

200804020A

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 20 年度 総括・研究分担報告書

研究代表者 山 本 一 彦

平成 21 年 3 月

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 20 年度 総括・研究分担報告書

研究代表者 山 本 一 彦

平成 21 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 研究代表者 山本 一彦	
II. 研究分担報告	
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	23
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	
抗リン脂質抗体症候群の診断における「抗リン脂質抗体スコア」に関する研究	25
北海道大学大学院医学研究科・内科学講座・第二内科 渥美 達也	
自己免疫関連SAP遺伝子多型に関する研究	28
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	30
東北大学病院血液免疫科 石井 智徳	
膠原病におけるIL-33/ST2L分子に関する研究	32
自治医科大学医学教育センター・内科学講座アレルギー膠原病学部門 岡崎 仁昭	
シェーグレン症候群における抗M3R抗体の機能解析に関する研究	33
筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻臨床免疫学 住田 孝之	
リウマチ性疾患に伴う腎障害に於けるポドサイトの関与の検討	36
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	
TCRゼータ鎖発現低下に影響を及ぼす3'-UTR領域の解析と薬剤による発現修飾	39
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：治療効果の新規評価法	-----	43
国立国際医療センター膠原病科第一病棟 三森 明夫		
抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体陽性例における		
臨床像と免疫遺伝学的背景との関連に関する研究	-----	47
慶應義塾大学医学部医学教育統轄センター 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	-----	49
東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 高田 和生		
SLE モデルマウスにおける末梢血単球サブセットの変化における		
Fc γ レセプターの役割に関する研究	-----	52
順天堂大学医学部膠原病内科 天野 浩文		
<i>Fcgr2b</i> 遺伝子多型は SLE の感受性を左右する	-----	55
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	-----	58
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	-----	60
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	-----	61
国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 三宅 幸子		
自己抗原の翻訳後修飾に関する研究	-----	64
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抑制による自己免疫疾患の治療と		
DNA マイクロアレイによる病態解析に関する研究	-----	68
和歌山県立医科大学医学部免疫制御学講座 西本 憲弘		

B細胞を標的とした全身性エリテマトーデスの治療の開発に関する研究	71
----------------------------------	----

産業医科大学医学部第一内科学講座 田中 良哉

Nitric Oxide (NO) 及び Histone deacetylase 阻害剤 (HDACI) を用いた

制御性 T 細胞の誘導に関する研究	74
-------------------	----

長崎大学医歯薬学大学院総合研究科・展開医療科学講座 蒲池 誠

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	77
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	87
-----------------	----

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

自己免疫疾患に関する調査研究

研究代表者 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）、成人スティール病（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の各種病態に対する治療の標準化に向けての検討を、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、先端の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。

研究分担者

渥美 達也 北海道大学病院第二内科 講師
小野 栄夫 東北大学大学院医学系研究科 教授
石井 智徳 東北大学病院血液免疫科 講師
平林 泰彦 東北大学病院血液免疫科
非常勤講師

岡崎 仁昭 自治医科大学医学教育センター 教授
住田 孝之 筑波大学大学院人間総合科学研究科
疾患制御医学専攻臨床免疫学 教授
三村 俊英 埼玉医科大学リウマチ膠原病科 教授
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 教授

三森 明夫 国立国際医療センター第一病棟 部長
平形 道人 慶應義塾大学医学部医学教育
統轄センター 准教授
高田 和生 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科
講師

天野 宏文 順天堂大学医学部膠原病内科
准教授

広瀬 幸子 順天堂大学医学部分子病態病理
准教授

山田 亮 東京大学医学研究所ヒトゲノム解析
センターゲノム機能解析分野 准教授

首藤 紘一 財団法人乙卯研究所 所長
三宅 幸子 国立精神・神経センター神経研究所
免疫研究部 室長

加藤 智啓 聖マリアンナ医科大学大学院疾患
プロテオーム・分子病態治療学 教授

西本 憲弘 和歌山県立医科大学医学部
免疫制御学講座 教授

田中 良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座
教授

蒲池 誠 長崎大学大学院医歯薬学大学院総合
研究科・展開医療科学講座 客員研
究員

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）、成人スティール病（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の各種病態に対する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、先端の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19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、腎炎惹起性T細胞のT細胞レセプター(TCR)の単離と再構成による病態の解明手法の開発(山本)、腎炎におけるポドサイトの研究(三村)、SLEにおける組織障害性抗DNA抗体の産生機序の解明(石井)、SLE患者のT細胞で観察されるTCRゼータ鎖の発現低下の分子機序の解明(竹内)、インターロイキン(IL)-1ファミリーのIL-33とその受容体の関与の研究(岡崎)、病態の理解のための自己抗原の翻訳後修飾の検出(加藤)などを目的として研究を進めた。また、制御性T細胞を増加させる薬物の研究(蒲池、首藤)も行った。

SELの臨床的検討では、ループス腎炎の発症時期と治療薬との関係の検討(三森)、複数検出される抗リン脂質抗体と診断との研究(渥美)などが行われた。

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する研究(平形)、SSにおける病態形成性の自己抗体の研究(住田)、AOSDに関しては、多彩なサイトカインとそれを抑える生物学的製剤を明らかにする目的で研究が行われた(西本)。

治療に関しての目的としては、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)、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(田中)などがある。

B. 研究方法

共同研究事業として、SLEのゲノムの解析の為のサンプル収集を集中的に行い、また臨床的研究としてSLEの各種病態に対する治療の標準化に向けての検討を、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。

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。解析については、シミュレーションデータを用いて、一

塩基多型(SNP)による解析検定手法の開発や新しい概念であるコピーナンバー多型を大規模に実施するためのツールについて検討した(山田)。また、候補遺伝子解析として、ヒトと動物モデルでの解析を行った(小野、広瀬)。

自己免疫自然発症のBXSBマウス末梢血単球での検討や(天野)。また、アナジ状態で特異的に発現が低下する蛋白の同定を蛍光標識二次元デフレンスゲル電気泳動でおこなった(三宅)。SLE症状を自然発症するMRL/lprマウスの腎臓に浸潤しているT細胞の単一細胞からTCRを規定する2つのmRNAを同定し、それを遺伝子導入で再構築する研究は、シングル細胞のソートから、プレート上でのcDNA合成、3ステップPCR法などの手法で行った(山本)。小胞体ストレス応答蛋白Herpやヌクレオソームをマウスに免疫することで糸球体腎炎が惹起を検討した(石井、平林)。IL-1ファミリーのサイトカインIL-33とその受容体(ST2L)、さらに抑制性作用をもつ分泌型ST2はELISAを用いて測定した(岡崎)。ループス腎炎における腎糸球体上皮細胞ポドサイトの役割を検討するため、細胞株の樹立や尿中ポドサイトの測定を行った(三村)。SLE患者のT細胞で観察されるTCRゼータ鎖の発現低下の分子機序は、3'-UTR部位特異的欠損株を作成し、マウスT細胞肺ハイブリドーマに遺伝子導入した(竹内)。制御性T細胞の誘導は、試験管内およびマウス個体を用いて行った(蒲池、首藤)。翻訳後修飾の検討は、SDS-PAGEとMALDI-TPFの技術を組み合わせて行った。

臨床的検討では、患者情報を用いた研究であり、個人情報について特に配慮しつつ研究を実施した(三森、渥美、平形)。ムスカリン作動性アセチルコリン受容体(M3R)に対する自己抗体の解析では、患者血清、合成ペプチドを中心とした解析とヒト唾液腺細胞株HSG細胞とフローサイトメトリーを用いた解析を行った(住田)。サイトカインの発現解析ではDNAマイクロアレイを用いた(西本)。

治療に関しては、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準拠多施設治験(高田)、中～重度のflare SLE患者を対象とした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

ゲノム解析の為に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19年度に引き続き現在までに約680サンプルの収集が終了している(山本および臨床系分担研究者)。解析については、SNPによる解析検定手法の開発とともに、新しい概念であるコピーナンバー多型を大規模に実施するためのツールを完成した(山田)。また、候補遺伝子解析として、昨年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示したが、本年は動物モデルでSAP分子はクリオグロブリンの産生に必要であることを示した(小野)。

モデルマウスを用いた解析では、SLE感受性を規定する遺伝子として、Fcgr2bとそれと連鎖するslam/Cd2との関与をコンジェニックマウスを作成して検討し、Fcgr2bの多型が受容であることを示した(広瀬)。Fcレセプターに関しては、BXSBマウス末梢血単球での検討で、活性型のFcレセプターがBXSBに特徴的な単球の増加と成熟に重要であることを見出した(天野)。また、アナジ-状態で特異的に発現が低下する蛋白を複数同定し、アナジ-に関連するGRAILの基質としての可否を検討した(三宅)。

病態解析では、SLE症状を自然発症するMRL/lprマウスの腎炎発症早期の腎臓に浸潤しているT細胞の単一細胞からT細胞レセプター(TCR)を規定する2つのmRNAを同定し、その機能を遺伝子導入で再構築することに成功した(山本)。今後これを用いることで、生体内での活性化の状態や病態と

の関わりが明らかになると思われる。一方、小胞体ストレス応答蛋白Herpが抗DNA抗体と交叉反応性を示し、抗原性を持ち抗DNA抗体産生を誘導すること、さらにこのような感作状態のマウスにヌクレオソームを免疫することで糸球体腎炎が惹起可能であることを明らかとした(石井、平林)。また、IL-1ファミリーのサイトカインIL-33とその受容体(ST2L)、さらに抑制性作用をもつ分泌型ST2について検討し、血清中の分泌型ST2濃度とSLEの疾患活動性とが相関することを認めた(岡崎)。ループス腎炎における腎糸球体上皮細胞ポドサイトの役割を検討するため、細胞株の樹立や尿中ポドサイトの測定を行った(三村)。さらにSLE患者のT細胞で観察されるTCRゼータ鎖の発現低下の分子機序を明らかにするため、mRNAの安定性に関与する3'非翻訳領域を特定し、ゼータ鎖の発現低下を回復する薬剤を検討したところ、カルシニューリン阻害薬がその候補になった(竹内)。制御性T細胞はSLEなど免疫応答の要であり、病態に関与すると考えられる。これを増加させる手段を検討する過程で、Nitric Oxide(NO)はIL-2依存性に、Histone deacetylase阻害薬(HDACI)はIL-2非依存性に制御性T細胞を誘導することを見出した(蒲池)。また、レチノイン酸受容体アゴニストも制御性T細胞へと分化させることを明らかとした(首藤)。さらに、自己抗体の産生機序を検討する目的で、SLE患者の自己抗体の標的であるRNP抗原に注目し、翻訳後修飾が起こっているか否かを検討するシステムを構築した(加藤)。

SELの臨床的検討では、ループス腎炎の発症時期が、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知見を昨年報告しているが、それを発展させ治療薬(ステロイド、シクロフォスファミドパルスなど)との関係を検討した(三森)。また複数検出される抗リン脂質抗体がどのように診断とかわるかを「抗リン脂質抗体スコア」を定義することで、総合的に抗リン脂質抗体症候群の診断の確からしさを反映させることが出来ることを示した(渥美)。

一方SLE以外の疾患研究では、PN/DMについては、抗アミノアシルtRNA合成酵素(ARS)抗体陽性群における、間質性肺炎、筋炎とHLA-DR抗原の関係を検討した(平形)。シェーグレン症候群の解析では、特徴的なムスカリン作動性アセチルコリン受容体(M3R)に対する自己抗体に関して、標的抗

原上の多彩なエピトープと反応すること、その中には唾液腺細胞の Ca 流入を低下させる抗体、上昇させる抗体が存在することを明らかにした(住田)。成人スティル病については、末梢血細胞の DNA マイクロアレイによる解析で、IL-18, IFN- γ , TNF などのマクロファージ活性化に関わるサイトカインの発現増加とミトコンドリアの酸化的リン酸化に関与する分子の発現低下を認めた。さらに IL-6 阻害療法はこれらの異常を改善することを示した(西本)。

実際のヒトを対象とした治療では、活動性間質性肺炎(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 相試験を計画し、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。2009 年 1 月現在登録症例 19 例であり、希少疾患ではあるが、着実に進展している(高田)。SLE に対する B 細胞を標的とした抗 CD20 抗体(リツキシマブ)投与では、安全性と長期有効性が確認された。中枢神経病変には速やかな効果を示し、B-T 細胞間相互作用の抑制が機序として考えられた。一方、腎症についてはメモリー B 細胞の再出現制御とナイーブ B 細胞による再構築によると考えられる長期寛解例のあることが明らかとなった(田中)。

D. 考察

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

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は現実であるが、種々の困難を乗り越えて進展させつつある。

E. 結論

SLE、PM/DM、SS、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 の各種病態に対する治療の標準化に向けての検討を、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。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

山本 一彦(研究代表者)

1. Shimane K, Kochi Y, Yamada R, Okada Y, Suzuki A, Miyatake A, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A single nucleotide polymorphism in the IRF5 promoter region is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in the Japanese patients. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr 13. [Epub ahead of print]

2. Okamoto A, Fujio K, van Rooijen N, Tsuno NH, Takahashi K, Tsurui H, Hirose S, Elkon KB, Yamamoto K. Splenic phagocytes promote responses to nucleosomes in (NZB x NZW) F1 mice. *J Immunol*. 15;181:5264-71, 2008.

3. Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Hirabayashi Y, Takahashi A, Tsunoda T, Miyatake A, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K. Functional SNPs in CD244 increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Nat Genet*. 40:1224-9, 2008.

4. Okada Y, Mori M, Yamada R, Suzuki A, Kobayashi K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. SLC22A4 polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility: a replication study in a Japanese population and a metaanalysis. *J Rheumatol*. 35:1723-8, 2008

5. Nakayama-Hamada M, Suzuki A, Furukawa H, Yamada R, Yamamoto K. Citrullinated fibrinogen inhibits thrombin-catalysed fibrin polymerization. *J Biochem*. 144:393-8, 2008.

渥美 達也 (研究分担者)

1. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* (in press)

2. Horita T, Atsumi T, Yoshida N, Nakagawa H, Kataoka H, Yasuda S, and Koike T. STAT4 single nucleotide polymorphism, rs7574865 G/T, as a risk for antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* (in press)

3. Bohgaki T, Atsumi T, Bohgaki M, Furusaki A, Kondo M, Sato-Matsumura K, Abe R, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amasaki Y, Nishio M, Sawada K, Shimizu H, Koike T. Immunological reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: relationship between clinical benefits and intensity of immunosuppression. *J Rheumatol* (in press)

4. Atsumi T, Amengual O, Koike T. Etiopathology of the Antiphospholipid syndrome, In: Tanaka K, Davie EW, editor. *Recent Advances in Thrombosis and Haemostasis 2008*. Tokyo: Springer Japan KK; p.521-35, 2008.

5. Amengual O, Atsumi T, Koike T. Antiphospholipid antibodies and the Antiphospholipid syndrome, In: Columbus F editor. *New Research on Autoantibodies*. NY: Nova Science Publishers (in press)

6. Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Autoimmun Rev* 7:198-203, 2008.

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

Rheumatol 18:105-8, 2008.

8. 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* 58; S140-2, 2008.

9. 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* 26:129-32, 2008.

10. Oku K, Atsumi T, Amengual O, Koike T. Antiprothrombin antibody testing: detection and clinical utility. *Semin Thromb Hemost* 34: 335-9, 2008.

11. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M, Kameda H, Hirohata S, Kondo H, Kumagai S, Tanaka Y. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. *Rheumatology* 47: 1373-8, 2008.

12. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Clinical Features of Haemophagocytic Syndrome in Patients with Systemic Autoimmune Diseases: Analysis of 30 Cases. *Rheumatology* 47: 1686-91, 2008.

小野 栄夫 (研究分担者)

1. Chen S, Ndhlovu LC, Takahashi T, Takeda K, Ikarashi Y, Kikuchi T, Murata K, Pandolfi PP, Riccardi C, Ono M, Sugamura K, Ishii N. Co-inhibitory roles for glucocorticoid-induced TNF receptor in CD1d-dependent natural killer T cells. *Eur J Immunol*, 2008 Jul 15. [Epub ahead of print].

2. Furukawa H, Kitazawa H, Kaneko I, Matsubara M, Nose M, Ono M. Role of 2B4-mediated signals in the pathogenesis of a murine hepatitis model independent of Fas and Valpha14 NKT cells. *Immunology*. 2008 Sep 16. [Epub ahead of print]

3. Tanaka N, Yamamoto N, Owada Y, Kiyonari H, Murata K, Ueno Y, Ono M, Shimosegawa T, Yaegashi N, Watanabe M, Sugamura K. Loss of hrs in the central nervous system causes accumulation of ubiquitinated proteins and neurodegeneration. Tamai K, Toyoshima M, *Am J Pathol.* 173:1806-17, 2008.

4. Kaneko I, Hishinuma T, Suzuki K, Owada Y, Kitanaka N, Kondo H, Goto J, Furukawa H, Ono M. Prostaglandin F(2alpha) regulates cytokine responses of mast cells through the receptors for prostaglandin E. *Biochem Biophys Res Commun* 367:590-6, 2008.

5. Mori S, Tanda N, Ito MR, Oishi H, Tsubaki T, Komori H, Zhang MC, Ono M, Nishimura M, Nose M. Novel recombinant congenic mouse strain developing arthritis with enthesopathy. *Pathol Int* 58:407-14, 2008.

6. Zhang MC, Furukawa H, Tokunaka K, Saiga K, Date F, Owada Y, Nose M, Ono M. Mast cell hyperplasia in the skin of Dsg4-deficient hypotrichosis mice, which are long-living mutants of lupus-prone mice. *Immunogenetics* 60:599-607, 2008.

7. Yamamoto N, Kaneko I, Motohashi K, Sakagami H, Adachi Y, Tokuda N, Sawada T, Furukawa H, Ueyama Y, Fukunaga K, Ono M, Kondo H, Owada Y. Fatty acid-binding protein regulates LPS-induced TNF-alpha production in mast cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 79:21-6, 2008.

石井 智徳 (研究分担者)

1. Oka Y, Kameoka J, Hirabayashi Y, Takahashi R, Ishii T, Sasaki T, Harigae H. Reversible bone marrow dysplasia in patients with systemic lupus erythematosus. *Internal Medicine* (2008) 47, 737-42.

岡崎 仁昭 (研究分担者)

松山泰, 岡崎仁昭. 強皮症における pseudo-obstruction の診断と治療。リウマチ科, 2008.

住田 孝之 (研究分担者)

1. Iwanami, K., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. The dominant arthrogenic T cell epitope in glucose-6-phosphate isomerase (GPI)-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* (in press).

2. Tanaka, Y., Matsumoto, I., Iwanami, K., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. B cells have crucial role as autoantibody producers in arthritis mediated by glucose-6-phosphate isomerase. *Clin. Exp. Immunol.* (in press)

3. Ito, I., Kawasaki, A., Ito, S., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Hom, G., Graham, R.R., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Ohashi, J., Behrens, T.W., Sumida, T, and Tsuchiya, N. Replication of the association between C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Rheum.* (in press)

4. Kawasaki, A., Ito, I., Hikami, K., Ohashi, J., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Tsutsumi, A., Koga, M., Arinami, T., Graham, R. R., Hom, G., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Behrens, T.W., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Association of STAT4 polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Res. Ther.* (in press).

5. Matsumoto, I., Zhang, H., Yasukochi, T., Iwanami, K., Tanaka, Y., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Therapeutic effects of antibodies to TNF α and IL-6 and CTLA-4 Ig in mice with glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 10: Epub 2008 Jun 5, 2008.

6. Kawaguchi, Y., Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Nishimagi, E., Kamatani, N., Satoh, T., Kuwana, M., Sumida, T, and Hara, M. Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility. *Ann. Rheum. Dis.* (in press).

7. 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.* 58:754-763, 2008.

8. Nakamura, Y., Wakamatsu, E., Tomiita, M., 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.

9. 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.* 67:571-572, 2008.

10. Yoshiga, Y., Goto, D., Segawa, S., Ohnishi, Y., Matsumoto, I., Ito, S., Tsutsumi, A., Taniguchi, M., and Sumida, T. NKT cells are novel accelerator of IL-17 in the pathogenesis of collagen-induced arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 22: 369-374, 2008.

三村 俊英 (研究分担者)

1. Yokota K, Akiyama Y, Asanuma Y, Miyoshi F, Sato K, Mimura T. Efficacy of tacrolimus in infliximab-refractory progressive rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 29:459-61, 2009.

2. Kajiyama H, Titus S, Austin CP, Chiotos K, Matsumoto T, Sakairi T, Kopp JB. Tetracycline-Inducible Gene Expression in Conditionally Immortalized Mouse Podocytes. *Am J Nephrol.* 28;29:153-163, 2008.

3. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW, Oleksyk T, McKenzie LM, Kajiyama H, Ahuja TS, Berns JS, Briggs W, Cho ME, Dart RA, Kimmel PL, Korbet SM, Michel DM, Mokrzycki MH, Schelling JR, Simon E, Trachtman H, Vlahov D, Winkler CA. MYH9 is a major-effect risk

gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet.*;40:1175-84, 2008.

4. Yokota K, Akiyama Y, Sato K, Shindo Y, Yoshida Y, Miyoshi F, Akiba H, Nakajima K, Asanuma Y, Mimura T. Vasculo-Behçet's disease with non-traumatic subcapsular hematoma of the kidney and aneurysmal dilatations of the celiac and superior mesenteric arteries. *Mod Rheumatol.* 18:615-8, 2008.

5. 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.* 35: 193-200, 2008.

竹内 勤 (研究分担者)

1. Suzuki K, Kameda H, Kondo K, Tanaka Y, and Takeuchi T. Sever acute thrombotic exacerbation in two cases with of anti-phospholipid syndrome after retreatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 48:198-199,2009.

2. Tsuzaka K, Itami Y, Kumazawa C, Suzuki M, Setoyama Y, Yoshimoto K, Suzuki K, Abe T, and Takeuchi T. The conservative sequences in 3'UTR of TCR ζ mRNA regulate the production of TCR ζ and TCR/CD3 complex in SLE T cells. *Biochemical Biophysical Research Communications* 367: 311-317, 2008.

3. Suzuki K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Tsuzaka K, Abe T, Takeuchi T. Effect of Interleukin 2 on synthesis of B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF) in human peripheral blood mononuclear cells, *Cytokine*, 44:44-8, 2008.

三森 明夫 (研究分担者)

1. Yuko Takahashi, Tetsuya Mizoue, Akitake Suzuki, Hiroyuki Yamashita, Junwa Kunimatsu, Kenji Itoh, Akio Mimori. The time of the initial appearance of renal symptoms in the course of systemic lupus erythematosus as a prognostic factor for lupus

nephritis. *Modern Rheumatol*, 2009 (in press)

平形 道人 (研究分担者)

1. Takada T, Hirakata M, Suwa A, Kaneko Y, Kuwana K, Ishihara T, Ikeda Y: Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. *Modern Rheumatol*. (in press)

2. Suwa A, Hirakata M, Kaneko M, Sato M, Suzuki Y, Kuwana M: Successful treatment of refractory polymyositis with the immunosuppressant mizoribine: Case report. *Clinical Rheumatology* 28:227-229, 2009.

3. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, Hirakata M, Yamada T, Kamatani N, Kikuchi Y, Sugii S, Takeuchi T, Tateda K, Goto H: Clinical and radiological features of pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and pneumocystis pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. *Intern Med*. 47:915-23, 2008.

4. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M, Kameda H, Hirohata S, Kondo H, Kumagai S, Tanaka Y: Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: Multicenter survey in a large patient population. *Rheumatology* 47:1373-1378, 2008.

5. 平形道人: 処方計画法「多発性筋炎・皮膚筋炎」総合臨床(増刊), 57:1299-1304, 2008.

6. 平形道人: 膠原病における自己抗体. 臨床検査 52:504-510, 2008.

7. 平形道人: 抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS)抗体とその臨床的意義-抗 ARS 抗体関連肺病変など-. 日本胸部臨床 67:359-369, 2008.

天野 浩文 (研究分担者)

1. Amano H, Furuhashi N, Tamura N, Tokano Y, Takasaki Y. Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis with Jaccoud's Arthropathy and Valvular

Heart Disease (case report and review of the literature). *Lupus* 17:837-41, 2008.

2. 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.

3. Katagiri A, Morimoto S, Nakiri Y, Nakano S, Mitsuo A, Suzuki J, Amano H, Nozawa K, Asano M, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y. Decrease in CD4(+)CD25 (+) and CD8 (+)CD28 (+) T cells in interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. *Mod Rheumatol*. 18:562-9, 2008.

4. Watanabe T, Suzuki J, Mitsuo A, Nakano S, Tamayama Y, Katagiri A, Amano H, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Striking alteration of some populations of T/B cells in systemic lupus erythematosus: relationship to expression of CD62L or some chemokine receptors. *Lupus*. 17:26-33, 2008.

広瀬 幸子 (研究分担者)

1. Hou R, Ohtsuji M, Ohtsuji N, Zhang L, Adachi T, Hirose S, and Tsubata T. Centromeric interval of chromosome 4 derived from C57BL/6 mice accelerates type 1 diabetes in NOD.CD72^b congenic mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. In press, 2009.

2. Tsukamoto H, Ohtsuji M, Shirowa 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*. 180:4530-4539, 2008.

3. Moriyama Y, Sekine C, Koyanagi A, Koyama N, Ogata H, Chiba S, Hirose S, Okumura K, and Yagita H. Delta-like 1 is essential for the maintenance of marginal zone B cells in normal mice but not in autoimmune mice. *Int. Immunol*. 20:763-773, 2008.

4. Baudino L, Yoshinobu K, Morito N, Kikuchi S,

Fossati-Jimack L, Morley BJ, Vyse TJ, Hirose S, Jørgensen TN, Tucker RM, Roark CL, Kotzin BL, Evans LH, and Izui S. Dissection of genetic mechanisms governing the expression of serum retroviral gp70 implicated in murine lupus nephritis. *J. Immunol.* 181:2846-2854, 2008.

5. Okamoto A, Fujio K, van Rooijen N, Tsuno NH, Takahashi K, Tsurui H, Hirose S, Elkon KB, and Yamamoto K. Splenic phagocytes promotes to nucleosomes in (NZB x NZW) F1 mice. *J. Immunol.* 181:5264-5271, 2008.

山田 亮 (研究分担者)

1. Shimane K, Kochi Y, Yamada R, Okada Y, Suzuki A, Miyatake A, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. 2008. A single nucleotide polymorphism in the IRF5 promoter region is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in the Japanese patients. *Ann Rheum Dis.*

2. Yamada R, Okada Y. 2008. An optimal dose-effect mode trend test for SNP genotype tables. *Genet Epidemiol.*

3. Gotoh N, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N, Iida T. Manganese Superoxide Dismutase Gene (SOD2) Polymorphism and Exudative Age-related Macular Degeneration in the Japanese Population. *Am J Ophthalmol* 146:146, 2008.

4. Nakayama-Hamada M, Suzuki A, Furukawa H, Yamada R, Yamamoto K. Citrullinated fibrinogen inhibits thrombin-catalyzed fibrin polymerization. *J Biochem* 144:393-8, 2008

5. Okada Y, Mori M, Yamada R, Suzuki A, Kobayashi K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. SLC22A4 Polymorphism and Rheumatoid Arthritis Susceptibility: A Replication Study in a Japanese Population and a Metaanalysis. *J Rheumatol* 35:1273-8, 2008.

6. Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K,

Hirabayashi Y and others. Functional SNPs in CD244 increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Nat Genet* 40:1224-9, 2008.

7. Yamada R. Primer: SNP-associated studies and what they can teach us. *Nat Clin Pract Rheumatol* 4:210-7, 2008.

首藤 紘一 (研究分担者)

1. M. Takenaga, Y. Ohta, Y. Tokura, A. Hamaguchi, K. Shudo, H. Okano, and R. Igarashi. The effects of Am80, a synthetic retinoid, on spinal cord injury-induced motor dysfunction in rats. *Bio l. Pharm.Bull.* 32:225, 2009.

2. I.Miwako, K.Shudo. Oral administration of synthetic retinoid Am80 inhibits the development of type 1 diabetes in non-obese diabetic (NOD) micwe. *Biol. Pharm. Bull.* 32:157, 2009.

三宅 幸子 (研究分担者)

1. Theil MM, Miyake S, Croxford J, Mizuno M, Yokote H, Hosoda H, Schween J, von Horsten S, Chiba A, Lin Y, Oki S, Akamizu T, Kanagawa K, Yamamura T:Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by Ghrelin. *J Immunol.* (in press)

2. Dondji B, Deak E, Goldsmith-Pestana K, Perez-Jimenez E, Esteban M, Miyake S, Yammaura T, McMahon-Pratt D:Intradermal NKT cell activation during DNA priming in heterologous prime-boost vaccination enhances T cell responses and protection against Leishmania. *Eur J Immunol* 38:706-19, 2008.

3. Doi Y, Oki S, Ozawa T, Hohjoh H, Miyake S, Yamamura T:Orphan nuclear receptor NR4A2 expressed in T cells from multiple sclerosis mediates production of inflammatory cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:8381-8386, 2008.

4. Sekine C, Sugihara T, Miyake S, Hirai H, Yoshida M, Miyasaka N, Kohsaka H. Successful treatment of animal models of rheumatoid arthritis with small-molecule cyclin-dependent kinase inhibitors. *J Immunol*

180:1954-1961, 2008.

5. Yokote H, Miyake S, Croxford JL, Oki S, Mizusawa H, Yamamura T. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Ame J Patho* 173:1714-23, 2008.

総説

1. Okamoto T, Ogawa M, Lin Y, Murata M, Miyake S, Yamamura T: Treatment of neuromyelitis optica: Current debate. *Therapeutic Advances Neurol* 1:43-52, 2008.

2. Araki M, Miyake S, Yamamura T: Synthetic glycolipid ligands for human iNKT cells as potential therapeutic agents for immunotherapy. *Curr Med Chem* 15:2337-2345, 2008.

3. 三宅幸子: NKT細胞と自己免疫. *医学のあゆみ* 225:145-150, 2008.

4. 三宅幸子: 自己免疫病態とその制御. *日本臨床* 66:1073-1079, 2008.

加藤 智啓 (研究分担者)

1. Katano M, Okamoto K, Arito M, Kawakami Y, Kurokawa S M, Suematsu N, Shimada S, Nakamura H, Xiang Y, Masuko K, Nishioka K, Yudoh K, Kato T. : Implication of GM-CSF Induced neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pathogenesis of rheumatoid arthritis revealed by proteome analysis. : *Arthritis Res & Ther* : in press.

2. Minako M, Yudoh K, Nakamura H, Chiba J, Okamoto K, Suematsu N, Nishioka K, Kato T, Masuko K.: Hypoxia upregulates the expression of angiopoietin-like-4 in human articular chondrocytes: Role of angiopoietin-like-4 in the expression of matrix metalloproteinases and cartilage degradation.: *J Orthop Res.*: 27:50-57, 2009.

3. Duc PA, Yudoh K, Masuko K, Kato T, Nishioka K, Nakamura H.: Development and characteristics of pannus-like soft tissue in osteoarthritic articular surface in rat osteoarthritis model.: *Clin Exp*

Rheumatol: 26: 589-595, 2008.

4. Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Hattori T, Masuko K, Nakamura H, Yudoh K, Goto H, Usui M, Nishioka K, Kato T, Takeuchi M.: Proteomic surveillance of retinal autoantigens in endogenous uveitis: implication of esterase D and brain type creatine kinase as novel autoantigens.: *Molecular Vision*: 14: 1094-1104, 2008.

5. Fujisawa H, Ohtani-Kaneko R, Naiki M, Okada T, Masuko K, Yudoh K, Suematsu N, Okamoto K, Nishioka K, Kato T.: Involvement of Post-Translational Modification of Neuronal Plasticity-Related Proteins in Hyperalgesia Revealed by a Proteomic Analysis.: *Proteomics*: 8: 1706-1719, 2008.

西本 憲弘 (研究分担者)

1. Lee HM, Mima T, Sugino H, Aoki C, Adachi Y, Yoshio-Hoshino N, Matsubara K, Nishimoto N. Interactions among type I and II interferon, tumor necrosis factor, and beta-estradiol in the regulation of immune response-related gene expressions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009 Jan 3;11(1):R1. [Epub ahead of print]

2. Ishikawa S, Mima T, Aoki C, Yoshio-Hoshino N, Adachi Y, Imagawa T, Mori M, Tomiita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, Yokota S, Matsubara K, Nishimoto N. Abnormal expression of the genes involved in cytokine networks and mitochondrial function in systemic juvenile idiopathic arthritis identified by DNA microarray analysis. *Ann Rheum Dis*. 68:264-72, 2009.

3. Nakahara H, Mima T, Yoshio-Hoshino N, Matsushita M, Hashimoto J, Nishimoto N. A case report of a patient with refractory adult-onset Still's disease who was successfully treated with tocilizumab over 6 years. *Mod Rheumatol*. 2008 Sep 2. [Epub ahead of print]

4. Mima T, Ishikawa S, Aoki C, Yoshio-Hoshino N, Adachi Y, Imagawa T, Mori M, Tomiita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, Yokota S,

Matsubara K, Nishimoto N. Interleukin 11 and paired immunoglobulin-like type 2 receptor alpha expression correlates with the number of joints with active arthritis in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 68:286-7, 2009.

5. Nishimoto N, Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol*. 181:151-60, 2008.

6. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 371:998-1006, 2008.

7. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood*. 112:3959-64, 2008.

田中 良哉 (研究分担者)

1. Tsujimura S, Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tanaka Y. Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) 67, 380-388

2. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Bolus infusion of human urinary trypsin inhibitor improves intractable interstitial pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Rheumatology* 47, 907-913, 2008.

3. Nakano K, Higashi T, Hashimoto K, Takagi R, Tanaka Y, Matsushida S. Antagonizing dopamine D1-like receptor inhibits Th17 cell differentiation: Preventive and therapeutic effects on experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem Biophys Res*

Commun 373, 286-291, 2008.

4. Takeuchi T, Tatsuki T, Nogami N, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, Koike T: Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 67, 189-195, 2008.

5. Nishida K, Okada Y, Nawata M, Saito K, Tanaka Y. Induction of hyperadiponectinemia following long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis with infliximab (IFX), an anti-TNF-alpha antibody. *Endocrine J* 55, 213-216, 2008.

6. Tanikawa R, Okada Y, Nakano K, Tnikawa t, Hirashima M, Yamauchi A, Hosokawa R, Tanaka Y. Interaction of galectin-9 with lipid rafts induces osteoblast proliferation through the c-Src/ERK signaling pathway. *J Bone Miner Res* 23, 278-86, 2008.

7. Mototani H, Iida A, Nakajima M, Furuichi T, Miyamoto Y, Tsunoda T, Sudo A, Kotani A, Uchida A, Ozaki K, Tanaka Y, Nakamura Y, Tanaka T, Notoya K, Ikegawa S. A functional SNP in EDG2 increases susceptibility to knee osteoarthritis in Japanese. *Hum Mol Genet* 17, 1790-1797, 2008.

8. Yoda A, Toyoshima K, Onishi N, Hazaka Y, Tsukuda Y, Tsukada J, Kondo T, Tanaka Y, Minami Y. Arsenic trioxide augments chk2/p53-mediated apoptosis by inhibiting oncogene wip1 phosphatase. *J Biol Chem* 283, 18969-18979, 2008.

9. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M, Kameda H, Hirohata S, Kondo H, Kumagai S, Tanaka Y. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. *Rheumatology* 47, 1373-1377, 2008.

10. Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. Commencing use of alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture

associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 35, 2249-225, 2008.

蒲池 誠 (研究分担者)

1. Iwamoto N, Kawakami A, Kamachi M, et al. Determination of the Subset of Sjögren's Syndrome with Articular Manifestations by Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies. *J Rheumatol*. 2009 in press

2. Fujikawa K, Kawakami A, Kamachi M, et al. Association of clinical subsets with myositis-specific autoantibodies toward anti-155/140kD polypeptides, anti-140kD polypeptides, and anti-aminoacyl tRNA synthetases in patients with dermatomyositis of Japanese population: A single-center, cross-sectional study. *Scandinavian J Rheumatol* 2009 in press

3. Kawashiri S, Kawakami A, Kamachi M, et al. A case of chronic tophaceous with a continuous polyarthritis and joint deformity caused by uncontrolled hyperuricemia *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 31:190-4, 2008.

2. 学会発表

山本 一彦 (研究代表者)

1. Okamoto A, Fujio K, Tsurui H, Hirose S, Yamamoto K. Splenic phagocytes promote responses to nucleosomes in (NZB x NZW) F1 mice. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 11(S1):A458, 2008

石井 智徳 (研究分担者)

1. 石井智徳, 平林泰彦. 抗DNA抗体の産生機序に関する研究. 平成20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 自己免疫に関する調査研究班班会議. 2009年

2. Oka Y, Hirabayashi Y, Takahashi R, Ishii T, Harigae H. Herp, an endoplasmic reticulum stress inducible protein, has an epitope that mimics dsDNA in interaction with lupus anti-dsDNA antibodies. 2008 Annual European Congress of Rheumatology (EULAR), Paris, France, Jun. 11-14. *Annals of the*

Rheumatic Diseases (2008) 67, 472.

3. Hirabayashi Y, Ishii T, Sasaki T, Harigae H. How To Improve Efficacy And Safety Of Tocilizumab Monotherapy For Rheumatoid Arthritis. 2008 The Asia Pacific League of Association for Rheumatology (APLAR), Yokohama, Japan, Sep. 23-27. *International Journal of Rheumatic Diseases* (2008) 11, A118.

4. 田島結実, 平林泰彦, 高澤徳彦, 高橋令子, 石井智徳, 張替秀郎. インフリキシマブが有効だった好中球性皮膚症の一例. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 52回・17回 425頁 2008年.

5. 平林泰彦, 岡友美子, 田島結実, 高橋令子, 高澤徳彦, 石井智徳, 張替秀郎. 自己抗原免疫により正常マウスにループス腎炎を再構築する試み. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 52回・17回 239頁 2008年

6. 平林泰彦. 抗DNA抗体生産からループス腎炎発症までのモデル構築の試み. 第51回日本腎臓学会学術総会. *日本腎臓学会誌* (2008) 50, 234.

岡崎 仁昭 (研究分担者)

1. 松山泰, 岡崎仁昭, 木村洋貴, 長嶋孝夫, 簀田清次. 全身性エリテマトーデスにおける ST2 および ST2L の解析. 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会, 平成20年6月13日, 東京

2. 松山泰, 岡崎仁昭, 長嶋孝夫, 岩本雅弘, 吉尾卓, 簀田清次. 血清 ST2 濃度は様々な自己免疫性疾患で上昇するが, 経時的変化は疾患によって異なる. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, 平成20年11月28日, 東京

三村 俊英 (研究分担者)

1. Sato K, Miyoshi F, Aburatani H, Mimura T. Transcriptome analysis during Th1/2/17 differentiation with an aim to understand the Th17 differentiation transcription factor network. *Annual European Congress of Rheumatology, Paris, 2008*

2. Yokota K, Ishibashi T, Asanuma Y, Shindo Y, Yoshida Y, Akiba A, Nakajima K, Sato K, Akiyama Y, Mimura T. Simvastatin inhibits production of pentraxin 3 and monocyte chemoattractant protein-1 in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. Annual European Congress of Rheumatology, Paris, 2008

3. Miyoshi F, Sato K, Mimura T. A novel approach to the classification of collagen diseases utilizing Th1/Th2/Th17 cytokine profile in the peripheral blood mononuclear cells and analysis of the profile before and after administration of infliximab. Annual European Congress of Rheumatology, Paris, 2008

4. Asanuma Y, Sato K, Yokota K, Shindo Y, Yoshida Y, Akiba A, Nakajima K, Akiyama Y, Mimura T. Increased Concentration of Pentraxin 3 in patients with systemic lupus erythematosus: Relationship to disease activity. 72nd Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, San Francisco, 2008

5. Kajiyama H, Sakairi T, Kopp J. HIV-1 Vpr expression induces apoptosis in mouse podocytes via Caspase 3. 41st Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2008

竹内 勤 (研究分担者)

1. Y. Tanaka, K. Yamamoto, T. Takeuchi, N. Nishimoto, N. Miyasaka, T. Sumida, T. Sawada, H. Kohsaka, I. Matsumoto, K. Saito, T. Koike. A 2 year-extended follow-up of the phase I/II trial of Rituximab for treatment of refractory systemic lupus erythematosus. 9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008.

2. K. Yoshimoto, C. Kumazawa, K. Tsuzaka, T. Abe, T. Takeuchi. The expression of an integrin $\alpha E\beta 7$ may induce abnormal T cell activation. 9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008

3. Tsutomu Takeuchi. Tacrolimus in lupus nephritis.

Hong Kong Society for Nephrology. Special lecture, 2008

4. Katsuya Suzuki, Yumiko Setoyama, Miyuki Suzuki, Keiko Yoshimoto, Hideto Kameda, Kensei Tsuzaka, Koichi Amano, Tsutomu Takeuchi. Tacrolimus has pleiotropic molecular effects on human regulatory T cells. 72th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2008.

5. Keiko Yoshimoto, Maiko Tanaka, Sayaka Komatsu, Yumiko Setoyama, Katsuya Suuzuki, Kensei Tsuzaka, Tohru Abe, Tsutomu Takeuchi. A regulatory mechanism of the productions of BAFF and IL-10 may be impaired in monocytes of the patients with Sjogren's syndrome. 72th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2008

6. Suzuki K, Setoyama Y, Suzuki M, Yoshimoto K, Kameda H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T: Molecular Effects to Human Regulatory T cells by Treatment with T Cell Activation Inhibitor and TNF Blockade: The American Association of Immunologist 95th annual meeting: APR 8.2008, San Diego, USA, Poster presentation.

7. Yoshimoto K, Takahashi Y, Setoyama Y, Suzuki K, Tsuzaka K, Abe T, Takeuchi T: Possible mechanism of shedding of BAFF: The American Association of Immunologist 95th annual meeting: APR 5.2008, San Diego, USA, Oral presentation.

8. Yoshimoto K, Tanaka M, Setoyama Y, Suzuki K, Tsuzaka K, Abe T, Takeuchi T: Impaired regulation of BAFF production in monocytes of patients with Sjogren's syndrome: The American Association of Immunologist 95th annual meeting: APR 6.2008, San Diego, USA, Poster presentation.

9. Suzuki K, Amano K, Kameda H, Sekiguchi N, Abe H, Nagasawa H, Takei H, Nishi E, Okuyama A, Tsuzaka K, Takeuchi T: Risk factors and therapeutic outcome of aspergillosis in patients with collagen vascular diseases. The EULAR annual congress of rheumatology. June. 2008, Paris, France, Abstract presentation.

10. Suzuki K, Setoyama Y, Suzuki M, Yoshimoto K, Kameda H, Tsuzaka K, Amano K, and Takeuchi T: Regulatory T cells and FOXP3 isoform expression in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. The EULAR annual congress of rheumatology. June. 2008, Paris, France, Abstract presentation.

11. Nish E, Suzuki K, Kameda H, Okuyama A, Sekiguchi N, Takei H, Nagasawa H, Abe H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T: Familial aggregation survey for autoimmune diseases in one thousand Japanese collagen vascular disease patients s. The EULAR annual congress of rheumatology. June. 2008, Paris, France, Abstract presentation.

12. Tsuzaka K, Itami Y, Kumazawa C, Tanak M, Setoyama Y, Yoshimoto K, Suzuki K, Abe T, Takeuchi T: 14-kD Protein binds to the conservative region in TCR zeta mRNA 3'UTR and regulates the production of TCR zeta and TCR/CD3 complex. The EULAR annual congress of rheumatology. June. 2008, Paris, France, Abstract presentation.

13. Yoshimoto K, Tanaka M, Komatsu S, Setoyama Y, Suzuki K, Tsuzaka K, Abe T, Takeuchi T : Regulatory mechanism of BAFF expression in monocytes of patients with Sjogren syndrome The EULAR annual congress of rheumatology. June. 2008, Paris, France, Abstract presentation.

14. Kondoh T, Suzuki K, Kameda H, Nagasawa H, Nishimura K, Kurasawa T, Okuyama A, Nishi E, Sekiguchi N, Takei H, Abe H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T: Safety and efficacy of oral pulse cyclophosphamide (OPCY) for systemic rheumatic diseases. APLAR, Sep 26, 2008, Poster presentation

15. Suzuki K, Setoyama Y, Suzuki M, Yoshimoto K, Kameda H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T: Tacrolimus has Pleiotropic Molecular Effects on Human Regulatory T Cells, Oct 28, 2008 San Francisco, Poster presentation,

16. Yoshimoto K, Tanaka M, Komatsu S, Setoyama Y, Suzuki K, Tsuzaka K, Abe T, Takeuchi T: A Regulatory Mechanism of The Production of BAFF and IL-6 May Be Impaired in Monocytes of The Patients with Sjögren's Syndrome, , Oct 29, 2008 San Francisco, Oral presentation,

三森 明夫 (研究分担者)

国内

1. 山下裕之、鈴木暁岳、高橋裕子、國松淳和、柳井敦、清水亜里紗、伊東健司、窪田和雄、三森明夫 : 血清反応陰性脊椎関節炎の診断における¹⁸F-FDG-PETの有用性の検討。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

2. 山下裕之、鈴木暁岳、高橋裕子、國松淳和、柳井敦、清水亜里紗、伊東健司、三森明夫 : 気管支内腫瘍と多彩な症状を呈し、生検で確定診断したIgG4関連疾患の1例。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

3. 高橋裕子、溝上哲也、鈴木暁岳、山下裕之、柳井敦、國松淳和、清水亜里紗、伊東健司、三森明夫 : ループス腎炎の予後規定因子 : 腎所見の発症時期 (第2報)。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

4. 高橋裕子、鈴木暁岳、山下裕之、國松淳和、柳井敦、清水亜里紗、伊東健司、三森明夫 : TNF遮断治療中の関節リウマチ患者における非結核性抗酸菌症 (第2報)。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

5. 高橋裕子、柳井敦、清水亜里紗、國松淳和、山下裕之、鈴木暁岳、伊東健司、三森明夫 : 難治性皮膚潰瘍に対する温水浴治療の良好な効果。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

6. 高橋裕子、溝上哲也、高木香恵、伊東健司、三村俊英、原まさ子、三森明夫 : MCTDのステロイド治療適応 : レトロスペクティブ調査。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

7. 國松淳和、鈴木暁岳、高橋裕子、柳井敦、清水亜里紗、伊東健司、三森明夫 : リウマチ性多発筋