

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

新たな診断・治療法開発のための 免疫学的手法の開発に関する研究

平成 17 年度～19 年度 総合研究報告書

平成 20 (2008) 年 3 月

主任研究者 住田 孝之

目 次

I	構成員名簿	1
II	総合研究報告	
	新たな診断・治療法開発のための免疫学的手法の開発に関する研究.....	3
	主任研究者 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	
	住田 孝之	
III	研究成果の刊行に関する一覧表	19
IV	研究成果刊行物・別刷	43

I 構成員名簿

新たな診断・治療法開発のための免疫学的手法の開発に関する研究班

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	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分野	教授
分担研究者	山本 一彦	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学	教授
	小池 隆夫	北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座・第二内科	〃
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学	〃
	千住 覚	熊本大学大学院医学薬学研究部免疫識別学分野	准教授
	山村 隆	国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部	部長
	上阪 等	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学	准教授
	松本 功	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	准教授
	桑名 正隆	慶應義塾大学医学部内科学教室	准教授
事務局	辻 奈津子	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 〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1 TEL 029-853-3221 FAX 029-853-3222 e-mail : riumachi@md.tsukuba.ac.jp	
経理事務 担当者	小川 春男	筑波大学人間総合科学等支援室医学支援室外部資金会計係長 TEL 029-853-3033 FAX 029-853-6309 e-mail : hogawa@sec.tsukuba.ac.jp	

II 総合研究報告

H17-19 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
（総合）研究報告書

新たな診断・治療法開発のための免疫学的手法の開発に関する研究
（H17-難治-一般-037）

主任研究者 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）本研究班の目的は、免疫難病発症の分子機構について分子免疫学的なアプローチにより解明し、サイエンスに基づく特異的治療を開発することである。そのために、病因となっている自己抗原、自己反応性リンパ球の抗原受容体、抗原提示細胞上の拘束分子を検出、解析、制御する基盤技術を開発、推進することである。研究成果として、1)アナログペプチドによる抗原特異的免疫分子制御法の開発、2)T細胞抗原受容体(TCR)を標的とした免疫病態の解析手法と抗原特異的免疫制御法の開発、3)Treg細胞、自然免疫調節分子をターゲットとした免疫制御法の開発、4)ES-DC細胞を用いた抗原特異的T細胞の制御法の開発、5)NKT細胞を標的とした治療法の開発、6)抗原特異的T細胞にTGF- β を遺伝子導入した制御システムの開発、7)自己抗原の修飾による免疫制御法の開発、8)T細胞分化関連分子を介した発症、制御に関わる基盤研究、9)病原性T細胞の同定法と新規治療戦略の開発、を進めることができた。今後は、これらの研究成果に基づき、免疫難病を実際に治療する新しい治療法の開発と clinical trial が期待されよう。

分担研究者：

山本 一彦 東京大学大学院医学系研究科内科学
専攻アレルギーリウマチ学 教授

小池 隆夫 北海道大学大学院医学研究科免疫病
態内科学 教授

三森 経世 京都大学大学院医学研究科臨床免疫
学 教授

千住 覚 熊本大学大学院医学薬学研究部免疫
識別学分野 准教授

山村 隆 国立精神・神経センター神経研究所
疾病研究第六部 部長

上阪 等 東京医科歯科大学大学院医歯学総合
研究科膠原病・リウマチ内科学
准教授

松本 功 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准教授

桑名 正隆 慶応義塾大学医学部内科 准教授

A.研究目的

本研究班のテーマは、『免疫難病発症の分子機構について、分子免疫学的なアプローチにより解明し、サイエンスに基づく特異的治療を開発することである。そのために、病因となっている自己抗原、自己反応性リンパ球の抗原受容体、抗原提示細胞上の拘束分子を検出、解析、制御する基盤技術を開発、推進すること』である。

本研究班は、特定疾患に関する横断的な免疫研究班として、平成8年度に山本一彦教授を主任研究者として発足し、平成13年度までの6年間に研究成果をあげてきた。平成14年度から6年間、住田が主任研究者として本研究班を継承し、これまでの研究成果をさらに発展させ基盤技術を開発することにより、免疫難病を抗原特異的に制御する実践的な治療戦略を確立してきた。

抗原特異的な制御方法をめざすため、自己抗原、B細胞およびT細胞の抗原受容体、抗原提示細胞上の主要組織適合抗原(MHC)が主要なターゲット分子となる。本研究班は新しい治療開発に向けた技術・システムの開発が主目的となる横断班であるため、対象疾患は免疫難病であること以外は限定していない。

各班員の研究テーマは、1)住田が、アナログペプチドによる抗原特異的免疫分子制御法の開発、2)山本班員が、T細胞抗原受容体(TCR)を標的とした免疫病態の解析手法と抗原特異的免疫制御法の

開発、3) 上阪班員が、Treg 細胞を介した免疫難病の制御法の開発、4) 千住班員が、ヒト ES-DC 細胞を用いた抗原特異的 T 細胞の制御法の開発、5) 山村班員が、NKT 細胞を標的とした治療法の開発、6) 三森班員が、免疫抑制分子発現抗原特異的 T 細胞を介した免疫難病制御法の開発、7) 松本班員が、自己抗体誘導関節炎に対する制御戦略の開発、8) 小池班員が、T 細胞成熟に関与する Ras GRP1 の発現異常解析および、新規分子を標的とした治療法の開発。9) 桑名班員が、T 細胞株を用いた免疫難病の発症機構解析システムの開発、であった。

B. 研究方法

- 1) 住田は、免疫難病の代表的疾患であるシェーグレン症候群 (SS) および関節リウマチ (RA) を対象として自己反応性 T 細胞の対応自己抗原を解析してきた。その結果、SS の唾液腺では、ムスカリン作働性アセチルコリン受容体 (M3R)、RA ではタイプ II コラーゲン (CII) および glucose-6-phosphate isomerase (GPI) が自己抗原であることが判明し、SS、RA 患者におけるそれぞれの T 細胞エピトープ、合成変異ペプチドを用いたアナログペプチドの選定を *in vitro* で行い、M3R 誘導唾液腺炎モデルマウス、CIA マウス、GPI 免疫関節炎マウスを用いて *in vivo* におけるアナログペプチドの抑制効果について検討した。
- 2) 山本班員は、CIA の DBA1 マウスにおいて、炎症局所に存在する CD4 陽性 T 細胞の中で、自己反応性 T 細胞の指標とされている CD5 と TCR 高発現の細胞をシングルセルソーティング法で分離し、単一細胞で使用されている TCR α 鎖・ β 鎖を同定した。その TCR α 鎖・ β 鎖遺伝子をレトロウイルスベクターにサブクローニングし、遺伝子導入した骨髓細胞を移植することにより TCR の骨髓キメラマウスを作製した。さらにマウス脾臓 CD4 陽性 T 細胞に TCR 遺伝子に加え Foxp3 遺伝子または IL-17A 遺伝子などの機能遺伝子を共導入し、炎症局所に集積した制御性 T 細胞を再構築した。
- 3) 上阪班員は、抗 CD3 抗体と樹状細胞 (DC) で刺激したマウス CD4⁺ T 細胞に Foxp3 を遺伝子導入し、CD25-T 細胞増殖抑制活性を Foxp3 発現量別に調べた。抗原添加 DC で免疫マウスのリンパ節 CD4⁺ T 細胞を刺激してレトロウイルスベクターを感染させ、抗原特異的 Foxp3 遺伝子導入 T 細胞を作成した。これらを宿主マウスへ免疫前後に移入を行って CIA 抑制効果を検討した。
CD8 調節性 T 細胞として、B6 マウスあるいは OT-I TCR Tg マウスより CD8+CD122⁺細胞、
- CD8+CD28(-)細胞を分離した。また、マウスに anti-4-1BB, polyIC, OVA を *i. p.* 投与することにより OVA 特異的 CD8 T 細胞を誘導した。 *in vivo* 抑制アッセイは、マウスに調節性 CD8 T 細胞を移入、続いて OVA/CFA で免疫し、リンパ節細胞の OVA に対する増殖性で評価した。
トル様受容体刺激調節因子としては、Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) を選び、CIA および RA 患者の滑膜細胞での発現を解析した。さらに、CIA に組換え可溶性 TREM-1-Ig を静注して関節炎の進展を評価した。
- 4) 千住班員は、以前に開発していたマウスおよびカニクイザルの ES 細胞から ES-DC を分化誘導する培養方法に基づき、京都大学再生医学研究所において樹立されたヒト ES 細胞株、KhES1 および KhES3 を用いて分化誘導培養の条件を検討した。
- 5) 山村班員は、自己免疫疾患動物モデルである EAE の誘導実験とヒト NKT 細胞クローンの試験管内実験を行った。前者 (マウス実験) については、MAIT 細胞 (第二の NKT 細胞) を過剰発現あるいは欠損する遺伝子改変マウスにおける EAE 誘導実験、あるいは抗生物質投与マウスにおける EAE 誘導実験を行った。また、ヒトの NKT 細胞クローンは末梢血から樹立し樹状細胞との共培養実験を行った。
- 6) 三森班員は、(1) CII で免疫した DBA/1J マウスの所属リンパ節および脾臓より CD4⁺ T 細胞を分離し、*in-vitro* で polyclonal な刺激下に活性化型 TGF- β 発現レトロウイルスを感染させ CIA 誘導後の DBA/1J マウス腹腔内に細胞移入し、関節炎に対する予防効果を検討した。(2) CII 特異的 CD4⁺ T 細胞に活性化型 TGF- β 発現レトロウイルスを感染させ CIA マウス腹腔内に細胞移入し、関節炎に対する治療効果を検討した。
- 7) 松本班員は、(1) DBA/1 マウスにリコンビナントヒト GPI 抗原を免疫し関節炎発モデルマウスを作製した。脾臓 CD4⁺細胞から産生されるサイトカインについて解析した。(2) GPI 免疫関節炎マウスとコントロールマウスの脾臓細胞を用いて、アフィメトリクス社の GeneChip で比較解析し、TNF α 関連遺伝子を抽出した。(3) GPI 免疫関節炎マウスに対して、抗 IL-17 抗体あるいは抗 IL-6 受容体抗体 (MR16-1) を投与して、予防および治療効果を検討した。
- 8) 小池班員は、健康人・患者末梢血単核球中の RasGRP1 メッセージのシークエンスを決定し、スプライス異常の有無を検討した。さらに、T 細胞を分離し、蛋白レベルで RasGRP1 の発現を

検討した。今回発見した新規スプライスバリエーションの挙動を、発現ベクターを作製してほ乳類細胞株に遺伝子導入して検証した。

- 9) 桑名班員は、デスマグレイン3 (Dsg3) に対する自己抗体により誘導される尋常性天疱瘡(PV)において、Dsg3 反応性T細胞株を樹立し、その *in vivo* における病原性評価系を確立し、病原性に関連する因子の同定、臨床応用を目的とした。方法として、Dsg3^{-/-}マウスを組み換え Dsg3 蛋白で免疫し、リンパ節細胞から限界希釈法で Dsg3 反応性T細胞株を樹立した。Dsg3^{-/-}マウス脾臓由来B細胞と樹立したT細胞株を Rag2^{-/-}マウスに移植し、血中抗 Dsg3 抗体と PV 表現型を検索し、移植したT細胞株の病原性の有無を評価した。T細胞株の認識するエピトープ、TCRVβ 遺伝子、サイトカイン、ケモカイン受容体の発現などを調べ、それらの中から病原性に関連する因子を抽出し、モデルマウスを用いてその病態との関与を確認した。

(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。ヒトES細胞を使用する研究は、熊本大学の倫理委員会、および、文部科学省の特定胚およびヒトES細胞研究専門委員会の承認を受けたヒトES細胞使用計画に基づき行った。動物を用いた研究においては疼痛などの苦痛を与えないために麻酔を使用した。遺伝子改変マウスを用いた実験では、当該施設の組換えDNA実験および動物実験の学内規定を遵守して行う。

C. 研究結果

- 1) 住田が明らかにした結果は以下の通りである。
(1) HLA-DR B1*0901 陽性 SS 患者における M3R の T細胞エピトープの一つは細胞外第2ドメインにあり、さらに、T細胞応答を抑制するアナログペプチドは VPPGECF**K**QFLSEPT (222I→K) と VPPGECF**I**AFLSEPT (223Q→A)であることを明らかにした。
(2) B6 マウス(H-2b)に M3R 細胞外第2ドメインペプチドあるいはリコンビナント蛋白により自己抗体沈着あるいはT細胞浸潤を伴う唾液腺モデルを作製することができた。今後、アナログペプチドの選定と治療研究を進める。
(3) HLA-DR B1*0101 陽性 RA 患者における CII の T細胞エピトープを決定した。さらに、アナログペプチドの候補は、GKPGIS/DGFKGEQGPKG, GKPGIAD/AFKGEQGPKG, GKPGIAGD/QKGEQGPKG, GKPGIAGFA/VGEQGPKG, GKPGIAGFKGV/MQGPKG で

あることを明らかにした。(4) DBA/1 マウスにおいても CII256-271 はドミナントT細胞エピトープであり、そのアナログペプチドは、CII(AA262G→D; APL4, 262G→K; APL5, 262G→A; APL6, 264K→A; APL7)であることが判明した。CIA モデルマウスに投与したアナログペプチドの APL6 により、関節炎を有意に抑制することができた。また、APL6 および APL7 により関節炎を有意に予防することができた。(5) GPI においては、IWYINCFGCETHAML (AA325-339) と GLINFIKQREARVQ (AA544-558) がドミナントな T細胞エピトープであることを明らかにした。さらに、AA325-339 に関しては、20 種類のアナログペプチドを作成して *in vitro* で IL-17 産生を抑制するペプチドをスクリーニングしたところ、AA329N→S (APL6)、AA329N→T (APL7)、AA332G→A (APL12)、AA332G→V (APL13) がアナログペプチドの候補として選定された。(6) GPI 免疫関節炎マウスにおいて、APL7 と APL12 が有意な治療効果を呈した。

以上の結果から、T細胞エピトープを決定し、アナログペプチドを選定することにより、免疫難病の病因T細胞を抗原特異的に制御することが現実的となってきた。今後、安全性と有効性を再確認した上で、clinical trial へ進みたい。このような抗原特異的な治療戦略の開発は、現行の抗原非特異的な治療と異なり、感染症などの多くの副作用を引き起こさずに効率良く免疫難病を治療することが期待されよう。

- 2) 山本班員は、CIA の炎症局所で集積し Foxp3 を発現し制御性 T細胞の表現型を示すクローン AF25 及び IL-17A を発現する Th17 T細胞の表現型を示すクローン AF17 を同定した。AF25 と AF17 それぞれに属するシングルセルクローンは相互に異なる表現形を示した。AF25, AF17 の TCR は II 型コラーゲンに対する特異性を示さなかったが、脾臓及びリンパ節の抗原提示細胞に自己反応性を示した。同定した TCR を骨髄細胞に遺伝子導入後に骨髄移植して作製した骨髄キメラマウスでは、AF17-TCR を発現した場合関節炎の増悪を、AF25-TCR を発現した場合関節炎の軽減を示した。AF25-TCR と Foxp3 を共導入した CD4 陽性細胞は関節炎を抑制し、移入マウス後肢の TNF-α, IL-1β, IL-17A の発現を抑制し、骨破壊も抑制した。炎症局所に集積しているT細胞は疾患惹起抗原への特異性を示さなくても関節炎と密接に関連していることが示された。
- 3) 上阪班員は、Foxp3 遺伝子導入 T細胞は Foxp3 の発現に相関した抑制効果を示した。免疫前の宿主マウスへの養子移入では、CII 特異的 Foxp3 遺伝子導入 T細胞は有意な CIA の進展抑制効果がみられたが、OVA 特異的な同遺伝子導入 T細胞では抑制効果はなかった。初回免疫後 20 日

目での移入では、抑制効果を得るために免疫前の移入よりも多い細胞数が必要だった。これらの効果は Foxp3 を高発現させることで増強した。

抑制性 CD8T 細胞については、CD8+CD122+T 細胞、CD8+CD28(-)T 細胞、anti-4-1BB/polyIC/antigen 投与で誘導される抗原特異的 CD8 T 細胞全てで、in vitro および in vivo とともに明らかな T 細胞抑制効果を認めなかった。

一方、TREM-1 については、関節リウマチおよび CIA 滑膜細胞に発現が認められた。可溶性 TREM-1Ig による TREM-1 阻害は CIA 関節炎進展を著明に抑制した。

4) 千住班員は、マウス由来造血支持細胞 OP9 およびヒト M-CSF、GM-CSF、IL-4 を用いた分化誘導培養によりヒト ES-DC を作製する方法を開発した。また、未分化なヒト ES 細胞に電気穿孔法により遺伝子を導入した後に遺伝子導入 ES 細胞クローンを単離して、これを ES-DC に分化させることにより、遺伝子改変 ES-DC を作製することが可能であった。ES 細胞は適切な培養条件下では無限に増殖させることが可能であり、樹状細胞を体外で作製するためのソースとして ES 細胞を用いることにより、ドナーからの大量の末梢血単球の採取を必要とせず、治療に必要な数の樹状細胞の作製が可能である。

5) 山村班員の研究では、MAIT 細胞が自己免疫疾患の発症を制御する調節性細胞であることを明確にし、同細胞を標的とする治療が有望であることを示した。抗生物質投与により EAE が改善することを示し、この効果が CD8 陽性制御性 T 細胞を介するものであることを示した。

ヒト CD4 陽性 NKT 細胞クローンの中に、IL-2 と内在性 TCR リガンドの刺激によって、大量の IL-5 と IL-13 を産生するもののあることを明らかにした。同細胞を効率よく刺激することが自己免疫疾患の有効な治療法になることを示唆した。

6) 三森班員は以下の事実を明らかにした。(1) CII で免疫したマウスの所属リンパ節および脾臓から調整した CD4⁺T 細胞に、活性型 TGF- β 発現レトロウイルスを感染後、関節炎誘導後 5-10 日目に 1 回のみマウス腹腔内に細胞移入することにより、関節炎の発症はほぼ完全に抑制された。(2) CII 特異的な CD4⁺T 細胞株に活性型 TGF- β を発現させ CIA マウス腹腔内に細胞移入にしたところ、より少数の細胞移入で CIA 抑制効果を認めた。さらに関節炎極期のマウス腹腔内に活性型 TGF- β 発現 CII 特異的 CD4⁺T 細胞株を移入したところ、明らかな関節腫脹の治療効果を認めた。

7) 松本班員は以下の事を明らかにした。(1) 関節炎マウス脾臓細胞では GPI 特異的に TNF α 、IFN γ が産生されていた。(2) 脾臓 DNAarray 結

果により、TIF-X という TNF α 誘導性分子がコントロールに比べて 20 倍以上強発現されていた。今後、その分子のノットアウトマウス、トランスジェニックマウスを作成し機能解析を進めていく。(3) 抗 IL-17 抗体の関節炎抑制効果は、day 7 のように抗原チャレンジ後比較的後期においても有効であった。一方、MR16-1 の関節炎抑制効果は、抗原投与後の早期 (day 0 または day 3) に著明な効果がみられたが、day 8 のように関節炎発症後には抑制効果は認められなかった。

8) 小池班員の研究では、13 種の新たなスプライス異常を認め、異常を有する割合は SLE 患者において有意に高かった。末梢血 T 細胞における正常 RasGRP1 蛋白の発現は、スプライス異常を有する患者において有意に低かった。早期終止コドンをもつバリエーションは、ほ乳類細胞で蛋白発現を認めなかった。RasGRP1 のスプライス異常の多くは蛋白として発現されないが、正常 RasGRP1 の発現に負の影響を与える可能性が示唆された。

9) 桑名班員の研究では、20 個の Dsg3 反応性 T 細胞株のうち 7 株は Rag2^{-/-}マウスに PV フェノタイプを誘導したことから、病原性を有していた。アデノウイルスベクターによる Rag2^{-/-}マウス体内での可溶性 IL-4R α の発現により抗 Dsg3 抗体価上昇、PV フェノタイプ発現が抑制され、T 細胞由来の IL-4 が病原性を規定する因子であることが明らかにされた。

D. 考察と E. 結論

1) 住田による研究は、免疫難病の抗原特異的治療の確立を目的とした研究である。RA および SS において、T 細胞が認識する自己抗原の T 細胞エピトープを決定し、それぞれのアナログペプチドを明らかにした。RA においては、II 型コラーゲン (CII) の GKPGIAGFKGEGQPKG (AA256-271) が T 細胞エピトープの一つとなっており、GKPGIAD/AFKGEQPKG がアナログペプチドの候補として明らかになった。GPI においては、IWYINCFGCETHAML (AA325-339) と GLINFIKQQREARVQ (AA544-558) がドミナントな T 細胞エピトープであることとそのアナログペプチドを明らかにした。SS においては、M3R の T 細胞エピトープ (VPPGECFIQFLSEPT, AA215-229) から、VPPGECFKQFLSEPT, VPPGECFIAFLSEPT がアナログペプチドの候補として選定された。さらに、それぞれの抗原免疫モデルマウスにおいて、アナログペプチドによる抑制、治療効果を明らかにすることができた。以上の結果から、免疫難病の抗原特異的治療戦略が進められよう。

- 2) 山本班員による研究では、関節炎局所からシングルセルレベルで TCR を同定する手法の開発により、炎症局所に集積する T 細胞の詳細な解析が可能となったと考えられた。また炎症局所に集積している CD4 陽性細胞または制御性 T 細胞由来の TCR を用いることで、有効な薬剤・抗炎症分子の炎症局所への供給が可能と考えられた。
- 3) 上阪班員による研究では、抗原特異性と Foxp3 発現を高めることにより関節炎に対する Foxp3 遺伝子導入 CD4 調節性 T 細胞移入療法の効果を高めることができた。実際の関節炎患者の治療には、遺伝子導入技術の成熟が必要である。一方、CD8 調節性 T 細胞に関しては、その実態が明らかではなく、実用化検証に先立ち再現性が検証できる必要がある。また、自然免疫受容体刺激を調節する分子のひとつ TREM-1 は関節リウマチなどの自己免疫病における新たな治療標的分子となることが示唆された。
- 4) 千住班員による研究では、ヒト ES 細胞を用いた研究により、樹状細胞を用いた抗原特異的免疫制御療法の実用化に資する研究成果を上げることができた。
- 5) 山村班員による研究では、iNKT 細胞と MAIT 細胞が、自己免疫疾患の発症制御で重要な役割を果たすことが証明された。内在性リガンドと外来性リガンドに対する反応は異なること、IL-2 が重要な役割を果たすことなどが示され、今後の治療物質スクリーニングにおいて重要な知見が得られた。
- 6) 三森班員の研究により、活性型 TGF- β が炎症性自己免疫疾患モデル動物に対し、その発症予防および治療効果をも有するサイトカインであることが判明した。さらに、抗原特異的な CD4⁺ T 細胞を用いて活性型 TGF- β を炎症局所にデリバリーする細胞移入療法は、その強力な抗炎症作用と共に、副作用の可能性も低いと考えられ、有力な抗原特異的免疫制御法となり得ると考えられた。
- 7) 松本班員の研究により、自己抗原(GPI)による関節炎発症の機序が明らかになってきた。今後、ヒトでの解析、抗原特異的治療法の開発に向けた研究が望まれる。
- 8) 小池班員の研究では、RasGRP1 のスプライス異常が、正常型の発現量を抑制することによって SLE の病態形成に何らかの影響を与える可能性が示唆された。
- 9) 桑名班員の研究では、PV モデルマウスを利用し、自己反応性 T 細胞のクローンレベルでの

in vivo での病原性の評価系を確立した。本手法は T 細胞の病原性を規定する因子の同定と新規治療法の開発に有用と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 住田

1. Iwanami, K., Matsumoto, I., Watanabe, Y., Mihara, M., Ohsugi, Y., Mamura, M., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., Kishimoto, T., and 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., and 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., Tomiita, , Kohno, Y., Yokoka, J., Goto, D., Ito, S., Matsumoto I., Tsutsumi, A., and Sumida, T. High prevalence of autoantibodies to muscarinic 3 acetylcholine receptor in patients with juvenile Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 67:136-137, 2008.
4. Sugihara, M., Tsutsumi, A., Suzuki, E., Suzuki, T., Ogishima, H., Hayashi, T., Chino, Y., Ishii, W., Manura, M., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., and 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.
5. Wakamatsu, E., Nakamura, Y., Matsumoto, I., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. DNA microarray analysis of labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 66:844-845, 2007.
6. Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Naito, Y., Goto, D., Mamura, M., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Overexpression of phosphorylated STAT-1 α in the labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 54:3476-3484, 2006.

7. Ohnishi, Y., Tsutsumi, A., Uemura, Y., Nishimura, Y., and Sumida, T. Altered peptide ligands control type II collagen-reactive T cells from patients with rheumatoid arthritis. Mod. Rheumatol. 16:226-228, 2006
8. Naito, Y., Matsumoto, I., Wakamatsu, E., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Altered peptide ligands regulate muscarinic acetylcholine receptor reactive T cells from patients with Sjogren's syndrome. Ann. Rheum. Dis. 65:269-271, 2006.
9. Kori, Y., Matsumoto, I., Zhang, H., Yasukochi, T., Hayashi, T., Iwanami, K., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A. and Sumida, T. Characterization of Th1/Th2 type, glucose-6-phosphate isomerase reactive T cells in the generation of rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 65: 968-969, 2006.
10. Naito, Y., Matsumoto, I., Wakamatsu, E., Goto, D., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjogren's syndrome. Ann. Rheum. Dis. 64:510-511, 2005.
11. Takahashi, R., Tsutsumi, A., Ohtani, K., Muraki, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Wakamiya, N., and Sumida, T. Association of mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 64:311-314, 2005.
12. Ohnishi, Y., Tsutsumi, A., Goto, D., Itoh, S., Matsumoto, I., Taniguchi, M., and Sumida, T. TCRVa14+ NKT cells function as effector T cells in collagen-induced arthritis mice. Clin. Exp. Immunol. 141:47-53, 2005.
13. Matsumoto, I., Hua, Z., Muraki, Y., Hayashi, T., Yasukochi, T., Kori, Y., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. A functional variant of Fcγ receptor IIIA is associated with rheumatoid arthritis in anti-glucose-6-phosphate isomerase antibodies positive individuals. Arthritis Res. Ther. 7:1183-1188, 2005
1. Yamamoto K, Okamoto A, Fujio K. Antigen-specific immunotherapy for autoimmune diseases. Expert Opin. Biol. Ther. 7:359-367, 2007.
2. Okunishi K, Dohi M, Fujio K, Nakagome K, Tabata Y, Okasora T, Seki M, Shibuya M, Imamura M, Harada H, Tanaka R, Yamamoto K. Hepatocyte growth factor significantly suppresses collagen-induced arthritis in mice. J. Immunol. 179:5504-5513, 2007.
3. Fujio K, Okamura T, Okamoto A, Yamamoto K. T cell receptor gene therapy for autoimmune diseases. Ann. N. Y Acad. Sci. 10:222-232, 2007.
4. Yamamoto K, Yamada R. Lessons from a Genomewide Association Study of Rheumatoid Arthritis. N. Engl. J. Med. 357:1250-1251, 2007
5. Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, Okamoto A, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K. IL-17B and IL-17C are associated with TNF-α production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. J. Immunol. 179:7128-36, 2007.
6. Fujio K, Okamoto A, Araki Y, Shoda H, Tahara, 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.
7. Nagatani K, Dohi M, To Y, Tanaka R, Okunishi K, Nakagome K, Sagawa K, Tanno Y, Komagata Y, Yamamoto K. Splenic dendritic cells induced by oral antigen administration are important for the transfer of oral tolerance in an experimental model of asthma. J. Immunol. 176:1481-1489, 2006.
8. Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, Harley JB, Shirasawa S, Sawada T, Bae SC, Tokuhiko 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. A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. Nature Genet. 37:652, 2005.
9. Chang X, Yamada R, Suzuki A, Sawada T, Yoshino S, Tokuhiko S, Yamamoto K. Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in

(2) 山本班員

synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 44: 40-50, 2005.

10. 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.
11. Sagawa K, Nagatani K, Komagata Y, Yamamoto K. Angiotensin receptor blockers suppress antigen-specific T cell responses and ameliorate collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum.* 52:1920-1928, 2005.
12. 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.* 333:418-426, 2005.

(3) 上阪班員

1. Ohata J, Miura T, Hori S, Ziegler SF, Kohsaka H Enhanced efficacy of regulatory T cell transfer by elevated Foxp3 expression against increasing resistance induced in arthritic hosts *Arthritis Rheum.* 56:2947-2956, 2007
2. Murakami Y, Kohsaka H, Kitasato H, and Akahoshi T. Lipopolysaccharide-induced up-regulation of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on macrophages is regulated by endogenous Prostaglandin E2. *J. Immunol.* 178: 1144-1150, 2007

(4) 千住班員

1. Senju, S., Suemori, H., Zembutsu, H., Uemura, Y., Hirata, S., Fukuma, D., Matsuyoshi, H., Shimomura, M., Haruta, M., Fukushima, S., Matsunaga, Y., Katagiri, T., Nakamura, Y., Furuya, M., Nakatsuji, N., and Nishimura, Y. Genetically manipulated human embryonic stem cell-derived dendritic cells with immune regulatory function. *Stem Cells* 25: 2720-2729, 2007
2. Hirata, S., Matsuyoshi, H., Fukuma, D., Kurisaki, A., Uemura, Y., Nishimura, Y.* and Senju, S.* (*equal contribution)

Involvement of regulatory T cells in the experimental autoimmune encephalomyelitis -preventive effect of dendritic cells expressing myelin oligodendrocyte glycoprotein plus TRAIL. *J. Immunol.* 178: 918-925, 2007.

3. Motomura, Y., Senju, S., Nakatsura, T., Matsuyoshi, H., Hirata, S., Monji, M., Komori, H., Fukuma, D., Baba, H., and Nishimura, Y. Embryonic stem cell-derived dendritic cells expressing Glypican-3, a recently identified oncofetal antigen, induce protective immunity against highly metastatic mouse melanoma, B16-F10. *Cancer Res.* 66: 2414-2422, 2006
4. Matsuyoshi, H., Hirata, S., Yoshitake, Y., Motomura, Y., Fukuma, D., Kurisaki, A., Nakatsura, T., Nishimura, Y., and Senju, S. Therapeutic effect of α -galactosylceramide-loaded dendritic cells genetically engineered to express SLC/CCL21 along with tumor antigen against peritoneally disseminated tumor cells. *Cancer Sci.* 96: 889-896, 2005
5. Fukuma, D., Matsuyoshi, H., Hirata, S., Kurisaki, A., Yoshitake, Y., Sinohara, M., Nishimura, Y., and Senju, S. Anti-cancer immunotherapy with semi-allogeneic embryonic stem cell-derived dendritic cells genetically engineered to express a model tumor antigen. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 335: 5-13, 2005
6. Hirata, S., Senju, S., Matsuyoshi, H., Fukuma, D., Uemura, Y., and Nishimura, Y. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by transfer of ES cell-derived dendritic cells expressing MOG peptide along with TRAIL or PD-L1. *J. Immunol.* 174: 1888- 1897, 2005.

(5) 山村班員

1. Croxford, J.L., G. Pryce, S.M. Jackson, C. Ledent, G. Giovannoni, R.G. Pertwee, Yamamura T, and D. Baker: Cannabinoid-mediated neuroprotection, not immunosuppression, may be more relevant to multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 193: 120-129, 2008
2. Ambrosino E, Terabe M, Halder RC, Peng J, Takaku S, Miyake S, Yamamura T, Kumar V,

- Berzofsky JA. : Cross-regulation between type I and type II NKT cells in regulating tumor immunity: A new immunoregulatory axis. *J. Immunol.* 179:5126-5136, 2007
3. 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 : 3452-3462, 2007
 4. Satoh, J., Z. Illes, A. Peterfalvi, H. Tabunoki, C. Rozsa, and Yamamura T.: Aberrant transcriptional regulatory network in T cells of multiple sclerosis. *Neurosci. Lett.* 422: 30-33, 2007
 5. Sato W, Aranami T, Yamamura T. : Cutting Edge. Human Th17 cells are identified as bearing CCR2+CCR5-phenotype. *J. Immunol.* 178:7525-7529, 2007
 6. Kaieda S, Tomi C, Oki S, Yamamura T, Miyake S. : Activation of invariant natural killer T cells by synthetic glycolipid ligands suppresses autoantibody-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 56:1836-1845, 2007
 7. Yamamura T., Sakuishi K, Zs. Illes, and Miyake, S. : Understanding the behavior of invariant NKT cells in autoimmune diseases. *J. Neuroimmunol.* 191:8-15, 2007
 8. Miyake, S. and Yamamura T.: NKT cells and autoimmune diseases: Unraveling the complexity. In T cell activation by CD1 and lipid antigens. (Edited by Branch D. Moody; Springer-Verlag), *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 314:251-265, 2007
 9. Croxford JL, Miyake S, Huang YY, Shimamura M, Yamamura T.: Invariant V α 19i T cells regulate autoimmune inflammation. *Nat. Immunol.* 7: 987 -994, 2006
 10. Yu KO, Im JS, Molano A, Dutronc Y, Illarionov PA, Forestier C, Fujiwara N, Arias I, Miyake S, Yamamura T., Chang YT, Besra GS, Porcelli SA. : Modulation of CD1d-restricted NKT cell responses by using N-acyl variants of α -galactosylceramides. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102: 3383-3388.
- (6) 三森班員
1. 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): 523-9, 2007.
 2. 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):831-7, 2007.
 3. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayama S, Tsujimura S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, Mimori T., Tanaka Y. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann. Rheum. Dis.* 66(4):470-5, 2007.
 4. 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):1295-303, 2007.
 5. Yoshifuji H, Mimori T., et al: Anti-aminoacyl- tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 39(3):233-41, 2006
 6. Miyachi K, Mimori T., et al: Anti-p97/VCP antibodies: an autoantibody marker for a subset of primary biliary cirrhosis patients with milder disease? *Scand. J. Immunol.* 63(5):376-382, 2006
 7. Ichikawa Y, Mimori T., et: Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Mod. Rheumatol.* 15(5):323-8, 2005.
 8. Mimori T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Intern. Med.* 44(11):1122-6, 2005.
 9. Matsukawa H, Kanai T, Naganuma M, Kamada N, Hisamatsu T, Takaishi H, Ogata H, Mukai M, Ishii H, Mimori T., Watanabe M, Hibi T. A novel apoptosis-inducing monoclonal antibody (anti-LHK) against a cell surface antigen on colon cancer cells. *J. Gastroenterol.* 40(10):945-55, 2005.
 10. Yoshifuji H, Umehara H, Maruyama H, Itoh M,

- Tanaka M, Kawabata D, Fujii T, Mimori T. Amelioration of experimental arthritis by a calpain-inhibitory compound: regulation of cytokine production by E-64-d in vivo and in vitro. *Int. Immunol.* 17(10):1327-36, 2005.
11. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Nakamura K, Suwa A, Inada S, Mimori T, Ikeda Y. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Clin. Exp. Rheumatol.* 23(5):609-15, 2005.
 12. Miyaji M, Jin ZX, Yamaoka S, Amakawa R, Fukuhara S, Sato SB, Kobayashi T, Domae N, Mimori T, Bloom ET, Okazaki T, Umehara H. Role of membrane sphingomyelin and ceramide in platform formation for Fas-mediated apoptosis. *J. Exp. Med.* 202(2):249-59, 2005.
 13. Handa T, Nagai S, Kawabata D, Nagao T, Takemura M, Kitaichi M, Izumi T, Mimori T, Mishima M. Long-term clinical course of a patient with anti PL-12 antibody accompanied by interstitial pneumonia and severe pulmonary hypertension. *Intern. Med.* 44(4):319-25, 2005.
 14. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, Nishikawa T, Oddis CV, Ikeda Y. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 52(5):1571-6, 2005.
 15. Hirakata M, Suwa A, Kuwana M, Sato S, Mimori T, Hardin JA. Association between autoantibodies to the Ku protein and DPB1*. *Arthritis Rheum.* 52(2):668-9, 2005.
- (7) 松本班員
1. Sumida T, Wakamatsu E, Nakamura Y, Matsumoto I. Autoantibodies against muscarinic acetylcholine receptor in patients with Sjogren's syndrome. (review) *In Textbook of autoantibodies. Second edition* 681-686, 2007.
 2. Ishii W, Ito S, Kondo Y, Tsuboi H, Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Okoshi Y, Hasegawa Y, Kojima H, Sakashita S, Aita K, Noguchi M, Sumida T. Intravascular large B-cell lymphoma with acute abdomen as a presenting symptom in a patient with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Oncol.* (in press)
 3. 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)
 4. Iwanami K, Matsumoto I, Tanaka-Watanabe Y, Inoue A, 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)
 5. Matsui H, Tsutsumi A, Sugihara M, Suzuki T, Iwanami K, Kohno M, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Sumida T. Visfatin(pre-B cell colony-enhancing factor) gene expression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* (in press)
 6. 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-onset Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 67:136-137, 2008
 7. Hayashi T, Matsumoto I, Yasukochi T, Mamura M, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Biased usage of synovial immunoglobulin heavy chain variable region 4 by the anti-glucose-6-phosphate isomerase antibody in patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 20:247-253, 2007
 8. Enami T, Suzuki T, Ito S, Yoshimi A, Sugihara M, Mamura M, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sumida T. Cyclosporine treatment in the refractory thrombotic thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. *Intern. Med.* 2007; 46: 1033-7.
 9. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Shima Y, Takada K, Matsumoto I, Saito K, Koike T. A multi-center phase I/II trial of

- rituximab for refractory systemic lupus erythematosus *Mod. Rheumatol.* 2007;17:191-7
10. Sugihara M, Tsutsumi A, Suzuki E, Suzuki T, Ogishima H, Hayashi T, Chino Y, Ishii W, Mamura 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
 11. Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H, Ito S, Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sumida T. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. *Intern. Med.* 46, 771-774, 2007
 12. Yamada H, Ishii W, Ito S, Iwanami K, Ogishima H, Suzuki T, Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sumida T. Sarcoid myositis with muscle weakness as a presenting symptom *Mod. Rheumatol.* 17 : 243-246, 2007
 13. Wakamatsu E, Nakamura Y, Matsumoto I, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary gland of patients with Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 66:844-845, 2007.
 14. Suzuki E, Tsutsumi A, Sugihara M, Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Ikeda K, Ochiai N, Sato Y, Sumida T. Expression of TNF- α , tristetraprolin, T-cell intracellular antigen-1 and Hu antigen R genes in synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 18:273-278, 2006
 15. Wakamatsu E, Matsumoto I, Yasukochi T, Naito Y, Goto D, Mamura M, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Overexpression of phosphorylated stat1- α in labial salivary glands of patients with Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 54: 3476-3484, 2006.
 16. Ohnishi Y, Tsutsumi A, Matsumoto I, Goto D, Ito S, Kuwana M, Uemura Y, Nishimura Y, Sumida T. Altered peptide ligands control typeII collagen-reactive T cells from RA patients. *Mod. Rheumatol.* 16:226-228, 2006
 17. Tsutsumi A, Hayashi T, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Sumida T. Significance of antiprothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: clinical evaluation of the antiprothrombin assay and the antiphosphatidylserine/prothrombin assay, and comparison with other phospholipids antibody assays. *Mod. Rheumatol.* 16:158-164, 2006
 18. Kori Y, Matsumoto I, Zhang H, Yasukochi T, Hayashi T, Iwanami K, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Characterization of Th1/Th2 type, glucose-6-phosphate isomerase reactive T cells in the generation of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65:968-9
 19. Kai S, Shibuya K, Wang Y, Kameta H, Kameyama T, Tahara-Hanaoka S, Miyamoto A, Honda S, Matsumoto I, Koyama A, Sumida T, Shibuya A. Critical role of M. tuberculosis for dendritic cell maturation to induce collagen-induced arthritis in H-2b background of C57Bl/6 mice. *Immunology* 2006; 118: 233-239.
 20. Ito S, Sugihara M, Suzuki T, Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sumida T. Diagnosis of Chlamydia-induced reactive arthritis. *Intern. Med.* 2006; 45: 37.
 21. Suzuki E, Tsutsumi A, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Otsu M, Onodera M, Takahashi S, Sato Y, Sumida T. Gene transduction of tristetraprolin or its active domain reduces TNF- α production in Jurkat T cells. *Int. J. Mol. Med.* 2006; 17: 801-809.
 22. Naito Y, Matsumoto I, Wakamatsu E, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Altered peptide ligands regulate muscarinic acetylcholine receptor reactive T cells of patients with Sjogren's Syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65:269-271.
 23. Chino Y, Murata H, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sakamoto T, Ohtsuka M, Sekisawa K, Ito S, Sumida T. T cell receptor BV gene repertoire of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid of polymyositis /dermatomyositis patients with interstitial pneumonitis. *Int. J. Mol. Med.* 2006; 17; 101-109.

24. Kitagawa M, Goto D, Mamura M, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Identification of three novel peptides that inhibit CD40-CD154 interaction. Mod. Rheumatol. 2005; 15: 423-426.
25. Ohnishi Y, Tsutsumi A, Goto D, Itoh S, Matsumoto I, Taniguchi M, Sumida T. TCR Valpha14 natural killer T cells function as effector T cells in mice with collagen-induced arthritis. Clin. Exp. Immunol. 2005 ;141:47-53.
26. Matsumoto I, Zhang H, Muraki Y, Hayashi T, Yasukochi T, Kori Y, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. A functional variant of Fcγ receptor IIIA is associated with rheumatoid arthritis in anti-glucose-6-phosphate isomerase antibodies-positive individuals. Arthritis. Res. Ther. 2005; 7: 1183-1188.
27. Matsumoto I, Muraki Y, Yasukochi T, Zhang H, Kori Y, Hayashi T, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Ikeda K, Sumichika H, Sumida T. The exploration of joint-specific immunoreactions on immunoglobulins G of anti-glucose-6-phosphate isomerase antibody-positive patients with rheumatoid arthritis. Int. J. Mol. Med. 2005; 16; 793-800.
28. Hayashi T, Matsumoto I, Muraki Y, Takahashi R, Chino Y, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Clinical characteristics of anti-glucose-6-phosphate isomerase antibodies positive Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod. Rheumatol. 2005; 15; 258-263.
29. Suzuki T, Muraki Y, Yasukochi T, Zhang H, Kori Y, Hayashi T, Wakamatsu E, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumichika H, Sumida T, Matsumoto I. Intraarticular injection of IgG from anti-glucose-6-phosphate isomerase antibodies positive patients with rheumatoid arthritis induces synovitis in cynomolgus monkeys. Autoimmunity Reviews. 2005; 4; 475-478.
30. Tomoo T, Tsutsumi A, Yasukochi T, Ikeda T, Ochiai N, Ozawa K, Shibana Y, Ito S, Matsumoto I, Goto D, Sumida T. Analysis of abnormally expressed genes in synovium from patients with rheumatoid arthritis using a column gel electrophoresis-coupled subtractive hybridization technique. Int. J. Mol. Med. 2005; 15: 453-457.
31. Naito Y, Matsumoto I, Wakamatsu E, Goto D, Sugiyama T, Matsumura R, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Muscarinic acetylcholine receptor auto antibodies in patients with Sjogren's Syndrome. Ann. Rheum. Dis. 2005;64: 510-511.
32. Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Muraki Y, Goto D, Matsumoto I, Wakamiya N, and Sumida T. Association of mannose-binding lection (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64:311-314.
- (8)小池班員
1. Nishio M, Endo T, Nakao S, Sato N, Koike T. Reversible cardiomyopathy due to secondary hemochromatosis with multitransfusions for severe aplastic anemia after successful non-myeloablative stem cell transplantation. Int. J. Cardiol. 2007 (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. 18(1):105-108, 2007
 3. Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Multiple autoimmune diseases after autologous stem-cell transplantation. New. Engl. J. Med. 357(26):2734-2736, 2007
 4. 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, Iwakura Y. Melanocortin 2 receptor is required for adrenal gland development, steroidogenesis, and neonatal gluconeogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 104(46):18205-18210, 2007
 5. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, Fujimoto K, Sato I, Ueda M, Horiba M, Hamaguchi M, Yamamoto M, Takata N, Kimura A, Koike T, Gejyo F, Matsushita S, Shirasaka T, Kimura S, Oka S. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. Clin. Infect. Dis. 45

- (9): 1230-1237, 2007
6. Ieko M, Nakabayashi T, Tarumi T, Naito S, Yoshida M, Kanazawa K, Mizukami K, Koike T. Soluble fibrin monomer degradation products as a potentially useful marker for hypercoagulable states with accelerated fibrinolysis. *Clin. Chim. Acta.* 386(1-2), 38-45, 2007
 7. Yasuda S, Stevens RL, Terada T, Takeda M, Hashimoto T, Fukae J, Horita T, Kataoka H, Atsumi T, Koike T. Defective expression of ras guanyl nucleotide-releasing protein 1 in a subset of patients with systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 179(7) : 4890-4900, 2007
 8. Atsumi T, Cho YR, Leng L, McDonald C, Yu T, Danton C, Hong EG, Mitchell RA, Metz C, Niwa H, Takeuchi J, Onodera S, Umino T, Yoshioka N, Koike T, Kim JK, Bucala R. The proinflammatory cytokine macrophage migration inhibitory factor regulates glucose metabolism during systemic inflammation. *J. Immunol.* 179(8) : 5399-5406, 2007
 9. Atsumi T, Chiba H, Yoshioka N, Bucala R, Koike T. Increased fructose 2,6-bisphosphate in peripheral blood mononuclear cells of patients with diabetes. *Endocr. J.* 57(4) :517-520, 2007
 10. Natsuga K, Sawamura D, Homma E, Nomura T, Abe M, Muramatsu R, Mochizuki T, Koike T, Shimizu H. Amicrobial pustulosis associated with IgA nephropathy and Sjögren's syndrome. *J Am Acad. Dermatol.* 57:523-526, 2007
 11. 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 antibodies. *Lupus.* 16(7) :509-516, 2007
 12. Amengual O, Atsumi T, Komano Y, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. A polymorphism in human platelet antigen 6b and risk of thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 56(8) :2803-2809, 2007
 13. Masuda H, Atsumi T, Fujisaku A, Shimizu C, Yoshioka N, Koike T. Acute onset of type 1 diabetes accompanied by acute hepatitis C: the potential role of proinflammatory cytokine in the pathogenesis of autoimmune diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 75 (3) : 357-361, 2007
 14. Nishio M, Fujimoto K, Yamamoto S, Endo T, Sakai T, Obara M, Kumano K, Yamaguchi K, Takeda Y, Goto H, Sato N, Koizumi K, Mukai M, Koike T. Delayed redistribution of CD27, CD40 and CD80 positive B cells and the impaired in vitro immunoglobulin production in patients with non-Hodgkin lymphoma after rituximab treatment as an adjuvant to autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 137(4) :349-354, 2007
 15. Minauchi K, Nishio M, Itoh T, Yamamoto S, Fujimoto K, Sato N, Koike T. Hepatosplenic alpha/beta T cell lymphoma presenting with cold agglutinin disease. *Ann. Hematol.* 86(2) : 155-157, 2007
 16. Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Taniguchi S, Umetsu M, Atsumi T, Wada N, Yoshioka N, Ono Y, Sasano H, Koike T. Unilateral adrenalectomy improves insulin resistance and polycystic ovaries in a middle-aged woman with virilizing adrenocortical adenoma complicated with Cushing's syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* 30:65-69, 2007
 17. Koike T, Atsumi T. "Resurrection of thrombin" in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 56(2) :393-394, 2007
 18. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHWM, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 4:295-306, 2006
 19. Mizumoto H, Maihara T, Hiejima E, Shiota M, Hata A, Seto S, Atsumi T, Koike T, Hata D. Transient antiphospholipid antibodies associated with acute infections in children: a report of three cases and a review of the literature. *Eur. J. Pediatr.* 165:484-488, 2006
 20. Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Taniguchi S, Umetsu M, Atsumi T, Wada N, Yoshioka N, Ono Y, Tanizawa Y, Koike T. A novel mutation of *WFS1* gene in a Japanese man of Wolfram syndrome with positive diabetes-related

- antibodies. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 73(2):215-217, 2006
21. Nagai S, Shimizu C, Kimura Y, Umetsu M, Taniguchi S, Takeuchi J, Atsumi T, Yoshioka N, Kubo M, Koike T. A case of reversed pituitary dysfunction with intrasellar mass. *J. Endocrinol. Invest.* 29(4):367-372, 2006
 22. Amengual O, Atsumi T, Koike T. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome: roles of anticardiolipin antibodies in thrombosis and fibrinolysis. *APLAR J. Rheumatol.* 9:377-386, 2006
 23. Mizukami K, Nakabayashi T, Naitoh S, Takeda M, Tarumi T, Mizoguchi I, Ieko M, Koike T. One novel and one recurrent mutation in the PROS1 gene cause type I protein S deficiency in patients with pulmonary embolism associated with deep vein thrombosis. *Am. J. Hematol.* 81:787-797, 2006
 24. Ieko M, Tarumi T, Nakabayashi T, Yoshida M, Naito S, Koike T. Factor Xa inhibitors: new anti-thrombotic agents and their characteristics. *Front. Biosci.* 11:232-248, 2006
 25. Furusaki A, Judo S, Yamashita Y, Amasaki Y, Atsumi T, Koike T. TRAIL-mediated cytotoxicity: Impacts of sTRAIL and vTRAIL microvesicles. *J. Biol. Sci.* 6(1):150-159, 2006
 26. Niwa H, Koumoto C, Shiga T, Takeuchi J, Mishima S, Segawa T, Atsumi T, Shimizu C, Koike T. Yoshioka N. Clinical analysis of cognitive function in diabetic patients by MMSE and SPECT. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 72:142-147, 2006
 27. Hashimoto T, Nishio M, Sakai T, Fujimoto K, Sato N, Endo T, Koike T. Acute schizophrenic symptoms as the initial manifestation of HIV infection that respond to highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases.* 42:1653-1655, 2006
 28. Furukawa S, Yasuda S, Amengual O, Horita T, Atsumi T, Koike T. Protective effect of pravastatin on vascular endothelium in patients with System Sclerosis: a pilot study. *Ann. Rheum. Dis.* 65(8):1118-1120, 2006
 29. Nishio M, Fujimoto K, Yamamoto S, Endo T, Sakai T, Obara M, Kumano K, Minauchi K, Yamaguchi K, Takeda Y, Sato N, Koizumi K, Mukai M, Koike T. Hypogammaglobulinemia with a selective delayed recovery in memory B cells and an impaired isotype expression after rituximab administration as an adjuvant to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 77 : 226-232, 2006
 30. Yasuda, S., Atsumi, T., Matsuura, E., Kaihara, K., Yamamoto, D., Ichikawa, K., Koike, T. Significance of valine/leucine²⁴⁷ polymorphism of β 2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- β 2-glycoprotein I autoantibodies to the valine²⁴⁷ β 2-glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum.* 52:1 212-218. 2005
 31. Kataoka, H., Takahashi, S., Takase, K., Yamasaki, S., Yokosuka, T., Koike, T., Saito, T. CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells exert in vitro suppressive activity independent of CTLA-4. *Int. Immunol.* 17:4 421-427. 2005
 32. Jodo, S., Pidiyar, V.J., Xiao, S., Furusaki, A., Sharma, R., Koike, T., Ju, S.T. Cutting Edge: Fas Ligand (CD178) Cytoplasmic Tail Is a Positive Regulator of Fas Ligand-Mediated Cytotoxicity. *J. Immunol* 174 :4470-4474. 2005
 33. Nishio, S., Hatano, M., Nagata, M., Horie, S., Koike, T., Tokuhisa, T., Mochizuki, T. Pkd1 regulates immortalized proliferation of renal tubular epithelial cells through p53 induction and JNK activation. *J. Clin. Invest.* 115:4 910-918. 2005
 34. Kochi, Y., Yamada, R., Suzuki, A., Harley, J.B., Shirasawa, S., Sawada, T., Bae, S.C., Tokuhira, S., Chang, X., Sekine, A., Takahashi, A., Tsunoda, T., Ohnishi, Y., Kaufman, K.M., Kang, C.P., Kang, C., Otsubo, S., Yumura, W., Mimori, A., Koike, T., Nakamura, Y., Sasazuki, T., Yamamoto, K. A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nat. Genet.* 37:5 478-485. 2005
 35. Imai, Y., Chou, T., Tobinai, K., Tanosaki, R., Morishima, Y., Ogura, M., Shimazaki, C., Taniwaki, M., Hiraoka, A., Tanimoto, M., Koike, T., Kogawa, K., Hirai, H., Yoshida, T., Tamura, K., Kishi, K., Hotta, T; ClinMACS Study Group. Isolation and transplantation of highly

- purified autologous peripheral CD34+ progenitor cells: purging efficacy, hematopoietic reconstitution in non-Hodgkin's lymphoma (NHL): results of Japanese phase II study. *Bone Marrow Transpl.* 35:5 479-487. 2005
36. Bando, H., Atsumi, T., Nishio, T., Niwa, H., Mishima, S., Shimizu, C., Yoshioka, N., Bucala, R., Koike, T. Phosphorylation of the 6-phosphofructo-2-kinase/fructose 2,6-bisphosphatase/PFKFB3 family of glycolytic regulators in human cancer. *Clin Cancer Res.* 11 5784-5792. 2005
 37. Atsumi, T., Furukawa, S., Amengual, O., Koike, T. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. *Lupus* 14 499-504. 2005
 38. Bohgaki, T., Amasaki, Y., Nishimura, N., Bohgaki, M., Yamashita, Y., Nishio, M., awada, KI., Jodo, S., Atsumi, T., Koike, T. Up regulated expression of tumour necrosis factor α converting enzyme in peripheral monocytes of patients with early systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 64 1165-1173. 2005
 39. Atsumi, T., Amengual, O., Yasuda, S., Matsuura, E., Koike, T. Research around β 2-glycoprotein I: A major target for antiphospholipid antibodies. *Autoimmunity.* 38(5) 377-381. 2005
 40. Fukae, J., Amasaki, Y., Yamashita, Y., Bohgaki, T., Yasuda, S., Jodo, S., Atsumi, T., Koike, T. Butyrate suppresses tumor necrosis factor α production by regulating specific messenger RNA degradation mediated through a cis-acting AU-rich element. *Arthritis Rheum.* 52(9) 2697-2707. 2005
 41. Koike, T., Atsumi, T. Antiphospholipid antibodies and cell activation: crucial role of p38 MAPK pathway. *Lupus* 14(10) 799-801. 2005
 42. Atsumi, T., Nishio, T., Niwa, H., Takeuchi, J., Bando, H., Shimizu, C., Yoshioka, N., Bucala, R., Koike, T. Expression of inducible 6-Phosphofructo-2-Kinase/Fructose-2,6-Bisphosphatase/PFKFB3 isoforms in adipocytes and their potential role in glycolytic regulation. *Diabetes* 54(12) 3349-3357. 2005
 43. Kasahara, H., Matsuura, E., Kaihara, K., Yamamoto, D., Kobayashi, K., Inagaki, J., Ichikawa, K., Tsutsumi, A., Yasuda, S., Atsumi, T., Yasuda, T., Koike, T. Antigenic structures recognized by anti-B2-glycoprotein I auto-antibodies. *Int. Immunol.* 17(12) 1533-1542. 2005
 44. Yasuda, S., Bohgaki, M., Atsumi, T., Koike, T. Pathogenesis of antiphospholipid antibodies: impairment of fibrinolysis and monocyte activation via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Immunobiology* 210 775-780. 2005
 45. Nakabayashi, T., Mizukami, K., Naitoh, S., Take da, M., Shikamoto, Y., Nakagawa, T., Kaneko, H., Tarumi, T., Mizoguchi, I., Mizuno, H., Ieko, M., Koike, T. Protein C Sapporo (protein C Glu 25 \rightarrow Lys): A heterozygous missense mutation in the Gla domain provides new insight into the interaction between protein C and endothelial protein C receptor. *Thromb. Haemost.* 94 942-950. 2005
 46. Goto, H., Nishio, M., Endo, T., Sato, N., Koizumi, K., Fujimoto, K., Sakai, T., Kumano, K., Obara, M., Koike, T. Effective in vivo purging with rituximab and autologous peripheral blood stem cell transplantation in a woman with CD5 positive primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 74 526-528. 2005
 47. Nakamura, A., Shimizu, C., Nagai, S., Taniguchi, S., Umetsu, M., Atsumi, T., Yoshioka, N., Ono, Y., Tajima, T., Kubo, M., Koike, T. A rare case of Gitelman's syndrome presenting with hypocalcemia and osteopenia. *J. Endocrinol. Invest.* 28 464-468. 2005
 48. Nishio, M., Endo, T., Fujimoto, K., Sato, N., Sakai, T., Obara, M., Kumano, K., Minauchi, K., Koike, T. Persistent panhypogammaglobulinemia with selected loss of memory B cells and impaired isotype expression after rituximab therapy for post-transplant EBV-associated autoimmune hemolytic anemia. *Eur. J. Haematol.* 75(6) 527-529. 2005
 49. Matsumoto, R., Shimizu, C., Nagai, S., Taniguchi, S., Umetsu, M., Kimura, Y., Atsumi, T., Yoshioka, N., Kubo, M., Koike, T. Cat-eye syndrome with isolated idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Internal. Med.* 44(10) 1069-1073. 2005

(9) 桑名班員

1. Yamaguchi Y, Seta N, Kaburaki J, Kobayashi K, Matsuura E, Kuwana M. Excessive exposure to anionic surfaces maintains autoantibody response to β_2 -glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2007; 110(12): 4312- 8.
2. Kuwana M, Iki S, Urabe A. The role of autoantibody-producing plasma cells in immune thrombocytopenic purpura refractory to rituximab. *Am. J. Hematol.* 2007; 82(9): 846-8.
3. Takahashi H, Amagai M, Tanikawa A, Suzuki S, Ikeda Y, Nishikawa T, Kawakami Y, Kuwana M. T helper 2-biased natural killer cell phenotype in patients with pemphigus vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* 2007;127(2):324-30.
4. Kajihara M, Okazaki Y, Kato S, Ishii H, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M. Evaluation of platelet kinetics in patients with liver cirrhosis: Similarity to idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;22(1):112-8.
5. Kuwana M, Ikeda Y. *Helicobacter pylori* and immune thrombocytopenic purpura: unsolved questions and controversies. *Int. J. Hematol.* 2006;84(4):309-15.
6. Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, Hibi T, Kawakami Y, Ikeda Y. Effects of *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2006;91(10):1436-7.
7. Yamazaki R, Kuwana M, Mori T, Okazaki Y, Kawakami Y, Ikeda Y, Okamoto S. Prolonged thrombocytopenia after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Associations with impaired platelet production and increased platelet turnover. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(5):377-84.
8. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, Miyazaki H, Ikeda Y. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2006;45(7):851-4.

(千住班員)
 特許出願番号：特願2006-303113
 発明者：西村泰治、千住 覚
 発明の名称：ヒト胚性幹細胞からの樹状細胞の製造方法
 出願人：国立大学法人熊本大学、田辺製薬株式会社
 出願日：2006年11月8日

2) 実用新案登録	なし
3) その他	なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得