

ファミリーに属する BiP に対する免疫応答は、RA の重要な抗体である抗 CCP 抗体と密接な関連があることが分かった。さらに BiP, 抗酸菌 HSP70 の全長をカバーするエピトープライブラリーから、HLA-DR4 を含む shared epitope(SE)陽性の RA 患者 T 細胞を高率に刺激するエピトープ B22 と D21 を同定した。

B22 と D21 に対する免疫応答が SE 陽性 RA の発症に重要であれば、このエピトープに対するトレランスの誘導は関節炎治療につながる可能性が考えられた。そこで本年度は B22 と D21 の DBA1 マウスコラーゲン誘発性関節炎 (CIA) に対して治療効果を発揮しうかどうか検討した。また B22 の結合した HLA-DRB1*0405 テトラマーを作製し (B22-DRB1*0405 テトラマー) SE 陽性 RA 患者末梢血に実際に B22 を認識する CD4 陽性 T 細胞が存在するかどうか、存在するとすればその表現型は何なのかを解析した。

B. 研究方法

DBA1 マウスを II 型コラーゲンで免疫し CIA を誘導した。予防実験では初回免疫前に B22 と D21 を経口投与した。治療実験では追加免疫後マウスの関節炎スコアが 2 点に達した時点より B22 と D21 を経口投与した。また B22 の結合した HLA-DRB1*0405 テトラマーを作製し (B22-DRB1*0405 テトラマー) SE 陽性 RA 患者末梢血の CD4 陽性 T 細胞の表現型を解析した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

B22 と D21 を CIA の II 型コラーゲン免

疫前に経口投与すると、関節炎スコアは著明に抑制され予防効果が確認された。さらに抗 II 型コラーゲン抗体産生・抗 CCP 抗体産生は抑制され、II 型コラーゲンに対する T 細胞の増殖も抑制され、II 型コラーゲンに対する免疫応答の抑制が認められた。

さらに CIA の関節炎発症後関節炎スコアが 2 点に達した時点で B22 と D21 を経口投与すると、関節炎スコアは著明に抑制され治療効果が確認された。興味深いことに所属リンパ節の制御性 T 細胞は B22 と D21 投与群で有意に増加していた。

また SE 陽性 RA 患者末梢血では B22-DRB1*0405 テトラマー陽性細胞が CD4 陽性細胞の 1%前後に認められた。このテトラマー陽性細胞は Foxp3 陽性細胞と Foxp3 陰性細胞の双方を含んでいた。

D. 考察

SE 陽性 RA 患者において、B22 と D21 を認識する CD4 陽性 T 細胞は制御性 T 細胞とエフェクター T 細胞の双方を含み、これらのバランスの偏倚が RA 発症に関与している可能性が考えられた。マウス CIA において B22 と D21 の経口投与は制御性 T 細胞を増加させ、関節炎の進行を抑制した。これらのことから B22 と D21 の経口投与などによりこのバランスの偏倚を制御することで、RA の抗原特異的免疫制御療法の開発につながる可能性があると考えられる。

E. 結論

SE 陽性 RA 患者の末梢血には BiP に特異的な CD4 陽性 T 細胞が有意に存在した。BiP 特異的 T 細胞内の制御性 T 細胞とエフェクター T 細胞のバランスの偏倚が抗 BiP 抗体産生、抗 CCP 抗体産生ひいては RA 発症に関与している可能性が考えられた。B22 と D21 の経口投与などによりこのバランスの偏倚を制御することで、

RA の抗原特異的免疫制御療法の開発につながる可能性があると考えられた。

F. 健康危機情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 庄田宏文, 藤尾圭志, 山本一彦. 関節リウマチ患者における抗酸菌 HSP70 への免疫応答. 第 53 回日本リウマチ学会総会, 2009.4.23-26, 東京。
- 2) 庄田宏文, 藤尾圭志, 沢田哲治, 山本一彦. 関節リウマチ患者における抗酸菌 HSP70 への免疫応答. 第 37 回日本臨床免疫学会総会, 2009.11.13-15, 東京。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- ・ 出願番号：特願 2009-277392
発明者：藤尾圭志、庄田宏文、山本一彦
発明の名称：HLA-DR エピトープの同定と関節炎治療への応用
出願日：2009.12.7

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)
分担研究報告書

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

分担研究者：住田孝之

筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻臨床免疫学 教授

研究協力者：坪井洋人, 飯塚麻菜, 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

研究協力者：高岩文雄

農業生物資源研究所遺伝子組み換え作物開発センター センター長

研究要旨

関節リウマチの抗原特異的治療法を開発し、副作用の少ない効率的な新規予防および治療戦略を開発する事を目的とした。自己抗原のコラーゲンタイプ II(CII)を標的分子として、CII で誘導される関節炎(CIA)マウスにおいて *in vivo* での予防、治療効果を呈するアナログペプチドを選定した (APL4、APL6、APL7)。本年度は、アナログペプチド発現米を作製しその発現量を確認した後に、CIA マウスにおいて、関節炎治療および予防実験を進めた。予備実験において APL4 発現米は治療効果を、APL6 発現米は予防効果を呈した。今後、アナログペプチド米の効果、安全性を確定した上で、臨床試験等を展開する。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

1) タイプ II コラーゲン (CII) の T細胞エピトープ GEPGIAGFKGEQGPKG(AA256-271) のアナログペプチド(APL)を *in vitro* で選定した結果、AA262G→D(APL4)、AA262G→K(APL5)、AA262G→A(APL6)、AA264K→A(APL7)の4個がアナログペプチドの候補として考えられた。さらに、コラーゲン誘導性関節炎(CIA)マウスを用いた *in vivo* の実験結果から、APL6 が関節炎の治療および予防効果を、APL7 が予防効果の

みを認めた。一方、APL4、APL5 は *in vivo* においては抑制効果を示さなかった。そこで、遺伝子工学的手法を用いて、CII および APL4、APL6、APL7 を産生する米を作製した。2) 関節炎治療実験では、CII および APL4、APL6、APL7 の発現米を DBA/1 マウスに CII 初回投与開始より 24 日-38 日の 2 週間にわたり連日経口投与した (200ug/day)。3) 予防実験では、CII 初回投与前 2 週間にわたり、CII、APL4、APL6、APL7 の発現米を 200ug/day 連日経口投与した。

C. 研究結果

1) CII (AA256-271)、APL4、APL6、APL7 をそれぞれ 3 連結したペプチドを発現ベクターに組み込み、米に発現させた。得られた稲における遺伝子導入蛋白発現について Western blot 法を用いて解析した結果、高発現していることが確認された。2) 治療実験では、APL4 投与群および APL7 投与群において関節炎スコアと関節炎発症頻度に対する治療効果が認められた。3) 予

防実験については、APL6 投与群において関節炎スコアの低下が認められた。

D. 考 察

本研究では、CII のアナログペプチド発現米をマウスに経口投与することにより CIA を治療および予防することに成功した。自己免疫性関節炎の制御戦略として、自己抗原のアナログペプチドを用いた経口トレランス誘導療法が可能であることを示した研究成果である。

E. 結 論

自己抗原（コラーゲンタイプ II）のアナログペプチド発現米を自己免疫性関節炎マウス(CIA)に投与することにより、関節炎を治療および予防することができることを明らかにした。今後、本研究成果の確認と関節炎制御の分子機構を明らかにして、アナログペプチド米による関節炎の抗原特異的治療・予防戦略を確立する。将来的には、関節リウマチ患者を対象とした臨床試験を進めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwanami K, Matsumoto I, Tanaka Y, Inoue A, Minami R, Hayashi T, Goto D, Ito S, Nishimura Y, **Sumida T**. Altered peptide ligands inhibit glucose-6-phosphate isomerase (GPI) peptide-induced arthritis. **Arthritis Res Ther** (in press)
- 2) Ito I, Kawasaki A, Ito S, Kondo S, Sugihara M, Horikoshi M, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Takasaki Y, Hashimoto H, Matsuta K, **Sumida T**, Tsuchiya N. Replication of association between FAM167A(C8orf13)-BLK region and rheumatoid arthritis in a Japanese

polylation. **Ann Rheum Dis** (in press).

- 3) Segawa S, Goto D, Yoshiga Y, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, Matsumoto I, Ito S, Ito S, **Sumida T**. Inhibition of TGF- β signaling attenuates IL-18 plus IL-2-induced interstitial lung disease. **Clin Exp Immunol** (in press)
- 4) Wang Y, Ito S, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Murata H, Tsutsumi A, Uchida K, Usui J, Yamagata K, **Sumida T**. Analysis of cytokine balance in lupus nephritis by laser-microdissection. **Clin Exp Immunol** (in press)
- 5) Inoue A, Matsumoto I, Tanaka Y, Iwanami K, Goto D, Ito S, **Sumida T**. Role of tumor necrosis factor- α -induced adipose-related protein in autoimmune arthritis. **Arthritis Rheum Ther** (in press)
- 6) Tanaka-Watanabe Y, Matsumoto I, Iwamami K, Inoue A, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, **Sumida T**. B cells have crucial role as autoantibody producers in arthritis mediated by glucose-6-phosphate isomerase. **Clin Exp Immunol** 155: 285-294, 2009.
- 7) Ito I, Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Hom G, Graham RR, Takasaki Y, Hashimoto H, Ohashi J, Behrens TW, **Sumida T**, Tsuchiya N. Replication of the association between C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. **Arthritis Rheum** 60: 553-558, 2009.
- 8) Kawaguchi Y, Wakamatsu E, Matsumoto I, Nishimagi E, Kamatani N, Satoh T, Kuwana M, **Sumida T**, Hara M. Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility. **Ann Rheum Dis** 68: 710-714, 2009.
- 9) Suzuki T, Ito S, Handa S, Kose K, Okamoto Y, Minami M, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I,

Sumida T. A new low-field extremity magnetic resonance imaging and proposed compact MRI score: evaluation of anti-tumor necrosis factor biologics on rheumatoid arthritis. **Mod Rheumatol** 19: 358-365, 2009.

10) Wakamatsu E, Matsumoto I, Yoshiga Y, Iwanami K, Tsuboi H, Hayashi T, Goto D, Ito S, **Sumida T.** Altered peptide ligands regulate type II collagen-induced arthritis in mice. **Mod Rheumatol** 19: 366-371, 2009.

11) Segawa S, Goto D, Yoshiga Y, Hayashi T, Matsumoto I, Ito S, **Sumida T.** The decrement of soluble CD1d proteins affects the function of NKT cells in patients with rheumatoid arthritis. **Int J Mol Med** 24: 481-486, 2009.

12) Horikoshi M, Ito S, Ishikawa M, Umeda N, Kondo Y, Tsuboi H, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, **Sumida T.** Efficacy of mizoribine pulse therapy in rheumatoid arthritis patients with reduced or insufficient response to infliximab. **Mod Rheumatol** 19: 229-234, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

申請準備中

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

ペプチド発現米の作製

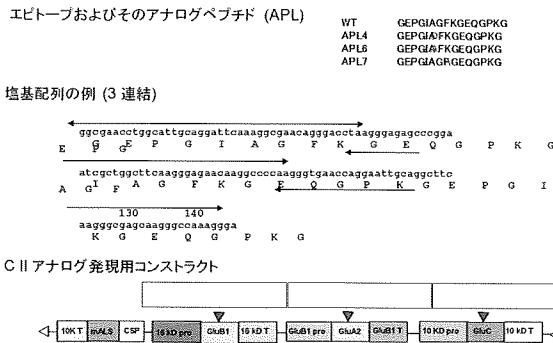


図 1 CII のアナログペプチド (WT、APL4、APL6、APL7) の作成

ペプチド発現米における蛋白発現量の測定

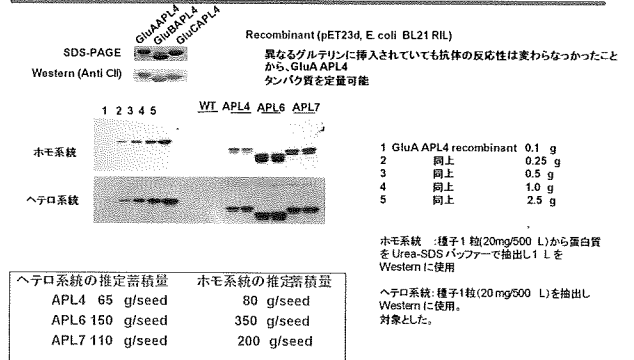


図 3 アナログ米における蛋白発現量

アナログペプチド発現米の コピー数

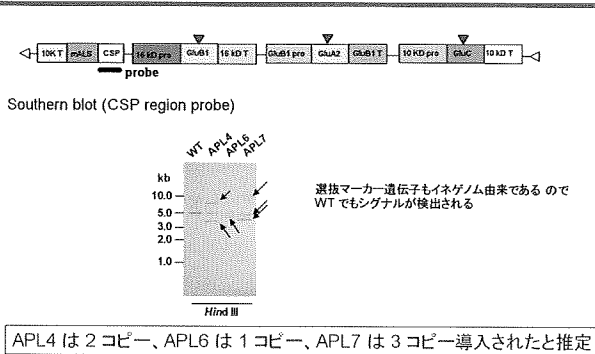


図 2 アナログ米の DNA コピー数

ペプチド発現米を用いた CIA 治療および予防 プロトコール

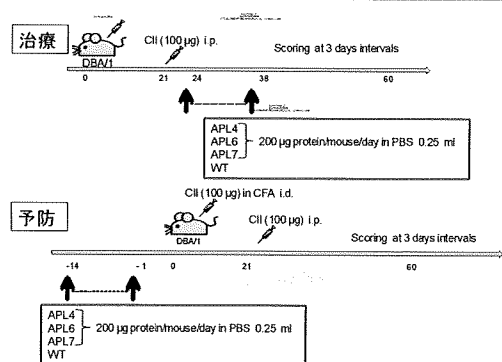


図 4 アナログ米による CIA の治療、予防実験 プロトコール

ペプチド発現米 による CIA の治療効果

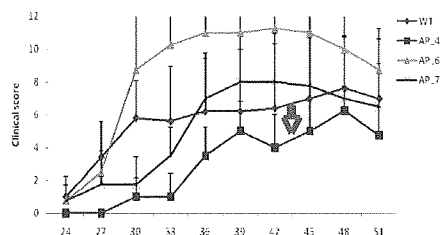
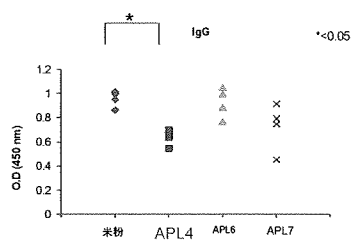


図5 アナログ米による CIA の治療効果

APL米経口投与マウスにおける抗 CII抗体産生



APL4米より 抗CII抗体産生が抑制された

図6 APL4 治療投与マウスにおける抗 CII 抗体産生抑制

新規 FAE-M 細胞特異的マーカー GP2 に対するモノクローナル抗体の特異性解析と
その経口ワクチンへの応用

研究分担者：清野 宏

東京大学医科学研究所 炎症免疫学分野 教授

研究要旨

免疫寛容を含む、より効率的・効果的な粘膜免疫応答を誘導させるためには、パイエル板などの粘膜誘導組織における抗原感作が必要である。このことから、抗原取り込み細胞として知られている M 細胞の中でも、特に濾胞被覆上皮 (Follicle-associated epithelium:FAE) -M 細胞の膜表面に特異的に発現する分子を標的とした抗原送達系の構築が望まれる。昨年度までに我々は、FAE-M 細胞の膜表面に特異的に発現する分子の一つとして GP2 を同定し、それに対するモノクローナル抗体 (clone: 10F5-9-2) を樹立した。本年度は、この抗体の特異性を明らかにすると共に、経口ワクチンモデルを用いて抗原送達系における効果を検討した。10F5-9-2 抗体は野生型マウスに於いて、FAE-M 細胞に対してのみ高い特異性を示した。また、GP2 分子はこれまでの報告通り、細胞表面上にのみ発現していることを確認した。さらに、破傷風類毒素 (tetanus toxoid; TT) と 10F5-9-2 抗体を結合させた経口ワクチンを作製しマウスに投与すると、TT 特異的糞便中 IgA および血清中 IgG の産生応答を認めたことから、この抗体の、経口ワクチンや経口免疫寛容誘導への応用が可能であることが示された。

A. 研究目的

抗原取り込み細胞として知られている M 細胞は、その亜集団も含め、1) パイエル板・孤立リンパ小節といった誘導組織の上皮層にのみ存在する濾胞被覆上皮 (Follicle-associated epithelium:FAE) -M 細胞、2) 絨毛上皮層に存在し、FAE-M 細胞と相同の形質を示す絨毛 M 細胞、3) 誘導組織と実効組織の両方の上皮層に存在する M-like 細胞に区別される。我々はこれまでに、M 細胞特異的抗体 (NKM16-2-4) の作出に成功し (Nochi, T et al., J. Exp. Med. 204: 2789-2796, 2007)、この抗体をデリバリー分子として用いることで、経口ワクチンによる抗原特異的免疫応答を粘膜系のみならず全身系に誘導できることを確認している。しかし、免疫寛容を含む、より効率的・効果的な

粘膜免疫応答を誘導させるためには、パイエル板などの粘膜誘導組織における抗原感作が必要であることから、FAE-M 細胞の膜表面に特異的に発現する分子を標的とした抗原送達系の構築が望まれる。昨年度までに、そのような分子の一つとして GP2 を同定し、それに対するモノクローナル抗体 (clone: 10F5-9-2) を樹立した。本年度は、この抗体の特異性を明らかにすると共に、経口ワクチンモデルを用いて抗原送達系における効果を検討した。

B. 研究方法

樹立した抗 GP2 抗体が実際に FAE-M 細胞を特異的に認識しているかどうかを免疫組織染色を用いて検討した。可溶性抗原である破傷風類毒素 (tetanus

toxoid; TT) をアビジン-ビオチン法により 10F5-9-2 抗体および NKM16-2-4 抗体と結合させた経口ワクチンを作製した。これを週 1 回、計 3 回マウスに経口投与し、最後の投与から 1 週間後に血清と糞便を採取して、それぞれに含まれる TT 特異的 IgG および IgA を ELISA 法により定量した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

10F5-9-2 抗体は野生型マウスに於いて FAE-M 細胞に反応していることが確認された。また、先に樹立した NKM16-2-4 抗体が FAE-M 細胞のみならず絨毛 M 細胞や M-like 細胞を認識するのに対し、10F5-9-2 抗体は FAE-M 細胞に対してのみ高い特異性を示した。また、GP2 分子はこれまでの報告通り、細胞表面上にのみ発現していることが確認できた。

TT 結合 10F5-9-2 抗体の経口投与は、TT 結合 NKM16-2-4 抗体を用いた場合とほぼ同程度の TT 特異的糞便中 IgA の産生応答を示した。さらに血清中 IgG 産生に関しても NKM16-2-4 抗体と同程度の誘導効果が認められた。

D. 考 察

10F5-9-2 抗体はラット上皮細胞株にマウス GP2 分子を強制発現させたものを免疫源として作製されたが、今回の解析により、内在性の GP2 分子に対しても極めて高い特異性と親和性を有していることが確認された。GP2 は FAE-M 細胞の管腔側表面に発現しているため、当初の予想通り GP2 は抗原送達系における標的分子となり得、10F5-9-2 抗体がそのツールと

して応用可能であることも示すことができた。今後はこの抗体がさらに経口免疫寛容の誘導効果を有するかを、NKM16-2-4 抗体とも比較して検討する必要があると考える。

E. 結 論

高い特異性と親和性を有する抗 FAE-M 細胞特異的抗体の作製に成功した。この抗体は経口抗原の効果的送達能を有していることに加えて、NKM16-2-4 抗体と同程度の抗原特異的免疫応答を粘膜系のみならず全身系に誘導できることから、経口ワクチンや経口免疫寛容誘導への応用が期待される。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hase K, Kawano K, Nochi T, Pontes GS, Fukuda S, Ebisawa M, Kadokura K, Tobe T, Fujimura Y, Kawano S, Yabashi A, Waguri S, Nakato G, Kimura S, Murakami T, Iimura M, Hamura K, Fukuoka S, Lowe AW, Itoh K, **Kiyono H**, Ohno H. Uptake through glycoprotein 2 of FimH(+) bacteria by M cells initiates mucosal immune response. *Nature* 462: 226-30, 2009.
- 2) Knoop KA, Kumar N, Butler BR, Sakthivel SK, Taylor RT, Nochi T, Akiba H, Yagita H, **Kiyono H**, Williams IR. RANKL is necessary and sufficient to initiate development of antigen-sampling M cells in the intestinal epithelium. *J Immunol* 183: 5738-47, 2009.

- 3) Nagatake T, Fukuyama S, Kim DY, Goda K, Igarashi O, Sato S, Nochi T, Sagara H, Yokota Y, Jetten AM, Kaisho T, Akira S, Mimuro H, Sasakawa C, Fukui Y, Fujihashi K, Akiyama T, Inoue J, Penninger JM, Kunisawa J, **Kiyono H**. Id2-, RORgammat-, and LTbetaR-independent initiation of lymphoid organogenesis in ocular immunity. **J Immunol** 183: 5738-47, 2009.
- 4) Suzuki R, Nourani MR, Saino-Saito S, Abe H, Nochi T, **Kiyono H**, Spener F, Kondo H, Owada Y. Localization of fatty acid binding protein of epidermal type common to dendritic cells and presumptive macrophages in Peyer's patches and epithelial M cells of mouse intestine. **Histochem Cell Biol** in press 2009.
- 5) Yuki Y, **Kiyono H**. Mucosal vaccines: novel advances in technology and delivery. **Expert Rev Vaccines** 8: 1083-97, 2009.
- 6) Fujihashi K, **Kiyono H**. Mucosal immunosenescence: new developments and vaccines to control infectious diseases. **Trends Immunol** 30: 334-43, 2009.
- 7) Takahashi I, Nochi T, Yuki Y, **Kiyono H**. New horizon of mucosal immunity and vaccines. **Curr Opin Immunol** 21: 352-8, 2009.
- 8) Terahara K, Yoshida M, Taguchi F, Igarashi O, Nochi T, Gotoh Y, Yamamoto T, Tsunetsugu-Yokota Y, Beauchemin N, **Kiyono H**. Expression of newly identified secretory CEACAM1(a) isoforms in the intestinal epithelium. **Biochem Biophys Res Commun** 383: 340-6, 2009.
2. 学会発表
特になし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

<書 籍>

研究代表者：江口勝美

著者名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
江口勝美	序文	井上和彦	株式会社 ベクトル・コ ア	2009
		手にとるようにわかる 関節リウマチのための 画像診断 2009	東京	
江口勝美, 折口智樹, 上谷雅孝	はじめに	井上和彦	株式会社 ベクトル・コ ア	2009
		手にとるようにわかる 関節リウマチのための 画像診断 2009	東京	
江口勝美, 折口智樹, 上谷雅孝	関節リウマチ診断のための単純 X 線 写真 —特徴と活用法—	井上和彦	株式会社 ベクトル・コ ア	2009
		手にとるようにわかる 関節リウマチのための 画像診断 2009	東京	2-5
江口勝美, 折口智樹, 上谷雅孝	関節リウマチ診断のための MRI —特 徴と活用法—	井上和彦	株式会社 ベクトル・コ ア	2009
		手にとるようにわかる 関節リウマチのための 画像診断 2009	東京	6-31
江口勝美, 折口智樹, 上谷雅孝	関節リウマチ診断のための超音波検 査 —特徴と活用法—	井上和彦	株式会社 ベクトル・コ ア	2009
		手にとるようにわかる 関節リウマチのための 画像診断 2009	東京	32-43
江口勝美	関節リウマチはなぜ早期診断が必要 か？	川合眞一	日本医事新 報社	2009
		いきなり名医！関節リ ウマチは治せる時代に	東京	17-20
江口勝美	関節リウマチの早期診断による発症 及び重症化予防			2009
		平成 20 年度厚生労働科 学研究費補助金 (免疫 アレルギー疾患予防・治 療研究事業) 総括・分担 研究報告書		1-28
江口勝美	関節リウマチの早期診断、早期治療、 病態解析に関する研究			2009
		平成 20 年度厚生労働科 学研究費補助金 (免疫 アレルギー疾患予防・治 療研究事業) 総括・分担 研究報告書		52-65

江口勝美.	関節リウマチの早期診断による発症及び重症化予防	平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業) 総括・分担研究報告書		2009
江口勝美.	関節リウマチの早期診断、早期治療、病態解析に関する研究	平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業) 総括・分担研究報告書		2009
江口勝美.	再発性多発軟骨炎	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢. 今日の治療指針	医学書院 東京	2009 631-632
折口智樹, 江口勝美.	その他のリウマチ性疾患	貫和敏博, 堀 正二, 永井良三, 他 新臨床内科学 第 9 版	医学書院 東京	2009 1488-1496
江口勝美.	検査	宮坂信之 関節リウマチ	最新医学社 大阪	2008 128-142
江口勝美.	早期関節リウマチ	宮坂信之 関節リウマチ	最新医学社 大阪	2008 270-278
江島英理, 江口勝美.	内分泌疾患	日本病態栄養学会 内分泌疾患	メディカルレビュー社 大阪	2008 224-229
江口勝美.	関節リウマチの早期診断による発症及び重症化予防	平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業) 総括・分担研究報告書		2008
江口勝美.	病態形成における TH17 細胞と制御性 T 細胞の役割とその統御方法の開発 早期診断予防基準と早期関節破壊進行基準の妥当性の研究	平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業) 総括・分担研究報告書		2008
江口勝美.	臨床免疫学概論	木本雅夫, 阪口薫雄, 山下優毅 免疫学コア講義 改訂 2 版	南江堂 東京	2007 169-175
江口勝美.	関節リウマチ	木本雅夫, 阪口薫雄, 山下優毅 免疫学コア講義 改訂 2 版	南江堂 東京	2007 203-208
江口勝美, 折口智樹.	感染性関節炎	杉本恒明, 矢崎義雄 内科学	朝倉書店 東京	2007 1104-1105
江口勝美.	関節リウマチの早期診断法の確立及び臨床経過の予測に関する研究	平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業) 総括・分担研究報告書		2007
				1-12

江口勝美.	関節リウマチに進展する早期関節炎の鑑別と早期からの関節破壊の予知に関する研究	平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業) 総括・分担研究報告書	2007	31-42
江口勝美, 蒲池 誠.	RNA スプライシング異常による SLE 発症機序の解明と新規治療法の開発	平成 18 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) 総括・分担研究報告書	2007	81-83

研究分担者：寺井千尋

著者名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名 書籍名	出版社名 出版地	出版年 ページ
寺井千尋.	関節リウマチに伴うアミロイドーシス	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢.	医学書院	2010
		今日の治療指針 2010 年版	東京	
寺井千尋.	関節リウマチにおける慢性腎臓病と治療	七川歡次, 前田 晃	永井書店	2009
		リウマチ病セミナーXX	大阪	192-208
寺井千尋.	アミロイドーシス	水島 裕, 高久史麿.	南江堂	2007
		今日の処方	東京	355-358

研究分担者：三森経世

著者名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名 書籍名	出版社名 出版地	出版年 ページ
三森経世.	リウマイト因子	日野原重明、井村裕夫監 修/山本一彦編集	中山書店	2009
		看護のための最新医学講座[第2版]第11巻免疫・アレルギー疾患	東京	81-6
三森経世.	抗核抗体と疾患特異的自己抗体	日野原重明、井村裕夫監 修/山本一彦編集	中山書店	2009
		看護のための最新医学講座[第2版]第11巻免疫・アレルギー疾患	東京	72-81
湯川尚一郎, 三森経世.	エンブレル (エタネルセプト)	宮坂信之	医薬ジャーナル社	2009
		正しい生物学的製剤の使い方 関節リウマチ	東京	97-103
湯川尚一郎, 三森経世.	CTLA4-Ig (アバタセプト)	田中良哉	日本医学出版	2009
		生物学的製剤による難病の治療革命- 関節リウマチ治療のブレークスルーから疾患全領域の治療の新展開へ	東京	115-24
三森経世.	抗リウマチ薬の種類と効き目は?	川合眞一	日本医事新報社	2009
		いきなり名医! 関節リウマチは治せる時代に	東京	88-91
三森経世.	抗核抗体陽性	富野康日己	中外医学社	2009
		チャート内科診断学	東京	541-3

三森経世	自己免疫疾患	松島綱治、西脇徹 炎症・再生医学事典	朝倉出版 東京	2009 187-9
川端大介, 三森経世	腺外症状：神経病変	住田孝之、江口勝美監修 ／日本シェーグレン症 候群研究会編集	診断と治療 社	2009
		シェーグレン症候群の 診断と治療マニュアル	東京	127-31
三森経世	混合性結合組織病(mixed connective tissue disease ; MCTD) 1. 混合性結合組織病とはどういう病 気か	井村裕夫／編集主幹 わかりやすい内科学	文光堂 東京	2008 414-417
藤井隆夫, 三森経世	混合性結合組織病	竹内勤／編 からだの科学ーリウマ チ・膠原病のすべて	日本評論社 東京	2008 79-84
野島崇樹, 三森経世	リウマチ・膠原病の検査	竹内勤 からだの科学ーリウマ チ・膠原病のすべて	日本評論社 東京	2008 30-33
三森経世	膠原病および類縁疾患の治療の動向	山口徹, 北原光夫, 福井次矢 今日の治療指針 2008 年版ー私はこう治療し ている(Volume50)	医学書院 東京	2008 613
三森経世	免疫学的検査	住田孝之 やさしいシェーグレン 症候群の自己管理	医薬ジャー ナル 東京	2008 49-52
三森経世	膠原病	大橋優美子, 永野志朗, 吉野肇一, 大竹政子 看護学学習辞典	学研 東京	2008 973-975
三森経世	診断鑑別診断	宮坂信之 最新医学別冊新しい診 断と治療の ABC 「免疫1 関節リウマチ」	最新医学社 大阪	2008 154-161
臼井 崇, 三森経世	抗リウマチ薬	高久史麿 治療薬ハンドブックー薬剤 選択と処方のポイント2008	じほう 東京	2007 1061-1068
三森経世	1. 膠原病	山本一彦 ステロイド薬の選び方・使い 方ハンドブック	羊土社 東京	2007 54-82
吉藤 元, 三森経世	多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM)	太田健, 奈良信雄 今日の診断基準	南江堂 東京	2007 660-661

研究分担者：清野 宏

著者名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名 書籍名	出版社名 出版地	出版年 ページ
Fukuyama S, Nagatake T, Kiyono H.	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue and Dynamics of Lymphoid Cell in the Five Different Compartments in Allergic Diseases	R.Pawankar, S.T.Holgate, L.J.Rosenwasser Allergy Frontiers: Classification and Pathomechanisms Volume2	Springer USA	2009 563-601

Yuki Y, Takaiwa F, Kiyono H.	Transgenic Rice for Mucosal Vaccine and Immunotherapy	七川歡次, 前田 晃.	Springer	2009
		リウマチ病セミナーXX	USA	149-166
徳原大介, 清野 宏.	予防接種薬	高久史磨	株式会社 じほう	2009
		治療薬ハンドブック	東京	1244-1259

研究成果の刊行に関する一覧表

< 雑 誌 >

研究代表者：江口勝美

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K.	Switching to the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in rheumatoid arthritis patients refractory to antitumor necrosis factor biologics.	Mod Rheumatol		Accept	2009
Aramaki T, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Kawashiri S, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Furuyama M, Matsuoka N, Ueki Y, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K.	Prediction of DAS28-CRP remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tacrolimus at 6 months by baseline variables.	Mod Rheumatol		Accept	2009
Ida H, Aramaki T, Nakamura H, Fujikawa K, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Satoh K, Origuchi T, Kawakami A, Furuichi I, Kawabe Y, Eguchi K.	Different expression levels of TNF receptors on the rheumatoid synovial macrophages derived from surgery and a synovectomy as detected by a new flow cytometric analysis.	Cytotechnology		Accept	2009
Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Masuda T,	Rheumatoid vasculitis of crural muscles confirmed by muscle biopsy in the absence of inflammatory myopathy: histologic and MRI study.	Rheum Int		Accept	2009

Fukuda T, Sato K, Yoshimura T, Nakashima M, Hayashi T, Eguchi K.					
Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K.	A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using MRI of wrists and finger joints and serologic autoantibodies. 【別冊】	Arthritis Rheum	61 (6)	772-778	2009
Tateishi Y, Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Shibazaki K, Eguchi K.	Right-to-left shunts may be not uncommon cause of TIA in Japan.	J Neurol Sci	277 (1-2)	13-16	2009
Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Fujikawa K, Arima K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K.	Determination of the subset of Sjögren's syndrome with articular manifestations by anticyclic citrullinated peptide antibodies.	J Rheumatol	36 (1)	113-115	2009
Miyaaki H, Zhou H, Ichikawa T, Nakao K, Shibata H, Takeshita S, Akiyama M, Ozawa E, Miuma S, Eguchi K.	Study of liver-targeted regulatory T cells in hepatitis B and C virus in chronically infected patients.	Liver Int	29 (5)	702-707	2009
Kawasaki E, Awata T, Ikegami H, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, Shimada A, Uga M,	Genetic association between the IL2RA and mode of onset of type 1 diabetes in the Japanese population.	J Clin Endocrinol Metab	94 (3)	947-952	2009

Kurihara S, Kawabata Y, Tanaka S, Kanazawa Y, Eguchi K.					
Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Fujikawa K, Arima K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K.	Determination of the subset of Sjögren's syndrome with articular manifestations by anticyclic citrullinated peptide antibodies.	J Rheumatol	36 (1)	36 (1)	2009
Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K.	High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. 【別冊】	J Rheumatol	36 (6)	1126-1129	2009
Iwamoto N, Kawakami A, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri SY, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Goto A, Fukuda T, Matsuoka N, Ueki Y, Tsukada T, Migita K, Shoumura F, Kawabe Y, Shibatomi K, Mine M, Ida H,	Prediction of DAS28-ESR remission at 6 months by baseline variables in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept in Japanese population.	Mod Rheumatol	19 (5)	488-492	2009

Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K.					
Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Tsurumoto T, Kono M, Shindo H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K.	Proinflammatory cytokines synergistically enhance the production of chemokine ligand 20 (CCL20) from rheumatoid fibroblast-like synovial cells in vitro and serum CCL20 is reduced in vivo by biologic disease-modifying antirheumatic drugs. 【別冊】	J Rheumatol	36 (11)	2397-2402	2009
Miyasaka N, Eguchi K. , the CHANGE study Investigators.	Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study.	Mod Rheumatol	18 (3)	252-262	2008
Yoshizaki A, Kawakami A, Aramaki T, Ida H, Eguchi K.	Preferential recovery by an intensive initial therapy from hemophagocytic syndrome complicated with adult onset Still's disease presenting as agranulocytosis and hypercytokinemia.	Clin Exp Rheumatol	26(2)	383	2008
Kasagi S, Kawano S, Nakazawa T, Sugino H, Koshiba M, Ichinose K, Ida H, Eguchi K. , Kumagai S.	A case of periodic-fever-syndrome-like disorder with lipodystrophy, myositis, and autoimmune abnormalities.	Mod Rheumatol	18(2)	203-207	2008
Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Ashizawa K, Imaizumi M, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Ida H, Kawakami A, Nakamura T, Eguchi K.	Prevalence of Sjögren syndrome among Nagasaki atomic bomb survivors.	Ann Rheum Dis	67(5)	689-695	2008
Fujikawa K, Kawakami A, Eguchi K.	Recovery from multiple cranial nerve palsy of Wegener granuloma with infliximab.	J Rheumatol	35(7)	1471	2008
Nakamura H, Takagi Y, Kawakami A, Ida H,	HTLV-I infection results in resistance toward salivary gland destruction of Sjögren's syndrome.	Clin Exp Rheumatol	26(4)	653-655	2008