

- 際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 38) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. 抗 CCP 抗体と関節リウマチの診断・病態. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 39) 中島宗敏, 川上 純, 中村英樹, 井田弘明, 江口勝美. 関節リウマチの活動性マーカーとしての抗 CCP 抗体価の検討. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 40) 岩本直樹, 川上 純, 後藤明子, 福田孝昭, 柴富和貴, 田中史子, 河部庸次郎, 中島宗敏, 溝上明成, 松岡直樹, 塚田敏昭, 宮下賜一郎, 右田清志, 峰 雅宣, 植木幸孝, 江口勝美. 関節リウマチに対するエタネルセプトの治療効果の検討: 併用抗リウマチ薬による層別化. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 41) 蒲池 誠, 荒牧俊幸, 藤川敬太, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 川尻真也, 江口勝美. 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. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 42) 蒲池 誠, 荒牧俊幸, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 江口勝美. ミゾリビン(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 発現を SR 蛋白質のリン酸化を低下させて upregulate 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 43) 藤川敬太, 井田弘明, 川尻真也, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純, 植木幸孝, 江口勝美. 原発性肥厚性骨関節症の 3 症例. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 44) 笠木伸平, 河野誠司, 中澤 隆, 小柴賢洋, 一瀬邦弘, 井田弘明, 江口勝美. 周期性発熱を来した筋炎の一症例. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 45) 右田清志, 宮下賜一郎, 古賀智裕, 鳥越雄史, 本川 哲, 中村 正, 井田弘明, 江口勝美. RA 患者における MEFV 遺伝子の検討. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 46) 川尻真也, 川上 純, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 関節リウマチにおけるケモカイン CCL20 と生物学的製剤. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 47) 荒牧俊幸, 井田弘明, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 川上 純, 折口智樹,

- 松岡直樹, 江口勝美. 関節リウマチ(RA)に対する生物学的製剤による悪性腫瘍発生リスクの検討: ナチュラルキラー(NK)細胞への影響(第三報). 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 48) 川上 純, 藤川敬太, 岩永 希, 後藤明子, 福田孝昭, 本多靖洋, 中島宗敏, 河部庸次郎, 松岡直樹, 古山雅子, 右田清志, 塚田敏昭, 溝上明成, 峰 雅宣, 植木幸孝, 江口勝美. インフリキシマブ治療2年間の臨床評価. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 49) 塚田敏昭, 川上 純, 江口勝美, 井田弘明, 中村英樹. 高齢者におけるMTX治療の問題点. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 50) 折口智樹, 荒牧俊幸, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 玉井慎美, 井田弘明, 川上 純, 植木幸孝, 中島宗敏, 松岡直樹, 河部庸次郎, 福田孝昭, 峰 雅宣, 江口勝美. 関節リウマチ患者によるタクロリムスのQOLに対する評価. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 51) 一瀬邦弘, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 本多靖洋, 植木幸孝, 塚田敏昭, 江口勝美. ミゾリビン単回内服によるリウマチ性疾患の治療効果の検討. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 52) 森 源喜, 古賀智裕, 宮下賜一郎, 濱田久之, 右田清志, 江口勝美. 多発性筋炎に伴う間質性肺炎急性増悪に対しポリミキシン固相化カラム(PMX-DHP)・白血球除去療法(LCAP)を施行した一例. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 53) 川尻真也, 川上 純, 藤川敬太, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 全身性エリテマトーデスに合併したインスリン受容体異常症B型の2例. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 54) 中村英樹, 川上 純, 岩本直樹, 井田弘明, 江口勝美. 唾液腺破壊からみたHTLV-1関連シェーグレン症候群の特徴について. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 55) 江口勝美. アダリムマブの適応と使い方. 第29回日本炎症・再生医学会, 2008.7.8-7.10, 東京.
- 56) 井田弘明, 一瀬邦弘, 荒牧俊幸, 川上 純, 右田清志, 江口勝美. 本邦における自己炎症疾患の現状と定義の検討. 第29回日本炎症・再生医学会, 2008.7.8-7.10, 東京.
- 57) 川尻真也, 川上 純, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 江口勝美. 肺胞出血および急速進行性糸球体腎炎により再燃した顕微鏡的多発血管炎の一例. 第282回九州地方会, 2008.8.23, 沖縄.
- 58) 荒牧俊幸, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美, 折口智樹, 塚田敏昭. 多発腱付着部炎を合併した全身性エリテマトーデスの

- 一例. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 59) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 中島宗敏, 井田弘明, 折口智樹, 植木幸孝, 江口勝美. MRI 骨変化と自己抗体が陽性の診断未確定関節炎(UA)への DMARDs 治療. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 60) 折口智樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美. 最近経験した Churg-Strauss 症候群の 3 例. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 61) 野中文陽, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美. 臨床的血球貪食症候群の合併が考えられた成人発症 Still 病 6 例の臨床経過および治療. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 62) 川上 純, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 中島宗敏, 宮下賜一郎, 右田清志, 寺田馨, 植木幸孝, 江口勝美. トシリズマブによる関節リウマチの治療経験. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 63) 植木幸孝, 寺田 馨, 佐藤浩信, 川上純, 江口勝美. RA 診療における地域連携(地域連携パスを利用して). 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 64) 藤川敬太, 川上 純, 川尻真也, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. TNF 阻害薬により血管炎を来した症例の検討. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 65) 塚田敏昭, 井上祐一, 川上 純, 江口勝美. 生物学的製剤使用中に非結核性抗酸菌症による気胸を合併した一例. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 66) 今立博子, 宮下賜一郎, 牧山純也, 今立俊輔, 古賀智裕, 後藤亮介, 大野直義, 濱田久之, 高山隼人, 右田清志, 伊東正博, 江崎宏典, 江口勝美. 心タンポナーデを来したリウマチ性心外膜炎の一例. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 67) 原口智佳子, 岩永 希, 川上 純, 島正義, 江口勝美. C 型慢性肝炎に対する IFN 療法後に多発筋炎を発症した一例. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 68) 玉井慎美, 川上 純, 中島宗敏, 島山史, 高原 耕, 溝上明成, 原 肇秀, 林徳眞吉, 大坪まゆみ, 山口哲治, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 有馬和彦, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. DIP 関節炎と皮膚病変を呈した多中心生細網組織球症の 2 症例. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 69) 江口勝美. 関節リウマチの治療最前線—不治の病から治る時代への幕開け—. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 70) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断予測と適切な治療. 第 22 回日本臨床内科医学会, 2008.9.14-15, 長崎.
- 71) 藤川敬太, 川上 純, 加治賢三, 藤本学, 川尻真也, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 石本裕士, 迎 寛,

- 桑名正隆, 河野 茂, 竹原和彦, 佐藤伸一, 江口勝美. 皮膚筋炎で検出される 155/140kD 抗体および抗 ARS 抗体の臨床的意義. 第 36 回日本臨床免疫学会総会, 2008.10.17-10.18, 東京.
- 72) 野中文陽, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美. 臨床的血球貧食症候群の合併から考えられた成人発症 Still 病 6 例の臨床経過および治療. 第 36 回日本臨床免疫学会総会, 2008.10.17-10.18, 東京.
- 73) 川尻真也, 川上 純, 江口勝美. 関節リウマチにおけるケモカイン CCL20. 第 36 回日本臨床免疫学会総会, 2008.10.17-10.18, 東京.
- 74) 井田弘明, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 右田清志, 江口勝美. 不明熱と TNF レセプター関連周期熱症候群(TRAPS). 第 38 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 2008.11.7-11.9, 大阪.
- 75) 川上 純, 玉井慎美, 上谷雅孝, 青柳潔, 江口勝美. MRI と自己抗体を用いた早期関節炎の予後予測. 第 23 回日本臨床リウマチ学会, 2008.11.29-11.30, 横浜.
- 76) 玉井慎美, 川上 純, 有馬和彦, 藤川敬太, 岩本直樹, 川尻真也, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 関節リウマチにおける抗 CCP-2 抗体値の推移. 第 23 回日本臨床リウマチ学会, 2008.11.29-11.30, 横浜.
- 77) 蒲池 誠, 江口勝美. Nitric oxide によるヒト T 細胞分化が齎す IL-2 産生亢進と IL-6 産生低下を介した制御性 T 細胞の誘導. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 2008.12.1-12.3, 京都.
- 78) 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. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 79) 江口勝美, 川上 純. 関節リウマチの早期診断における抗 CCP 抗体の意義. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 80) 川上 純, 岩本直樹, 後藤明子, 福田孝昭, 柴富和貴, 田中史子, 河部庸次郎, 中島宗敏, 溝上明成, 松岡直樹, 塚田敏昭, 宮下賜一郎, 右田清志, 峰 雅宣, 植木幸孝, 江口勝美. 多施設における関節リウマチに対するエタネルセプトの治療効果の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 81) 井田弘明, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 右田清志, 江口勝美. TRAPS 全国疫学調査と診断・治療法の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 82) 川上 純, 江口勝美. T 細胞への介入療法. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 83) 折口智樹, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩永 希, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美, 植木幸孝, 福田孝昭, 本多靖洋, 松岡直樹, 河部庸次郎, 田中史子, 峰 雅宣. Etanercept の RA 患者の QOL に対する有効性. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 84) 岩永 希, 川上 純, 田中史子, 河部庸次郎, 古山雅子, 松岡直樹, 中島宗敏, 柴富和貴, 溝上明成, 宮下賜一郎, 右田清志, 浦山 哲, 塚田敏昭, 植木幸孝, 峰 雅宣, 福田孝昭, 江口勝美. 関節リ

- ウマチに対する infliximab の治療効果と安全性: 102 週での検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 85) 蒲池 誠, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 荒牧俊幸, 岩本直樹, 江口勝美. 免疫細胞間ネットワークを介した刺激により誘導される caspase-8, CD28, CTLA-4 の alternative splicing の抑制とサイトカイン産生及びヒト T リンパ球活性化の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 86) 齋藤和義, 江口勝美, 近藤正一, 日高利彦, 植木幸孝, 田中良哉. 関節リウマチに対する大型 CS-180S カラムを用いた大量白血球除去療法 (九州リウマチ LCAP 検討会). 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 87) 右田清志, 宮下賜一郎, 古賀智裕, 鳥越雄史, 本川 哲, 中村 稔, 江口勝美. 血清アミロイド A 蛋白 (SAA) による炎症性サイトカインの誘導. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 88) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩永 希, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 青柳 潔, 江口勝美. 診断未確定関節炎から関節リウマチ発症をいかに予測するか — その発症危険因子とコツ破壊進展因子 —. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 89) 藤川敬太, 川上 純, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 岩永 希, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 江口勝美. 難治性ウエゲナー肉芽腫症に対する Infliximab 治療. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 90) 荒牧俊幸, 井田弘明, 藤川敬太, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 岩永 希, 有馬和彦, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 川上 純, 折口智樹, 松岡直樹, 江口勝美. 関節リウマチ (RA) に対する生物学的製剤による悪性腫瘍発生リスクの検討; ナチュラルキラー (NK) 細胞への影響 (第二報). 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 91) 溝上明成, 川上 純, 井田弘明, 江口勝美. Rituximab が奏功した非ホジキンリンパ腫合併関節リウマチの一例. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 92) 右田清志, 宮下賜一郎, 古賀智裕, 鳥越雄史, 本川 哲, 江口勝美. タクロリムスとステロイドの相互作用. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 93) 荒牧俊幸, 藤川敬太, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 岩永 希, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 折口智樹, 中島宗敏, 塚田敏昭, 松岡直樹, 植木幸孝, 福田孝昭, 江口勝美. 多施設における関節リウマチに対するタクロリムスの使用成績. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 94) 一瀬邦弘, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩永 希, 蒲池 誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美, 植木幸孝, 塚田敏昭. ミゾリビン単回内服療法の RA に対する有効性の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 95) 藤川敬太, 川上 純, 有馬和彦, 玉井慎美, 上谷雅孝, 江口勝美. 早期関節リウ

- マチにおける血清 COMP 値と手 MRI での早期骨破壊との関連. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 96) 玉井慎美, 川上 純, 藤川敬太, 岩本直樹, 有馬和彦, 岩永 希, 一瀬邦弘, 荒牧俊幸, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 回帰性リウマチの前向き臨床経過の評価. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 97) 有馬和彦, 折口智樹, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 岩永 希, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美. MRI における骨髄浮腫に關与する MMP 遺伝子背景の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 98) 井田弘明, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 岩本直樹, 藤川敬太, 岩永 希, 蒲池 誠, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美. TRAPS 全国疫学調査と TRAPS が疑われた不明熱症例の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 99) 塚田敏昭, 峰 雅宜, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美. RS3PE 症候群の診断における画像診断を用いての検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 100) 中村英樹, 川上 純, 井田弘明, 江口勝美. EGF によるシェーグレン症候群唾腺上皮細胞の Fas 依存性アポトーシスの抑制. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 101) 井田弘明, 荒牧俊幸, 中村英樹, 有馬和彦, 藤川敬太, 岩永 希, 玉井慎美, 蒲池 誠, 折口智樹, 川上 純, 塚田敏昭, 宮下賜一郎, 右田清志, 江口勝美. Monocytic fasciitis の臨床的検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 102) 岩本直樹, 有馬和彦, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 岩永 希, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美. 早期関節リウマチと MMP-13 機能的遺伝子多型の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 103) 玉井慎美, 川上 純, 藤川敬太, 岩本直樹, 有馬和彦, 岩永 希, 一瀬邦弘, 荒牧俊幸, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 安田正之, 江口勝美. 生物学的製剤による高安動脈炎の治療経験. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 104) 古賀智裕, 右田清志, 宮下賜一郎, 中村稔, 江口勝美. 自己免疫性肝疾患患者における抗 CCP 抗体の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 105) 岩本直樹, 川上 純, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 岩永 希, 玉井慎美, 有馬和彦, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. シェーグレン症候群における抗 CCP 抗体測定の意義. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 106) 右田清志, 田中基嗣, 宮下賜一郎, 古賀智裕, 中村 稔, 中村 正, 井田弘明, 江口勝美. RA 患者における MEFV 遺伝子の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 107) 古賀智裕, 宮下賜一郎, 右田清志, 江口勝美. 大動脈炎で発症し、軽快後の経過観察中に A 型大動脈解離を併発した巨

- 細胞性動脈炎の一例. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 108)井田弘明, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 川上純, 右田清志, 江口勝美. 本邦における Autoinflammatory Syndrome の現状: TRAPS 全国疫学調査報告. 第 28 回日本炎症・再生医学会, 2007.8.2-8.3, 東京.
- 109)川尻真也, 川上純, 藤川敬太, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 蒲池誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 全身性エリテマトーデスに合併したインスリン受容体異常症 B 型の一例. 第 35 回日本臨床免疫学会総会, 2007.10.19-10.20, 大阪.
- 110)岩本直樹, 川上純, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 蒲池誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. シェーグレン症候群における抗 CCP 抗体測定の意義. 第 35 回日本臨床免疫学会総会, 2007.10.19-10.20, 大阪.
- 111)藤川敬太, 川本真規子, 川尻真也, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池誠, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 川上純, 江口勝美. 難治性後天性血友病の一例. 第 35 回日本臨床免疫学会総会, 2007.10.19-10.20, 大阪.
- 112)江口勝美. 関節リウマチの早期診断と治療戦略. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
- 113)川上純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳潔, 江口勝美. 関節リウマチに進展する早期関節炎の特徴と治療. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
- 114)玉井慎美, 川上純, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳潔, 江口勝美. 関節リウマチにおける手・指の検討: 造影の有無での比較. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
- 115)川尻真也, 川上純, 植木幸孝, 今里孝弘, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 関節リウマチに対するエタネルセプトの血清 COMP 濃度への影響. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
- 116)折口智樹, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 玉井慎美, 井田弘明, 川上純, 松岡直樹, 阿部庸次郎, 植木幸孝, 峰雅宣, 福田孝昭, 江口勝美. インフリキシマブの RA 患者の QOL に対する有効性. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

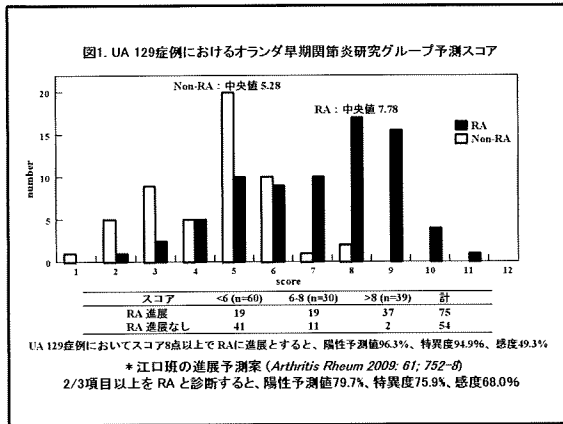
なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



早期診断予測基準 (Nagasaki Score-I)の検証  
 表1 (長崎大学コホート, UA 129症例)

- 自己抗体: 抗CCP抗体あるいはIgM-RF
- MRI画像所見: 対称性手・指滑膜炎
- MRI画像所見: 骨変化 (骨髄浮腫あるいは骨侵食)

3項目中2項目陽性をRAと診断する。

感度	特異度	陽性予測値 (PPV)	陰性予測値 (NPV)	診断確度
68%	76%	80%	63%	71%

早期治療開始基準 (Nagasaki Score-II)の検証  
 表2 (長崎大学コホート, UA129症例)

- 自己抗体: 抗CCP抗体もしくはIgM-RF
- MRI画像所見: 骨髄浮腫

2項目とも陽性であれば、関節破壊を来すRAに移行することが予測され、抗リウマチ薬治療を開始することが推奨される。

判定	感度	特異度	陽性予測値 (PPV)	陰性予測値 (NPV)	診断確度
造影MRI	32%	100%	100%	51%	61%
単純MRI	29%	100%	100%	51%	59%

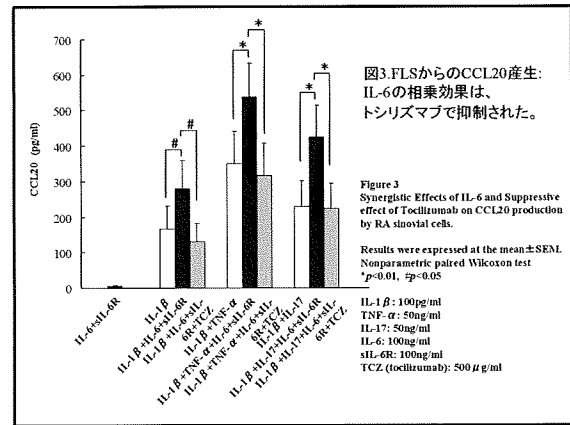
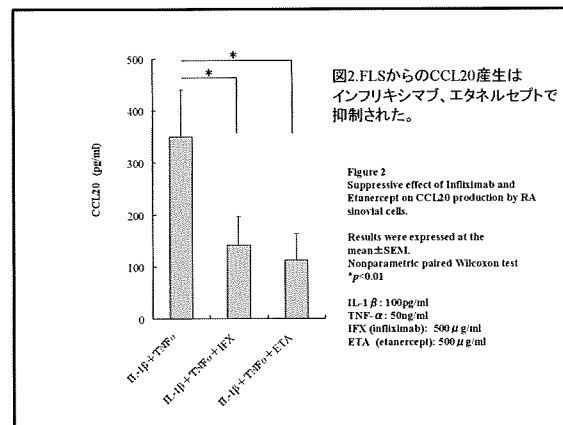
表3. NAGASAKI Early Arthritis Intervention Trial (NAGASAKI-Early Trial)  
 平成21年12月: UMINプロトコル改定

適格基準 RAへの進展、かつ、関節破壊の進行、が強く予想されるUA

- ◎ 自己抗体 (抗CCP抗体あるいはリウマチ因子)
- ◎ MRI画像所見での骨髄浮腫  
2項目とも陽性の診断未確定関節炎 (UA) 患者にMTX治療を導入、DAS28 moderate以上はIFX併用も考慮。

Outcome

- ◎ RAへの進展阻止 (ACR1987年改訂RA分類基準)
- ◎ 臨床的寛解導入 (DAS28-ESR < 2.6)
- ◎ 関節破壊進行阻止 ( $\Delta$ modified Genant-Sharp score 0)
- ◎ MRI骨変化の消失 (改善) → 抗リウマチ治療中止 真の寛解へ





### ACR/EULAR RA新診断基準2009の検証

図 4

(長崎大学 コホート, 85 UA症例)

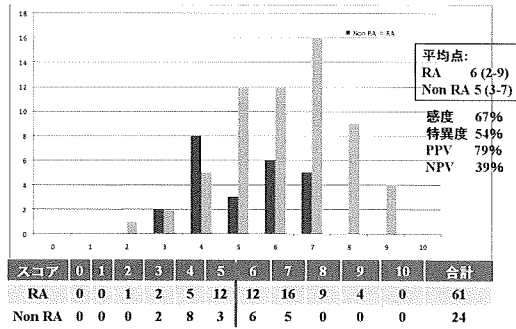


表 4 Nagasaki コホート(UA 129症例)を用いた RA診断/分類基準の比較

	感度 (%)	特異度 (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	診断精度 (%)
Nagasaki score-I	68	76	80	63	2.82	0.42	71
Nagasaki score-II	32	100	100	51			61
Leiden score			95	67			
2009 ACR/EULAR	63	76	78	59	2.60	0.49	68
Nagasaki score-I (N=85)	66	63	82	42	1.75	0.55	65
2009ACR/EULAR (N=85)	67	54	79	40	1.47	0.61	64

## 制御性 T 細胞を用いた関節リウマチの治療・予防法に関する研究

研究分担者：坂口志文

京都大学再生医科学研究所生体機能調節学分野 教授

### 研究要旨

正常個体中には、CD4 陽性 T 細胞の約 10%を占める制御性 T 細胞が存在する。この T 細胞は CD25 分子および Foxp3 を恒常的に発現する。その異常は自己免疫疾患の原因となる。一方この制御性 T 細胞の機能の強化により、関節リウマチの治療、予防が可能と考える。本分担研究では、関節リウマチの動物モデルを用いて、制御性 T 細胞を用いた新規の関節リウマチの治療法を見出すことを目標とする。

### A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の発症予防・重症化抑制のための一つのアプローチとして、如何に自己抗原特異的エフェクター T 細胞の活性を抑制し、逆に制御性 T 細胞の機能を活性化するかが重要である。本分担研究では、RA 動物モデルを用いて、エフェクター T 細胞、制御性 T 細胞の操作による RA の治療・予防法の開発を目的とする。

### B. 研究方法

(1) 当教室にて樹立した RA のモデルマウス (SKG マウス) は、通常の飼育環境下で、T 細胞依存的な自己免疫関節炎を自然発症する。このマウスを用いて、自己免疫性関節炎の発症のトリガーとなりうる環境因子を検索し、それらの環境因子が、エフェクターおよび制御性 T 細胞にどのような影響を与え、関節炎発症に至るかを解析する。

(2) 制御性 T 細胞の機能発現にかかわる分子として、当教室および文献的に報告されてきた候補分子を、制御性 T 細胞特異的に欠損させたマウスを作成し、制御性 T 細胞による免疫制御の分子メカニズムを明らかにする。

### (倫理面への配慮)

動物実験は、当研究所のガイドラインに則り行った。

### C. 研究結果

(1)  $\beta$  glucan や mannan などの糖鎖が、効率よく SKG マウスの関節炎を惹起した。 $\beta$  glucan や mannan は、Dectin-1 などの DC や macrophage 上のレセプターをシグナルするだけでなく、血清中の補体のレクチン・代替経路を活性化する。補体活性化により産生される炎症性ペプチド C5a は、macrophage に作用し IL-6 や IL-23 などの炎症性サイトカインを産生させ、SKG マウスの自己反応性 T 細胞を IL-17 を産生するヘルパー T 細胞 (Th17 細胞) に効率よく分化させる。Th17 細胞は、CCR6 などのケモカインレセプターを発現して炎症局所に集積する。SKG マウスの関節炎惹起には、これら環境刺激による自己反応性 T 細胞の Th17 細胞への分化が必須であることが見出された。

(2) 制御性 T 細胞特異的に CTLA-4 を欠損させたマウスでは、抗原提示細胞における CD80 と CD86 のダウンレギュレーションが失われ、致命的な自己免疫性心筋炎が発症した。また、制御性 T 細胞特

異的に Runx1-cbf $\beta$  を欠損させたマウスでは、Foxp3 遺伝子の発現が低下し、自己免疫病を発症した。

#### D. 考 察

(1) Th17 細胞が RA の病態形成に重要な役割を果たすことが指摘されてきた。しかし、どのような環境因子が、自己反応性 T 細胞を Th17 細胞に分化させ、関節炎の発症に至るのかについては不明であった。動物モデルを用いた今回の実験結果は、補体の活性化、とりわけ C5a の産生が、Th17 細胞への分化に、重要な役割を果たすことを示した。

(2) 制御性 T 細胞の機能発現については、さまざまなメカニズムによる抑制機構が提唱されてきたが、今回の実験結果は、それらの中でもとりわけ CTLA-4 や Runx1-Cbf $\beta$  が、その抑制機能の発現に必須の分子であることを示した。

#### E. 結 論

(1) 以上の結果は、自己免疫性関節炎の発症における、Th17 細胞分化と環境因子とのかかわりを示した。感染などの環境刺激による innate immunity の活性化、特に、補体の活性化と C5a の産生が、マクロファージから炎症性サイトカインを産生させ、自己反応性 T 細胞の Th-17 細胞への分化、増殖を誘導し、自己免疫性関節炎を発症させると考えられた。C5a/C5aR を標的とした治療が、関節リウマチ発症の抑制、重症化予防につながる可能性がある

(2) CTLA-4 や Runx1-Cbf $\beta$  が、制御性 T 細胞の機能発現に必須の分子であることが示された。これらの分子を標的とした治療法は、制御性 T 細胞の機能を増強、あるいは補助することで、関節リウマチなどの自己免疫性疾患の新規の治療法につながる可能性がある。

#### F. 健康危機状況

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kitoh A, et al, Indispensable role of the Runx1-Cbfbeta transcription complex for in vivo-suppressive function of FoxP3+ regulatory T cells. *Immunity* 31 (4): 609-620, 2009.
- 2) Sakaguchi S, et al, Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? *Int Immunol* 21 (10): 1105-1111, 2009.
- 3) Miyara M, et al, Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* 30 (6): 899-911, 2009.
- 4) Miyara M, et al. Therapeutic approaches to allergy and autoimmunity based on FoxP3+ regulatory T-cell activation and expansion. *J Allergy Clin Immunol* 123 (4): 749-755, 2009.
- 5) Nagahama K, et al. Differential control of allo-antigen-specific regulatory T cells and effector T cells by anti-CD4 and other agents in establishing transplantation tolerance. *Int Immunol* 21 (4): 379-391, 2009.
- 6) Wing K, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science* 322 (5899): 271-275, 2008.
- 7) Wakasa-Morimoto C, et al. Arthritis and pneumonitis produced by the same T cell clones from mice with spontaneous autoimmune arthritis. *Int Immunol* 20 (10): 1331-42, 2008.
- 8) Onishi Y, et al. Foxp3+ natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells in vitro and actively inhibit their maturation. *Proc*

Natl Acad Sci U S A 105 (29): 10113-8, 2008.

9) **Sakaguchi S**, et al. Regulatory T cells and immune tolerance. Cell 133 (5): 775-87, 2008.

10) **Sakaguchi S**. Regulatory T cells in the past and for the future. Eur J Immunol 38 (4): 901-37, 2008.

11) Hirota K, et.al. Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. J Exp Med 204 (12): 2803-12, 2007.

## 2. 学会発表

1) 橋本 求. 補体による Th17 依存性自己免疫性関節炎の制御. 第 39 回日本免疫学会, 2009. 12. 2, 大阪.

2) 前田伸治. 正常 ZAP70 の発現量操作による自己免疫性関節炎の誘導. 第 39 回日本免疫学会, 2009. 12. 2, 大阪.

3) 秋月修治. TCR シグナル不全による制御性 T 細胞分化障害と自己免疫病の発症. 第 39 回日本免疫学会, 2009. 12. 2, 大阪.

4) 橋本 求. SKG マウスの関節炎発症における Decti-1 依存的、非依存的経路の解析. 第 38 回日本免疫学会, 2008. 12. 1, 京都.

5) 前田伸治. TCR シグナル伝達の補正による SKG マウスの自己免疫性関節炎の発症抑制. 第 38 回日本免疫学会, 2008. 12. 1, 京都.

6) 野村尚史. TCR シグナル不全による制御性 T 細胞分化障害と自己免疫病の発症. 第 38 回日本免疫学, 2008. 12. 1, 京都.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

関節リウマチに関連する自己抗原に対する T 細胞免疫応答の解析に関する研究

研究分担者：藤尾 圭志

東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 助教

研究協力者：庄田 宏文

東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 医員

**研究要旨**

関節リウマチ (RA) において熱ショック蛋白 70 (HSP70) ファミリーに属する BiP に対する抗体はリウマトイド因子と同等の感度・特異度を示すことが知られている。本研究では RA の病態形成への BiP に対する免疫応答の関与を検討した。

平成 19 年度は RA 患者及びマウスにおいてこの BiP に対する免疫応答と抗シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) 産生の関連を検討した。約 50 例の RA 患者血清においてリコンビナントの BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 に対する抗体価を検討したところ、抗 BiP 抗体は高い陽性率を示したが、抗シトルリン化 BiP 抗体は抗 BiP 抗体よりも高い陽性率を示し、感度は 62%、特異度は 95%であった。抗シトルリン化 BiP 抗体価は抗 CCP 抗体価と有意な相関を示した。抗酸菌 HSP70 に対する抗体価についてもコントロール血清と比較して RA 患者血清において高値を示し、さらに抗 CCP 抗体価と有意な相関を示した。さらに BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 の B6 マウスへの免疫により、抗 CCP 抗体が誘導された。また DBA1 マウスを抗酸菌 HSP70 または BiP 免疫後に II 型コラーゲン誘発性関節炎 (CIA) を惹起すると、抗酸菌 HSP70 免疫では関節炎の増悪を認めた。これらのことから RA 患者において、抗酸菌 HSP70 及びシトルリン化 BiP に対する免疫応答が抗 CCP 抗体産生および関節炎の進行に関与する可能性があると考えられた。

平成 20 年度は RA 患者における BiP、抗酸菌 HSP70 に対する T 細胞免疫応答を解析するために、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を作製した。その結果 HLA-DR4 を含む shared epitope (SE) 陽性の RA 患者末梢血で 90%以上の高頻度で増殖反応を誘導する BiP 由来のエピトープ B22 と抗酸菌 HSP70 由来のエピトープ D21 を同定した。B22 と D21 は高い相同性を持ち、リコンビナント HLA-DR4 タンパクと高い結合性を持つことが判明した。

平成 21 年度は HLA-DR4 とポケット構造の類似した MHC クラス II I-A<sub>q</sub> を持つ DBA1 マウスの CIA に対する B22 と D21 の効果を検討した。興味深いことに B22 と D21 は CIA に対し予防効果と治療効果を発揮し、抗 II 型コラーゲン抗体産生を抑制し、所属リンパ節の制御性 T 細胞を増加させた。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、Foxp3 陽性細胞と Foxp3 陰性細胞の双方を含んでいた。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。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。

## A. 研究目的

関節リウマチ (RA) において熱ショック蛋白 70 (HSP70) ファミリーに属する BiP に対する抗体はリウマトイド因子と同等の感度・特異度を示す。本研究では RA の病態形成への BiP に対する免疫応答の関与を検討した。

RA 発症に最も強く影響する遺伝子はヒト MHC クラス II 分子をコードする HLA-DR である。RA 発症と関連する HLA-DRB1 0401, 0405, 0101 などは可変領域に共通したアミノ酸配列を持ち、これを RA 感受性 HLA に共有された配列という意味で shared epitope(SE)という。従来 RA 感受性 HLA 上で T 細胞に提示される抗原が想定されていたが、この抗原は分かっていなかった。本研究では BiP が SE に提示される抗原である可能性を検討した。

平成 19 年度はこの BiP に対する免疫応答と抗シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) 産生の関連の解明を目的とした。平成 20 年度は RA 患者における BiP, 抗酸菌 HSP70 に対する T 細胞免疫応答を解析するために、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の同定を目的とした。

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。そこで平成 21 年度は B22 と D21 の DBA1 マウスカラーゲン誘発性関節炎 (CIA) に対する治療効果の検討を目的とした。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

平成 19 年度は約 50 例の RA 患者血清においてリコンビナントの BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 に対する抗体価を検討した。B6 マウス、DBA1 マウス、HLA-DRB1 0401 トランスジェニックマウスをこれらの蛋白で免疫し、抗体産生及び抗原に対する T 細胞増殖を検討した。

平成 20 年度は 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を作製し、SE 陽性 RA 患者末梢血の増殖反応を検討した。リコンビナントの HLA-DR4 タンパクをヴァキュロイルスを用いて作製し、HLA-DR4 への高い親和性が判明している HA ペプチドをコントロールとして、同定したエピトープの結合実験を行った。また RA 患者血清を用いて抗 BiP 抗体、抗抗酸菌 HSP70 抗体のエピトープを検索した。

平成 21 年度は DBA1 マウスを II 型カラーゲンで免疫し 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

平成 19 年度は RA 患者血清において、

抗 BiP 抗体は高い陽性率を示したが、抗シトルリン化 BiP 抗体は抗 BiP 抗体よりも高い陽性率を示し、感度は 62%、特異度は 95%であった。抗 BiP 抗体価は抗 CCP 抗体価との関連を示さなかったが、抗シトルリン化 BiP 抗体価は抗 CCP 抗体価と有意な相関を示した。HSP はヒトなどの哺乳類と微生物の間で高い相同性が保持されている。そこで RA 患者血清における大腸菌 HSP60、HSP70、抗酸菌 HSP60、HSP70 に対する抗体価を検討したところ、抗酸菌 HSP70 に対する抗体価のみがコントロール血清と比較して RA 患者血清において高値を示した。さらに抗酸菌 HSP70 に対する抗体価は抗 CCP 抗体価と有意な相関を示した。次に BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 を B6 マウスに免疫し抗 CCP 抗体産生を検討した。すると BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 のいずれを免疫したマウスにおいても抗 CCP 抗体が産生され、さらにこれらのマウスの血清はラット食道に対して RA 血清と同様の染色性を示した。BiP 免疫マウス脾臓 CD4 陽性 T 細胞は BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 のいずれに対しても増殖反応を示したが、抗酸菌 HSP70 免疫マウス脾臓 CD4 陽性 T 細胞は抗酸菌 HSP70、シトルリン化 BiP に対する増殖反応を示したが、BiP に対する増殖反応を示さなかった。また DBA1 マウスにおいて抗酸菌 HSP70 または BiP 免疫後に CIA を惹起すると、BiP 免疫群ではコントロールと比較して関節炎の増悪がみられなかったが、抗酸菌 HSP70 免疫では関節炎の増悪を認めた。

平成 20 年度は 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を用いて SE 陽性の RA 患者末梢血で高頻度に増殖反応を誘導するエピトープ B22 と D21 を同定した。B22 と D21 は高い相同性を持っていた。RA 患者末梢血の B22 と D21 への反応率は SE がホモの個体で

は 95%、ヘテロでは 50%、SE を持たない個体では 0%であり、SE との強い関連を示した。HLA-DR4 タンパクとの結合性は、コントロールの HA ペプチドが 30 nM の条件下で、B22 は IC50 40nM、D21 は IC50 200 nM とそれぞれ高い結合性を示した。また RA 患者血清を用いて抗 BiP 抗体、抗抗酸菌 HSP70 抗体のエピトープを検索したところ、抗 BiP 抗体のエピトープは BiP の N 末側に、抗抗酸菌 HSP70 抗体のエピトープは抗酸菌 HSP70 の C 末側に同定された。

平成 21 年度は B22 と D21 による関節炎マウスモデルの治療実験を行った。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

RA 患者において抗酸菌 HSP70、シトルリン化 BiP に対する抗体価と抗 CCP 抗体価が有意な相関を示したことから、抗酸菌 HSP70 及びシトルリン化 BiP に対する免疫応答が抗 CCP 抗体産生に関与している可能性が考えられた。マウスへの BiP、シトルリン化 BiP、抗酸菌 HSP70 の免疫

によって抗CCP抗体が誘導されたという結果もこの可能性を支持した。抗酸菌HSP70に対する免疫応答によりシトルリン化BiPに対する免疫応答が誘導されている可能性や、BiPに対する自己免疫寛容の破綻によりシトルリン化BiPに対する免疫応答が誘導されている可能性が考えられた。CIAにおいて抗酸菌HSP70による前免疫により関節炎の増悪が認められた事実は、抗酸菌HSP70と関節炎の関連を考える上で興味深いと考えられた。

BiPおよび抗酸菌HSP70において、RA患者末梢血にSEと関連した増殖反応を誘導するエピトープB22とD21を同定したが、特にSEがホモの患者でのB22とD21への反応率は9割以上であることから、B22とD21がRAの病態形成に深く関わっている可能性が考えられた。T細胞エピトープのB22とD21は高い相同性を持っていたが、B細胞エピトープは異なっていた。このことから、RAの病態は外来抗原に対する免疫応答と自己抗原に対する免疫応答がある程度独立して成立しつつ相互に影響しあって形成されている可能性が示唆された。

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た。

## E. 結 論

RA患者において抗酸菌HSP70及びシトルリン化BiPに対する免疫応答が抗CCP抗体産生および関節炎の進行に関与

している可能性が考えられた。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が同定されたことにより、今後経口投与などにより制御性T細胞とエフェクターT細胞間のバランスの偏倚を制御できる可能性がある。よって本研究の成果が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

- 1) 藤尾圭志. 関節リウマチにおけるBiPに対する免疫応答. リウマチ科 40: 220-224, 2008.

### 2. 学会発表

- 1) Shoda H, Fujio K, Yamaguchi Y, amamoto K. Mycobacterium HSP70 immunization induces anti-citrullinated peptide antibody and exacerbates mouse models of inflammatory arthritis. 第38回日本免疫学会総会・学術集会, 2008.12.2、京都.
- 2) 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.
- 3) 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

## 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

本研究は、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。自己抗原の標的分子として、軟骨の主要な構成成分であるコラーゲンタイプ II(CII)に焦点をあて、そのアナログペプチドによる自己(CII)反応性 T 細胞を制御する戦略を検討した。その結果、以下の事実を明らかにしてきた。

- 1) 関節リウマチにおける CII の T 細胞ドミナントエピトープは CII(AA256-271)であった。
- 2) CII(AA256-271)のアナログペプチドは、AA262G→D、AA262G→A であった。
- 3) CIA マウスにおける CII の T 細胞ドミナントエピトープも CII(AA256-271)であり、そのアナログペプチドは、AA262G→D(APL4)、AA262G→K(APL5)、AA262G→A(APL6)、AA264K→A(APL7) の 4 個であった。
- 4) APL6 は CIA に対して治療効果を、APL6 および APL7 は予防効果を示した。
- 5) APL4 および APL7 発現米の経口投与により CIA は改善し、APL6 発現米投与により CIA 発症は予防された。

以上のように、自己抗原 (CII) のアナログペプチドおよびペプチド発現米の経口投与により、自己免疫性関節炎 (CIA) は、抑制および予防された。この研究成果は、関節リウマチを CII のアナログペプチド (米) により抗原特異的に制御することが可能であることを示唆している。

### 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) HLA-DR B1\*0101, 0401, 0405 に共通な HLA 結合アンカーモチーフを有する CII の T

細胞エピトープを遺伝子情報などから検索した。

2) HLA-DR B1\*0101 陽性 RA 患者から樹立した T 細胞株および EBV トランスフォームした B 細胞株を用いて、作製した 21 個の変異ペプチドから CII のアナログペプチドを *in vitro* で選定した。CII 特異的な T 細胞応答に関しては、3H-up take 法および IFN- $\gamma$  産生測定 (ELISA 法、フローサイトメトリー法) を施行した。

3) タイプ II コラーゲン誘導関節炎 (CIA) マウスを用いて、CII の T 細胞エピトープの解析および変異ペプチドからのアナログペプチド

の選定をおこった。

4)選定した CII アナログペプチドを CIA マウスに皮下あるいは経口投与して、その治療、予防効果について *in vivo* で検定した。

5)遺伝子工学的手法を用いて CII アナログペプチドを産生する米を作製し、導入遺伝子コピー数を Southern ブロット法により、発現タンパク量および純度については Western ブロット法、SDS-PAGE 法にて検討した。6)CIA 治療実験では、作成した CII および APL4、APL6、APL7 を発現したアナログペプチド米（それぞれ 200ug）を DBA/1 マウスに対して CII 初回投与開始時より 24 日-38 日の 2 週間にわたり連日経口投与した。一方、予防実験では、CII 初回投与前 2 週間にわたり、CII、APL4、APL6、APL7 発現米をそれぞれ 200ug 連日経口投与した。

7)CII アナログペプチド米を用いて RA における臨床試験を実施する。

### C. 研究結果

1)CII の T 細胞エピトープ：タイプ II コラーゲン (CII)の GEPGIAGFKGE QGPKG (AA256-271)蛋白には、RA の感受性遺伝子である HLA-DR B1\*0101、0401、0405 アリルに共通に結合するアンカーモチーフが存在することが判明した。このペプチドを CII のドミナント T 細胞エピトープと位置づけ、その後の研究を進めた。

2)CII のアナログペプチド：HLA-DR B1\*0101 陽性 RA 患者から樹立した T 細胞株および B 細胞株を用いて、CII (AA256-271) のアナログペプチド(APL)を 21 個の変異ペプチドの中から *in vitro* で選定した。その結果、AA262G→D、AA262G→A の 2 個がアナログペプチドの候補と考えられた。

3)CIA マウスにおける CII の T 細胞エピトープとアナログペプチド：HLA-DR B1\*0101、0401、0405 共通に結合するペプチドのアンカーモチーフ部位と CIA マウスである DBA/1 マウスの H-2q に結合するアンカーモチーフ

が同一部位であることが判明した。従って、RA 患者で選定した 21 個の変異ペプチドについて、CIA マウスの系においても同様にアナログペプチドを選定した。その結果、RA 患者と同じ 2 つの APL をふくむ 4 個のアナログペプチド、AA262G→D(APL4)、AA262G→K(APL5)、AA262G→A(APL6)、AA264K→A(APL7)が CII 反応性 T 細胞のサイトカイン産生を抑制することが判明した。

4)アナログペプチドによる CIA の治療・予防：上記により *in vitro* で選定した 4 つのアナログペプチドを用いて、CIA に対する治療および予防実験を *in vivo* で施行した。その結果、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。

組織学的解析では、APL6 投与による治療マウスにおいて、細胞浸潤、滑膜増殖の著明な改善が認められていた。APL6 治療マウスにおける CII 特異的 T 細胞からの IL-2、IL-17、IFN- $\gamma$  産生は有意に減少していた。

5)アナログペプチド発現米の作製：遺伝子工学的手法を用いて、CII および APL4、APL6、APL7 遺伝子を 3 連続として発現ベクターに導入し、発現米を作製した。収穫したアナログ発現米を用いて、導入遺伝子の DNA コピー数を解析したところ、APL4 が 2 コピー、APL6 が 1 コピー、APL7 が 3 コピー導入されている事が判明した。発現蛋白量は、APL4 が 65-80ug/seed、APL6 が 150-350ug/seed、APL7 が 110-200ug/seed であった。

6)アナログペプチド発現米による CIA の治療・予防：

CIA の治療実験では、APL4 発現米投与群および APL7 発現米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。APL4 発現米投与群においては、抗 CII IgG 抗体の有意な減少が認められた。一方、予防実験においては、APL6 発現米投与群において関節炎スコアの低下が認められた。現

在、アナログペプチド投与マウスの匹数を増やして結果の検証を行っている。

#### D. 考 察

RAにおけるCIIのT細胞エピトープおよびそのAPLをin vitroで選定した。同様に、CIAマウスを用いてCIIのAPLが自己免疫性関節炎の治療効果、予防効果を示す事をin vivoにおいて明らかにしてきた。さらに、CIIのAPLを発現している米の作製にも成功した。アナログペプチド発現米を投与することにより、CIAマウスを治療および予防する事ができる予備実験結果も得ている。このように、自己反応性T細胞が認識する自己抗原をアミノ酸レベルで明らかにする事ができれば、自己免疫性関節炎を経口トレランスの誘導により制御することが可能と考えられる。

#### 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マウスモデルに投与することにより、自己免疫性関節炎(CIA)を治療および予防することに成功した。今後、本研究成果の検証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 population. **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- $\beta$  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- $\alpha$ -induced adipose-related protein in autoimmune arthritis. **Arthritis Rheum Ther** (in press).
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Tanaka-Watanabe Y, Matsumoto I, Iwanami K, Inoue A, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, **Sumida T**. B cells have crucial role as autoantibody producers in