

遺伝子	dbSNP ID	アレル頻度		遺伝形式	オッズ比 (95%CI)	P 値
		患者	対照			
ZFAT	rs16905194	0.494	0.476	優性	1.18 (1.01-1.37)	0.035
IRF5	rs729302	0.750	0.711	優性	1.67 (1.29-2.16)	0.000075
STAT4	rs7574865	0.629	0.690	劣性	1.48 (1.13-1.94)	0.00029

4) 遺伝子相互関連の解析

a) FCRL3 多型と HLA-DRB1 多型

RA 患者群と対照群の比較では、HLA-DRB1*0405, 0401, 0101 などの”shared epitope” (SE, 70 から 74 残基にアミノ酸配列 QRRRA, RRRRA, もしくは QKRRA を含むもの) を含むアレルの頻度が患者群で有意に高かった。患者群を SE アレルの有無でジェノタイプ別に層別化を行い、FCRL3 多型の RA 感受性アレル(-169C)のアレル頻度を調べた。その結果、SE 陽性のアレルを 2 つ持つ群と、SE を全く持たない群の比較において、前者での-169C アレル頻度が高かった (SNP -169C アレル頻度: SE +/+, 0.49 (n = 113); SE +/-, 0.43 (n = 376); SE -/-, 0.39 (n = 215); P < 0.05)。このことは、HLA-DR 多型と FCRL3 多型の間に相互関連があることを示唆し、FCRL3 遺伝子多型は、SE 陽性患者において、疾患により寄与している可能性が考えられた。

b) FCRL3 多型と NFKB1 遺伝子多型

FCRL3 遺伝子多型は、プロモーター領域にあり、転写因子 NFκB の結合を増強することにより、遺伝子発現を増加させ、疾患発症のリスクを高めると考えられる。FCRL3 遺伝子多型と他の遺伝因子との相互関連を調べるために、NFKB1 遺伝子多型に注目した。NFKB1 は、NFκB の構成分子であり、そのプロモーター多型 (-94 ins/del) が、遺伝子発現を調節するとともに、潰瘍性大腸炎の疾患感受性に関連することが報告されている (Karban et al. Hum Mol Genet 2004)。まず、RA 患者 830 人と、対照群 658 人に対して、NFKB1 遺伝子多型のジェノタイプピングを行ったところ、患者対照間で有意差を認めなかったため、NFKB1 遺伝子多型の RA 感受性への寄与度は低いものと考えられた。次に、健常者 17 人の末梢血 B 細胞における FCRL3 の発現量を、NFKB1 遺伝子多型別に評価したところ、NFKB1 ins/ins, del/ins del/del genotype の順

で、FCRL3 の発現量が高いことが明らかになった。このことは、NFKB1 遺伝子多型が、Trans-acting factor として、FCRL3 発現量を制御していることを示唆した。

c) HLA-DRB1 多型と IRF5 多型

HLA-DRB1 のジェノタイプ別に、shared epitope 陽性群 (SE+群) および陰性群 (SE-) 群に層別化し、それぞれの遺伝子多型のアレル頻度の評価を行った。その結果、IRF5 遺伝子多型のうち、感受性アレルの頻度が、SE+群で 0.74、SE-群で 0.80 と、SE-群で、有意に高いことが明らかになった (P=0.02)。それぞれの群で、アレル頻度比較による患者・対照関連解析を行ったところ、SE+群でオッズ比 1.11、SE-群でオッズ比 1.50 であり、IRF5 多型が、SE-群で、より高く寄与していることが考えられた。

D. 考察

RA は、代表的な多因子疾患であり、複数の遺伝因子がその発症に関与していると考えられる。最大の遺伝因子である HLA-DRB1 多型に対して、個々の非 HLA 遺伝子の寄与度は、相対的に低いものと考えられる。これらの遺伝因子の同定には 1) ホールゲノムに分布する遺伝マーカーを用いた包括的な探索、2) 遺伝子機能に注目した候補遺伝子アプローチ、といった手法を使い分けることが必要となってくる。また、RA の病態は、個々人によって違いがあることが考えられ、その背景には、遺伝因子の組み合わせ、その相互作用が存在することが考えられるため、感受性遺伝子同士の相互関連の解析も、病態の理解には重要である。

我々の行ったホールゲノム解析によって同定された FCRL3 遺伝子は、Fcγレセプター遺伝子との相同性が高い Fc receptor-like 遺伝子ファミリーに属する。そのタンパク構造から、膜型受容体としてのシグナル伝達機能が予測されているが、リ

ガンド・機能ともに未知である。細胞内ドメインは、免疫細胞のレセプターに特徴的なチロシンモチーフを持つため、このレセプターはリガンドとの結合により、細胞内に正もしくは負のシグナルを伝達する可能性が考えられる。FCRL3 遺伝子は、脾臓・リンパ節・扁桃といった 2 次リンパ組織の、胚中心における B 細胞での高発現が確認されている。FCRL3 遺伝子の高発現が、自己抗体産生と関連していることから、FCRL3 は胚中心における B 細胞の選択において、何らかの影響を与え、自己応答性クローンの出現およびその活性化に寄与している可能性が考えられる。我々の行った安定発現株での解析結果により、FCRL3 遺伝子は BCR によるシグナルを抑制する。したがって、FCRL3 は BCR の抗原刺激に対する閾値を上げることにより、B 細胞の選択に影響を与えていることが考えられた。同様の現象は、マウスの自己免疫疾患モデルでも報告されており (Kumar et, Science 2006)、B 細胞の免疫寛容の破綻のひとつのメカニズムとして考えられる。

RA は、多因子疾患であることから推測されるように、様々な病態が混在する疾患である。また、人種間によっても、遺伝素因の違いが明らかになってきている。FCRL3 遺伝子多型が、コーカシアン人種においても、疾患感受性に寄与しているかについては、議論が残るところであるが、スペイン人における RA 患者検体を用いた関連解析では、NFKB1 遺伝子多型によって患者群を層別化することにより、FCRL3 遺伝子多型が疾患感受性に寄与していることが明らかにされている (Martinez et al. Ann Rheum Dis. 2006)。我々の行った、NFKB1 の遺伝子型別による FCRL3 発現量の解析結果は、NFKB1 遺伝子型によって、FCRL3 遺伝子多型の寄与度が異なることを強く示唆し、疾患感受性の人種間の相違を説明できる可能性がある。

ZFAT 遺伝子多型、IRF5 遺伝子多型、STAT4 遺伝子多型は、いずれも、RA 以外の自己免疫疾患感受性との関連が報告されている遺伝子多型である。今回、我々の行った、患者・対照関連解析において、これらの遺伝子多型と日本人の RA の感受性との有意な関連を認めたことから、これらの遺伝子多型は、複数の自己免疫疾患の感受性に共通に関与する遺伝子多型であることが考えられた。ZFAT 遺伝子多型は、B 細胞に発現する転写因子 ZFAT の

発現に影響を与える機能性多型であり。したがって、ZFAT の発現量を介して、他の遺伝子産物の発現を左右し、自己免疫応答に関与していることが考えられる。いっぽう、STAT4 遺伝子多型が、STAT4 遺伝子に与える影響は未知である。STAT4 遺伝子は、IL-12 などのサイトカインのシグナルに関与するアダプター分子であり、RA の病態に深く関与しているものと考えられる。今後、STAT4 遺伝子の発現や機能に影響を与える、機能性遺伝子多型の同定が必要である。IRF5 遺伝子多型は、IRF5 遺伝子の発現量に影響を与えることが報告されている。IRF5 は、RA の病態に重要な役割を果たしていると考えられる、TNF α 、IL-6 等の炎症性サイトカインの発現を制御する重要な転写因子である。したがって、IRF5 遺伝子多型は、これらのサイトカインの発現になんらかの影響を与え、疾患発症に関与していると考えられる。

興味深いことに、今回、HLA-DRB1 のジェノタイプによって、IRF5 遺伝子多型の疾患への寄与が異なることが明らかになった。このことは、この 2 遺伝子間で、相互関連が存在することを示唆する。HLA-DRB1 のうち、疾患と関連する SE アレルは、なんらかの自己抗原を、T 細胞に提示する際に関与するものと考えられている。最近、SE 陽性患者で、シトルリン化ペプチドに対する自己抗体 (抗 CCP 抗体) が、高い陽性率を示すことが報告されたことから、シトルリン化タンパクを介した、自己応答性 T 細胞の活性化が、病態の背景に存在するものと考えられる。いっぽう、IRF5 遺伝子多型が、SE 陰性患者で、より強く、疾患感受性に寄与していることから、これらの SE 陰性患者においては、IRF5 遺伝子によって制御される、TNF α 等の炎症性サイトカインが、病態においてより重要な役割を果たしているものと考えられた。

E. 結論

ホールゲノム関連解析によって、RA と関連する FCRL3 遺伝子多型の同定を行った。FCRL3 は、BCR のシグナルを抑制することによって、B 細胞の免疫寛容に影響することが考えられた。また、自己免疫疾患感受性遺伝子である、ZFAT、IRF5、STAT4 遺伝子多型と、RA 感受性との関連を明らかにした。これらの RA 感受性多型には、遺伝学的相互関連を認めた。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

・ Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Kazuhiko Y, et al. Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. *Arthritis Rheum*, in press.

・ Oishi T, Iida A, Otsubo S, Kamatani Y, Usami M, Takei T, Uchida K, Tsuchiya K, Saito S, Ohnisi Y, Tokunaga K, Nitta K, Kawaguchi Y, Kamatani N, Kochi Y, Shimane K, Yamamoto K, Nakamura Y, Yumura W, Matsuda K. A functional SNP in the NKX2.5-binding site of ITPR3 promoter is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese population. *J Hum Genet* 53:151-162, 2008.

・ 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:R166, 2006.

・ Kochi Y, Shimane K, and Yamamoto K. The genetics of systemic lupus erythematosus: differences across ethnicities. *APLAR Journal of Rheumatology*. 9:353-58, 2006.

・ Kawaida R, Yamada R, Kobayashi K, Tokuhiko S, Suzuki A, Kochi Y, et al. CUL1, a component of E3 ubiquitin ligase, alters lymphocyte signal transduction with possible effect on rheumatoid arthritis. *Genes Immun*. 6:194-202, 2005.

・ Chang X, Yamada R, Sawada T, Suzuki A, Kochi Y, Yamamoto K. The inhibition of antithrombin by peptidylarginine deiminase 4 may contribute to pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 44:293-8, 2005.

・ Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, Harley JB, Shirasawa S, et al. A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nat Genet*. 37:478-85, 2005.

(和文)

・ 島根謙一, 高地雄太, 山本一彦
疾患ゲノム研究の現況：関節リウマチ
Clinical Calcium. 18(2):169-175, 2008

・ 高地 雄太
自己免疫疾患の疾患感受性遺伝子
BIO Clinica. 21(10):876- 880, 2006

・ 高地 雄太
新規関節リウマチ関連遺伝子 FCRL3
医学のあゆみ. 217(7):794-795, 2006
臨床免疫. 44(6):663-666, 2006

・ 高地 雄太
関節リウマチ感受性遺伝子 FCRL3
リウマチ科. 35(1):58-62, 2006

・ 高地 雄太, 山田 亮, 山本 一彦
関節リウマチ感受性遺伝子 FCRL3 の同定
臨床免疫. 45(3):310-315, 2006

・ 高地 雄太
関節リウマチ感受性遺伝子 FCRL3 の同定
臨床免疫. 44(6):663-666, 2005

・ 高地 雄太
関節リウマチの遺伝的背景 ～最近明らかにされた感受性遺伝子～
医学のあゆみ. 215(4):259-260, 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(8) : 832-833, 2005

・ 高地 雄太
関節リウマチと HLA～shared epitope 再考～
ゲノム医学. 5(1):27-31, 2005

2. 学会発表

1) 高地 雄太
自己免疫疾患感受性遺伝子 FCRL3
第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会

2) 高地 雄太
ホールゲノム関連解析による関節リウマチ関連
遺伝子の同定
第 52 回日本人類遺伝学会

3) 高地 雄太
ホールゲノム関連解析による関節リウマチ感
受性遺伝子の同定
第 21 回日本整形学会基礎学術集会

4) 高地 雄太

連鎖不平衡解析による自己免疫疾患感受性遺伝子 FCRL3 の同定

第 51 回日本人類遺伝学会大会

5) 高地 雄太

ホールゲノム関連解析による関節リウマチ関連遺伝子 FCRL3 の同定

第 21 回日本骨代謝学会

6) 高地 雄太, 山田 亮, 山本 一彦

関節リウマチ感受性遺伝子 FCRL3 (Fc receptor-like3)の同定

第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会

7) 高地 雄太

A regulatory variant in FCRL3 gene is associated with susceptibility for multiple autoimmune diseases.

第 35 回日本免疫学会総会・学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

Fcrl5 遺伝子欠損マウスの作成

分担研究者 岩倉洋一郎

東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター細胞機能研究分野 教授、センター長

研究要旨 関節リウマチ（RA）は関節病変を主徴とする全身性の自己免疫疾患であり、発症の原因の一つとして遺伝的素因が考えられる。山本らは一塩基多型（SNP）を用いた、ケース・コントロール関連解析から、Fc receptor-like 3（*FCRL3*）遺伝子の遺伝子発現を制御している領域に存在する SNP が、RA 発症と強く関連していることを見出した。しかしながら、*FCRL3* 遺伝子の機能についてはまだ不明な点が多く残されていた。そこで本研究では、*FCRL3* 遺伝子の生理機能を詳細に解析することを目的として、山本らに協力してマウスオーソログである *Fcrl5* 遺伝子の欠損マウスの作製を試みた。*Fcrl5* 遺伝子ターゲティングベクターを ES 細胞に導入し、相同組み換えクローンを単離した。これらのクローンについてキメラマウス作製を行い、*Fcrl5* 遺伝子欠損マウスの樹立に成功した。*FCRL3* 遺伝子を標的とした予防・治療薬の副作用を予測する上で、*Fcrl5* 遺伝子欠損マウスの表現型解析は重要な意味を持つと考えられる。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）は関節病変を主徴とする全身性の自己免疫疾患であり、人口の約 1%が罹患する重要な慢性疾患である。発症の原因の一つとして、遺伝的素因があり、一塩基多型（SNP）を用いた、ケース・コントロール関連解析による RA 関連遺伝子探索が進められている。その中で、Fc receptor-like 3（*FCRL3*）遺伝子の、遺伝子発現を制御している領域に存在する SNP が、RA 発症と強く関連していることを見出された。しかしながら、*FCRL3* 遺伝子の機能についてはまだ不明な点が多く残されていた。そこで本研究では、*FCRL3* 遺伝子の生理機能を詳細に解析する

ことを目的として、山本らと共にマウスオーソログである *Fcrl5* 遺伝子の欠損マウスの作製を行なった。

B. 研究方法

Fcrl5 遺伝子欠損マウスを作製するために、開始コドンを含むエクソン 1 を完全に欠損するようターゲティングベクターを構築した。マウス ES 細胞に直鎖化したターゲティングベクターを導入・薬剤選抜を行った後、サザンハイブリダイゼーション法および PCR 法により相同組み換え体の同定を行なった。相同組換えクローンについては、C57BL/6 x BDF1 由来の 8 細胞期胚

と ES 細胞を 1 晩共培養することによりキメラ胚盤胞を形成させる「アグリゲーションキメラ法」を用いてキメラマウスを作出した。その後、交配により *Fcrl5* 遺伝子欠損マウスの系統・樹立を行った。

(倫理面への配慮)

Fcrl5 遺伝子欠損マウスについては、東京大学医科学研究所組み換え DNA 実験安全委員会ならびに動物実験委員会の承認と指針に基づいて取り扱った。

C. 研究結果

Fcrl5 遺伝子ターゲティングベクターをマウス 129/Ola 由来 ES 細胞株 E14.1 に導入し、最終的に相同組み換え体を 3 クローン同定した。これらのクローンについてキメラマウス作製を行い、最終的に 17B6 クローンよりターゲット遺伝子座を伝達する生殖系列キメラが得られた。交配によりヘテロ欠損マウスが得られ、現在、さらにヘテロ欠損マウス同士を交配しているところであり、近々ホモ変異マウスが得られる予定である。

D. 考察

ヒトにおける *FCRL3* 遺伝子の高発現量が関節リウマチ発症に関連していると予想される。*FCRL3* 遺伝子を標的とした予防・治療薬の副作用を予測する上で、*Fcrl5* 遺伝子欠損マウスの表現型は重要な意味を持つと考えられることから、ホモ欠損マウスが得られ次第、早急に表現型の解析を行なうことが予定されている。

E. 結論

山本らに協力してヒトにおける関節リウマチ

の疾患関連遺伝子と考えられる *FCRL3* 遺伝子のマウスオースログ *Fcrl5* 遺伝子の変異マウスの作製を試み、生理機能の解析に必須の *Fcrl5* 遺伝子欠損マウスの樹立に成功した。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Fujikado, N., Saijo, S., Yonezawa, T., Shimamori, K., Ishii, A., Sugai, S., Kotaki, H., Sudo, K., Nose, M., and Iwakura, Y. DCIR deficiency causes development of autoimmune diseases in mice due to excess expansion of dendritic cells. *Nat. Med.* in press.
- Okumura, A., Saito, T., Otani, I., Kojima, K., Yamada, Y., Ishida-Okawara, A., Nakazato, K., Asano, M., Kanayama, K., Iwakura, Y., Suzuki, K., and Yamagoe, S. Suppressive role of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 in mouse anti-type II collagen antibody-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 58:413-421, 2008.
- Yoshimura, T., Sonoda, K., Miyazaki, Y., Iwakura, Y., Ishibashi, T., Yoshimura, A., and Yoshida, H. Differential roles for IFN- γ and IL-17 in experimental autoimmune uveoretinitis. *Int. Immunol.* 20:209-214, 2008.
- Nakae, S., Iwakura, Y., Suto, H., and Galli, S. J. Phenotypic differences between Th1 and Th17 cells and negative regulation of Th1 cell-differentiation by IL-17. *J. Leu. Biol.* 81:1258-1268, 2007.
- Ashino, T., Arima, Y., Shioda, S., Iwakura, Y.,

- Numazawa, S., and Yoshida, T. Effect of interleukin-6 on CYP3A11 and metallothionein-1/2 expression in arthritic mouse liver. *Eur. J. Pharm.* 558:199-207, 2007.
- Onodera, S., Ohshima, S., Tohyama, H., Yasuda, K., Nishihira, J., Iwakura, Y., Matsuda, I., Minami, A., and Koyama, Y. A novel DNA vaccine targeting macrophage migration inhibitory factor protects joints from inflammation and destruction in murine models of arthritis. *Arthritis Rheum.* 56: 521-530, 2007.
 - Kagari, T., Tanaka, D., Doi, H., Iwakura, Y., and Shimozato, T. Anti-type II collagen antibody accelerates arthritis via CXCR2-expressing cells in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *Eur. J. Immunol.* 37:2753-2763, 2007.
 - Chida, D., Nakagawa, S., Nagai, S., Sagara, H., Katsumata, H., Imaki, T., Suzuki, H., Mitani, F., Ogishima, T., Shimizu, C., Kotaki, H., Kakuta, S., Sudo, K., Koike, T., Kubo, M., and Iwakura, Y. Melanocortin receptor 2 is required for adrenal gland development, steroidogenesis and neonatal gluconeogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 18205-18210, 2007.
 - Hara, H., Ishihara, C., Takeuchi, A., Imanishi, T., Xue, L., Morris, S. W., Inui, M., Takai, T., Shibuya, A., Saijo, S., Iwakura, Y., Ohno, N., Koseki, H., Yoshida, H., Penninger, J. M., and Saito, T. The adaptor protein CARD9 is essential for the activation of myeloid cells through ITAM-associated and Toll-like receptors. *Nature Immunol.* 8:619-629, 2007.
 - Chida, D., and Iwakura, Y. Peripheral TNF α , but not peripheral IL-1, requires endogenous IL-1 or TNF α induction in the brain for the febrile response. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 364:765-770, 2007.
 - Nigrovic, P. A., Binstadt, B. A., Monach, P. A., Johnsen, A., Gurish, M., Iwakura, Y., Benoist, C., Mathis, D., and Lee, D. M. Mast cells contribute to initiation of autoantibody-mediated arthritis via IL-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104:2325-2330, 2007.
 - Noguchi, D., Wakita, D., Tajima, M., Ashino, S., Iwakura, Y., Zhang, Y., Chamoto, K., Kitamura, H., and Nishimura, T. Blocking of IL-6 signaling pathway prevents CD4⁺ T cell-mediated colitis in a Th17-independent manner. *Int. Immunol.* 19: 1431-1440, 2007.
 - Saijo, S., Fujikado, N., Furuta, T., Chung, S., Kotaki, H., Seki, K., Sudo, K., Akira, S., Adachi, Y., Ohno, N., Kinjo, T., Nakamura, K., Kawakami, K., and Iwakura, Y. Dectin-1 is required for host defense against *Pneumocystis carinii* but not against *Candida albicans*. *Nature Immunol.* 8:39-46, 2007.
 - Hirota, K., Hashimoto, M., Yoshitomi, H., Tanaka, S., Nomura, T., Yamaguchi, T., Iwakura, Y., Sakaguchi, N., and Sakaguchi, S. T cell self-reactivity forms cytokine milieu for spontaneous development of IL-17⁺ helper T cells that cause autoimmune arthritis. *J. Exp. Med.*, 204: 41-47, 2007.
 - Matsuki, T., Nakae, S., Sudo, K., Horai, R., and Iwakura, Y. Abnormal T cell activation caused by the imbalance of the IL-1/IL-1R antagonist system is responsible for the development of experimental

autoimmune encephalomyelitis. *Int. Immunol.*, 18: 399-407, 2006.

• Okada, K., Inoue, A., Okada, M., Murata, Y., Kakuta, S., Jigami, T., Shiraishi, H., Eguchi, K., Motomura, M., Akiyama, T., Iwakura, Y., Higuchi, O., and Yamanashi, Y. The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis. *Science*, 312:1802-1805, 2006.

• Kotani, M., Hirata, K., Ogawa, S., Habiro, K., Ishida, Y., Tanuma, S., Horai, R., Iwakura, Y., Kishimoto, H., and Abe, R. CD28-dependent differentiation into the effector/memory phenotype is essential for induction of arthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. *Arthritis Rheum.* 54:473-481, 2006.

• Chida, D., Osaka, T., Hashimoto, O., and Iwakura, Y. Combined IL-6 and IL-1 deficiency causes obesity in young mice. *Diabetes*, 55:971-977, 2006.

• Nambu, A., Nakae, S., and Iwakura, Y. IL-1 β , but not IL-1 α , is required for antigen-specific T cell activation and the induction of local inflammation in the delayed-type hypersensitivity responses. *Int. Immunol.*, 18: 701-712, 2006.

• Komiyama, Y., Nakae, S., Matsuki, T., Nambu, A., Ishigame, H., Kakuta, S., Sudo, K., and Iwakura, Y. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 177:566-573, 2006.

• Fujikado, N., Saijo, S., and Iwakura, Y. Identification of arthritis-related gene clusters by microarray analysis of two independent mouse models for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 8:R100, 2006.

• Murakami, M., Iwai, S., Hiratsuka, S., Yamauchi, M., Nakamura, K., Iwakura, Y., and Shibuya, M. Signaling of vascular endothelial growth factor receptor-1 tyrosine kinase promotes rheumatoid arthritis through activation of monocyte/macrophages. *Blood*, 108:1849-1856, 2006.

• Sato, K., Suematsu, A., Okamoto, K., Yamaguchi, A., Morishita, Y., Kadono, Y., Tanaka, S., Kodama, T., Shizuo, A., Iwakura, Y., Cua, D.J., and Takayanagi, H. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J. Exp. Med.* 203: 2673-2682, 2006.

• Ishigame, H., Nakajima, A., Saijo, S., Komiyama, Y., Matsuki, T., Nakae, S., Horai, R., Kakuta, S., and Iwakura, Y. The role of TNF α and IL-17 in the development of excess IL-1 signaling-induced inflammatory diseases in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. In "Cytokines as Potential Therapeutic Targets for Inflammatory Skin Disease", (eds. Numerof, R., Dinarello, C.A., and Asadullah, K.), Ernst Schering Research Foundation Workshop 56:129-153, 2006.

• Iwakura, Y., and Ishigame, H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J. Clin. Invest.*, 116: 1218-1222, 2006.

2. 学会発表

• Noriyuki Fujikado, Shinobu Saijo, Yoichiro Iwakura. 「 Identification of dendritic cell immunoreceptor as a novel arthritis-related gene by transcriptome analysis of rheumatoid arthritis model

mice.」第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2007 年 4 月、横浜、口頭発表

・ Noriyuki Fujikado, Shinobu Saijo, Kazusuke Shimamori, Katsuko Sudo, Masato Nose, Yoichiro Iwakura. 「Identification of a novel arthritis-related gene by transcriptome analysis of arthritis model mice.」第 54 回日本実験動物学会総会、2007 年 5 月、船堀、口頭発表

・ Yoichiro Iwakura (Invited) 「The role of cytokines in the development of autoimmune arthritis.」The 2nd East Asian Group of Rheumatology Meeting (EAGOR 2007) May 19, 2007, Seoul, 招待講演

・ Yoichiro Iwakura 「Rheumatoid arthritis models generated by using transgenic techniques.」19th Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists (FAOBMB) May, 2007, Seoul, 招待講演

・ Yoichiro Iwakura 「The role of cytokines in the development of autoimmune arthritis.」The 4th International Leukocyte Signal Transduction Workshop: Clinical Implications of Signaling Pathways June, 2007, Rhodes, 招待講演

・ 藤門範行、西城忍、島森一輔、須藤カツ子、能勢真人、岩倉洋一郎 「C 型レクチンレセプター-DCIR の関節炎発症における役割」第 72 回日本インターフェロン・サイトカイン学会、2007 年 7 月、京都、ポスター発表

・ Noriyuki Fujikado, Shinobu Saijo, Kazusuke Shimamori, Hayato Kotaki, Katsuko Sudo, Masato Nose, Yoichiro Iwakura 「Identification of dendritic cell immunoreceptor as a novel arthritis-related gene by transcriptome analysis of rheumatoid arthritis model mice」13th International Congress of

Immunology, August, 2007, Rio de Janeiro, 口頭発表

・ 岩倉洋一郎 「関節炎における骨破壊メカニズム」第 22 回日本整形外科学会基礎学術集会シンポジウム「骨免疫学」、2007 年 10 月、浜松、招待講演

・ Yoichiro Iwakura 「The roles of C-type lectins in the host defense against infection and homeostasis of the immune system.」第 37 回日本免疫学会総会・学術集会シンポジウム「Innate immune response and diseases」、2007 年 11 月、高輪、招待講演

・ Noriyuki Fujikado, Shinobu Saijo, Tomo Yonezawa, Kazusuke Shimamori, Akina Ishii, Katsuko Sudo, Masato Nose, Yoichiro Iwakura.

「Dendritic cell immunoreceptor deficiency causes development of autoimmune diseases in mice due to excess expansion of dendritic cells.」第 37 回日本免疫学会総会・学術集会、2007 年 11 月、高輪、口頭発表

・ Yoichiro Iwakura 「Roles of C-type lectins in immune responses.」BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会、第 80 回日本生化学会)、横浜、2007 年 12 月、招待講演

・ Yoichiro Iwakura 「The roles of cytokines in the development of autoimmune arthritis」Joint symposium of [The IVR 50th anniversary symposium] and [The 2nd international symposium of the institute network], May, 2006, Kyoto, 招待講演

・ 西城忍、藤門範行、岩倉洋一郎 「関節炎発症における C 型レクチンの役割」第 53 回日本実験動物学会、2006 年 5 月、神戸、口頭発表

・ 西城忍、藤門範行、岩倉洋一郎 「関節炎発症における C 型レクチンの役割」第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会、2006 年 7 月、西宮、口頭発表

・藤門範行、西城忍、岩倉洋一郎「トランスクリプトームマッピング解析による新規関節炎発症関連遺伝子の同定」第71回日本インターフェロン・サイトカイン学会、2006年7月、西宮、口頭発表

・関景輔、Soo-hyung Chung、藤門範行、Byung-il Choi、西城忍、岩倉洋一郎「T細胞特異的なノックアウトマウスを用いたコラーゲン誘導関節炎(CIA)におけるT細胞上のCXCR4の役割の解析」第71回日本インターフェロン・サイトカイン学会、2006年7月、西宮、口頭発表

・岩倉洋一郎「自己免疫への関与因子」第2回自己免疫疾患研究会、2006年7月、霞ヶ関、招待講演

・ Fujikado N, Saijo S, Iwakura Y.
「 IDENTIFICATION OF NOVEL ARTHRITIS-RELATED GENE BY TRANSCRIPTOME MAPPING ANALYSIS OF MODEL MICE FOR RHEUMATOID ARTHRITIS. 」 6TH International Cytokine Conference, August, 2006, Vienna, 口頭発表

・ FUJIKADO Noriyuki, SAIJO Shinobu, IWAKURA Yoichiro「Identification of dendritic cell immunoreceptor as a novel arthritis-related gene by transcriptome analysis of rheumatoid arthritis model mice」第36回日本免疫学会総会・学術集会、2006年12月、大阪、口頭発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

Ⅱ. 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
<u>Yamamoto K, Yamada R.</u>	Lessons from a Genomewide Association Study of Rheumatoid Arthritis.	N.Engl.J.Med.	357	1250-51	2007
<u>Fujio K, Okamura T, Okamoto A, Yamamoto K.</u>	T cell receptor gene therapy for autoimmune diseases.	Ann N Y Acad Sci.	10	222-32	2007
<u>Fujio K, Okamura T, Okamoto A, Yamamoto K.</u>	T cell receptor and anti-inflammatory gene modulated T cells as therapy for auto immune diseases.	Expert Rev Clin Immunol.	1110	222-32	2007
<u>Shoda H, Fujio K, Yamamoto K</u>	Rheumatoid Arthritis and Interleukin-32.	Cell Mol Life Sci.	30	398-403	2007
<u>Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, Okamoto A, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K.</u>	Interleukin-17B and interleukin-17C are associated with TNF-	J Immunol.	179	7128-36	2007
<u>Yamamoto K, Okamoto A, Fujio K.</u>	Antigen-specific immunotherapy for autoimmune diseases.	Expert Opin Biol Ther.	7	359-67	2007
<u>Suzukawa M, Komiya A, Yoshimura-Uchiyama C, Kawakami A, Koketsu R, Nagasawa H, Iikura M, Yamada H, Ra C, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M.</u>	IgE- and FcεRI-mediated enhancement of surface CD69 expression in basophils: role of low-level stimulation.	Int Arch Allergy Immunol.	143	56-59	2007
<u>Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Shima Y, Takada K, Matsumoto I, Saito K, Koike T.</u>	A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus.	Mod Rheumatol.	17	191-97	2007
<u>Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K</u>	Citrullination by peptidylarginine deiminase in rheumatoid arthritis.	Ann NY Acad Sci.	1108	323-39	2007
<u>Takizawa Y, Kanda H, Sato K, Kawahata K, Yamaguchi A, Uozaki H, Shimizu J, Tsuji S, Misaki Yoshikata, Yamamoto K.</u>	Polymyositis associated with focal mesangial proliferative glomerulonephritis with depositions of immune complexes.	Clin Rheumatol.	26	792-96	2007
<u>Okunishi K, Dohi M, Fujio K, Nakagome K, Tabata Y, Okasora T, Seki M, Shibuya M, Imamura M, Harada H, Tanaka R, Yamamoto K.</u>	Hepatocyte growth factor significantly suppresses collagen-induced arthritis in mice.	J Immunol.	179	5504-13	2007
<u>Okazaki Y, Suzuki A, Sawada T, Ohtake-Yamanaka M, Inoue T, Hasebe T, Yamada R, Yamamoto K.</u>	Identification of citrullinated eukaryotic translation initiation factor 4G1 as novel autoantigen in rheumatoid arthritis.	Biochem Biophys Res Commun.	341	94-100	2006
<u>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, Yamamoto K.</u>	A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities.	Nature Genet.	37	478-85	2005
<u>Chang X, Yamada R, Suzuki A, Sawada T, Yoshino S, Tokuhiro S, Yamamoto K.</u>	Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis.	Rheumatology.	44	40-50	2005

Nakayama-Hamada M, Suzuki A, Kubota K, Takazawa T, Ohsaka M, Kawaida R, Ono M, Kasuya A, Furukawa H, Yamada R, Yamamoto K	Comparison of enzymatic properties between hPADI2 and hPADI4.	Biochem Biophys Res Commun.	327	192-200	2005
Kawaida R, Yamada R, Kobayashi K, Tokuhira S, Suzuki A, Kochi Y, Chang X, Sekine A, Tsunoda T, Sawada T, Furukawa H, Nakamura Y, Yamamoto K	CUL1, a component of E3 ubiquitin ligase, alters lymphocyte signal transduction with possible effect on rheumatoid arthritis.	Genes Immun.	6	194-202	2005
Yamada R, Yamamoto K	(Review) Recent findings on genes associated with inflammatory disease.	Mutation Res.	573	136-51	2005
Mori M, Yamada R, Kobayashi K, Kawaida R, Yamamoto K	Ethnic differences in allele frequency of autoimmune-disease-associated SNPs.	J Hum Genet.	50	264-66	2005
Suzuki A, Yamada R, Ohtake-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	418-26	2005
Yamamoto K, Yamada R	Genome-wide single nucleotide polymorphism analyses of rheumatoid arthritis.	J Autoimmun.	25	12-15	2005
Kanbe K, Inoue K, Inoue Y, Suzuki Y.	Histological changes in bone marrow after treatment of infliximab for rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol.			2007
神戸克明、井上和彦、千葉純司、井上靖雄、鈴木祐孝。	関節リウマチに対するインフリキシマブによる寛解導入療法。	日本リウマチ・関節外科学会誌	26	393-401	2007
神戸克明、井上和彦	関節リウマチの骨・関節破壊：骨関節破壊とQOL	Clinical; Calcium	17	10-15	2007
神戸克明	関節リウマチの骨・関節破壊：骨関節破壊修復	Clinical; Calcium	17	105-109	2007
神戸克明、井上和彦	手術療法と生物学的製剤	リウマチ科	35	445-48	2006
神戸克明、井上和彦	生物学的製剤効果不十分例に対する滑膜切除術	リウマチ科	36	198-203	2006
神戸克明、井上和彦	最新の単純X線による画像評価	リウマチ科	36	266-68	2006
神戸克明、井上和彦	関節リウマチにおける生物学的製剤使用時における手術療法の留意点	リウマチ科	36	594-99	2006
Kanbe K, Inoue K, Xiang C, Chen Q.	Identification of clock as a mechano-sensitive gene by large-scale DNA microarray analysis: down-regulation in osteoarthritic cartilage.	Modern Rheumatology	16	131-6	2006
Kanbe K, Inoue K	Efficacy of arthroscopic synovectomy for the effect attenuation cases of infliximab in rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol	25	877-81	2006

<u>Yamada R. & Yamamoto K</u>	Mechanisms of disease: genetics of rheumatoid arthritis--ethnic differences in disease-associated genes.	Nat Clin Pract Rheumatol	3	644-50	2007
<u>Yamada R & Matsuda F</u>	A novel method to express SNP-based genetic heterogeneity, Ψ , and its use to measure linkage disequilibrium for multiple SNPs, Dg, and to estimate absolute maximum of haplotype frequency.	Genetic Epidemiology	31	709-26	2007
Gotoh N, <u>Yamada R</u> , 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	139-43	2006
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	30-5	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> , <u>Yamamoto K</u>	Inhibition of antithrombin by hyaluronic acid may be involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.	Arthritis Res. Ther.	7	268-73	2005
<u>Yamada R</u>	Peptidylarginine deiminase type 4, anticitrullinated peptide antibodies, and rheumatoid arthritis.	Autoimmun. Rev.	4	201-205	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	212-5	2005
Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, <u>Kochi Y</u> , Kazuhiko Y, Shimane K, Nakamura N, Toyama Y, Mochizuki T, Tsukahara S, Kawaguchi Y, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Horiuchi T, Tao K, Yasutomo Y, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Okamoto H, Kamatani N, Momohara S	Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese.	Arthritis & Rheumatism		in press	
Oishi T, Iida A, Otsubo S, Kamatani Y, Usami M, Takei T, Uchida K, Tsuchiya K, Saito S, Ohnishi Y, Tokunaga K, Nitta K, Kawaguchi Y, Kamatani N, <u>Kochi Y</u> , Shimane K, <u>Yamamoto K</u> , Nakamura Y, Yumura W, Matsuda K.	A functional SNP in the NKX2.5-binding site of ITPR3 promoter is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese population.	Journal of Human Genetics	53	151-62	2008
Shoda H, Fujio K, Yamaguchi Y, Okamoto A, Sawada T, <u>Kochi Y</u> , <u>Yamamoto K</u>	Interactions between IL-32 and tumor necrosis factor alpha contribute to the exacerbation of immune-inflammatory diseases.	Arthritis Research & Therapy.	8	166	2006
<u>Kochi Y</u> , Shimane K, <u>Yamamoto K</u> .	The genetics of systemic lupus erythematosus: differences across ethnicities	APLAR Journal of Rheumatology	9	353-58	2006
Chang X, <u>Yamada R</u> , Sawada T, Horiguchi A S, <u>Kochi Y</u> , <u>Yamamoto K</u>	The inhibition of antithrombin by peptidylarginine deiminase may contribute to pathogenesis of rheumatoid arthritis.	Rheumatology	44	293-98	2005
Chang X, <u>Yamada R</u> , Suzuki A, <u>Kochi Y</u> , Sawada T, <u>Yamamoto K</u>	Citrullination of fibronectin in rheumatoid arthritis synovial tissue.	Rheumatology	44	1374-82	2005

島根謙一, 高地雄太, 山本一彦	疾患ゲノム研究の現況: 関節リウマチ	Clinical Calcium	18	169-75	2008
高地雄太	新規関節リウマチ関連遺伝子FCRL3	医学のあゆみ	217	794-95	2006
高地雄太	関節リウマチ感受性遺伝子FCRL3	リウマチ科	35	58-62	2006
高地雄太	新規関節リウマチ感受性遺伝子FCRL3	臨床免疫	45	310-15	2006
高地雄太	自己免疫疾患の感受性遺伝子	Bio Clinica	21	876-80	2006
高地雄太	関節リウマチ感受性遺伝子FCRL3	リウマチ科	35	58-62	2006
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	832-33	2005
高地雄太	関節リウマチの遺伝的背景—最近明らかにされた感受性遺伝子.	医学のあゆみ	215	259-60	2005
高地雄太	関節リウマチ感受性遺伝子FCRL3の同定	臨床免疫	44	663-66	2005
高地雄太, 山田亮, 山本一彦.	リウマチ性疾患におけるゲノム疫学	BIO Clinica	20	339-43	2005
高地雄太, 山田亮, 山本一彦.	関節リウマチと遺伝子解析.	炎症と免疫	13	347-50	2005
Fujikado N, Saijo S, Yonezawa T, Shimamori K, Ishii A, Sugai S, Kotaki H, Sudo K, Nose M, Iwakura Y.	DCIR deficiency causes development of autoimmune diseases in mice due to excess expansion of dendritic cells.	Nat Med.		in press	
Okumura A, Saito T, Otani I, Kojima K, Yamada Y, Ishida-Okawara A, Nakazato K, Asano M, Kanayama K, Iwakura Y, Suzuki K, Yamagoe S.	Suppressive role of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 in mouse anti-type II collagen antibody-induced arthritis.	Arthritis Rheum.	58	413-21	2008
Yoshimura T, Sonoda K, Miyazaki Y, Iwakura Y, Ishibashi T, Yoshimura A, Yoshida H.	Differential roles for IFN-g and IL-17 in experimental autoimmune uveoretinitis.	Int Immunol.	20	209-14	2007
Hara, H., Ishihara, C., Takeuchi, A., Imanishi, T., Xue, L., Morris, S. W., Inui, M., Takai, T., Shibuya, A., Saijo, S., Iwakura, Y., Ohno, N., Koseki, H., Yoshida, H., Penninger, J. M., and Saito, T.	The adaptor protein CARD9 is essential for the activation of myeloid cells through ITAM-associated and Toll-like receptors.	Nat Immunol	8	619-29	2007
Ashino T, Arima Y, Shioda S, Iwakura Y, Numazawa S, Yoshida T.	Effect of interleukin-6 on CYP3A11 and metallothionein-1/2 expression in arthritic mouse liver.	Eur J Pharm.	558	199-207	2007

Nigrovic, P. A., Binstadt, B. A., Monach, P. A., Johnsen, A., Gurish, M., <u>Iwakura, Y.</u> , Benoist, C., Mathis, D., and Lee, D. M.	Mast cells contribute to initiation of autoantibody-mediated arthritis via IL-1.	Proc Natl Acad Sci USA	104	2325-30	2007
Onodera S, Oshima S, Tohyama H, Yasuda K, Nishihira J, <u>Iwakura Y</u> , Matsuda I, Minami A, Koyama Y.	A novel DNA vaccine targeting macrophage migration inhibitory factor protects joints from inflammation and destruction in murine models of arthritis.	Arthritis Rheum.	56	521-30	2007
Kagari T, Tanaka D, Doi H, <u>Iwakura Y</u> , Shimozato T.	Anti-type II collagen antibody accelerates arthritis via CXCR2-expressing cells in IL-1 receptor antagonist-deficient mice.	Eur J Immunol.	37	2753-63	2007
Chida D, Nakagawa S, Nagai S, Sagara H, Katsumata H, Imaki T, Suzuki H, Mitani F, Ogishima, T, Shimizu C, Kotaki, H, Kakuta S, Sudo K, Koike T, Kubo M, <u>Iwakura Y.</u>	Melanocortin receptor 2 is required for adrenal gland development, steroidogenesis and neonatal gluconeogenesis.	Proc Natl Acad Sci USA	104	18205-10	2007
Hirota, K., Hashimoto, M., Yoshitomi, H., Tanaka, S., Nomura, T., Yamaguchi, T., <u>Iwakura, Y.</u> , Sakaguchi, N., and Sakaguchi, S.	T cell self-reactivity forms cytokine milieu for spontaneous development of IL-17+ helper T cells that cause autoimmune arthritis.	J Exp Med	204	41-47	2007
Chida D, <u>Iwakura Y.</u>	Peripheral TNF α , but not peripheral IL-1, requires endogenous IL-1 or TNF α induction in the brain for the febrile response.	Biochem Biophys Res Commun.	364	765-70	2007
Saijo, S., Fujikado, N., Furuta, T., Chung, S., Kotaki, H., Seki, K., Sudo, K., Akira, S., Adachi, Y., Ohno, N., Kinjo, T., Nakamura, K., Kawakami, K., and <u>Iwakura, Y.</u>	Dectin-1 is required for host defense against <i>Pneumocystis carinii</i> but not against <i>Candida albicans</i> .	Nat Immunol	8	39-46	2007
Noguchi D, Wakita D, Tajima M, Ashino S, <u>Iwakura Y</u> , Zhang Y, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T.	Blocking of IL-6 signaling pathway prevents CD4+ T cell-mediated colitis in a Th17-independent manner.	Int Immunol.	19	1431-40	2007
Matsuki T, Nakae S, Sudo K, Horai R, <u>Iwakura Y.</u>	Abnormal T cell activation caused by the imbalance of the IL-1/IL-1R antagonist system is responsible for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis.	Int Immunol.	18	399-407	2006
Kotani M, Hirata K, Ogawa S, Habiro K, Ishida Y, Tanuma S, Horai R, <u>Iwakura Y.</u> , Kishimoto H, Abe R.	CD28-dependent differentiation into the effector/memory phenotype is essential for induction of arthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice.	Arthritis Rheum.	54	473-81	2006
Chida D, Osaka T, Hashimoto O, <u>Iwakura Y.</u>	Combined IL-6 and IL-1 deficiency causes obesity in young mice.	Diabetes	55	971-77	2006
Nambu A, Nakae S, <u>Iwakura Y.</u>	IL-1 β , but not IL-1 α , is required for antigen-specific T cell activation and the induction of local inflammation in the delayed-type hypersensitivity responses.	Int Immunol.	18	701-12	2006
Okada, K., Inoue, A., Okada, M., Murata, Y., Kakuta, S., Jigami, T., Shiraishi, H., Eguchi, K., Motomura, M., Akiyama, T., <u>Iwakura, Y.</u> , Higuchi, O., and Yamanashi, Y.	The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis.	Science	312	1802-5	2006
Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, Nambu A, Ishigame H, Kakuta S, Sudo K, <u>Iwakura Y.</u>	IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis.	J Immunol.	177	566-73	2006
Fujikado N, Saijo S, <u>Iwakura Y.</u>	Identification of arthritis-related gene clusters by microarray analysis of two independent mouse models for rheumatoid arthritis.	Arthritis Res Ther.	8	100	2006
Ishigame, H., Nakajima, A., Saijo, S., Komiyama, Y., Matsuki, T., Nakae, S., Horai, R., Kakuta, S., and <u>Iwakura, Y.</u>	The role of TNF α and IL-17 in the development of excess IL-1 signaling-induced inflammatory diseases in IL-1 receptor antagonist-deficient mice.	Ernst Schering Res. Found. Workshop	56	129-53	2006

Murakami M, Iwai S, Hiratsuka S, Yamauchi M, Nakamura K, Iwakura Y, Shibuya M.	Signaling of vascular endothelial growth factor receptor-1 tyrosine kinase promotes rheumatoid arthritis through activation of monocyte/macrophages.	Blood	108	1849-56	2006
Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, Tanaka S, Kodama T, Shizuo A, Iwakura Y, Cua DJ, Takayanagi H.	Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction.	J Exp Med.	203	2673-82	2006
Iwakura Y, Ishigame H.	The IL-23/IL-17 axis in inflammation.	J Clin Invest.	116	1218-22	2006

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
Yamada R, Yamamoto K	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
高地 雄太, 山田亮, 山本一彦	FCRL3, 新規自己免疫関連遺伝子	岸本 忠三 編集	免疫2006	中山書店	334-40	2006
角田茂, 岩倉洋一郎	サイトカインと自己免疫疾患	住田孝之	EXPERT 膠原病・リウマチ 改訂第2版	診断と治療社・東京	42-47	2006
角田茂, 岩倉洋一郎	発生工学技術による動物個体での遺伝子改変と医科学研究	山本雅, 仙波憲太郎	基本からゲノム医療までわかる 遺伝子工学集中マスター	羊土社・東京	74-83	2006
Ishigame H, Nakajima A, Saijo S, Komiyama Y, Matsuki T, Nakae S, Horai R, Kakuta S, Iwakura Y.	The role of TNFa and IL-17 in the development of excess IL-1 signaling-induced inflammatory diseases in IL-1 receptor antagonist-deficient mice.	Numerof R, Dinarello CA, Asadullah K.	Cytokines as Potential Therapeutic Targets for Inflammatory Skin Disease (Ernst Schering Research Foundation Workshop 56)	Springer Science+ Business Media・Berlin	129-53	2006

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

Reprinted From

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

VOL. 357 NO. 12

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 20, 2007

WWW.NEJM.ORG



1178 THIS WEEK IN THE JOURNAL

PERSPECTIVE

- 1173 Health Care for All? M.G. Bloche
1175 Eulogy for a Quality Measure T.H. Lee

ORIGINAL ARTICLES

- 1179 Outcomes at 2 Years of Age after Repeat Doses
of Antenatal Corticosteroids
C.A. Crowther and Others
1190 Long-Term Outcomes after Repeat Doses
of Antenatal Corticosteroids
R.J. Wapner and Others
1199 *TRAF1-C5* as a Risk Locus for Rheumatoid Arthritis
— A Genomewide Study
R.M. Plenge and Others
1210 A Polymorphism in the *CTGF* Promoter Region
Associated with Systemic Sclerosis
C. Fonseca and Others

SPECIAL ARTICLE

- 1221 Shattuck Lecture: We Can Do Better — Improving
the Health of the American People
S.A. Schroeder

CLINICAL PRACTICE

- 1229 Gynecomastia
G.D. Braunstein

IMAGES IN CLINICAL MEDICINE

- 1238 Emphysematous Cholecystitis
Y. Shrestha and S. Trottier

- e13 Herpetic Glossitis
C.-C. Chan and H.-C. Chiu

**CASE RECORDS OF THE MASSACHUSETTS
GENERAL HOSPITAL**

- 1239 A Man with Gastric Cancer and Lung Nodules
E.T. Ryan, S.L. Aquino, and R.L. Kradin

EDITORIALS

- 1248 Prenatal Corticosteroids — Early Gain,
Long-Term Questions
A.D. Stiles

- 1250 Lessons from a Genomewide Association Study
of Rheumatoid Arthritis
K. Yamamoto and R. Yamada

1252 **CORRESPONDENCE**

Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification
Surgical versus Nonsurgical Treatment for Back Pain
Adjuvant Mitotane in Adrenocortical Carcinoma
Prevention and Treatment of Major Blood Loss
Erythropoietins in Oncology
Recognizing Iodine Deficiency in Iodine-Replete
Environments
Visual Loss after Povidone-Iodine Pleurodesis

1266 **BOOK REVIEWS**

1269 **CONTINUING MEDICAL EDUCATION**