

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

自己免疫疾患に関する調査研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山 本 一 彦

平成 20 年 3 月

目 次

| | |
|---|----|
| I. 総括研究報告書 ----- | 1 |
| 自己免疫疾患に関する調査研究 東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学 主任研究者 山本 一彦 | |
| II. 分担研究報告 | |
| 自己免疫疾患における抗原提示細胞および T 細胞の役割と新規治療法の開発に関する研究 ---- | 7 |
| 東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学 山本 一彦 | |
| 抗プロトロンビン自己抗体の血栓原性に関する研究 ----- | 10 |
| 北海道大学大学院医学研究科・病態内科学講座 渥美 達也 | |
| SAP 遺伝子多型と SLE 発症の関連についての研究 ----- | 13 |
| 東北大学大学院医学系研究科病理形態学分野 小野 栄夫 | |
| 抗 DNA 抗体の産生機序に関する研究 ----- | 15 |
| 東北大学大学院医学系研究科 平林 泰彦 | |
| 膠原病における IL-33/ST2L 分子に関する研究 ----- | 19 |
| 自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学講座 岡崎 仁昭 | |
| Laser-microdissection(LMD)法を用いたループス腎炎浸潤 T 細胞の解析に関する研究 ----- | 21 |
| 筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学 伊藤 聡 | |
| 全身性エリテマトーデスおよびその他膠原病における Th17 の関与に関する研究 ----- | 27 |
| 埼玉医科大学リウマチ膠原病科 三村 俊英 | |
| SLE 難治性病態に対する新規治療法の臨床開発・評価に関する研究- | |
| タクロリムスの SLE T 細胞機能異常に対する作用および臨床的有用性の検証 ----- | 30 |
| 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 竹内 勤 | |

| | | |
|---------------------------------------|----------------------------------|----|
| ループス腎炎の治療：標準化に関する研究 | ----- | 33 |
| 国立国際医療センター 第一病棟 三森 明夫 | | |
| 筋炎特異自己抗体の免疫遺伝学的特徴に関する研究 | ----- | 42 |
| 慶應義塾大学医学部内科 平形 道人 | | |
| 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの有用性の検討 | ----- | 45 |
| 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 高田 和生 | | |
| 全身性エリテマトーデスモデルマウスにおける Fc レセプターと | | |
| | 単球サブセットに関する研究 ----- | 48 |
| 順天堂大学医学部膠原病・リウマチ内科 天野 浩文 | | |
| NKT 細胞の活性化と SLE 病態との関連に関する研究 | ----- | 50 |
| 順天堂大学医学部分子病態病理学 広瀬 幸子 | | |
| 複合遺伝性疾患としての自己免疫疾患とその基礎となる | | |
| | 自己免疫現象の遺伝因子解析の理論研究とその実践的活用 ----- | 53 |
| 東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センターゲノム機能解析分野 山田 亮 | | |
| 新しい治療法の開発 | ----- | 55 |
| 財団法人 乙卯研究所 首藤 紘一 | | |
| 免疫寛容に重要な分子に関する研究 | ----- | 57 |
| 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 三宅 幸子 | | |
| 自己免疫疾患関連血中ペプチドの同定システムに関する研究 | ----- | 60 |
| 聖マリアンナ医科大学疾患プロテオーム・分子病態治療学 加藤 智啓 | | |
| サイトカインシグナルの抑制と自己免疫疾患の治療に関する研究 | ----- | 63 |
| 大阪大学大学院生命機能研究科免疫制御学講座 西本 憲弘 | | |

| | |
|---|----|
| 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 ----- | 67 |
| 産業医科大学医学部第一内科学講座 田中 良哉 | |

| | |
|---|----|
| 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 ----- | 70 |
| 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 江口 勝美 | |

| | |
|-------------------------|----|
| Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- | 73 |
|-------------------------|----|

| | |
|----------------------|----|
| Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 ----- | 83 |
|----------------------|----|

I. 総括研究報告

自己免疫疾患に関する調査研究

主任研究者 山本 一彦 東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学 教授

研究要旨 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE)、多発性筋炎・皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis, PM/DM)、シェーグレン症候群 (Sjogren's syndrome, SS)、成人スティル病 (adult onset Still disease, AOSD) などの自己免疫疾患に対して、調査研究を行った。共同研究事業として、SLE のゲノムの解析の為にサンプル収集を集中的に行い、また臨床的研究として SLE の予後因子や活動性指標の検討を、さらに新規治療法の導入のための臨床治験の推進を行った。個別研究としては、病態解明、先端的治療法の開発などを目的として、マウスモデルやヒトの検体を用いた研究を推進した。

分担研究者

渥美 達也 北海道大学大学院第二内科
小野 栄夫 東北大学大学院医学系研究科医科学
専攻病理学講座病理形態学分野
平林 泰彦 東北大学大学院医学系研究科
岡崎 仁昭 自治医科大学アレルギー-膠原病学講座
伊藤 聡 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分野
三村 俊英 埼玉医科大学リウマチ膠原病学部門・内科学
竹内 勤 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ膠原
病内科
三森 明夫 国立国際医療センター第一病棟
平形 道人 慶應義塾大学医学部内科
高田 和生 東京医科歯科大学医学部附属病院膠
原病・リウマチ内科
天野 浩文 順天堂大学医学部膠原病内科
広瀬 幸子 順天堂大学医学部分子病態病理学
山田 亮 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析セン
ターゲノム機能解析分野
首藤 紘一 財団法人乙卯研究所
三宅 幸子 国立精神・神経センター神経研究所免疫
研究部
加藤 智啓 聖マリアンナ医科大学疾患プロテオーム
・分子病態治療学
西本 憲弘 大阪大学大学院生命機能研究科免疫

抑制学講座

田中 良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座
江口 勝美 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
展開医療科学講座（第一内科）

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE)、多発性筋炎・皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis, PM/DM)、シェーグレン症候群 (Sjogren's syndrome, SS)、成人スティル病 (adult onset Still disease, AOSD) などの自己免疫疾患に対して、共同研究事業として、ゲノムの解析の為にサンプル収集、SLE の適正治療方針の検討、新規治療法の導入のための臨床治験の推進を行い、個別研究として病態解明、先端的治療法の開発などの研究を推進することを目的とした。

ゲノム解析に関しては SLE の DNA サンプル収集を平成 18 年度に引き続き行った（山本および臨床系分担研究者）。また、ゲノムワイド関連解析を行うための解析手法・ツールを開発を目的として研究を進めた（山田）。

病因、病態解析の為にモデルマウスを対象とした研究では、疾患モデル実験から治療標的細胞・分子を明らかにし、実際にヒト病態への関与を検

討した。例えば、疾患モデルでの発症関連遺伝子とヒトの疾患での比較（小野）、SLEにおける免疫担当細胞の異常活性化に係わる遺伝要因の解明（広瀬）、Fcレセプターと単球の役割と病態形成との関与（天野）、免疫寛容維持に重要な分子機序を解明（三宅）などを目的とした。

SLEを対象とした研究では、抗リン脂質抗体症候群でみられる抗プロトロンビン自己抗体の血栓原性の解析（渥美）、病態形成に関与するヌクレオソームの対するT細胞とそれを抗原提示するマクロファージの相互作用の解析（山本）、SLEにおける組織障害性抗DNA抗体の産生機序の解明（平林）、ループス腎炎のサイトカインバランスの解析（伊藤）、新規ヘルパーT細胞Th17の解析（三村）、TNFネットワーク分子の発現解析（西本）、インターロイキン1とその受容体ファミリーの関与の研究（岡崎）、病態の理解のための血中ペプチドの検出同定（加藤）などを目的として研究を進めた。SLE患者リンパ球のRNAスプライシング異常の解析や、RNAスプライシングから見た健常人リンパ球の活性化機序の検討、さらにミゾリビン（MZR）を用いた免疫抑制治療によるRNAスプライシング変化の検討（江口）などが研究目的となった。

SLEの臨床的研究の目的として、治療の標準化に関する研究（三森）がある。SLE以外の疾患では、筋炎特異自己抗体の免疫学的性状や臨床的意義を明らかにすることを目的とした（平形）。

治療に関しての目的としては、レチノイドの自己免疫疾患の治療への応用（首藤）、SLEの難治性病態に対するタクロリムスの有用性（竹内）、PM/DMに合併する間質性肺炎（interstitial pneumonia: IP）に対するタクロリムスの有効性及び安全性の検討（高田）、SLE患者のIL-6阻害治療とサイトカインネットワークの解析（西本）、治療抵抗性のSLEに対する治療の開発を目的として、B細胞を標的としたCD20抗体の臨床試験を実践し、有効性と安全性を確認（田中）などがある。

B. 研究方法

ゲノム解析の為のSLEのDNAサンプル収集は、

本研究組織参加の臨床系の分担研究者全員が、それぞれ学内の倫理委員会に申請後、インフォームドコンセントを取得し、収集を開始した。また、シミュレーションデータを用いて、大規模データ処理フロー上の問題点を明らかにし、解決手法の効果判定した（山田）。

モデルマウスを用いた研究では、遺伝子多型の比較（小野）、QTL法による原因遺伝子解析をゲノムワイドで行った（広瀬）。BXSbマウス末梢血単球の解析（天野）、蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動による網羅的解析、GRAIL遺伝子欠損マウスの作製（三宅）などがある。

SLEを対象とした研究では、モノクローナル抗プロトロンビン抗体を用いたプロトロンビン生成や向血栓細胞への影響の解析（渥美）、マクロファージの選択的除去による免疫応答と臓器障害の制御（山本）、SLE患者由来モノクローナル抗DNA抗体に結合する蛋白のペプチドライブラリーを用いた同定（平林）、ヒトおよびマウスループス腎炎における糸球体、間質の浸潤T細胞の単細胞レベルの解析（伊藤）、患者末梢血単核球を用いたT細胞刺激下でのIL-17mRNAや蛋白の測定（三村）、末梢血単核球をTNFで刺激前後での遺伝子発現量の比較（西本）、血清中の分子量5000以下のペプチドを対象とした、疎水性担体、金属キレート用担体、陽/陰イオン担体等を用いた小ペプチドの分離精製とMALDI-TOF型質量分析での網羅的解析（加藤）などがある。スプライシングに関しては、活動性あるいは非活動性のSLE患者リンパ球のcaspase-8のスプライス・バリエーションを発見を解析（江口）などがある。

SLEの臨床的解析では、施設病歴調査、患者団体アンケート調査によるデータベースの作成と、治療効果と病態発生の時系列の統計解析（三森）があり、SLE以外の疾患研究では、筋炎特異自己抗体の免疫沈降法による検索とその臨床的意義の解析（平形）がある。

治療に関しては、タミバロテンの製造と供給および自己免疫疾患モデルの治療（首藤）、PN/DM患者に対するタクロリムス使用例の後ろ向き解析と効能追加申請のためのデータ取得を目的とした

GCP 準拠施設治験 (高田)、中～重度の flare SLE 患者 15 例を対象とした CD20 抗体リツキシマブの臨床第 I/II 相試験 (田中) などがある。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノムの収集ならびに情報の提供およびヒト末梢血の解析については、各施設の倫理委員会の承諾を得、臨床検体はインフォームドコンセントのもとに収集され、個人情報漏洩のないよう管理された。個人情報を伝達しないレトロスペクティブ観察研究やアンケート調査は、連結不能・完全匿名法とした。治験計画においては GCP 準拠とし、被験者への不利益を最小限にとどめ、被験者の得る利益を最大限にするよう配慮した。動物実験に際しては、各施設の倫理委員会により承認された実験計画書に基づいて実験を行った。

C. 研究結果

ゲノム解析の為の SLE の DNA サンプル収集は、本研究組織参加の臨床系の分担研究者全員が、それぞれ学内の倫理委員会に申請後、インフォームドコンセントを取得しつつ収集を開始し、平成 18 年度に引き続き現在までに約 450 サンプルの収集が終わっている (山本および臨床系分担研究者)。解析については、マーカー数 100 万以上、サンプル数 2 万以上の SNP ジェノタイプデータにつき、個別 SNP 関連検定に関して考察し、それを実装した java ツールを完成した (山田)。また、候補遺伝子解析として、SAP 遺伝子のイントロン多型が、若年齢群において SLE 発症に関連することを明らかとした (小野)。

モデルマウスを用いた解析では、NKT 細胞の活性化が SLE 病態を増悪させる可能性を見いだし (広瀬)、BXSb マウス末梢血単球、Fc レセプター、樹状細胞へ分化などの病態形成への関与を検討した (天野)。また、アナジ-状態で特異的に発現が低下する蛋白を約 30 同定し、GRAIL 遺伝子欠損マウス作製した (三宅)。

SLE を対象とした研究では、抗プロトンビン抗体は、直接トロンビン生成を亢進させ、向血栓細胞を活性化することを明らかとし (渥美)、脾臓マクロファージを除去することで、マウスのレベ

ルでは腎炎が抑制されることを示し (山本)、小胞体ストレス応答蛋白 Herp は抗原性を持ち抗 DNA 抗体産生を誘導することを見いだした (平林)。III 型主体のループス腎炎の T 細胞は Th1, 2, 17 細胞として機能しているが、III 型の間質、IV 型主体腎炎の糸球体、間質には Th1 細胞は認められず、Th2, 17 細胞として機能していることが判明し (伊藤)、患者末梢血を用いて、Th1/Th2/Th17 サブセットを求めることが出来た (三村)。また、SLE 特異的血中小ペプチド候補を検出した (加藤)。また、活動性の SLE では caspase-8 のスプライス・バリエントの発現が減少しており (RT-PCR)、治療経過に伴って減少していた caspase-8 のバリエント発現が回復することを見いだした (江口)。

SEL の臨床的検討では、ループス腎炎の発生時期が、治療反応性と経過を強く規定し、腎病理所見よりも正確な予後予測を与えるというまったく新しい知見を得た (三森)。一方、PN/DM の解析では、抗 SRP 抗体の免疫学的多様性、抗 EJ 抗体の臨床的意義を明らかとした (平形)。

治療に関しては、T 細胞分化において RAR アゴニストが制御性 T 細胞へと分化させることを明らかとし (首藤)、タクロリムスの SLE 末梢血 T 細胞機能異常に対する作用を明らかにした (竹内)。実際のヒトを対象とした治療では、PM/DM の IP に対する治療について、後ろ向き研究では、タクロリムスは糖質コルチコイドのみで治療が困難な全症例を救命し、病勢の安定化・改善をもたらし、患者負担を軽減した。更に安全性の面でも、重篤感染症は認められず、それ以外の副作用も頻度も低く重篤度も低いものであった。さらに、活動性 IP を伴う PM/DM 患者を対象とし、タクロリムスと糖質コルチコイドの併用投与群単群による多施設共同オープン試験 (パート A) および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータ抽出 (パート B) よりなる第 II/III 相治験を計画し、医薬品医療機器総合機構との対面助言を経て、全参加施設での IRB 承認の上 2007 年 6 月に治験届提出、2007 年 7 月より被験者登録を開始した (高田)。SLE に対するリツキシマブ投与では、重篤な有害事象はなく、

24 週間観察期間中の有害事象は、3 例の感染症の併発であり、有効性評価は、14 例中 2 例が Major clinical response、7 例が Partial clinical response であった。これらの結果を受けて、次相臨床試験を開始した（田中）。

D. 考察

ゲノム解析のための SLE サンプル収集は一定の成果を挙げつつあるが、世界的には千人規模のサンプルを用いた関連解析が主流になりつつあり、これを目標にさらに努力が必要である。個別研究では多くの成果が出ていると考える。臨床試験については、企業などのバックアップが無いと推進することは難しいことが実感されている。

E. 結論

難治性疾患の代表である SLE などの自己免疫疾患について、基礎的、臨床的研究を推進できた。今後、これらの研究を継続することで、より学術的、国際的、社会的に意義のある成果を達成できると考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Yamamoto, K, Yamada, R. Lessons from a Genomewide Association Study of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 357: 1250-1251, 2007.
- Yamada, R. & Yamamoto, K. Mechanisms of disease: genetics of rheumatoid arthritis--ethnic differences in disease-associated genes. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3: 644-50, 2007.
- Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, Okamoto A, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K. IL-17B and IL-17C are associated with TNF-alpha production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *J Immunol.* 179, 7128-36, 2007.
- Fujio K, Okamura T, Okamoto A, Yamamoto K. T cell receptor gene therapy for autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1110:222-32, 2007.
- Atsumi T, Horita T, Minori T, Koike T. Exchange of information in Rheumatology between East and West : From Man'yo-shu to the Future. *Arthritis Rheum.* in press
- Atsumi T. Therapeutic targets for antiphospholipid syndrome. *Blood* 110; 4141, 2007.
- Zhang MC, Mori S, Date F, Furukawa H, Ono M. A non-MHC locus determines tissue-specificity in the pathogenic process underlying synovial proliferation in a mouse arthropathy model. *Ann Rheum Dis* 66:242-5, 2007.
- Misu N, Zhang MC, Mori S, Miyazaki T, Furukawa H, Sasaki T, Nose M, Ono M. Autosomal loci associated with sex-related difference in the development of autoimmune phenotypes in a lupus model. *Eur J Immunol* 37:2787-96, 2007.
- Hirabayashi Y, 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.* 1108:92-95, 2007.
- Kudoh K, Shibata C, Funayama Y, Fukushima K, Takahashi K, Ogawa H, Sagami Y, Hirabayashi Y, Moriya T, Sasaki I. Gastrojejunostomy and duodenojejunostomy for megaduodenum in systemic sclerosis sine scleroderma: report of a case. *Digestive Diseases and Sciences.* 52: 2257-2260, 2007.
- Kamata Y, Takahashi Y, Iwamoto M, Matsui K, Murakami T, Muroi K, Ikeda U, Shimada K, Yoshio T, Okazaki H and Minota S. Local implantation of autologous mononuclear cells from bone marrow and peripheral blood for treatment of ischaemic digits in patients with connective tissue diseases. *Rheumatology* 46:882-884, 2007.
- 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
- Kohno M, Tsutsumi A, Matsui H, Sugihara M, Suzuki T, Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Suguro T, Sumida T. Interleukin 17 gene expression in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* in press
 - Yokota, K., Miyoshi, F., Miyazaki, T., Sato, K., Yoshida, Y., Asanuma, Y., Akiyama, Y., and Mimura T: High Concentration Simvastatin Induces Apoptosis in Fibroblast-Like Synoviocytes from Patients with Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.* in press
 - Kanda H, Yokota K, Kohno C, Sawada T, Sato K, Yamaguchi M, Komagata Y, Shimada K, Yamamoto K, Mimura T: Effects of low-dosage simvastatin on rheumatoid arthritis through reduction of Th1/Th2 and CD4/CD8 ratios. *Mod. Rheumatol.* 17:364-8, 2007.
 - Tsuzaka K, Matsumoto Y, Sasaki Y, Abe T, Tsubota K, and Takeuchi T. Down-regulation of Fas-ligand mRNA Shogren' syndrome patients with enlarged exocrine glands. *Autoimmunity* 40:497-502, 2007.
 - Suzuki K, Takei H, Kameda H, Nagasawa H, Sekiguchi N, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T. Efficacy and Safety of Tacrolimus in Patients with rheumatoid arthritis in clinical practice: Significant role of blood concentration measurement for preventing severe adverse events. *Arthritis Rheum.* S 35 CRC03, 2007.
 - Nagatani K, Itoh K, Nakajima K, Kuroki H, Katsuragawa Y, Mochizuki, M Aotsuka S, Mimori A: Rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes express BCMA and are stimulated by APRIL. *Arthritis Rheum.* 56:3554-3563, 2007.
 - Soejima M, Sugiura T, Kawaguchi Y, Kawamoto M, Katsumata Y, Takagi K, Nakajim A, Mitamura T, Mimori A, Hara M, and Kamatani N: Association of the diplotype configuration at the N-acetyltransferase 2 gene with adverse evnts with co-trioxazole in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 9: R23, 2007.
 - 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.* 56:1295-1303, 2007.
 - Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatology.* 46:842-845, 2007.
 - Takada K, J Kishi, N Miyasaka, "Step-up versus primary intensive approach to the treatment of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis/polymyositis: a retrospective study". *Mod Rheumatol.* 17: 123-30, 2007.
 - Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Takasaki Y. Role of pathogenic auto-antibody production by Toll-like receptor 9 of B cells in active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 47:145-9, 2008.
 - Morimoto S, Nakano S, Watanabe T, Tamayama Y, Mitsuo A, Nakiri Y, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Kobata T, Takasaki Y. Expression of B-cell activating factor of the tumour necrosis factor family (BAFF) in T cells in active systemic lupus erythematosus: the role of BAFF in T cell-dependent B cell pathogenic autoantibody production *Rheumatology.* 46:1083-6, 2007.
 - Tsukamoto H, Ohtsuji M, Shiroiwa W, Lin Q, Nakamura K, Tsurui H, Jiang Y, Sudo K, Nishimura H, Shirai T, and Hirose S. Aberrant genetic control of invariant TCR-bearing NKT cell function in New Zealand mouse strains: possible involvement in SLE pathogenesis. *J. Immunol.* 2008, in press.
 - Nakamura K, Hirai H, Torashima T, Miyazaki T, Tsurui H, Xiu Y, Ohtsuji M, Qing Shun Lin Q, Tsukamoto K, Nishimura H, Ono M, Watanabe M and Hirose S. CD3 and IgG Fc receptor regulate cerebellar functions. *Mol. Cell. Biol.* 27:5128-5134, 2007.
 - Yamada R, Matsuda F. 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: 709-726, 2007.

• Kaieda S, Tomi C, Oki S, Yamamura T and Miyake S. Activation of iNKT cells by synthetic glycolipid ligands suppresses autoantibody-induced arthritis. Arthritis Rheum. 56:18365-45, 2007.

• Sakuishi K, Oki S, Araki M, Porcelli SA, Miyake S, Yamamura T. Invariant NKT cells biased for IL-5 production act as crucial regulators of inflammation. J.Immunol. 179:3452-62, 2007.

• Yudoh K., Shishido K., Murayama H., Yano M., Matsubayashi K., Takada H., Nakamura H., Masuko K., Kato T. Water-soluble fullerene (C60) prevents degeneration of articular cartilage in osteoarthritis (OA): C60 downregulates catabolic activity of chondrocytes and inhibits degeneration of articular cartilage during the development of OA. Arthritis Rheum. 56:3307-18, 2007.

• Nishimoto N, Kishimoto T. Humanized Antihuman IL-6 Receptor Antibody, Tocilizumab. In: Chernajovsky Y, Nissim A, eds. Therapeutic Antibodies. Handbook of Experimental Pharmacology:Springer-verlag Berlin Heiderberg. 151-160, 2007.

• Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor(SAMURAI):evidence of clinical and radiographic benefit from an X ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis. 66:1162-1167, 2007.

• Nakayama S, Saito K, Nakano K, Tanaka Y. β 1 integrin transduces an activation signal in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 56:1559-1568, 2007.

• Sawamukai N, Saito K, Yamaoka K, Nakayama S, Ra C, Tanaka Y. Leflunomide inhibits PDK1/Akt pathway and induces apoptosis of human mast cells. J Immunol. 179: 6479-84, 2007.

• Kamachi M, Eguchi K et al. Activation of protein phosphatase causes alternative splicing of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL): potential effect on immune surveillance. Biochem Biophys Res Commun. 360:280-285, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

• 平林 泰彦

モノクロナール抗ヒトホモシステイン誘導小胞体(ER)蛋白 Herp 抗体 (特願 2008-016602)

• 三村 俊英

膠原病診断方法 (特願 2007-222082)

• 田中 良哉

1. Fas 抗原発現増強剤 (特許出願番号: 特開 2003-171282)

2. Akt シグナル経路の活性化阻害を目的として使用するレフルノミド (特願 2005-81972)

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

II. 分担研究報告

自己免疫疾患における抗原提示細胞および T 細胞の役割と 新規治療法の開発に関する研究

分担研究者 山本 一彦 東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学 教授

研究協力者 岡本 明子、藤尾 圭志

東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学

研究要旨 自己抗原に対する免疫学的寛容の破綻は、自己免疫疾患の病態に密接に関与すると考えられる。しかし、免疫学的寛容の破綻に結びつく自己抗原の提示様式については今までほとんど解析されていない。そこで、全身性エリテマトーデス（SLE）モデルマウスにおいて、重要な自己抗原であるヌクレオソームに特異的な T 細胞を高効率レトロウイルスベクターにより再構築し、ヌクレオソームの局在を検討した。ヌクレオソームは脾臓で優位に提示されていた。さらに脾臓抗原提示細胞のうち、F4/80 陽性マクロファージと CD11b 陽性樹状細胞は腎炎発症前からヌクレオソームを提示していた。F4/80 陽性マクロファージは脾臓において最も豊富な抗原提示細胞であった。クロドロネート・リポソーム静注により脾臓貪食細胞を除去すると、脾臓細胞のヌクレオソーム提示は減弱し、抗ヌクレオソーム抗体および蛋白尿発症率も低下したが、全般的な免疫抑制は認めなかった。発症前マウスに脾臓マクロファージを移入すると、血清抗ヌクレオソーム抗体価と蛋白尿発症率が有意に上昇したが、脾臓樹状細胞の移入では有意な上昇を認めなかった。したがって、SLE モデルマウスでは、マクロファージを含む脾臓貪食細胞の核抗原提示が自己抗体産生などの異常な免疫応答、ひいては自己免疫疾患を惹起する可能性が示された。アポトーシス細胞の除去に影響を与えず脾臓貪食細胞の自己抗原提示を抑制できれば、SLE の新規治療法開発への糸口となりうる。

A. 研究目的

貪食細胞においてアポトーシス細胞断片を除去する機能が低下した場合に、全身性エリテマトーデス（SLE）様の病態を呈することは報告されているが、SLE における自己抗原提示能については未だにほとんど解析されていない。全身に発現する自己抗原の提示様式を解析することは、自己抗原に対する免疫学的寛容を破綻させる機序の解明に結び

つくため、SLE の病態を理解する上で極めて重要な課題である。そこで我々は病態に即した新規治療法開発を目標とし、SLE モデルマウスである NZB/W F₁ マウスを用いて重要な SLE の自己抗原であるヌクレオソームの提示について検討を行った。ヌクレオソームは、ヒストンと 2 本鎖 DNA からなるクロマチンの構成単位で、アポトーシスを起こした細胞から放出される。

B. 研究方法

高効率レトロウイルスベクターシステムを用いて再構築したヌクレオソーム特異的 T 細胞を NZB/W F₁ マウスに移入して抗原提示の局在を検討した。脾臓における各抗原提示細胞サブセットを分離し、ヌクレオソーム特異的 T 細胞の増殖を検討した。腎炎発症前からヌクレオソームを提示している脾臓貪食細胞を、クロドロネート・リポソーム静注により生体内で除去し、抗原提示、自己抗体価および蛋白尿発症率を検討した。また、脾臓貪食細胞の除去が抗体を産生する形質細胞に及ぼす影響について検討した。さらに脾臓マクロファージもしくは樹状細胞を発症前マウスに繰り返し移入し、ループス発症が促進されるか検討した。

(倫理面への配慮)

実験動物に対しては過度の苦痛を与えないなど、動物愛護上の十分な配慮を行った。

C. 研究結果

ヌクレオソーム特異的 T 細胞は腎炎発症前から NZB/W F₁ マウス脾臓で優位に刺激されていた。中でも脾臓の F4/80⁺マクロファージと CD11b⁺CD11c⁺樹状細胞はヌクレオソーム特異的 T 細胞を強く刺激した。NZB/W F₁ マウスの脾臓において、F4/80⁺マクロファージは最も豊富な抗原提示細胞サブセットであり、高い MHC クラス II 発現レベルを示した。また、生体内でクロドロネート・リポソーム静注により F4/80⁺マクロファージを主とした脾臓貪食細胞を除去したところ、脾臓細胞のヌクレオソーム提示能は減弱し、NZB/W F₁ マウスの血清自己抗体価および蛋白尿発症

率も低下した。しかし、クロドロネート・リポソーム静注による全般的な免疫抑制は認めなかった。クロドロネートリポソーム静注マウスは PBS リポソーム静注マウスと比較して脾臓形質細胞が減少していた。さらに、dsDNA 特異的形質細胞は脾臓のみで減少しているのに対し、ヌクレオソーム特異的形質細胞は脾臓および骨髄でも減少しており、自己抗体価の変化を反映していると考えられた。発症前マウスに脾臓マクロファージを移入すると、血清抗ヌクレオソーム抗体価と蛋白尿発症率が有意に上昇したが、脾臓樹状細胞の移入では有意な上昇を認めなかった。

D. 考察

脾臓貪食細胞における核抗原の提示が異常な免疫応答の引き金となり、自己免疫疾患を惹起する可能性が示された。脾臓の F4/80⁺マクロファージは CD11c⁺樹状細胞の約 4 倍存在し、ヌクレオソーム提示に重要な役割を果たすと考えられた。SLE においてマクロファージは①アポトーシス細胞の除去②自己抗原提示、の 2 つの機能を持ち、これらのバランスが発症に大きく関与すると考えられる。脾臓貪食細胞による T 細胞への自己抗原提示自体が異常なのか、自己抗原提示に続く T 細胞や B 細胞の活性化が異常なのかという問題に関しては更に検討が必要である。

また、脾臓貪食細胞の除去により抗原特異的形質細胞が減少すること、脾臓貪食細胞が形質細胞の維持にかかわるサイトカインやケモカインを出しうることから、脾臓貪食細胞が形質細胞の維持に直接的もしくは間接的に関与する可能性が示唆された。

E. 結論

NZB/W F₁ マウスにおいて、脾臓貪食細胞は自己抗原を提示し、自己抗体産生を促すことにより病態形成に関与する。アポトーシス細胞の除去に影響を与えず脾臓貪食細胞の自己抗原提示を抑制できれば、SLE の新たな治療アプローチとなりうる。

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, Okamoto A, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K. IL-17B and IL-17C are associated with TNF-alpha production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. J Immunol. 179, 7128-36, 2007.

・ Yamamoto K, Okamoto A, Fujio K. Antigen-specific immunotherapy for autoimmune diseases. Expert Opin. Biol. Ther. 7:359-67, 2007.

・ Fujio K, Okamura T, Okamoto A, Yamamoto K. T cell receptor gene therapy for autoimmune disease. Ann N Y Acad Sci. 1110:222-32, 2007.

2. 学会発表

・ Okamoto A, Fujio K, Nico van Rooijen, Keith B. Elkon, Yamamoto K. Splenic macrophages promote responses to nucleosomes in NZB/W F1 mice. Clinical Immunology, 123, S81, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

抗プロトロンビン自己抗体の血栓原性に関する研究

分担研究者 渥美 達也 北海道大学大学院医学研究科・病態内科学講座・第二内科 講師

研究要旨 これまでの検討から、主要なループスアンチコアグラントの責任自己抗体のひとつはホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(aPS/PT)である。本研究では aPS/PT の病原性を検討するため、モノクローナル aPS/PT を作成し(231D)、その *in vitro* での向血栓細胞への効果を調べた。231D はプロトロンビンとカルシウムの存在下で単球系細胞株を活性化し、外因系凝固反応のイニシエータである組織因子の発現を増強させた。この 231D による単球活性化機序を詳細に検討した。231D で処理した末梢血単核細胞 (PBMC) を Proteome Profiler Human Phospho-MAPK Array を用いて細胞内シグナルのリン酸化をスクリーニングしたところ、p38-MAPK の特異的なリン酸化を認めた。さらに、MAPK の活性化を cellular activation of enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA)により定量的に評価し、231D による p38-MAPK の活性化はプロトロンビン、CaCl₂ の両者の存在に依存していることが確認された。p38 阻害剤 (SB203580) により、231D による組織因子 mRNA 発現は抑制されたことから、aPS/PT による細胞活性化はこの p38-MAPK 経路に依存していることが示された。以上より、抗リン脂質抗体症候群の血栓傾向の病態のひとつとして、抗プロトロンビン抗体による向血栓細胞活性化とその経路が明らかとなった。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体症候群(APS)は血栓傾向を主症状とする自己免疫疾患で、それ単独で存在、または全身性エリテマトーデスの代表的な合併症のひとつでもある。APS 患者に存在する抗リン脂質抗体は血栓症をひきおこす病原性自己抗体と考えられている。抗リン脂質抗体の主要な対応抗原はβ₂-グリコプロテイン I とプロトロンビンであり、とりわけ抗プロトロンビン抗体は *in vitro* で抗凝固活性を示すループスアンチコアグラントの責任抗体であるとされる。分担研究者は、ホスファチジルセリンに結合したプロトロンビンを認識する「ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(aPS/PT)」が血栓症の存在と強く相関し、真の血栓原性抗体である可能性を示してきた。

昨年までの本研究では、aPS/PT が *in vivo* および *in vitro* においてプロトロンビン生成を亢進させることを示した。本年度は、さらにそのメカニズムを向血栓細胞内のシグナル伝達分子の役割をメインに詳細に検討した。

B. 研究方法

Balb/c マウスをヒトプロトロンビンで免疫して、aPS/PT アッセイでスクリーニングし、モノクローナル aPS/PT である 231D を樹立した。231D は APS 患者の aPS/PT とエピトープを共有し、高力価の lupus anticoagulant (LAC) 活性を有する。

細胞は、健常人 PBMC、あるいは単球系細胞株である RAW264.7 を用いた。健常人の末梢血単核細胞 (PBMC) 及びマウス単球細胞株 (RAW264.7) をプロトロンビン、CaCl₂ の共存下に 231D で刺激した。組織因子 mRNA は real time PCR で定量した。MAPK の活性化を Proteome Profiler Human Phospho-MAPK Array Kit を用いスクリーニングし、リン酸化を認めた分子は、cellular activation of enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) Kit により特異性を詳細に検討した。更に、aPS/PT の TF 誘導における p38 阻害剤 (SB203580) の効果も検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は培養細胞を用いた *in vitro* の実験によるもので、倫理的な問題は少ない。

C. 研究結果

PBMC および RAW264.7 における組織因子 mRNA 発現は、PT の存在下で 231D により増強された。Proteome Array では 231D により p38 MAPK のリン酸化を認められたが、JNK、ERK1/2 のリン酸化に変化を認めなかった (図 1)。Cell ELISA では 231D によってリン酸化 p38MAPK 抗原の増強が認められ、それはプロトロンビン及び CaCl₂ 両者の存在に依存していた (図 2)。SB203580 を加えることにより、231D による組織因子 mRNA 発現は抑制された (図 3)。

D. 考察

231D は、PS/PT への結合性やループスアンチコアグラント活性に関して、APS 患者にみられる aPS/PT と共通の特徴を有している。患者 IgG との PS/PT 上での部分的な競合は、231D が一部 aPS/PT 自己抗体とエпитープをシェアしていることを示す。すなわち、231D は APS 患者にみられる aPS/PT の免疫学および凝血学的性質を代表していると考えられる。

昨年までの検討で、通常はトロンビン生成を抑制する (すなわちループスアンチコアグラント活性をもつ) モノクローナル aPS/PT である 231D が、条件によってはプロトロンビナーゼによるトロンビン生成を増強することが示された。さらに、昨年の検討では 231D が直接向血栓細胞に対応抗原であるプロトロンビンを介して結合し、刺激的に作用して組織因子を誘導し、血栓傾向となる可能性が示された。抗プロトロンビン抗体の結合は、231D と 51A6 の反応性を考慮すると、細胞表面ホスファチジルセリンに結合したプロトロンビンを介していることが推定された。231D はホスファチジルセリンに結合したプロトロンビンに比較的選択的に結合すること、LSCR1 を強く誘導するインターフェロン α がこの作用を増強することから、細胞表面のホスファチジルセリンの適量の存在が一連の 231D の向血栓作用に重要であると考えられていた。

本年の研究結果は、231D が p38MAPK を特異的にリン酸化して向血栓細胞を活性化することが示された。この経路は、抗 β 2-グリコプロテイン I 抗体 (抗カルジオリピン抗体) による向血栓細胞活性化のときと共通である。まったく異なる対応

抗原をもつ 2 種類の自己抗体が共通の機序で細胞の活性化と症候群 (臨床症状) をおこすことは非常に興味深い。

E. 結論

APS 患者において、抗プロトロンビン自己抗体の病原性とその機序の一部が明らかとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Autoimmun Rev.* in press

2. Kataoka H, Atsumi T, Hashimoto T, Horita T, Yasuda S, Koike T. Polymyalgia rheumatica as the manifestation of unclassified aortitis. *Mod Rheumatol.* in press

3. Atsumi T, Horita T, Minori T, Koike T. Exchange of information in Rheumatology between East and West : From Man'yo-shu to the Future. *Arthritis Rheum.* in press

4. Kon Y, Atsumi T, Hagiwara H, Furusaki A, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amengual O, Takao K. Thrombotic microangiopathy in patients with phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* in press

5. Koike T, Atsumi T. "Resurrection of Thrombin" in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 56; 393-394, 2007.

6. Amengual O, Atsumi T, Komano Y, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. A polymorphism in the Human Platelet Antigen 6b represents a risk factor for thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 56; 2803-9, 2007.

7. Horita T, Ichikawa K, Kataoka H, Yasuda S, Atsumi T, Koike T. Human monoclonal antibodies against the complex of phosphatidylserine and prothrombin from patients with the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 16; 509-516, 2007.

8. Yasuda S, Stevens RL, Terada T, Horita T, Kataoka

H, Takeda M, Fukae J, Atsumi T, Koike T. Defective Expression of Ras Guanine Nucleotide Releasing Protein 1 in a Subset of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. J Immunol 179; 4890-4900, 2007.

9. Koike T, Bohgaki M, Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid antibodies: lessons from the bench. J Autoimmun 28; 129-33, 2007.

10. Atsumi T. Therapeutic targets for antiphospholipid syndrome. Blood 110; 4141, 2007.

11. Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Development of multiple autoimmune diseases after CD34+-selected autologous hematopoietic stem cell transplantation in a patient with systemic sclerosis. N Engl J Med. 357; 2734-2736, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

I. 謝辞

本研究は、北海道大学大学院医学研究科・病態内科学奥健志大学院生の御協力および小池隆夫教授の御指導でおこなわれた。各先生に深謝する。

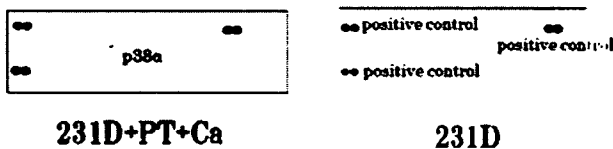


図1 Proteome Profiler Human Phospho-MAPK Array

231D とプロトロンビンの存在下あるいは非存在下で PBMC を処理し、リン酸化される分子をスクリーニングした。

- (左) プロトロンビン存在
- (右) プロトロンビン非存在

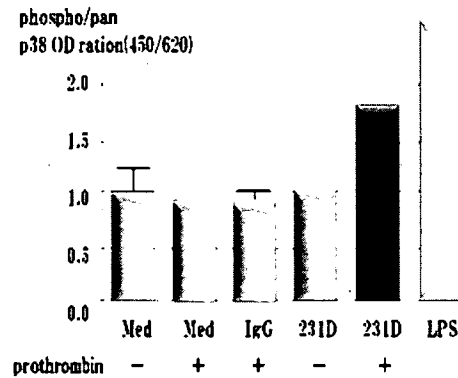


図2 cellular activation of enzyme-linked immuno sorbent assay

231D をプロトロンビンとカルシウムの存在下で RAW264.7 に加え、Cell ELISA によりリン酸化 p38MAPK 抗原を定量した。

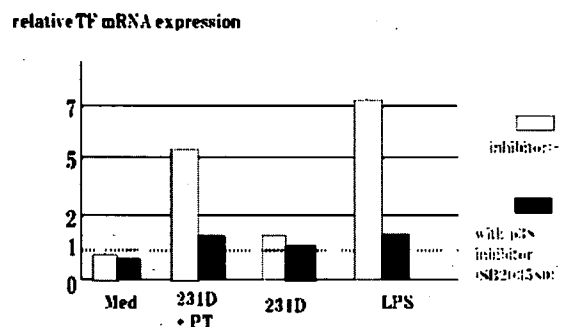


図3 組織因子 mRNA の発現における p38MAPK インヒビターの効果

231D をプロトロンビンとカルシウムの存在下で RAW264.7 に加え、組織因子 mRNA 発現に対する SB203580 の効果をリアルタイム PCR で検討した。

SAP 遺伝子多型と SLE 発症の関連についての研究

分担研究者 小野 栄夫 東北大学大学院医学系研究科病理形態学分野 教授

研究要旨 SLE 疾患モデル動物を用いて、ヒトゲノム検体を用いて、SAP 遺伝子多型とヒト SLE 発症の関連性を解明することを目的に研究を行った。その結果、SAP 遺伝子多型が若年発症 SLE に関連すること、感受性遺伝子多型は、SAP 遺伝子の転写活性を上昇させることが明らかとなった。SAP シグナルを標的とした SLE 治療の可能性が示唆される。

A. 研究目的

これまでに我々は、SLE モデルマウス MRL/lpr の「脱疾患」突然変異種を見出し、その原因が signaling lymphocyte activation molecule (SLAM)-associated protein (SAP) の機能欠損変異であることを明らかにした。さらに、この変異が膠原病関連組織病変ならびに自己抗体産生など自己免疫病態の発現に必須であると結論付けた (Komori ら、*J Immunol* 2006)。本研究では、SAP 遺伝子機能とヒト SLE 発症との関連性を明らかにするため、SAP 遺伝子多型とヒト SLE 発症の遺伝的関連を調査した。

B. 研究方法

- 1) 関連解析 (SNP 解析) : SAP 遺伝子の SNP を SLE 発症群と非発症群の間で調べ、各 SNP 多型と SLE 発症の関連を検討した。関連性はカイ二乗検定で行った。P < 0.05 を有意関連と判断した。
- 2) 遺伝子多型の機能解析 : SLE 発症に関連する SNP 多型を含む遺伝子領域 (第二イントロン) の転写関連活性をルシフェラーゼアッセイにより評価した。

(倫理面への配慮) SAP 多型の研究は、土屋尚之教授 (筑波大学社会環境医学) との共同研究で行われ、ヒトゲノム DNA の使用ならびに情報の提供については、当大学倫理委員会の承諾が得られている。

C. 研究結果

イントロンに存在する c. 201+317G>T と SLE 発症年齢との関連を認めた。20 歳未満発症の SLE 患者では c. 201+317T アリルが 18.4% (14/76) であったが、20 歳以上発症 SLE 患者や健常人ではそれぞれ 7.2%

(13/181, $p = 0.0073$, odds ratio = 2.92) と 6.6% (15/229, $p = 0.0022$, odds ratio = 3.22) であった。同部位を含む領域の転写促進活性を調べたところ、c. 201+317T アリルが c. 201+317G アリルの 1.9 倍の転写促進活性を示した。

D. 考察

SAP 遺伝子多型と若年発症の SLE の間に関連を認めしたが、壮年発症の SLE との間には関連を認めなかった。若年発症の SLE では SAP の c. 201+317T アリルが感受性遺伝子として関与している事が予想される。また、若年発症の SLE では SAP 分子が病態発症に重要な役割を果たしている事が推測される。

E. 結論

SAP 遺伝子の多型 c. 201+317T アリルがヒト SLE の若年発症に寄与している可能性が示唆された。

F. 健康危機情報

該当情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Zhang MC, Mori S, Date F, Furukawa H, Ono M. A non-MHC locus determines tissue-specificity in the pathogenic process underlying synovial proliferation in a mouse arthropathy model. *Ann Rheum Dis* 66:242-5, 2007.
- 2) Misu N, Zhang MC, Mori S, Miyazaki T, Furukawa H, Sasaki T, Nose M, Ono M. Autosomal loci associated with sex-related

difference in the development of autoimmune phenotypes in a lupus model. Eur J Immunol 37:2787-96, 2007.

- 3) Nakatani K, Qu WM, Zhang MC, Fujii H, Furukawa H, Miyazaki T, Iwano M, Saito Y, Nose M, Ono M. A genetic locus controlling aging-sensitive regression of B lymphopoiesis in an autoimmune-prone MRL/lpr strain of mice. Scand J Immunol 66:654-61, 2007.

2. 学会発表

- 1) 鎌尾 知行、曾我 美子、小森 浩章、寺田 美穂、小野 栄夫、宮崎 龍彦、能勢 真人：膠原病モデルマウスにおける唾液腺炎と涙腺炎の遺伝的独立性。第 96 回日本病理学会総会 2007 年 大阪。
- 2) 宮崎 龍彦、田中 ゆき、小森 浩章、小野 栄夫、能勢 真人：オステオポンチン蛋白多型による接着因子結合アフィニティーの差異に関する解析。第 96 回日本病理学会総会 2007 年 大阪。
- 3) 古川 宏、北沢 博、小野 栄夫：ConA 肝炎における SAP 分子の役割。第 96 回日本病理学会総会 2007 年 大阪。
- 4) 北沢 博、古川 宏、小野 栄夫：全身性受動的アナフィラキシー反応の感受性を規定する遺伝的要因の解析。第 37 回日本免疫学会総会 2007 年 東京。
- 5) M. RABIEYOUSEFI, S. PEJMAN, H. FURUKAWA, N. ISHII, K. SUGAMURA, M. ONO: A spontaneous model for pulmonary arterial hypertension associated with OX40 ligand overexpression and genetic background in mice. 第 37 回日本免疫学会 2007 年 東京。
- 6) 北沢 博、古川 宏、小野 栄夫：マウス Concanavalin A 誘導肝炎の重症化を規定する遺伝的要因の全ゲノム解析。第 51 回日本リウマチ学会 2007 横浜。
- 7) 古川 宏、北沢 博、小野 栄夫：ConA 肝炎の発症における SAP 分子の役割。第 51 回日本リウマチ学会 2007 横浜。

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