genes.	Holmdahl RE.	The Hereditary Basis of Rheumatic Diseases	Birkhauser Verlag Basel, Switzerland	43-57	2006.