

痛症患者における脳血流の検討(第3報)。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

8. 柳井敦、秋山陽一郎、清水亜里紗、國松淳和、高橋裕子、山下裕之、鈴木暁岳、伊東健司、三森明夫：メトトレキサート抵抗性関節リウマチに対する低用量タクロリムスの併用効果の検討。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

9. 柳井敦、鈴木暁岳、山下裕之、高橋裕子、國松淳和、清水亜里紗、伊東健司、三森明夫：治療抵抗性の多発性筋炎/皮膚筋炎に対する外来でのタクロリムス使用例。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

10. 清水亜里紗、高橋裕子、鈴木暁岳、山下裕之、國松淳和、柳井敦、伊東健司、三森明夫：TNF阻害薬とビスホスホネート製剤の併用療法による画像的な関節破壊抑制効果についての検討。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

11. 窪田和雄、三森明夫：全身FDG-PET/CTによるリウマチ性大関節炎の評価。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

12. 下垣保恵、河野厚、高橋裕子、野田光彦、三森明夫：ステロイド長期服用リウマチ性疾患患者における内臓肥満。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

#### 海外

1. Junwa Kunimatsu, Kenji Itoh, Atsushi Yanai, Arisa Shimizu, Yuko Takahashi, Akitake Suzuki, Hiroyuki Ymashita, Akio Mimori: Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with polymyalgia rheumatica with mood disorder. Annual European Congress of Rheumatology, EULAR 2008, Paris, Jun, 2008

2. Arisa Shimizu, Kenji Itoh, Junwa Kunimatsu, Yuko Takahashi, Akitake Suzuki, Hiroyuki Ymashita, Akio Mimori: Efficacy of combination therapy of TNF inhibitors and bisphosphonates on radiographic progression of rheumatoid arthritis. APLAR, Scientific Meeting, Yokohma, Sept, 2008

3. Yuko Takahashi, Haruhito Sugiyama, Junwa Kunimatsu, Arisa Shimizu, Eri Toshiki, Kenji, Itoh, Akio Mimori: A risk assessment of nontuberculous mycobacteriosis during TNF blocking therapy for rheumatoid arthritis. The 76<sup>th</sup> American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, San-Fransisco, Oct, 2008

#### 平形 道人 (研究分担者)

1. Hirakata M, Takada T, Kaneko Y, Kuwana M. Clinical features are governed by immunogenetic background in Japanese patients with anti-aminoacyl tRNA synthetase autoantibodies. 72<sup>nd</sup> Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2008 Oct, San Francisco.

2. Sato S, Hoshino K, Satoh T, Suwa A, Hirakata M, Inada S, Kuwana M. MDA5 (Melanoma-Differentiation-Associated Gene 5) as an autoantigen recognized by anti-CADM-140 antibody in patients with clinically amyopathic dermatomyositis. 72<sup>nd</sup> Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2008 Oct, San Francisco.

3. 平形道人, 諏訪昭, 高田哲也, 香月有美子, 金子祐子, 佐藤慎二, 桑名正隆: 抗KS(asparaginyl tRNA合成酵素:AsnRS)抗体の臨床・免疫遺伝学的特徴に関する研究。第52回日本リウマチ学会総会、2008年4月、札幌。

#### 天野 浩文 (研究分担者)

1. 天野浩文, 天野恵理, 安藤誠一郎, 仲野総一郎, 森本真司, 戸叶嘉明, 林青順, 西村裕之, 広瀬幸子, 高崎芳成. BXSb マウスの末梢血単球増加におけるFcγレセプターの役割。第52回日本リウマチ学会総会・学術集会。札幌2008.4.20-23.

2. 林青順, 天野浩文, 天野恵理, 白井俊一, 広瀬幸子. 抑制型IgGレセプターによるB細胞分化の制御。第52回日本リウマチ学会総会・学術集会。札幌2008.4.20-23.

3. 仲野総一郎, 森本真司, 鈴木淳, 野沢和久, 天野浩文, 戸叶嘉明, 高崎芳成. 活動期SLEのB細胞

胞のTLR9は抗DNA抗体産生に關与する.第52回日本リウマチ学会総会・學術集会.札幌 2008.4.20-23.

4. 箕輪健太郎, 鈴木絢子, 石山健太郎, 鈴木淳, 松下雅和, 小笠原倫大, 天野浩文, 森本真司, 戸叶嘉明, 高崎芳成. ステロイドパルス療法中に多発性骨格筋膿瘍及び多発性皮膚膿瘍が顕在化したSLE患者の1例. 第52回日本リウマチ学会総会・學術集会. 札幌 2008.4.20-23.

5. 安藤誠一郎, 天野浩文, 天野恵理, 仲野総一郎, 名切裕, 森本真司, 戸叶嘉明, 広瀬幸子, 高崎芳成. BXSb マウスに対するFTY720の免疫抑制効果. 第52回日本リウマチ学会総会・學術集会. 札幌 2008.4.20-23.

6. Inoue H, Matsudaira R, Nawata M, Ogasawra M, Amano H, Ikeda M, Tamura N, Takasaki Y. Case positive for anti-centromere antibody with vascular involvement in patients with systemic sclerosis. 13<sup>th</sup> Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2008) Yokohama. 2008. 9. 23-27

7. Amano H, Ando S, Amano E, Nakano S, Minowa K, Watanabe T, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Increased CD14<sup>+</sup>CD62L<sup>low</sup> CD16<sup>high</sup> "resident" monocyte subset in systemic lupus erythematosus. 13<sup>th</sup> Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2008) Yokohama. 2008. 9. 23-27

8. Suzuki A, Minowa K, Matsushita M, Amano H, Tamura N, Tokano Y, Takasaki Y. Two cases of pneumatosis cystoides intestinalis associated with Sjogren syndrome. 13<sup>th</sup> Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2008) Yokohama. 2008. 9. 23-27

9. 箕輪健太郎, 天野浩文, 安藤誠一郎, 渡辺崇, 仲野総一郎, 名切裕, 森本真司, 戸叶嘉明, 高崎芳成. 膠原病患者におけるステロイド及び免疫抑制剤, 生物製剤治療によるDECTIN-1の発現の変化についての検討. 第36回日本臨床免疫学会. 東京

2008.10.17-18

10. 森本真司, 戸叶嘉明, 天野浩文, 高崎芳成. SLEのステロイドの維持量についての検討. 第36回日本臨床免疫学会. 東京 2008.10.17-18

11. Amano H, Ando S, Amano E, Minowa K, Watanabe T, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Increased CD14<sup>+</sup>CD62L<sup>low</sup>CD16<sup>high</sup> "resident" monocyte subset in systemic lupus erythematosus. The 72<sup>nd</sup> National Meeting of American College of Rheumatology. San Francisco 2008. 10.24-28.

12. Amano H, Amano E, Lin Q, Ando S, Nishimura H, Morimoto S, Hirose S, Takasaki Y. FcγR-dependent expansion of Gr-1<sup>+</sup> monocyte subset in lupus prone mice. 第38回日本免疫学会. 京都 2008.12.1-3

13. Lin Q, Tsurui H, Ohtsuji M, Amano H, Nishimura H, Shirai T, Hirose S. (NZWxBXSb)F1 マウスにおける*Fcgr2b*プロモーター領域の多型性の影響/The role of *Fcgr2b* promoter region polymorphism in (NZWxBXSb)F1 mice. 第38回日本免疫学会. 京都 2008.12.1-3

14. Ikeda K, Pauley K, Satoh M, Amano H, Fretzler M, Takasaki Y. RNA 干渉関連蛋白複合体に対する自己免疫応答の検討/Autoimmunity targeting RNAi related multiple protein complexes associated with GW/P bodies. 第38回日本免疫学会. 京都 2008.12.1-3

広瀬 幸子 (研究分担者)

1. 天野浩文, 天野恵理, 安藤誠一郎, 仲野総一郎, 森本真司, 戸叶嘉明, 林青順, 西村裕之, 広瀬幸子, 高崎芳成. BXSb マウスの末梢血単球増加におけるFcγレセプターの役割. 第52回日本リウマチ学会総会・學術集会記録・プログラム 382頁 2008

2. 安藤誠一郎, 天野浩文, 天野恵理, 仲野総一郎, 名切裕, 森本真司, 戸叶嘉明, 広瀬幸子, 高崎芳成. BXSb マウスに対するFTY720の免疫抑制効果. 第52回日本リウマチ学会総会・學術集会 プログラム 383頁 2008



3. 藤尾圭志、岡本明子、鶴井博理、広瀬幸子、山本一彦. SLE 動物モデルにおける T 細胞の活性化. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム 160 頁 2008

4. 林青順、天野浩文、天野恵理、白井俊一、広瀬幸子. 抑制型 IgG Fc レセプターによる B 細胞分化の制御. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会 プログラム 239 頁 2008

5. 大辻希樹、大辻奈穂美、林青順、鶴井博理、中江進、西村裕之、白井俊一、須藤カツ子、広瀬幸子. IL-17 および IFN- $\gamma$  産生亢進を伴う新しい強直性関節炎モデル. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会記録 108 頁 2008

6. Turui Hiromi and HIROSE Sachiko. Phagocytotic behavior of macrophages and dendritic cells in central nervous system based on the auto-fluorescence specific for phagocytosis. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会記録 116 頁 2008

7. 尾畑賢臣、池田賢一、小寺洋、大辻希樹、広瀬幸子、西村裕之. アスパラギン除去によって誘導される免疫抑制の細胞機序. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会記録 128 頁 2008

8. AMANO Hirofumi, AMANO Eri, LIN Qingshun, Ando Seiichiro, NISHIMURA Hiroyuki, MORIMOTO Shinji, HIROSE Sachiko, TAKASAKI Yoshinari. Fc $\gamma$ R-dependent Expansion of Gr-1-Monocyte Subset in Lupus Prone Mice. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会記録 133 頁 2008

9. KITABATAKE Masahiro, IGARASHI Hideya, TODA Teppei, OHTSUJI Mareki, TURUI Hiromichi, HIROSE Sachiko, SAKAGUCHI Nobuo. NZB-like autoimmunity was induced in the transgenic mice of B cell survival molecule G5PR. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会記録 133 頁 2008

山田 亮 (研究分担者)

1. Yamada R., Hirosawa K. and Okada Y. An Optimal

Dose-effect Mode Trend Test for SNP Genotype Tables. Human Genome Variation Meeting 2008 (HGV2008) Toronto, Canada

首藤 紘一 (研究分担者)

1. 香月博志ほか (協力研究者) RAR $\alpha$  アゴニストによる BDNF 発現増大と中脳ドパミンニューロン保護 日本レチノイド研究会 第 9 回学術集会 59 (2008)

2. 川原浩一ほか (協力研究者) Ab クリアランスから見たレチノイドのアルツハイマー病治療の可能性 日本レチノイド研究会 第 9 回学術集会 58 (2008)

3. 天野洋平ほか. 疎水性領域に新規骨格を有するレチノイドの創製 第 27 回メジナルケミストリーシンポジウム 2P78 (2008)

4. 野口真行ほか. ヘテロ 5 員環構造を疎水性ファーマコフォアとして有する新規レチノイドの創製. 第 27 回メジナルケミストリーシンポジウム 2P79 (2008)

三宅 幸子 (研究分担者)

国際学会

1. Miyake S, Croxford JL, Yamamura T: The role of MR1-restricted Val19i T cells in autoimmune disease models. Keystone symposia, Tolerance in Transplantation and autoimmunity, Colorado, January 29, 2008

2. Yokote H, Miyake S, Croxford JL, Mizusawa H, Yamamura T: Alteration of gut flora ameliorates the disease course of experimental autoimmune encephalomyelitis in association with contraction of inflammatory Th17 cells. 8<sup>th</sup> Annual Conference of FOCIS, Boston, June 5, 2008

3. Miyake S, Mizuno M, Kaieda S, Sakaguchi N, Sakaguchi S, Yamamura T: Activation of innate immunity breaks tolerance and induces autoimmune arthritis in genetically susceptible mice. American College of Rheumatology 71<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, Washington, DC, November 13, 2006

(Arthritis Rheum. 58:S266, 2008)

4. Seta N, Komori A, Kimura N, Kaieda S, Okada Y, Miyake S, Kuwana A: A role of bone marrow-derived monocyte lineage cells in antibody-induced arthritis. American College of Rheumatology 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting, Washington, DC, November 13, 2006 (Arthritis Rheum. 58:S508, 2008)

#### 国内学会

1. 林幼偉、三宅幸子、山村隆: EAEの寛解維持を担う機能的Tregは寛解期に誘導され、その誘導脳は脳炎惹起性ペプチドの末端配列に依存する。第20回日本神経免疫学会、新潟、4月17日、2008(神経免疫学 15巻:p34, 2008)

2. 山村隆、林幼偉、横手裕明、三宅幸子: 免疫制御システムと神経免疫疾患: 第20回日本神経免疫学会、新潟、4月18日、2008(神経免疫学 15巻:p21, 2008)

3. 八子徹、田島良亮、海江田信二郎、大木伸司、三宅幸子: MR1拘束性V $\alpha$ 19iT細胞のコラーゲン誘導関節炎(CIA)における機能解析。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月22日、2008(第52回日本リウマチ学会総会抄録集 p264)

4. 瀬田範行、海江田信二郎、岡田保典、三宅幸子、桑名正隆: 関節炎モデルの病態形成における骨髄由来細胞の関与の検討。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月22日、2008(第52回日本リウマチ学会総会抄録集 p382)

5. 田島良亮、八子徹、海江田信二郎、三宅幸子: MR1拘束性V $\alpha$ 19iT細胞の抗体誘導関節炎における機能解析。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月21日、2008(第52回日本リウマチ学会総会抄録集 p384)

6. 三宅幸子、横手裕明、宮崎雄生、Croxford J. L., 山村隆: iNKT細胞を介した腸内フローラ変化による実験的自己免疫性脳脊髄炎。第36回日本臨床免疫学会、東京、10月17日、2008(日本臨床免疫学会会誌 31巻:292, 2008)

7. 宮崎雄生、三宅幸子、山村隆: ハブテン誘導性腸炎における mucosao associated invariant T細胞の役割。第36回日本臨床免疫学会、東京、10月17日、2008(日本臨床免疫学会会誌 31巻:266, 2008)

8. 林幼偉、三宅幸子、山村隆: 脳炎惹起性ペプチドの優位性が機能的な制御性T細胞の誘導・維持能を左右する。第38回日本免疫学会、京都、12月1日、2008(第38回日本免疫学会総会抄録集 p90)

9. 田島良亮、山村隆、宮崎雄生、市川大樹、三宅幸子: MR1拘束性V $\alpha$ 19iT細胞の抗体誘導関節炎における機能解析。第38回日本免疫学会、京都、12月1日、2008(第38回日本免疫学会総会抄録集 p91)

10. 宮崎雄生、田島良亮、市川大樹、八子徹、三宅幸子、山村隆: 腸管免疫制御における mucosao associated invariant T細胞の役割。第38回日本免疫学会、京都、12月1日、2008(第38回日本免疫学会総会抄録集 p98)

#### 加藤 智啓 (研究分担者)

1. 増子 佳世、村田三奈子、中村洋、遊道和雄、加藤智啓: 関節軟骨細胞におけるプロスタグランジン(PG)E2の作用: 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会: W31-6 (P.293): 4/20-23; 2008

2. 川上雄起、松尾光祐(2)、増子佳世、稲葉裕(2)、遊道和雄、齋藤知行(2)、加藤智啓: プロテオミクスを用いたRA滑膜における新規シトルリン化自己抗原の解析: 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会: P2-197: 4/20-23; 2008 (2 横浜市立大学大学院医学研究科 運動器病態学)

3. 加藤智啓、唐澤里江、遊道和雄、増子佳世、尾崎承一: プロテオミクス・ペプチドミクスを用いた血管炎関連自己抗体および血清ペプチドの探索: 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会: S03-4 (P. 157): 4/20-23; 2008

4. 加藤智啓、増子佳世、中村洋、西岡久壽樹、遊道和雄: プロテオミクスを用いた変形性関節症関



連自己抗原およびペプチドの探索:第52回日本リウマチ学会総会・学術集会:S06-3(P.168):4/20-23;2008

5. 岡本一起、増子佳世、末松直也、遊道和雄、磯橋文秀、加藤智啓:ポリアルギニンと融合した核内受容体コアクティベーター(MTI-II)の細胞内導入と活性:第60回日本ビタミン学会:VITAMIN 2008;vol.4;P39:6/13-6/14:2008

6. 藤澤裕樹 2) 金子律子、内木充 2)、岡田智之、増子佳世、遊道和雄、末松直也、岡本一起、西岡久壽樹、加藤智啓:痛覚過敏モデルラットの脳における蛋白質翻訳後修飾の変化:日本プロテオーム機構第6回大会一創薬、バイオマーカー探索に向けて一:大会要旨集:P15(S2-6):7/29-7/30:2008:2):日本臓器製薬

7. 飯塚進子、広畑俊成 2)、岡本一起、増子佳世、末松直也、黒川真奈絵、松下礼子 2)、加藤智啓:プロテオミクスを用いた、ループス精神病における抗神経細胞抗体の認識エピトープの検出:日本プロテオーム機構第6回大会一創薬、バイオマーカー探索に向けて一:大会要旨集:P21(S8-3):7/29-7/30:2008:2)北里大学医学部大学院医療系研究科膠原病感染内科学

8. 黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、鈴木登、加藤智啓:ペーチェット病末梢血単核球における発現蛋白の網羅的検討:日本プロテオーム機構第6回大会一創薬、バイオマーカー探索に向けて一:大会要旨集:P25(P-13):7/29-7/30:2008

9. 金城永幸、岡本一起、有戸光美、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、木村健二郎、加藤智啓:IgA腎症の扁桃を用いた病因抗原のプロテオーム探索:日本プロテオーム機構第6回大会一創薬、バイオマーカー探索に向けて一:大会要旨集:P25(P-14):7/29-7/30:2008

10. 片野雅淑、松尾光祐、黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、岡本一起、加藤智啓:関節リウマチ滑膜細胞のリン酸化プロテオーム解析:日本プロテオーム機構第6回大会一創薬、バイオ

マーカー探索に向けて一:大会要旨集:P27(P-24):7/29-7/30:2008

11. Xiang Yang, Matsui T, Arito M, Suematsu N, Yudoh K, Kato T: Disease-Specific Serum Peptides In Patients With Systemic Sclerosis: HUP02008:2008

12. Kurokawa M, Mtsuo K, Nakamura H, Masuko K, Okamoto K, Kato T: Arthritis-Inducible Protein, Annexin VII: High Phosphorylation In Rheumatoid Arthritis: HUP02008:2008

13. 飯塚進子、廣畑俊成、岡本一起、黒川真奈絵、増子佳世、末松直也、松下礼子、加藤智啓:ループス精神病における抗神経細胞抗体の対応抗原のプロテオーム解析:第6回北里疾患プロテオーム研究会:要旨集 P52 ポスター番号 21:8/31:2008

14. 金城永幸、岡本一起、黒川真奈絵、有戸光美、増子佳世、末松直也、木村健二郎、加藤智啓:IgA腎症の血清と特異的に反応する扁桃タンパク質の網羅的解析一病因抗原のプロテオーム探索一:第6回北里疾患プロテオーム研究会:要旨集 P53 ポスター番号 22:8/31:2008

15. 加藤智啓: Analysis of Brain Proteome in SART Rat's, a Model of Hyperalgesia: APLAR 2008: Fibromyalgia: Therapeutic Strategies: 2008

16. Kurokawa S M, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Suzuki N, Kato T: Comprehensive analysis of protein expression in peripheral blood mononucleocytes from patients with Behcet's disease: APLAR 2008:2008

17. 加藤智啓: 膠原病研究におけるプロテオミクスの有用性:第58回日本アレルギー学会秋季学術大会:シンポジウム 8「膠原病の病態解明と新しい治療戦略」:2008

18. 岡本一起、末松直也、増子佳世、黒川真奈絵、有戸光美、遊道和雄、加藤智啓:細胞内導入配列を付加した核内受容体コアクティベーター

(MTI-II)の細胞内への取り込みと転写促進活性:  
第31回日本分子生物学会 第81回日本生化学会  
大会 合同大会:抄録 P209 ポスター番号  
1P-0390:2008

19. 有戸光美, 松尾光祐, 末松直也, 増子佳世,  
黒川真奈絵, 岡本一起, 加藤智啓:関節リウマチ  
関連分子アネキシン VII の機能解析:第31回日本  
分子生物学会 第81回日本生化学会大会 合同  
大会:抄録 P482 ポスター番号 1P-0390:2008

20. 深澤雅彦, 岡本一起, 中村学, 有戸光美, 黒  
川真奈絵, 増子佳世, 末松直也, 肥塚泉, 加藤智  
啓:片側内耳破壊後の前庭代償におけるラット小  
脳片葉タンパク質のプロテオーム解析:第31回日  
本分子生物学会 第81回日本生化学会大会 合  
同大会:抄録 P656 ポスター番号 3P-1124:2008

西本 憲弘 (研究分担者)

1. 美馬亨, 石川悟, 青木千恵子, 吉雄直子, 安達  
康雄, 今川智之, 森雅亮, 富板美奈子, 岩田直美,  
村田卓士, 三好麻里, 武井修治, 松原謙一, 横田  
俊平, 西本憲弘. 全身型若年性特発性関節炎で低下  
を認めたミトコンドリア機能はトシリズマブにより  
回復する. 第52回日本リウマチ学会総会・学術  
集会 第17回国際リウマチシンポジウム ロイト  
ン札幌 札幌. 2008.4.20-23

2. Lee HM, Mima T, Sugino H, Aoki C, Adachi Y,  
Matsubara K, Nishimoto N. Network-based Analysis  
of Immune Response-Related Genes Expressed in  
Systemic Lupus Erythematosus-An Interaction among  
Type I and II Interferon, Tumor Necrosis Factor, and  
Beta-estradiol. 第36回日本臨床免疫学会総会. 京王  
プラザ. 2008.10.17-18

3. 美馬亨, 青木千恵子, 李 慧敏, 今川智之, 森 雅  
亮, 富板美奈子, 岩田直美, 村田卓士, 三好麻里, 相原  
雄幸, 武井修治, 横田俊平, 西本憲弘. Tocilizumab  
therapy improves the expression of genes related to  
IFN $\gamma$ /IL-18 and TNF networks in active systemic  
juvenile idiopathic arthritis. 第38回日本免疫学会.  
京都国際会議場. 京都. 2008.12.1-3

4. Nishimoto N, Ishikawa S, Lee H, Aoki C, Mima T.

Anti-IL-6 receptor antibody therapy for autoimmune  
diseases. ICCLE2008. 京都. 2008.5.11-13

5. Lee H, Mima T, Ishikawa S, Sugino H, Yoshio N,  
Aoki C, Nishimoto N. Repressive effect of tumor  
necrosis factor (TNF) on interferon (IFN) signatures in  
peripheral blood mononuclear cell (PBMC) of systemic  
lupus erythematosus (SLE) patients. EULAR2008,  
Paris. France. 2008. 6.11-14

6. Mima T, Adachi Y, Yoshio-Hoshino N, Aoki C,  
Ishikawa S, Imagawa T, Mori Masaaki, Tomiita M,  
Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y,  
Yokota S, Matsubara K, Nishimoto N. Tocilizumab  
therapy suppresses the expression of genes related to  
the macrophage activation in systemic juvenile  
idiopathic arthritis (SJIA). EULAR2008. Paris, France.  
2008.6.11-14

7. Lee HM, Mima T, Sugino H, Aoki C, Adachi Y,  
Matsubara K, Nishimoto N. Interactions among Type I  
and II IFN, TNF, and Beta-estradiol Involve in  
Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus .  
APLAR2008. パシフィコ横浜. 横浜. 2008.9.23-27.

8. Mima T, Aoki C, Adachi Y, Sugino H, Lee HM,  
Yoshio-Hoshino N, Imagawa T, Mori M, Tomita M,  
Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y,  
Yokota S, Matsubara K, Nishimoto N. Tocilizumab  
Therapy Improves Abnormal Mitochondrial Function  
in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis  
(sJIA). ACR2008. San Francisco, USA.  
2008.10.24-10.29

9. Yokota S, Imagawa T, Miyamae T, Mori M,  
Nishimoto N, Kishimoto T. Long-term Safety and  
Efficacy of Tocilizumab in Patients with systemic  
Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Under the Extension  
and Long-term. ACR2008. San Francisco,  
USA. 2008.10.24-10.29

田中 良哉 (研究分担者)

1. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N,  
Miyasaka N, Sumida T, Sawada T, Kohsaka H,  
Matsumoto I, Saito K, Koike T. A 2 year-extended



follow-up of the phase I/II trial of rituximab for treatment of refractory systemic lupus erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2008, Paris 平成 20 年 6 月 11-14 日

2. Tanaka Y., Tokunaga M, Nawata M, Iwata S, Nakano K, Yamaoka K, Mima T, Nishimoto N, Saito K. Different mechanisms are involved in different organ manifestation in SLE: learning from treatments with rituximab (anti-CD20) therapy. The 72nd National Meeting of American college of Rheumatology, San Francisco. 平成 20 年 10 月 25-29 日

3. Tanaka Y. Lessons learned from rituximab development in Japan. Asian SLE Summit Meeting, Tokyo, 平成 20 年 12 月 11 日

4. 田中良哉. 重症 SLE 患者に対するリツキシマブ治療. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (シンポジウム) 札幌. 平成 20 年 4 月 20-23 日

5. 田中良哉. 抗 B 細胞療法. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (シンポジウム) 札幌, 平成 20 年 4 月 20-23 日

蒲池 誠 (研究分担者)

1. Makoto Kamachi, Katsumi Eguchi, In vitro expansion of Foxp3+ Tregs via the modulation of cytokine production from nitric oxide-differentiated human CD4+CD25+ T cells.(2008年日本免疫学会総会・学術記録集 第38巻 p252)

2. 蒲池 誠 江口 勝美 等 Monocyte(Mo)はリンパ球のNF- $\kappa$ BとCDKs/Cyclin複合体活性を相反性に制御する: Nitric oxide(NO)産生による細胞間シグナルと mitochondrial hyperpolarization (MHP:ミトコンドリア過分極)のSLEにおける病態的意義の考察 (2008年 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 p307)

3. 蒲池 誠 江口 勝美 等 ミゾリピン(MZR)が持つ mRNA splicing調節作用の発見: MZRはリンパ球活性化によりdownregulateされていたcaspase-8のsplice variantの発現をSR蛋白質のリン酸化を低下させてupregulate

する (2008年 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 p308)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

石井 智徳

モノクローナ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)

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. 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

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

研究協力者 岡本 明子、岡村 僚久、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 全身性エリテマトーデス（SLE）の発症に CD4<sup>+</sup>T細胞は重要な役割を果たすと考えられる。これまでに我々は、B細胞を刺激し抗 DNA 抗体を産生させるスクレオソーム特異的 CD4<sup>+</sup>T細胞を遺伝子導入により再構築し、脾臓貪食細胞が自己抗原のスクレオソームを提示すること、脾臓貪食細胞除去により蛋白尿の進展・自己抗体産生が抑制されることを明らかにした。本研究では、腎炎発症早期に腎臓で刺激を受けサイトカインを分泌する CD4<sup>+</sup>T細胞を同定し、SLE の病態形成への関与を検討する。近年、自己のペプチド-MHC 複合体に対して親和性の高い TCR をもつ T細胞は、細胞表面の CD5 および TCR 発現レベルが高いことが報告されており、これらを指標に炎症局所に集積する自己反応性 T細胞の同定を試みた。腎炎発症 MRL/lpr マウスの腎臓 CD4<sup>+</sup>T細胞では IFN $\gamma$  優位の分泌がみられた。腎炎発症早期 MRL/lpr マウスの腎臓には CD5 および TCR 発現レベルが高い CD4<sup>+</sup>T細胞集団が存在した。この細胞集団の単一細胞解析を行って IFN $\gamma$  mRNA が陽性である細胞の TCR $\alpha/\beta$  鎖を同定した。レトロウイルスベクターを用いて IFN $\gamma$ -CD5<sup>high</sup>TCR<sup>high</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞の TCR 機能を再構築した細胞は、腎炎発症前の脾臓で刺激を受け増殖した。実際に生体内の炎症局所に存在し、病態に関与しうる自己反応性 T細胞の動態を解析することは、自己免疫現象の解明および新規治療法の開発に有用と考えられる。

#### A. 研究目的

(1) 全身性エリテマトーデス(SLE)において自己抗原がどのように提示され、自己抗体産生や臓器障害を引き起こすのかという問題は未だ十分に解明されていない。SLE の病態形成を解明するために、SLE モデルマウスにおける CD4<sup>+</sup>T細胞の解析は重要な役割を果たすと考えられる。本研究では、腎炎発症早期 MRL/lpr マウスにおいて、腎臓で刺激を受けサイトカインを分泌する CD4<sup>+</sup>T細胞を同定し、SLE の病態形成への関与を検討する。(2)SLE モデルマウスにおいて、我々が発見した新しい制御性 T細胞サブセット IL-10 産生 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>LAG-3<sup>+</sup>細胞が病態形成に果たす役割を検討する。

#### B. 研究方法

(1)MRL/lpr 腎炎発症マウスの各臓器に浸潤する CD4<sup>+</sup>T細胞の CD5 発現レベル・サイトカイン分泌をフローサイトメトリーで検討した。腎臓に浸潤する CD5<sup>high</sup>, CD5<sup>low</sup>各 CD4<sup>+</sup>T細胞群のクロナリティを TCR に関する SSCP 法により解析し

た。腎臓に浸潤する CD5<sup>high</sup>TCR<sup>high</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞の単一細胞解析を行い、TCR $\alpha/\beta$  鎖を同定し、レトロウイルスベクターを用いて TCR 機能を再構築した。

(2)NZB/W F<sub>1</sub>マウスの CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>LAG-3<sup>+</sup>細胞についてフローサイトメトリーで解析を行った。

#### (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

(1)蛋白尿発症早期に腎臓、後期に脾臓・肺の CD4<sup>+</sup>T細胞で高い CD5 発現レベルを示した。腎炎発症マウスの腎臓 CD4<sup>+</sup>T細胞は IFN $\gamma$  優位の分泌及び高い CD5 発現レベルを示した。SSCP 法で腎臓に浸潤する CD5<sup>high</sup>・CD5<sup>low</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞各群のクロナリティは異なる傾向にあった。蛋白尿発症マウスの腎臓においてのみ CD5 と TCR 発現レベルが高い CD4<sup>+</sup>T細胞集団を認めた。この細胞集団と CD4<sup>+</sup>T細胞全体の優位クローン

は異なった。IFN $\gamma$ +CD5<sup>high</sup>TCR<sup>high</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞の TCR を発現する細胞を遺伝子導入により再構築したところ、腎炎発症前の脾臓で増殖した。

(2)腎炎発症 NZB/W F<sub>1</sub> マウスにおいて、脾臓 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>LAG-3<sup>+</sup>細胞が増加していた。

#### D. 考察

(1)実際に生体内の炎症局所に存在し、病態に関与する自己反応性T細胞の動態を解析することは、自己免疫現象の解明および新規治療法の開発に有用と考えられる。

(2)腎炎発症 NZB/W F<sub>1</sub> マウスにおいて増加している CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>LAG-3<sup>+</sup>細胞が、SLE 病態に関与する可能性がある。

#### E. 結論

(1)腎炎発症早期の MRL/lpr マウス腎臓で刺激を受けサイトカインを分泌する CD4<sup>+</sup>T細胞の TCR 遺伝子を同定した。この TCR 機能を遺伝子導入により再構築した細胞を若齢マウスに移入し、今後自己抗体産生や臓器障害に与える影響を検討する。(2)SLE モデルマウスにおける CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>LAG-3<sup>+</sup>細胞の機能解析は、病態解明への新たなアプローチとなる可能性がある。

#### F. 健康危機情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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.

#### 2. 学会発表

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 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



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

研究分担者 渥美 達也 北海道大学大学院医学研究科・内科学講座・第二内科 講師

研究協力者 大友耕太郎 北海道大学大学院医学研究科・内科学講座・第二内科

**研究要旨** 抗リン脂質抗体症候群(APS)の診断には Sapporo 分類基準シドニー改変を用いるが、抗体の陰性または陽性の定性的評価のみで、抗体価の大小や抗体の多寡という定量的評価は行われなかった。多数の抗リン脂質抗体を同時に測定し、それらを一元的に定量化（点数化）することで APS 診断マーカーとなりうるか検討した。対象は'06/10月～'07/4月に当科を受診した患者 233名。全患者のループスアンチコアグラント、IgG/M 抗カルジオリピン抗体、IgG/M 抗 $\beta$ 2-GP I 抗体、IgG/M ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体を測定した。各 aPL の APS 症状の既往に対する相対危険度(オッズ比)をもとに各抗リン脂質抗体を 1-20 で配点し合計を「抗リン脂質抗体スコア(aPL-S)」と定義した。aPL-S と既往の血栓症や妊娠合併症を比較検討した。aPL-S は中央値 0[0-83]に分布し ROC 曲線は上に凸を描いた。ROC 曲線の AUC は 0.735(0.643-0.826)で APS 国際分類基準の AUC0.676(0.586-0.766)よりも高値だった。aPL-S のカットオフを 30 点に設定すると相対危険度は 11.9[95%CI:4.70- 30.3] で APS 国際分類基準の 4.38[2.23- 8.61]よりも高かった。以上より、aPL-S は総合的かつ定量的に過去の APS 症状のリスクを反映することが示された。aPL-S は APS 診断時における有用なマーカーとなりうる。

**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ある。診断には通常 Sapporo 分類基準シドニー改変を用いるが、抗体の陰性または陽性の定性的評価のみで、抗体価の大小や抗体の多寡という定量的評価は行われぬ。一方で感染症や悪性疾患の場合に検出されるループスアンチコアグラントを代表として、抗リン脂質抗体には非特異的な抗体も多く含まれ、「1つかそれ以上の抗リン脂質抗体が陽性」で APS を定義することに多くの問題点が指摘されている。そこで当施設では多数の抗リン脂質抗体を同時に測定し、それらを一元的に定量化（点数化）することで APS 診断時におけるマーカーとなりうるか検討することを目的とした。

**B. 研究方法**

対象は'06/10月～'07/4月に当科を受診した患者 233 名。全患者のループスアンチコアグラント（ミキシング試験：aPTT 法、ラッセル蛇毒凝固時間法、カオリン凝固時間法、確認試験：aPTT 法、ラッセル蛇毒凝固時間法）、IgG/M 抗カルジオリピン抗体、IgG/M 抗 $\beta$ 2-GP I 抗体、IgG/M ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体を測定した。各 aPL

の APS 症状の既往に対する相対危険度(オッズ比)をもとに各抗リン脂質抗体を 1-20 で配点し（表 1）、合計を「抗リン脂質抗体スコア(aPL-S)」と定義した。そして、既往の血栓症や妊娠合併症と aPL-S を比較した。

（倫理面への配慮）

個人情報の取り扱いには十分注意し、匿名化を徹底した。

**C. 研究結果**

aPL-S は中央値 0[0-83]に分布し ROC 曲線は上に凸を描いた（図 1-図 3）。ROC 曲線の AUC は 0.735(0.643-0.826)で APS 国際分類基準の AUC0.676(0.586-0.766)よりも高値だった。aPL-S のカットオフを 30 点に設定すると相対危険度は 11.9[95%CI:4.70- 30.3] で APS 国際分類基準の 4.38[2.23- 8.61]よりも高かった。

**D. 考察**

aPL-S は総合的かつ定量的に過去の APS 症状のリスクを反映した。すなわち、それぞれの抗リン脂質抗体単独の疾患特異性に応じた配点を行うことによ



って、aPL-S が総合的に APS 診断の確からしさを反映することが可能となること示唆された。今回はクロスセクショナルな検討による結果のため、予後と aPL-S の関係については今後の前向き検討が必要である。本スコアを普及させ、一般臨床に応用するためには個々の抗リン脂質抗体検査の標準化が必要なことはいまでもなく、コストや汎用性と効率を考えたスコアの再編も必要と考えている。

#### E. 結論

aPL-S は APS 診断時における有用なマーカーとなりうる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

表1 抗リン脂質抗体スコア (aPL-S) の配点

LA	cut off	OR	aPL score		cut off	OR	aPL score	
aPTT		5.36	6	aCL	30<	11.0	20	
confirm test	1.3<	4.81	2		18.5<	4.30	4	
	1.1<	4.38	1			1.79	2	
KCT		6.64	8	ap2GPI	15<	19.3	20	
dRVVT		3.93	4		2.2<	5.40	8	
confirm test	1.3<	3.72	2			1.02	1	
	1.1<	3.70	1			10<	11.1	20
				aPS/PT	2<	8.61	13	
							6.45	8

※ LAのconfirm testは  
1.3以上に+2点。  
1.1以上に+1点とする

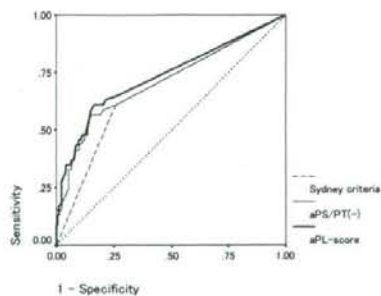


図2 aPL-S、aPS/PTを除いたaPL-S、Sapporo分類基準シドニー改変のROC曲線。aPL-Sは上に凸を描き、AUCは0.735(0.643-0.826)で分類基準のAUC0.676(0.586-0.766)よりも高値だった。

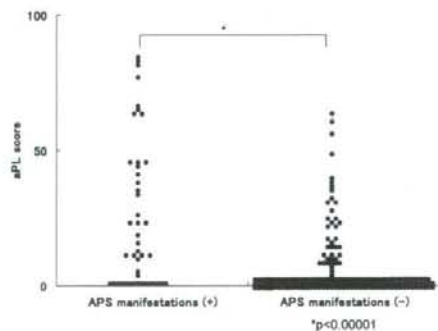


図1 抗リン脂質抗体の症状を有する患者(46名)と有さない患者(187名)の抗リン脂質抗体スコア (sPL-S)の分布。

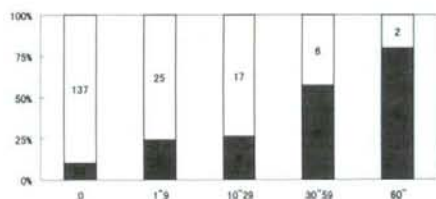


図3 aPL-Sの得点群ごとのAPS症状を有する患者の割合。30点以上ではおよそ60%にAPS症状を認めた。aPL-Sのカットオフを30点に設定すると相対危険度は11.9[95%CI:4.70-30.3]でAPS国際分類基準の4.38[2.23-8.61]よりも高かった。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

自己免疫関連SAP遺伝子多型に関する研究

研究分担者 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、SLE関連クリオグロブリン血症の発生におけるSAP分子の役割を解析した。その結果、SAPシグナルは、クリオグロブリン血症の発生に必要である子と、また、本疾患モデルにおいて、クリオグロブリン血症の重症度は血管炎、腎炎の重症度に相関することを実証した。

A. 研究目的

SAPのSLE関連病態への関与を明らかにすることを目的とした。特に、SAP欠損マウスを用いて、クリオグロブリン血症の発生におけるSAPの役割の解明を目的とした。

B. 研究方法

若年性発症のSLEと関連を示すイントロン多型が、どのようにSAP機能に影響を及ぼすかについて調べる。SLE関連病態クリオグロブリンについて、SAPシグナルが関連する細胞病態を動物実験の系で明らかにする。

（倫理面への配慮）

動物実験は、東北大学動物実験指針に則ったプロトコールで実施された。また、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

昨年度までにイントロンに存在するc.201+317G>TとSLE発症年齢との関連、ならびに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患者や健康人ではそれぞれ7.2%（13/181,  $p = 0.0073$ , odds ratio = 2.92）と6.6%（15/229,  $p = 0.0022$ , odds ratio = 3.22）であることを報告した。今年度は、データベース検索より、このSAP多型が、ヒトEBトランスフォームB細胞において、SAP発現に影響していることを調べ上げた。そこで、ヒトリンパ球株を用いて、

c.201+317Gアリルの影響を調査したが、現在までのところ、有意な発現の差は確認されていない。

クリオグロブリン産生に対するSAPの必要性について、SAP欠損マウスを用いて調べた。その結果、SAP欠損マウスでは有意にクリオグロブリン産生が低下していることが分かった。また、クリオグロブリンの血中量と腎炎、血管炎の重症度との有意な相関を認めた。

D. 考察

SAPの2つの遺伝子多型について、B細胞株で発現の差が同定されないことに関しては、技術的な問題もあり、現在、遺伝子導入の方法を変えるなどして検討中である。

クリオグロブリン産生において、SAPを介したシグナルが必要であることは、新たな発見である。今後は、どのような細胞のSAPシグナルが、クリオグロブリン産生に効いているのかを、本疾患モデルを用いて明らかにしたい。

E. 結論

SAPを介したSLAM受容体シグナルは、SLE関連病態クリオグロブリン血症の発生に必要である。本病態発生に対しては、SLAMファミリー受容体拮抗が治療として有効であると考えられる。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表



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.

2. 学会発表  
該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
該当事項なし。
2. 実用新案登録  
該当事項なし。
3. その他  
該当事項なし。

抗DNA抗体の産生機序に関する研究

研究分担者 石井 智徳 東北大学病院 血液免疫科 講師（H20年8月より）

研究協力者 平林 泰彦 東北大学病院 血液免疫科 非常勤講師（H20年7月まで研究分担者）

研究要旨 全身性エリテマトーデス（SLE）の病因は内的要因（遺伝的背景）と外的要因（感染、紫外線、薬剤など）との相互作用によると推測されている。抗DNA抗体はSLEに特徴的でループス腎炎の病態形成に関与しているが、DNA自体に免疫原性は無く真の抗原は不明である。本研究は抗DNA抗体の産生機序を追求することにより、ループス腎炎形成に至る機序の解明と統合的なモデルの構築を目指すものである。

これまでヒト腎障害性モノクロナル抗DNA抗体O-81に特異的に交叉結合する自己抗原として小胞体ストレス応答蛋白Herpを同定し解析を進めてきた。BALB/cマウスにHerpを免疫すると抗dsDNA抗体や抗ヌクレオソーム(Nuc)抗体が産生され糸球体にIgGが沈着するが、顕性腎炎までには至らない。したがって、Herp免疫によって産生された抗DNA抗体が強い腎障害性を得るには別の抗原刺激による親和性成熟が必要かもしれないと考えた。以前よりNucは抗DNA抗体の抗原の候補とされている。そこでHerpを3回免疫して抗dsDNA抗体およびNuc抗体を誘導後にNucを免疫したところ著しい糸球体腎炎を呈した個体を認めた。この個体では免疫前、Herp免疫後、Nuc追加免疫後の血清のDNA結合能はこの順に強くなった。Nuc単独3回免疫では抗dsDNA抗体のみならず抗Nuc抗体の産生も認められなかった。以上より、小胞体ストレスによりアポトーシスに陥った細胞は産生したHerpをアポトーシスプレブ上に呈示し、それが抗原認識されて抗dsDNA活性や抗Nuc活性を持つB細胞が誘導される。さらにこれらのB細胞が死細胞から放出されたNucによる抗原刺激を受けて親和性成熟し組織障害性自己抗体を産生するようになる、というモデルが想定された。

A. 研究目的

抗DNA抗体は全身性エリテマトーデス（SLE）に特徴的でループス腎炎の病態形成に直接的に関与しているが、DNA自体に免疫原性は無く真の抗原は不明である。私達はこれまで、(i) ヒト腎障害性モノクロナル抗ss/dsDNA抗体O-81が小胞体ストレス応答性小胞体膜蛋白Herpに結合する事、(ii) HerpをBALB/cマウスに免疫すると抗dsDNA抗体が産生され糸球体にIgGが沈着する事、(iii) Herpが活動期SLE患者末梢血中抗dsDNA抗体産生B細胞を刺激できる事、(iv) Herp蛋白上にdsDNAと分子相同性を持つエピトープが存在する事、(v) 小胞体ストレスでアポトーシスを生じた細胞表面プレブにHerpが存在する事、を報告した。しかし、Herpだけの免疫を繰り返しても顕性腎炎までには至らなかった。ヒト腎障害性抗DNA抗体産生B細胞は抗原刺激による親和性成熟を経て形成される。したがって、Herp免疫によって産生された抗DNA抗体が強い腎障害性を得るには別の抗原刺激が必要かもしれないと考えた。以前よりヌクレオソーム(Nuc)は抗DNA

抗体の抗原の候補とされ、抗Nuc抗体も腎障害に関与する可能性が示唆されている。本研究では、腎障害性抗DNA抗体の形成におけるHerpおよびNucの関与について検討した。

B. 研究方法

Herpをアジュバント無しで免疫したBALB/cマウスにNucを追加免疫して腎組織を光顕および免疫電顕にて検討した。Herpのみ免疫した群とNucのみ免疫した群を対照とした。産生された抗dsDNA抗体のaffinityはBIACORE®にて測定した。

（倫理面への配慮）

動物実験に関しては、東北大学の動物実験規定に従い、実験計画書の承認を受けて行った。

C. 研究結果

(1) Herpを免疫したマウスでは抗dsDNA抗体や抗Nuc抗体が産生され、糸球体にIgGが沈着したが顕性腎炎の発症には至らなかった。(2) Herpに続いて

Nuc を追加免疫したマウス 10 匹の中に著しい糸球体腎炎を呈した個体を認めた。それ以外の 9 匹でも抗 dsDNA 抗体および抗 Nuc 抗体の産生と腎糸球体への IgG 沈着を認めた。(3) 顕性腎炎を呈したマウスの血清の dsDNA 結合能は、免疫前 ( $K_D=3.29 \times 10^{-7}$  M)、Herp 免疫後 ( $K_D=1.23 \times 10^{-8}$  M)、Nuc 追加免疫後 ( $K_D=5.65 \times 10^{-9} \sim 2.3 \times 10^{-10}$  M) と、この順に強くなった。

#### D. 考察

小胞体ストレスで Herp を産生した細胞がアポトーシスに陥るとプレプ上に Herp が呈示され、それが抗原認識されて抗 DNA 活性や抗 Nuc 活性を持つ B 細胞が誘導される。さらにこれらの B 細胞が死細胞から放出された Nuc による抗原刺激を受けて親和性成熟し組織障害性自己抗体を産生するようになる、というモデルを想定される。

#### E. 結論

細胞ストレス (外的要因) によって誘導される自己抗原 (内的要因) が組織障害性抗 dsDNA 抗体の産生誘導抗原になる可能性を示唆した。外的要因と内的要因とを統合する自己免疫疾患発症のモデル構築に寄与すると考えられた。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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.

##### 2. 学会発表

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.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得 (予定)

モノクローナ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)

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし



膠原病における IL-33/ST2L 分子に関する研究

研究分担者 岡崎 仁昭 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 教授

研究要旨 膠原病の中で少なくともSLEにおいて血中の分泌型ST2蛋白の上昇と疾患活動性との関連が観察された。IL-33/ST2 システムの役割が解明されれば、新たな分子標的療法のターゲットになる可能性を秘めている。

A. 研究目的

ST2 はインターロイキン 1 (IL-1) 受容体ファミリーに属する蛋白の一つでスプライシングの違いにより分泌型 ST2 と膜貫通受容体型 ST2L が存在する。最近、新たに発見された IL-1 ファミリーのサイトカインである IL-33 の受容体が膜貫通受容体型 ST2L であることが報告された。IL-33/ST2L (Th2 応答) と分泌型 ST2 (抑制的作用) との役割が、基礎的な研究により明らかになってきた。

今回、我々は膠原病における IL-33/ST2L システムの役割を解析し、新たな分子標的療法に成り得るか否かを探索する。

B. 研究方法

血中の IL-33、分泌型 ST2 濃度は ELISA 法で測定した。測定は経時的に行い、疾患活動性などとの関係を検討した。

(倫理面への配慮)

当大学の規定に沿ってきちんと行った。

C. 研究結果

血清中の分泌型 ST2 濃度は SLEDAI との間に正の相関を認めた ( $r=0.61$ ,  $p<0.05$ )。血清中の分泌型 ST2 濃度は、初発かつ未治療の SLE において、他の膠原病と比較して高値を示した ( $p<0.05$ )。寛解期には血清中の分泌型 ST2 濃度は正常化した。

D. 考察

膠原病の中で SLE において血中での分泌型 ST2 蛋白の上昇が発症時に観察された。現在、血中 IL-33 の検討を含め、IL33/ST2 蛋白/ST2L システムの SLE における役割を解析中である。

E. 結論

膠原病における IL-33/ST2 システムの役割が解明されれば、新たな分子標的療法のターゲットになる可能性を秘めている。

F. 健康危険情報

特記すべきことはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.

2. 学会発表

1. 松山泰、岡崎仁昭、木村洋貴、長嶋孝夫、夔田清次。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、夔田清次。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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

特記すべきことはない。

2. 実用新案登録

特記すべきことはない。

3. その他

特記すべきことはない。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)  
研究分担報告書

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

研究分担者 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

研究協力者 坪井 洋人、中村 友美、飯塚 麻菜、若松 英、松本 功

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

**研究要旨** シェーグレン症候群(SS)患者血清中にムスカリン作働性アセチルコリン受容体(M3R)に対する自己抗体が存在することを明らかにしてきた。本研究では、抗 M3R 抗体の臨床的意義、SS 発症の分子機構を明確にするために、抗 M3R 抗体の対応 B 細胞エピトープ、唾液腺分泌に関する機能解析をおこなった。その結果、抗 M3R 抗体が認識する M3R 分子上の B 細胞エピトープは多彩であり、SS 症例において多様な B 細胞エピトープに対する抗体の存在が明らかとなった。さらに、抗 M3R 抗体は唾液腺上皮細胞の Ca<sup>2+</sup> influx に影響をあたえる機能的な抗体であることが判明した。今後、M3R の B 細胞エピトープと抗体機能の関連性を明らかにすることにより、SS の発症機構と分子標的治療戦略の開発が可能となろう。

**A. 研究目的**

免疫難病の一つであるシェーグレン症候群(SS)の発症機序に、唾液腺に浸潤した自己反応性 T 細胞が重要な役割を果たしている。特に、ムスカリン作働性アセチルコリン受容体 M3 (M3R) に対する T 細胞は唾液腺破壊に関わるばかりでなく、サイトカイン産生を介して抗 M3R 自己抗体を誘導している。本研究では、抗 M3R 抗体の対応 B 細胞エピトープの解析、抗 M3R 抗体の唾液腺分泌に対する機能解析を目的とした。

**B. 研究方法**

**1) 血清中の抗 M3R 抗体の存在:** 一次性 SS 患者 122 名、二次性 SS 患者 83 名、関節リウマチ患者 112 名、全身性エリテマトーデス 109 名、健常人 118 名から得られた血清を対象として、M3R 細胞外第二ドメイン (AA212-236: KRTVPPGECFIQLSEPTITFGTAI) を抗原として ELISA 法にて抗 M3R25 抗体価を測定した。

**2) 抗 M3R 抗体の B 細胞エピトープ解析:** 35 名の SS 患者および 35 名の健常人から血清を分離した。M3R の各領域をコードした合成アミノ酸、N 領域 (67AA) (N1: MTLHNNSTTSPLFPNISSSWIHSPDAGLP, 2: IHSPDAGLPPTVTHFGSYNVSRAGNFS, N3: NYSRAAGNFSSPDGTTDDPLGHTVWQV)、細胞外第一ドメイン (17AA): FTTYIIMNRWALGNLACDLW、細胞外第二ドメイン (25AA):、細胞外第三ドメイン (14AA): VLNTFCDCIPKTFWNLGY を作製し抗原として血清中の各領域に対する抗体価を ELISA 法で解析した。コントロール合成アミノ酸としては、SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGS を使用した。

**3) 抗 M3R 抗体の機能解析:** 抗 M3R 抗体の唾液腺分泌に関する機能解析には、ヒト唾液腺株の HSG 細胞を用い、Fluo2 で Ca<sup>2+</sup> を染色し、塩酸セビメリンで刺激してその Ca<sup>2+</sup> influx をフローサイトメトリーおよび ELISA 法で測定する系を用いた。抗 M3R 抗体は 12h のプレカルチャーおよび塩酸セビメリン刺激と同時に

投与法にて検定した。

**4) モノクローナル抗 M3R 抗体の作製:** N1、N2、N3、細胞外第一、第二、第三ドメインをコードするペプチドをそれぞれ C57BL/6 マウスに免疫して脾細胞からハイブリドーマ法によりモノクローナル抗 M3R 抗体を作製した。

(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もらい、本人の同意を得た上で研究を実行した。マウスの実験においては疼痛を与えないために麻酔科で対処した。

**C. 研究結果**

**1) 抗 M3R 抗体は SS に特異的な抗体である:** 抗 M3R 抗体は、一次性 SS 10/122 (9%)、二次性 SS 14/83 (16%)、RA 1/112 (0.9%)、SLE 0/109 (0%)、健常人 3/118 (2.5%) に認められ SS に特異的である事が判明した (p<0.05)。

**2) 多彩な B 細胞エピトープが存在する:** (1) N 領域に対する抗 M3R 抗体陽性 SS 患者は 18/35 (51%)、健常人では 2/35 (6%)、(2) 細胞外第一ドメインに対する抗 M3R 抗体陽性 SS 患者は 18/35 (51%)、健常人 3/35 (9%)、(3) 細胞外第二ドメインに対する抗 M3R 抗体陽性 SS 患者は 21/35 (60%)、健常人 1/35 (3%)、細胞外第三ドメインに対する抗 M3R 抗体陽性 SS 患者は 18/35 (51%)、健常人 1/35 (3%) であった。以上から、抗 M3R 抗体に対応 B 細胞エピトープは多彩であることが判明した。

**3) 抗 M3R 抗体は機能的な抗体である:** 機能解析の結果、Ca<sup>2+</sup> influx を低下させる抗体、上昇させる抗体の存在が明らかになった。その機能と対応 B 細胞エピトープの関連性については現在検討中である。

**4) モノクローナル抗 M3R25 抗体:** M3R の第二細胞外



ドメインに対する4つのモノクローナル抗体を作製する事ができた。いずれもIgG2b/kであり、HSG細胞のCa<sup>2+</sup>influxに対しては抑制的に働く事が示された。他の部位に対するモノクローナル抗体については現在作製中である。

#### D. 考察と結論

抗M3R抗体はSSに特異的に認められるため、疾患の診断マーカーとなりうると考えられる。SS患者の約50-60%において、血清中に様々な抗原エпитープに対する抗M3R抗体が存在することが明らかにされた。この事実は、M3R分子上にB細胞エピトープが複数存在する事を示唆している。さらに、一部の抗M3R抗体が唾液分泌に影響を与えることから、SSの病態、症状発現に関与する機能的な自己抗体であると判断される。現在進行中のモノクローナル抗M3R抗体により、対応B細胞と抗体機能の関連性がより明確になるものと思われる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

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 $\alpha$  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.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

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