

- Ann Rheum Dis, 67: 136-137, 2008.
- 85) Harashi T, Matsumoto I, Yasukochi T, Chino Y, Mamura M, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Biased usage of synovial immunoglobulin heavy chain variable regions 4 by the anti-glucose-6-phosphate isomerase antibody in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Med* 20: 247-253, 2007.
- 86) Sugihara M, Tsutsumi A, Suzuki E, Suzuki T, Ogishima H, Hayashi T, Chino Y, Ishii W, Manura M, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Sumida T. The gene expressions of TNF α , TTP, TIA-1 and HuR in the peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis before and after infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 56: 2160-2169, 2007.
- 87) Wakamatsu E, Nakamura Y, Matsumoto I, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 66: 844-845, 2007.
- 88) Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, Maeda S, Teradaira S, Sugimoto N, Yamaguchi T, Nomura T, Ito H, Nakamura T, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Preferential recruitment of arthritogenic Th17 cells to inflamed joints via CCR6/CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med* 204 (12): 2803-2812, 2007.
- 89) Sakaguchi S, Wing K, Miyara M. Regulatory T cells in brief history and perspective. *Eur J Immunol* 37: S116-123, 2007.
- 90) Sakaguchi S, Powrie F. Emerging challenges in regulatory T cell function and biology. *Science* 317: 627-629, 2007.
- 91) Ko H J, Kim YJ, Kim YS, Chang WS, Ko SY, Chang SY, Sakaguchi S, Kang CY. A combination of chemoimmunotherapies can efficiently break self-tolerance and induce antitumor immunity in a tolerogenic murine tumor model. *Cancer Res* 67: 7477-7486, 2007.
- 92) Yamaguchi T, Hirota K, Nagahama K, Ohkawa K, Takahashi T, Nomura T, Sakaguchi S. Control of immune responses by antigen-specific regulatory T cells expressing the folate receptor. *Immunity* 27: 145-159, 2007.
- 93) Ono M, Yaguchi H, Ohkura N, Kitabayashi I, Nagamura Y, Nomura T, Miyachi Y, Tsukada T, Sakaguchi S. Foxp3 controls regulatory T cell function via interacting with AML1/Runx1. *Nature* 446: 685-689, 2007.
- 94) Nomura T, Sakaguchi S. Foxp3 and Aire in thymus-generated T(reg) cells: a link in self-tolerance. *Nat Immunol* 8: 333-334, 2007.
- 95) Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med* 13: 108-116, 2007.
- 96) Hirota K, Hashimoto M, Yoshitomi H, Tanaka S, Nomura T, Yamaguchi T, Iwakura Y, Sakaguchi N, Sakaguchi S. T cell self-reactivity forms a cytokine milieu for spontaneous development of IL-17⁺ Th cells that cause autoimmune arthritis. *J Exp Med* 204: 41-47, 2007.
- 97) Koshiba T, Li Y, Takemura M, Wu Y, Sakaguchi S, Minato N, Wood KJ, Haga H, Ueda M, Uemoto S. Clinical, immunological, and pathological aspects of operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation. *Transpl*

- Immunol 17: 94-97, 2007.
- 98) Bodor J, Fehervari Z, Diamond B, Sakaguchi S. ICER/CREM-mediated transcriptional attenuation of IL-2 and its role in suppression by regulatory T cells. *Eur J Immunol* 37: 884-895, 2007.
- 99) Bodor J, Fehervari Z, Diamond B, Sakaguchi S. Regulatory T cell-mediated suppression: potential role of ICER. *J Leukoc Biol* 81: 161-167, 2007.
- 100) Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 19 (6): 523-529, 2007.
- 101) Handa T, Nagai S, Miki S, Ueda S, Yukawa N, Fushimi Y, Ito Y, Ohta K, Mimori T, Mishima M, Izumi T. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with interstitial pneumonias: comparison between idiopathic and collagen vascular disease associated interstitial pneumonias. *Intern Med* 46 (12): 831-837, 2007.
- 102) 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* 66 (4): 470-475, 2007.
- 103) Hirakata M, 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* 56 (4): 1295-1303, 2007.
- 104) Fujita Y, Fujii T, Takeda N, Tanaka M, Mimori T. Successful treatment of primary Sjögren's syndrome with chronic natural killer lymphocytosis by high-dose prednisolone and indomethacin farnesil. *Intern Med* 46 (5): 251-254, 2007.
- 105) Ito Y, Kawabata D, Yukawa N, Yoshifuji H, Usui T, Tanaka M, Fujii T, Mimori T. Severe subcutaneous generalized edema in a patient with dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 17 (2): 171-173, 2007.
- 106) Murakami K, Fujii T, Yukawa N, Yoshifuji H, Kawabata D, Tanaka M, Usui T, Mimori T. Successful treatment of a patient with refractory adult Still's disease by tacrolimus. *Mod Rheumatol* 17 (2): 167-170, 2007.
- 107) Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Miyashita R, Hikami K, Kusaoi M, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Tsuchiya N. Association of interferon regulatory factor 5 (IRF5) polymorphisms with systemic lupus erythematosus in Japanese: Support for a crucial role of intron 1 polymorphisms. *Arthritis Rheum*, in press.
- 108) Furuya T, Hakoda M, Ichikawa N, Higami K, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, Tokunaga K, Tsuchiya N, Kamatani N, Kotake S. Differential association of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with early rheumatoid arthritis in relationship to autoantibodies to cyclic citrullinated peptide. *Clin Exp Rheumatol* 25: 219-224, 2007.
- 109) Tsuchiya N, Kyogoku C, Miyashita R, Kuroki K. Diversity of human immune system multigene families and its implication in the genetic background of rheumatic diseases. *Curr Med Chem* 14:

- 421-439, 2007.
- 110) Kyogoku C, Tsuchiya N. A compass that points to lupus: Genetic studies on type I interferon pathway. *Genes Immun* 8: 445-455, 2007.
- 111) 土屋尚之. 関節リウマチ関連遺伝子解析に基づく新規治療法開発の可能性. *BIO Clinica* 22: 894-897, 2007.
- 112) Ogawa H, Kameda H, Nagasawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T. *Mod Rheumatol* 17: 92-97, 2007.
- 113) Tsuzaka K, Matsumoto Y, Sasaki Y, Abe T, Tsubota K, Takeuchi T. *Autoimmunity* 40: 497-502, 2007.
- 114) Suzuki K, Kobayashi S, Yamazaki K, Gondo M, Tomizawa K, Arimura Y, Nakabayashi K, Ozaki S, Yoshida M, Yoshida T, Tsuzaka K, et al. *Microbiol Immunol* 51: 1215-1220, 2007.
- 115) Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, Nakamura Y, Toyama Y, Mochizuki T, Tsukahara S, Kawaguchi Y, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Horiuchi T, Tao K, Yasumoto K, 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 Rheum*, in press.
- 116) Yamanaka H, Inoue E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Influence of methotrexate dose on its efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients: evidence based on the variety of prescribing approaches among practicing Japanese rheumatologists in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Mod Rheumatol* 17: 98-105, 2007.
- 117) Moriguchi M, Kaneko H, Terai C, Koseki Y, Kajiyama H, Inada S, Kitamura Y, Kamatani N. Relative transcriptional activities of SAA1 promoters polymorphic at position -13(T/C): potential association between increased transcription and amyloidosis. *Amyloid* 12: 26-32, 2005.
- 118) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. Bone edema determined by magnetic resonance imaging reflects severe disease status in patients with early-stage rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 34 (11): 2154-2157, 2007.
- 119) 上谷雅孝. 【関節リウマチの骨・軟骨破壊】画像診断による関節破壊評価単純 X 線写真と MRI. *Clinical Calcium* 17 (4): 453-462, 2007.
- 120) 上谷雅孝, 川上純, 玉井慎美, 江口勝美. 【整形外科医のための care と cure I RA の window of opportunity を逃さないために】整形外科医のための RA 診断早期関節リウマチの MRI. *骨・関節・靭帯* 20 (10): 983-991, 2007.
- 121) Ishibashi K, Takamura N, Aoyagi K, Yamasaki H, Abiru N, Nakazato M, Kamihira S, Maeda T. Multimers and adiponectin gene 276G > T polymorphism in the Japanese population residing in rural areas. *Clin Chem Lab med* 45 (11): 1457-1463, 2007.
- 122) 小武家優子, 福田英輝, 安部恵代, 尾崎誠, 高村昇, 田口知義, 青柳潔. 児童相談所入所児童における虐待と口腔内状況. *長崎医学会雑誌* 82 (1): 1-6, 2007.
- 123) Morita N, Takamura N, Murakami T, Jo O, Aoyagi K, Yamashita S, Okumura Y. Evaluation of FAT-FREE mass by

- WHOLE-BODY counter in Japanese healthy young adults. *Radiation Protection Dosimetry* 123 (1): 128-130, 2007.
- 124) Ye Z, Abe Y, Kusano Y, Takamura N, Eida K, Takemoto T, Aoyagi K. The influence of visual display terminal use on the physical and mental conditions of administrative staff in Japan. *J Physiol Anthropol* 26: 69-73, 2007.
- 125) Takai K, Honda S, Ye Z, Abe Y, Takamura N, Osaki M, Kusano Y, Takemoto T, Aoyagi K. Fear of Falling among Community-dwelling Elderly women receiving visiting nursing services in Japan. *Acta Med. Nagasaki* 52: 7-11, 2007.
- 126) Ye Z, Honda S, Abe Y, Kusano Y, Takamura N, Imamura Y, Eida K, Takemoto T, Aoyagi K. Influence of work duration or physical symptoms on mental health among Japanese visual display terminal users. *Ind Health* 45: 328-333, 2007.
- 127) Tamari K, Briffa K, Tinley P, Aoyagi K. Variations in torsion of the lower limb in Japanese and Caucasians with and without knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 34 (1): 145-150, 2007.
- 128) Ugarte JL, Abe Y, Fukuda H, Honda S, Takamura N, Kobuke Y, Ye Z, Mendoza O, Shinsho F, Aoyagi K. Self-perceived oral health status and influencing factors of the elderly residents of a peri-urban area of La Paz, Bolivia. *Int Dental J* 57 (1): 19-26, 2007.
- 129) Yagura C, Takamura N, Kadota K, Nagazumi T, Morishita Y, Nakazato M, Maeda T, Kusano Y, Abe Y, Aoyagi K. Evaluation of cardiovascular risk factors and related clinical markers in healthy young Japanese adults. *Clin Chem Lab Med* 45 (2): 220-225, 2007.
- 130) 青柳潔. 地域在住中高年女性における新規椎体骨折とQOL. 第5回骨粗鬆症QOLフォーラム パネルディスカッション: 椎体変形とQOL1. *Osteoporosis Japan* 15 (3): 別刷 22-24, 2007.
2. 学会発表
- 1) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aoyagi K, Eguchi K. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody and magnetic resonance imaging-detection of bone marrow oedema are most important predictors in classification as well as prognostic evaluation of undifferentiated arthritis. 8th European League Against Rheumatism Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2007), 2007.6.13-6.16, Barcelona.
- 2) Ida H, Aramaki T, Ichinose K, Kawakami A, Migita K, Eguchi K. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) in Japan: Its prevalence and the characteristics of Japanese patients with TRAPS. American College of Rheumatology 71th Annual Scientific Meeting (ACR 2007), 2007.11.6-11.11, Boston.
- 3) Aramaki T, Ida H, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, Matsuoka N, Eguchi K. A decrease in natural killer cell activity in patients with rheumatoid arthritis during treatment with biologic agents: One of the

- risk factors for malignancy. American College of Rheumatology 71th Annual Scientific Meeting (ACR 2007), 2007.11.6-11.11, Boston.
- 4) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Kawashiri S, Iwanaga N, Izumi Y, Tanaka H, Aratake K, Kamachi M, Huang M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K: Prognostic evaluation of undifferentiated arthritis (UA) at baseline through magnetic resonance imaging (MRI)-detection of early joint damages and serologic variables: Results from the prospective clinical study. American College of Rheumatology 71th Annual Scientific Meeting (ACR 2007), 2007.11.6-11.11, Boston.
 - 5) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断による発症及び重症化予防. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
 - 6) 江口勝美, 川上 純. 関節リウマチの早期診断における抗 CCP 抗体の意義. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
 - 7) 川上 純, 岩本直樹, 後藤明子, 福田孝昭, 柴富和貴, 田中史子, 河部庸次郎, 中島宗敏, 溝上明成, 松岡直樹, 塚田敏昭, 宮下賜一郎, 右田清志, 峰 雅宣, 植木幸孝, 江口勝美. 多施設における関節リウマチに対するエタネルセプトの治療効果の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
 - 8) 井田弘明, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 右田清志, 江口勝美. TRAPS 全国疫学調査と診断・治療法の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
 - 9) 川上 純, 江口勝美. T細胞への介入療法. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
 - 10) 折口智樹, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩永 希, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美, 植木幸孝, 福田孝昭, 本多靖洋, 松岡直樹, 河部庸次郎, 田中史子, 峰 雅宣. Etanercept の RA 患者の QOL に対する有効性. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
 - 11) 岩永 希, 川上 純, 田中史子, 河部庸次郎, 古山雅子, 松岡直樹, 中島宗敏, 柴富和貴, 溝上明成, 宮下賜一郎, 右田清志, 浦山 哲, 塚田敏昭, 植木幸孝, 峰 雅宣, 福田孝昭, 江口勝美. 関節リウマチに対する infliximab の治療効果と安全性: 102 週での検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
 - 12) 蒲池 誠, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 荒牧俊幸, 岩本直樹, 江口勝美. 免疫細胞間ネットワークを介した刺激により誘導される caspase-8, CD28, CTLA-4 の alternative splicing の抑制とサイトカイン産生及びヒト T リンパ球活性化の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
 - 13) 齋藤和義, 江口勝美, 近藤正一, 日高利彦, 植木幸孝, 田中良哉. 関節リウマチに対する大型 CS-180S カラムを用いた大量白血球除去療法 (九州リウマチ LCAP 検討会). 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
 - 14) 右田清志, 宮下賜一郎, 古賀智裕, 鳥越

- 雄史, 本川 哲, 中村 稔, 江口勝美. 血清アミロイドA蛋白 (SAA) による炎症性サイトカインの誘導. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 15) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩永 希, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 青柳 潔, 江口勝美. 診断未確定関節炎から関節リウマチ発症をいかに予測するかーその発症危険因子とコソ破壊進展因子ー. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 16) 藤川敬太, 川上 純, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 岩永 希, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 江口勝美. 難治性ウェゲナー肉芽腫症に対する Infliximab 治療. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 17) 荒牧俊幸, 井田弘明, 藤川敬太, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 岩永 希, 有馬和彦, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 川上 純, 折口智樹, 松岡直樹, 江口勝美. 関節リウマチ (RA) に対する生物学的製剤による悪性腫瘍発生リスクの検討; ナチュラルキラー (NK) 細胞への影響 (第二報). 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 18) 溝上明成, 川上 純, 井田弘明, 江口勝美. Rituximab が奏功した非ホジキンリンパ腫合併関節リウマチの一例. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 19) 右田清志, 宮下賜一郎, 古賀智裕, 鳥越雄史, 本川 哲, 江口勝美. タクロリムスとステロイドの相互作用. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 20) 荒牧俊幸, 藤川敬太, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 岩永 希, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 折口智樹, 中島宗敏, 塚田敏昭, 松岡直樹, 植木幸孝, 福田孝昭, 江口勝美. 多施設における関節リウマチに対するタクロリムスの使用成績. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 21) 一瀬邦弘, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩永 希, 蒲池 誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美, 植木幸孝, 塚田敏昭. ミゾリビン単回内服療法の RA に対する有効性の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 22) 藤川敬太, 川上 純, 有馬和彦, 玉井慎美, 上谷雅孝, 江口勝美. 早期関節リウマチにおける血清 COMP 値と手 MRI での早期骨破壊との関連. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 23) 玉井慎美, 川上 純, 藤川敬太, 岩本直樹, 有馬和彦, 岩永 希, 一瀬邦弘, 荒牧俊幸, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 回帰性リウマチの前向き臨床経過の評価. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 24) 有馬和彦, 折口智樹, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 岩永 希, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美. MRI における骨髄浮腫に関与する MMP 遺伝子背景の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 25) 井田弘明, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 岩本直

- 樹, 藤川敬太, 岩永 希, 蒲池 誠, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美. TRAPS 全国疫学調査と TRAPS が疑われた不明熱症例の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 26) 塚田敏昭, 峰 雅宜, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美. RS3PE 症候群の診断における画像診断を用いての検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 27) 中村英樹, 川上 純, 井田弘明, 江口勝美. EGF によるシェーグレン症候群唾液腺上皮細胞の Fas 依存性アポトーシスの抑制. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 28) 井田弘明, 荒牧俊幸, 中村英樹, 有馬和彦, 藤川敬太, 岩永 希, 玉井慎美, 蒲池 誠, 折口智樹, 川上 純, 塚田敏昭, 宮下賜一郎, 右田清志, 江口勝美. Monocytic fasciitis の臨床的検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 29) 岩本直樹, 有馬和彦, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 岩永 希, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美. 早期関節リウマチと MMP-13 機能的遺伝子多型の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 30) 玉井慎美, 川上 純, 藤川敬太, 岩本直樹, 有馬和彦, 岩永 希, 一瀬邦弘, 荒牧俊幸, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 安田正之, 江口勝美. 生物学的製剤による高安動脈炎の治療経験. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 31) 古賀智裕, 右田清志, 宮下賜一郎, 中村稔, 江口勝美. 自己免疫性肝疾患患者における抗 CCP 抗体の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 32) 岩本直樹, 川上 純, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 岩永 希, 玉井慎美, 有馬和彦, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. シェーグレン症候群における抗 CCP 抗体測定の意義. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 33) 右田清志, 田中基嗣, 宮下賜一郎, 古賀智裕, 中村 稔, 中村 正, 井田弘明, 江口勝美. RA 患者における MEFV 遺伝子の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 34) 古賀智裕, 宮下賜一郎, 右田清志, 江口勝美. 大動脈炎で発症し、軽快後の経過観察中に A 型大動脈解離を併発した巨細胞性動脈炎の一例. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 35) 井田弘明, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 川上純, 右田清志, 江口勝美. 本邦における Autoinflammatory Syndrome の現状: TRAPS 全国疫学調査報告. 第 28 回日本炎症・再生医学会, 2007.8.2-8.3, 東京.
- 36) 川尻真也, 川上 純, 藤川敬太, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 全身性エリテマトーデスに合併したインスリン受容体異常症 B 型の一例. 第 35 回日本臨床免疫学会総会, 2007.10.19-10.20, 大阪.
- 37) 岩本直樹, 川上 純, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. シェーグレン症候群におけ

- る抗 CCP 抗体測定の意義. 第 35 回日本臨床免疫学会総会, 2007.10.19-10.20, 大阪.
- 38) 藤川敬太, 川本真規子, 川尻真也, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美: 難治性後天性血友病の一例. 第 35 回日本臨床免疫学会総会, 2007.10.19-10.20, 大阪.
- 39) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断と治療戦略. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
- 40) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. 関節リウマチに進展する早期関節炎の特徴と治療. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
- 41) 玉井慎美, 川上 純, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. 関節リウマチにおける手・指の検討: 造影の有無での比較. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
- 42) 川尻真也, 川上 純, 植木幸孝, 今里孝弘, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 関節リウマチに対するエタネルセプトの血清 COMP 濃度への影響. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
- 43) 折口智樹, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 玉井慎美, 井田弘明, 川上 純, 松岡直樹, 阿部庸次郎, 植木幸孝, 峰 雅宣, 福田孝昭, 江口勝美. インフリキシマブの RA 患者の QOL に対する有効性. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
- 44) Kiyono H. Air immunity: Uniqueness in organogenesis program and antigen-sampling system for mucosal vaccine development. 13th International Congress of Mucosal Immunology, July, 2007, Tokyo.
- 45) Kiyono H. Mucosal mindedness for productive immunity and vaccine. Systems Integration in Biodefense, August 2007, Washington DC.
- 46) Kiyono H. Molecular mindedness for productive immunity and vaccine. MPI Molecular Pathogenesis of Infectious Diseases Symposium, August 2007, Berlin.
- 47) Kiyono H. The mucosal regulatory network for the creation of mutually beneficial condition between host mucosal immune system and commensal bacteria. The 16th International Symposium on Intestinal Flora and Immune Barrier System, November 2007, Tokyo.
- 48) Kiyono H. New gravitation in mucosal immunology: From organogenesis to allergy. International Symposium on Immune Regulation in Clinical Disease, November, 2007, Pohang.
- 49) Kiyono H. New gravitation in mucosal immunology: From organogenesis to vaccine development. The 55th Fall Conference of the Korean Association of Immunobiologists, November 2007, Seoul.
- 50) Kiyono H. Development of needle and cold chain free vaccine by the use of the mucosal immune system. The 3rd International Symposium of High Technology, November 2007, Chiba.
- 51) Kiyono H. Dynamism and uniqueness of

- the mucosal immune system. International Conference on Food Factors for Health Promotion, November 2007, Kyoto.
- 52) Kiyono H. The mucosal immune system for the development of needle and cold chain-free vaccine. Congress in Amsterdam, December 2007, Amsterdam.
- 53) 寺尾知可史, 大村浩一郎, 山田亮, 島田浩太, 高杉潔, 吉藤元, 野島崇樹, 臼井崇, 藤井隆夫, 松田文彦, 三森経世. 日本人 RA 患者を用いた TRAF1/C5 遺伝子の多型と疾患感受性の検討. 第 5 2 回日本リウマチ学会総会, 2008 年 4 月 20 日-23 日, 札幌.
- 54) 三森経世. RA の臨床経過予測マーカーとしての抗 CCP 抗体 (シンポジウム). 第 51 回日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月 26 日-29 日, 横浜.
- 55) 土屋尚之, 川崎綾, 京極千恵子. 全身性エリテマトーデスにおける interferon regulatory factor 5 (IRF5) 多型の関連 (シンポジウム). 2007 年日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月 26 日 - 29 日, 横浜 (抄録集 p190).
- 56) 川崎綾, 草生真規雄, 深沢徹, 橋本博史, 高崎芳成, 徳永勝士, 土屋尚之. 日本人集団における interferon regulatory factor 5(IRF5)遺伝子多型と全身性エリテマトーデスの関連. 2007 年日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月 26 日 - 29 日, 横浜 (抄録集 p467).
- 57) 土屋尚之, 川崎綾, 宮下リサ, 大橋順, 徳永勝士, 草生真規雄, 高崎芳成, 橋本博史, Timothy W. Behrens, 京極千恵子. 日本人における全身性エリテマトーデスと interferon regulatory factor 5 (IRF5)との関連. 日本人類遺伝学会第 52 回大会, 2007 年 9 月 12 日-15 日, 東京 (抄録集 p171).
- 58) 古谷武文, 箱田雅之, 土屋尚之, 松本功, 市川奈緒美, 南家由紀, 八子徹, 小橋川剛, 住田孝之, 鎌谷直之, 小竹茂. 早期 RA 患者における抗 CCP 抗体および抗 GPI 抗体と HLA-DRB1 遺伝子型との関連. 日本人類遺伝学会第 52 回大会, 2007 年 9 月 12 日-15 日, 東京 (抄録集 p161).
- 59) Kawasaki A, Kyogoku C, Miyashita R, Ohashi J, Tokunaga K, Kusaoi M, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Tsuchiya N. A SNP in IRF5 intron 1 defines a protective haplotype against SLE in Japanese. 2007 American College of Rheumatology Annual scientific Meeting, November 6-11, Boston.
- 60) Furuya T, Matsumoto I, Tsuchiya N, Hakoda M, Ichikawa N, Yago T, Nanke Y, Sumida T, Kamatani N, Kotake S. Anti-glucose-6-phosphate isomerase, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and HLA-DRB1 genotypes in Japanese patients with early rheumatoid arthritis. 2007 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, November 6-11, Boston.
- 61) Tsuzaka K, Itami Y, Kumazawa C, et al. 71st Annual Meeting, November 2007, Boston.
- 62) Yoshimoto K, Setoyama Y, Tsuzaka K, et al. 71st Annual Meeting, November 2007, Boston.
- 63) Tsuzaka K, Itami Y, Kumazawa C, et al. 71st Annual Meeting, November 2007, Boston.
- 64) Koseki Y, Inada S, Kitahama M, Sakurai T, Kamatani N, Terai C. Methotrexate improved outcome of Japanese AA-amyloidosis patients secondary to rheumatoid arthritis. *Amyloid* 13: 38, 2006.

- 65) Kitahama M, Sakurai T, Itoh M, Koseki Y, Kamatani N, Terai C. Prevalence of AA-amyloidosis in autopsied patients in Japan. *Amyloid* 13: 37-38, 2006.
- 66) Terai C, Kaneko H, Koseki Y, Sakurai T, Kitahama M, Kamatani N. Study of MEFV gene mutations in Japanese patients with AA-amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Amyloid* 13: 62-63, 2006.
- 67) Koseki Y, Inada S, Kitahama M, Sakurai T, Kamatani N, Terai C. Methotrexate improved outcome of Japanese AA-amyloidosis patients secondary to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54: S373-S374, 2006.
- 68) Kitahama M, Sakurai T, Itoh M, Koseki Y, Kamatani N, Terai C. Causes of death and prevalence of AA-amyloidosis among Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54: S186, 2006.
- 69) 小関由美, 北浜真理子, 櫻井正, 鎌谷直之, 寺井千尋. 大量ステロイド投与でのSAAとCRPの動態に関する検討. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会・第16回国際リウマチシンポジウムプログラム, p416, 2007.
- 70) 岡本完, 桃原茂樹, 寺井千尋, 谷口敦夫, 山中寿, 鎌谷直之. 血清アミロイドA蛋白の関節リウマチ病態における意義. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会・第16回国際リウマチシンポジウムプログラム, p275, 2007.
- 71) 北浜真理子, 小関由美, 櫻井正, 伊藤美紀, 鎌谷直之, 寺井千尋. AA-アミロイドーシス臨床像の年代別変化. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会・第16回国際リウマチシンポジウムプログラム, p282, 2007.
- 72) 森口正人, 高鳥志乃, 渡辺恭孝, 金子裕隆, 寺井千尋: 日本人地中海熱の2例報告. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会・第16回国際リウマチシンポジウムプログラム, p339, 2007.
- 73) Kitahama M, Koseki Y, Sakurai T, Kamatani N, Terai C. Female is a risk factor for developing AA-amyloidosis in patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 56: S410-411, 2007.
- 74) 小関由美. SAA1 遺伝子多型と関節リウマチ (RA) に合併した反応性 AA-アミロイドーシス (ア症) の臨床的特徴と予後との関連. 日本人類遺伝学会第52回大会, 2007.9.14, 東京.
- 75) 小関由美, 北浜真理子, 櫻井正, 鎌谷直之, 寺井千尋. ステロイド投与でのSAAとCRPの動態に関する検討. 第35回日本臨床免疫学会, 2007.10.16, 大阪.
- 76) 上谷雅孝. 早期関節リウマチのMRI. RA画像診断セミナー, 2008.2.2, 名古屋.
- 77) 上谷雅孝. 関節リウマチのMRI. 第2回リウマチ画像診断研究会, 2007.12.22, 東京.
- 78) 上谷雅孝. MRI を用いたリウマチ性疾患の診断と病態把握. 長崎地区リウマチ教育研修会, 2007.10.14, 長崎.
- 79) Uetani M, Yamaguchi T, Tamai M, Kawakami A, Eguchi K. Bone changes on MR imaging has a prognostic value in early rheumatoid arthritis: Results of prospective study with MR imaging and plain radiography. RANZCR 58th Annual Scientific Meeting, 2007.10.3, Melbourne.
- 80) 上谷雅孝. 関節リウマチの画像診断. 第19回中部リウマチ学会特別講演, 2007.9.8.
- 81) Aoyagi K, Abe Y. Height loss and

decreased physical function in Japanese women: The Hizen-Oshima Study. ASBMR 29th Annual Meeting, Honolulu, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

住田孝之：特許出現準備中

土屋尚之：2008年度特許出願予定

津坂憲政：2008年度特許出願予定

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 分担研究報告書

粘膜系制御性ネットワークの解明

分担研究者：清野 宏

東京大学医科学研究所 教授

研究要旨

多種多様な抗原が取り込まれる粘膜において第一線の免疫系として作用する粘膜免疫には巧妙な制御系システムが存在すると考えられているが、その詳細は明らかでない。そこで、腸管免疫を基点とした寛容誘導機構について、腸管関連リンパ組織（例、パイエル板、孤立リンパ小節など）を中心とした「粘膜系制御性ネットワーク」が存在するという仮説の基に研究を推進した。IL-7 特異的モノクローナル抗体をマウス胎生期に投与しパイエル板だけが欠損しているマウスを作製した。パイエル板欠損マウスを卵白アルブミン(OVA)で感作し、その後同抗原を連続的に経口投与すると、正常マウスに比べて抗原特異的 IgE 誘導も含めて過度な Th2 型環境による病態が腸管に形成された。これは粘膜系制御性ネットワーク形成においてパイエル板が中核的役割を果たしていることを示唆している。

A. 研究目的

多種多様な抗原が取り込まれる粘膜において第一線の免疫系として作用する粘膜免疫には巧妙な制御系システムが存在する事が知られているが、その分子、細胞、組織レベルでのメカニズムは明らかでない。そこで、本研究計画ではその実体を解明することで粘膜系免疫制御ネットワークの基礎的知見を積み上げて、粘膜免疫系を介した関節リウマチの発症予防・治療開発への理論的基盤を構築することを目指している。

B. 研究方法

腸管免疫を基点とした寛容誘導機構について、腸管関連リンパ組織（例、パイエル板、孤立リンパ小節など）を中心とした「粘膜系制御性ネットワーク」が存在するという仮説の基に研究を推進する。腸管関連リンパ組織誘導・発達に関連する IL-7R,

LTβR, TNFR シグナル系を胎生期に選択的に阻止することで、特定腸管関連リンパ組織欠損マウスを作成し、各組織の経口免疫寛容誘導への関与を正常マウス群と比較・検討する。

(倫理面への配慮)

実験動物使用にあたっては、独立行政法人国立大学実験動物施設協議会指針に基づき、当機関動物実験施設の管理下で実験を行った。

C. 研究結果

IL-7 特異的モノクローナル抗体をマウス胎生期 14 - 17 日に投与するとパイエル板だけが欠損し、他の 2 次リンパ系組織構築・機能は正常なマウスが作製出来る（パイエル板欠損マウス）。正常マウスとパイエル板欠損マウスを卵白アルブミン(OVA)で感作し、その後同抗原を連続的に

経口投与すると、パイエル板欠損マウスでは抗原特異的IgE誘導も含めて過度なTh2型環境による病態が腸管に形成された。これは粘膜系制御性ネットワークにおいてパイエル板が中核的役割を果たしていることを示唆している。

(倫理面への配慮) 実験動物使用にあたっては、独立行政法人国立大学実験動物施設協議会指針に基づき、当機関動物実験施設の管理下で実験を行った。

D. 考 察

腸管関連組織の要であるパイエル板に腸管粘膜における恒常性を誘導・維持するための粘膜系制御ネットワークが存在する事を示唆する結果が得られたが、それを支持するようにパイエル板欠損マウスに正常なマウスから採取したパイエル板細胞を移入すると、蛋白抗原経口暴露に起因する過度な抗原特異的免疫応答誘導を抑制または遅延する事が最近の我々の実験から示されている。現在は、パイエル板における粘膜系制御性ネットワークの要となるリンパ球について制御性T細胞群の可能性も含めて検討を進めている。

E. 結 論

多種多様な抗原が恒常的に取り込まれている腸管粘膜において、そこに存在する腸管関連リンパ組織の中のパイエル板が粘膜系制御性ネットワークにおいて重要な役割を果たしていることを個体レベルで証明した。

F. 健康危機情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takayama N, Igarashi O, Kweon MN, Kiyono H. Regulatory role of Peyer's patches for the inhibition of OVA-induced allergic diarrhea. *Clin Immunol* 123: 199-208, 2007
- 2) Kim N, Kunisawa J, Kweon MN, Eog JG, Kiyono H. Oral feeding of *Bifidobacterium bifidum*(BGN4) prevents CD4⁺ CD45RB^{high} T cell activation. *Clin Immunol* 123: 30-39, 2007.
- 3) Tamagawa H, Hiroi T, Mizushima T, Ito T, Matsuda H, Kiyono H. Therapeutic effects of roxithromycin in interleukin-10-deficient colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 13: 547-556, 2007.
- 4) Makita S, Kanai T, Nemoto Y, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Yamamoto M, Kiyono H, Watanabe M. Intestinal lamina propria retaining CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells is a suppressive site of intestinal inflammation. *J Immunol* 178: 4937-4946, 2007.
- 5) Kunisawa J, Takahashi I, Kiyono H. Intraepithelial lymphocytes: their shared and divergent immunological behaviors in the small and large intestine. *Immunol Rev* 215: 136-153, 2007.
- 6) McGhee JR, Kunisawa J, Kiyono H. Gut lymphocyte migration: we are halfway 'home'. *Trends Immunol* 28: 150-153, 2007.
- 7) Fukuyama S, Kiyono H. Neuroregulator RET initiates Peyer's-patch tissue genesis. *Immunity* 26: 393-395, 2007.
- 8) Nagai, S., Mimuro, H., Sasakawa, C., Nochi, T., Kiyono, H. and Koyasu, S. 2007. Role of Peyer's patches in *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Proc.*

Natl. Acad. Sci. USA. 104 : 8971-8976

- 9) Kunisawa J, Kurashima Y, Higuchi M, Gohda I, Ishikawa I, Ogahara I, Kim N, Shimizu M, Kiyono H. Distinct dependence upon sphingosine 1-phosphate in the regulation of lymphocyte trafficking to the gut epithelium. *J Exp Med* 204: 2335-2348, 2007.
 - 10) Nochi T, Yuki Y, Matsumura A, Mejima M, Terahara K, Kim DY, Fukuyama S, Iwatsuki-Horimoto K, Kawaoka Y, Igarashi O, Kiyono H. A novel M-cell-specific carbohydrate-targeted mucosal vaccine induces effectively antigen-specific immune responses. *J Exp Med* 204: 2789-2796, 2007.
2. 学会発表
- 1) Kiyono H. Air immunity: Uniqueness in organogenesis program and antigen-sampling system for mucosal vaccine development. 13th International Congress of Mucosal Immunology, July, 2007, Tokyo.
 - 2) Kiyono H. Mucosal mindedness for productive immunity and vaccine. Systems Integration in Biodefense, August 2007, Washington DC.
 - 3) Kiyono H. Molecular mindedness for productive immunity and vaccine. MPI Molecular Pathogenesis of Infectious Diseases Symposium, August 2007, Berlin.
 - 4) Kiyono H. The mucosal regulatory network for the creation of mutually beneficial condition between host mucosal immune system and commensal bacteria. The 16th International Symposium on Intestinal Flora and Immune Barriere System, November 2007, Tokyo.
 - 5) Kiyono H. New gravitation in mucosal immunology: From organogenesis to allergy. International Symposium on Immune Regulation in Clinical Disease, November, 2007, Pohang.
 - 6) Kiyono H. New gravitation in mucosal immunology: From organogenesis to vaccine development. The 55th Fall Conference of the Korean Association of Immunobiologists, November 2007, Seoul.
 - 7) Kiyono H. Development of needle and cold chain free vaccine by the use of the mucosal immune system. The 3rd International Symposium of High Technology, November 2007, Chiba.
 - 8) Kiyono H. Dynamism and uniqueness of the mucosal immune system. International Conference on Food Factors for Health Promotion, November 2007, Kyoto.
 - 9) Kiyono H. The mucosal immune system for the development of needle and cold chain-free vaccine. Congress in Amsterdam, December 2007, Amsterdam.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

関節リウマチに関連する自己抗原に対する T 細胞免疫応答の解析に関する研究

分担研究者：藤尾 圭志

東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 助教

研究要旨

関節リウマチ (RA) において熱ショック蛋白 70 (HSP70) ファミリーに属する BiP に対する抗体はリウマトイド因子と同等の感度・特異度を示すことが知られている。RA 患者及びマウスにおいてこの BiP に対する免疫応答と抗シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) 産生の関連を検討した。約 50 例の RA 患者血清においてリコンビナントの BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 に対する抗体価を検討したところ、抗 BiP 抗体は高い陽性率を示したが、抗シトルリン化 BiP 抗体は抗 BiP 抗体よりも高い陽性率を示し、感度は 62%、特異度は 95%であった。抗シトルリン化 BiP 抗体価は抗 CCP 抗体価と有意な相関を示した。抗酸菌 HSP70 に対する抗体価についてもコントロール血清と比較して RA 患者血清において高値を示し、さらに抗 CCP 抗体価と有意な相関を示した。次に BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 を B6 マウスに免疫し抗 CCP 抗体産生を検討した。すると BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 のいずれを免疫したマウスにおいても抗 CCP 抗体が産生された。BiP 免疫マウス脾臓 CD4 陽性 T 細胞は BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 のいずれに対しても増殖反応を示したが、抗酸菌 HSP70 免疫マウス脾臓 CD4 陽性 T 細胞は抗酸菌 HSP70、シトルリン化 BiP に対する増殖反応を示した一方で BiP に対する増殖反応を示さなかった。また DBA1 マウスにおいて抗酸菌 HSP70 または BiP 免疫後に II 型コラーゲン誘発性関節炎を惹起すると、BiP 免疫群ではコントロールと比較して関節炎の増悪がみられなかったが、抗酸菌 HSP70 免疫では関節炎の増悪を認めた。これらのことから RA 患者において抗酸菌 HSP70 及びシトルリン化 BiP に対する免疫応答が抗 CCP 抗体産生および関節炎の進行に関与している可能性があると考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) において熱ショック蛋白 70 (HSP70) ファミリーに属する BiP に対する抗体はリウマトイド因子と同等の感度・特異度を示す。この BiP に対する免疫応答と抗シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) 産生の関連を検討した。

約 50 例の RA 患者血清においてリコンビナントの BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 に対する抗体価を検討した。B6 マウス、DBA1 マウス、HLA-DRB1*0401 トランスジェニックマウスをこれらの蛋白で免疫し、抗体産生及び抗原に対する T 細胞増殖を検討した。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

すべての研究は各施設の遺伝子倫理委員会の審査を受け、承認を受けた研究計画に則って実施された。

C. 研究結果

RA 患者血清において、抗 BiP 抗体は高い陽性率を示したが、抗シトルリン化 BiP 抗体は抗 BiP 抗体よりも高い陽性率を示し、感度は 62%、特異度は 95%であった。抗 BiP 抗体価は抗 CCP 抗体価との関連を示さなかったが、抗シトルリン化 BiP 抗体価は抗 CCP 抗体価と有意な相関を示した。HSP はヒトなどの哺乳類と微生物の間で高い相同性が保持されている。そこで RA 患者血清における大腸菌 HSP60, HSP70、抗酸菌 HSP60, HSP70 に対する抗体価を検討したところ、抗酸菌 HSP70 に対する抗体価のみがコントロール血清と比較して RA 患者血清において高値を示した。さらに抗酸菌 HSP70 に対する抗体価は抗 CCP 抗体価と有意な相関を示した。次に BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 を B6 マウスに免疫し抗 CCP 抗体産生を検討した。すると BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 のいずれを免疫したマウスにおいても抗 CCP 抗体が産生され、さらにこれらのマウスの血清はラット食道に対して RA 血清と同様の染色性を示した。BiP 免疫マウス脾臓 CD4 陽性 T 細胞は BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 のいずれに対しても増殖反応を示したが、抗酸菌 HSP70 免疫マウス脾臓 CD4 陽性 T 細胞は抗酸菌 HSP70、シトルリン化 BiP に対する増殖反応を示したが、BiP に対する増殖反応を示さなかった。また DBA1 マウスにおいて抗酸菌 HSP70 または BiP 免疫後に II 型コラーゲン誘発性関節炎を惹起すると、BiP 免疫群ではコントロールと比較して関節炎の増悪がみられなかったが、抗酸菌 HSP70 免疫では関節炎の増悪を認め

た。

D. 考 察

RA 患者において抗酸菌 HSP70、シトルリン化 BiP に対する抗体価と抗 CCP 抗体価が有意な相関を示したことから、抗酸菌 HSP70 及びシトルリン化 BiP に対する免疫応答が抗 CCP 抗体産生に関与している可能性が考えられた。マウスへの BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 の免疫によって抗 CCP 抗体が誘導されたという結果もこの可能性を支持した。現時点では抗酸菌 HSP70 に対する免疫応答によりシトルリン化 BiP に対する免疫応答が誘導されている可能性や、BiP に対する自己免疫寛容の破綻によりシトルリン化 BiP に対する免疫応答が誘導されている可能性が考えられる。コラーゲン誘発性関節炎において抗酸菌 HSP70 による前免疫により関節炎の増悪が認められた事実は、抗酸菌 HSP70 と関節炎の関連を考える上で興味深い。今後 RA 患者における BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 の T 細胞・B 細胞エピトープを HLA-DR4 との関連も含めて詳細に検討してゆく予定である。

E. 結 論

RA 患者において抗酸菌 HSP70 及びシトルリン化 BiP に対する免疫応答が抗 CCP 抗体産生および関節炎の進行に関与している可能性がある。

F. 健康危機情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, Okamoto A, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K. Interleukin-17B and interleukin-17C are

associated with TNF-alpha production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. J Immunol 179: 7128-7136, 2007.

- 2) Fujio K, Okamura T, Okamoto A, Yamamoto K. T cell receptor gene therapy for autoimmune diseases. Ann N Y Acad Sci 1110: 222-232, 2007.
- 3) 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: 8140-8147, 2006.
- 4) 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.
- 5) Yu R, Fujio K, Tahara H, Araki Y, Yamamoto K. Clonal dynamics of tumor-infiltrating lymphocytes. Eur J Immunol 35: 1754-1763, 2005.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2008年度特許出願予定

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

コラーゲンタイプ II をターゲットとした関節リウマチの
抗原特異的制御法の確立に関する研究

分担研究者：住田 孝之

筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学 教授

研究要旨

関節リウマチの抗原特異的治療法を開発し、副作用の少ない効率的な新規予防および治療戦略を開発する事を目的とした。自己抗原のコラーゲンタイプ II(CII)を標的分子として、そのアナログペプチドを *in vitro* で選定し、CIIで誘導される関節炎マウスモデルにおいて *in vivo* での予防、治療効果を検討した。その結果、アナログペプチドの一部 (APL6) は、関節炎を予防および治療することが判明した。今後、アナログペプチド発現米を用いて関節炎に対する予防・治療実験、さらに臨床試験を展開していく。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) において、タイプ II コラーゲン (CII) に対する自己抗体、自己反応性T細胞が検出され、CII に対する自己免疫応答はRAの発症に大きく係っていることが判明している。本研究では、CII のT細胞エピトープを明らかにし、アナログペプチドあるいはT細胞エピトープ自身を用いたRAの抗原特異的制御法を確立することである。

B. 研究方法

1)HLA-DR B1*0101, 0401, 0405 に共通なHLA 結合アンカーモチーフを有するCIIのT細胞エピトープを検索する。2)HLA-DR B1*0101 陽性RA患者から樹立したT細胞株、B細胞株を用いて、作製した変異ペプチドからCIIのアナログペプチドを *in vitro* で選定する。3)コラーゲン誘導関節炎(CIA)マウスモデルを用いて、CIIアナログペプチドを皮下注射あるいは経口投与して、その治療、予

防効果について *in vivo* で検定する。4)遺伝子工学的手法を用いてCIIアナログペプチドを産生する米を作製し、CIAモデルマウスにおける関節炎に対する治療、予防効果を検討する。5)CIIアナログペプチド米を用いてRAにおける臨床試験を実施する。

(倫理面への配慮)

ヒトの検体を使用する際には、大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者さんにインフォームド・コンセントを施行し、十分に研究内容を理解していただき、ご本人の同意を得た上で研究を実行した。マウスの実験においては疼痛を与えないために麻酔科で対処した。

C. 研究結果

1)HLA-DR B1*0101, 0401, 0405 に共通に結合するアンカーモチーフを有するCIIペプチドは GEPGIAGFKGEQGPKG(AA256-271) であることが判明した。2)21個の変異ペプチ

ドから 10 個のアナログペプチドを選定した。特に AA262G→D、A が有力候補と考えられた。3)CIA マウスモデルにおける *in vitro* の解析では、AA262G→D、K、A、AA264R→A の 4 個がアナログペプチドとして機能していた。4)AA262G→A(APL6)を皮下注射することにより、関節炎の治療、予防効果が明らかになった。AA264K→A(APL7)は予防効果のみ認められた。4)現在、遺伝子改変米を作成中である。

D. 考 察

RA における CII の T 細胞エピトープ、およびそのアナログペプチドの *in vitro* での選定をおこなった。さらに、CIA マウスモデルにおいて、アナログペプチドによる治療、予防効果も検討した。本研究から、CII をターゲットした関節炎の制御が可能であることが判明した。今後、CII アナログペプチド発現米を作製し、効果発現のための投与方法などの検定を進めていく。

E. 結 論

関節リウマチにおける自己抗原(コラーゲンタイプ II)を標的とした抗原特異的制御戦略は、アナログペプチドを用いることにより治療および予防において成功した。今後、CII アナログペプチド発現米をもちいたマウスモデルでの研究、臨床試験を進めていく。

F. 健康危機情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwanami K, Matsumoto I, Watanabe Y, Mihara M, Ohsugi Y, Mamura M, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Kishimoto T, Sumida T. Crucial role of IL-6/IL-17 cytokine axis in

the induction of arthritis by glucose-6-phosphate-isomerase. *Arthritis Rheum*, in press.

- 2) Matsui H, Tsutsumi A, Sugihara M, Suzuki T, Iwanami K, Kohno M, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Sumida T. Expression of Visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor) gene in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, in press.
- 3) Nakamura Y, Wakamatsu E, Matsumoto I, Tomiita M, Kohno Y, Mori M, Yokota S, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. High prevalence of autoantibodies to muscarinic 3 acetylcholine receptor in patients with juvenile Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 67: 136-137, 2008.
- 4) Harashi T, Matsumoto I, Yasukochi T, Chino Y, Mamura M, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Biased usage of snovial immunoglobulin heavy chain variable regions 4 by the anti-glucose-6-phosphate isomerase antibody in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Med* 20: 247-253, 2007.
- 5) Sugihara M, Tsutsumi A, Suzuki E, Suzuki T, Ogishima H, Hayashi T, Chino Y, Ishii W, Manura M, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Sumida T. The gene expressions of TNF α , TTP, TIA-1 and HuR in the peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis before and after infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 56: 2160-2169, 2007.
- 6) Wakamatsu E, Nakamura Y, Matsumoto I, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 66: 844-845, 2007.