

- arthritis mediated by glucose-6-phosphate isomerase. **Clin Exp Immunol** 155: 285-294, 2009.
- 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) Iwanami K, Matsumoto I, Tanaka Y, Inoue A, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, **Sumida T**. The dominant arthrogenic T cell epitope in glucose-6-phosphate isomerase (GPI)-induced arthritis. **Arthritis Res Ther** 10: R130. Epub 2008 Nov 7.
 - 12) Kawasaki A, Ito I, Hikami K, Ohashi J, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Koga M, Arinami T, Graham RR, Hom G, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, **Sumida T**, Tsuchiya N. Association of STAT4 polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. **Arthritis Res Ther** 10: R113. Epub 2008.Sep 19.
 - 13) Matsumoto I, Zhang H, Yasukochi T, Iwanami K, Tanaka Y, Inoue A, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, **Sumida T**. Therapeutic effects of antibodies to TNF α and IL-6 and CTLA-4 Ig in mice with glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis. **Arthritis Res Ther** 10: Epub 2008 Jun 5.
 - 14) Iwanami K, Matsumoto I, Watanabe Y, Mihara M, Ohsugi Y, Mamura M, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Kishimoto T, **Sumida T**. Crucial role of IL-6/IL-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate-isomerase. **Arthritis Rheum** 58: 754-763, 2008.
 - 15) Nakamura Y, Wakamatsu E, Tomiita M, Kohno Y, Yokoka J, Goto D, Ito S, Matsumoto I, Tsutsumi A, **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.
 - 16) Yoshiga Y, Goto D, Segawa S, Ohnishi Y, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Taniguchi M, **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.
 - 17) Matsui H, Tsutsumi A, Sugihara M, Suzuki T, Iwanami K, Kohno M, Goto D, Matsumoto I, Ito S, **Sumida T**. Expression of Visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor) gene in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** 67: 571-572, 2008.
 - 18) Sugihara M, Tsutsumi A, Suzuki E, Suzuki T, Ogishima H, Hayashi T, Chino Y, Ishii W, Manura M, Goto D, Matsumoto I, Ito S, **Sumida T**. The gene expressions of TNF α , TTP, TIA-1 and HuR in the peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis before and after infliximab therapy. **Arthritis Rheum** 56: 2160-2169, 2007.
 - 19) Wakamatsu E, Nakamura Y, Matsumoto I, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, **Sumida T**. DNA microarray analysis of labial salivary glands from patients with Sjogren's

syndrome. **Ann Rheum Dis** 66844-845,
2007.

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

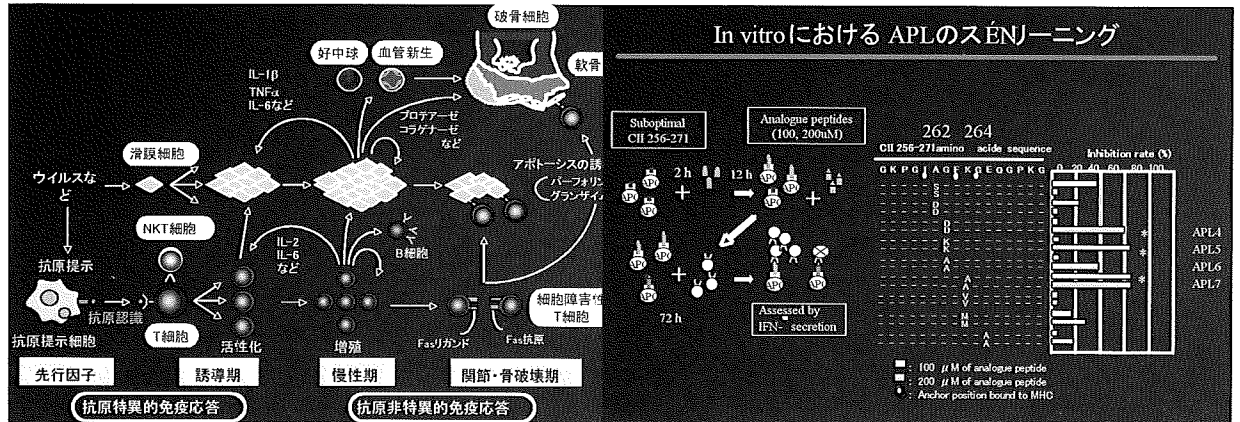


図1 関節リウマチの発症機構とT細胞の抗原認識
図4 DBA/1 マウスにおけるCIIアナログペプチドの選定

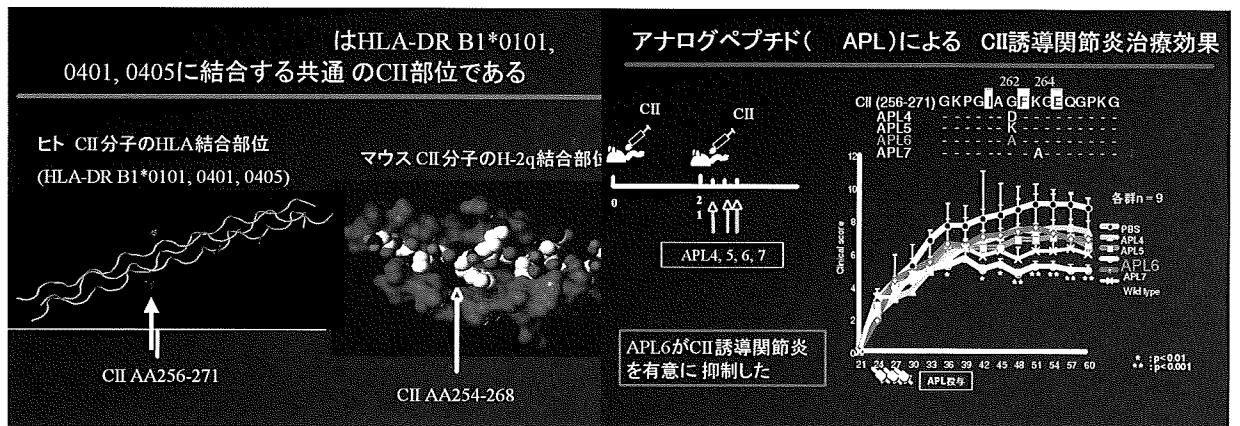


図2 CII(AA256-271)のHLA-DRおよびH-2qへの結合
図5 APL6投与によるCIAの治療効果

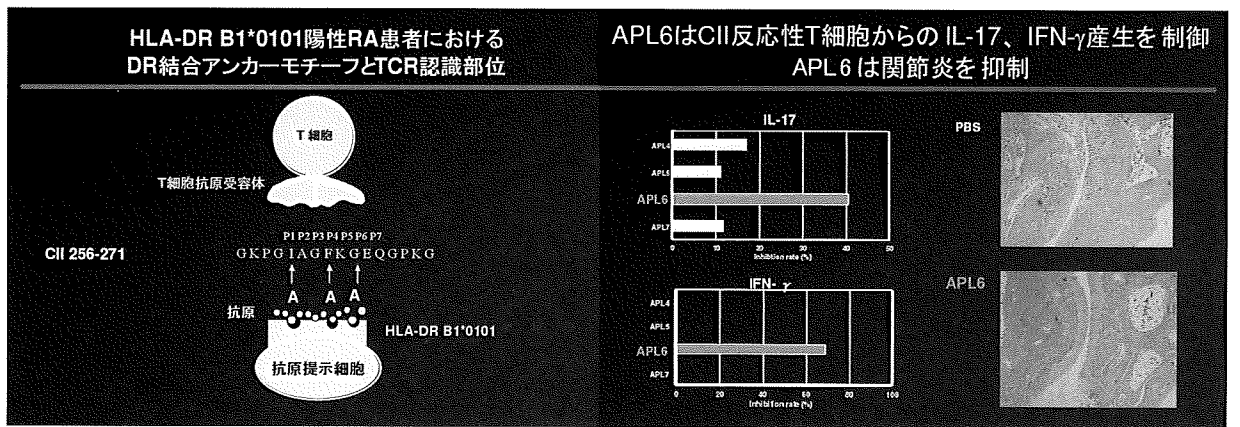


図3 HLA-DR B1*0101陽性RA患者におけるDR結合アンカーモチーフとTCR認識部位
図6 APL6投与によるCII反応性T細胞のIL-17およびIFN-γ産生の抑制(左)。APL6投与による関節炎の改善(右:H-E染色)

ペプチド発現米の作製

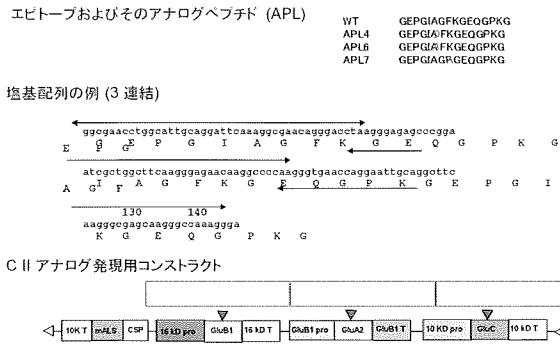


図7 CIIのアナログペプチド(WT、APL4、APL6、APL7)の作成

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

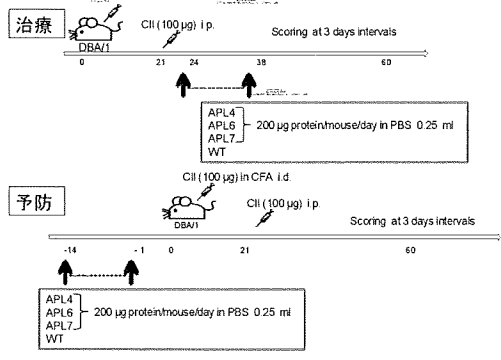


図10 アナログ米によるCIAの治療、予防実験プロトコール

アナログペプチド発現米の コピー数

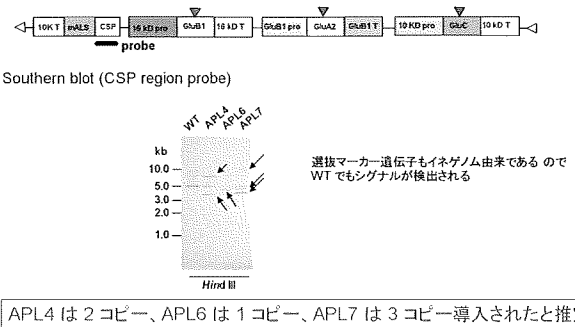


図8 アナログ米のDNAコピー数

ペプチド発現米によるCIAの治療効果

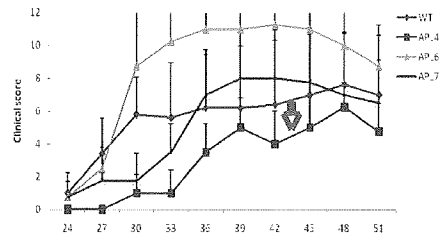


図11 アナログ米によるCIAの治療効果

ペプチド発現米における蛋白発現量の 測定

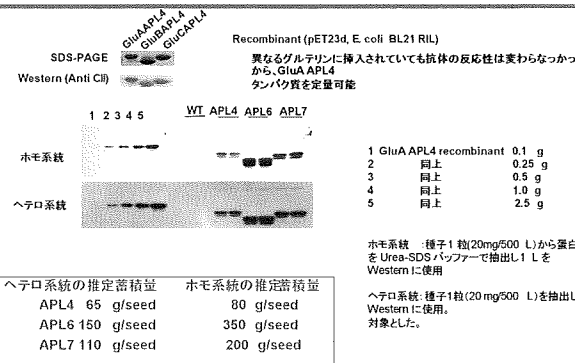


図9 アナログ米における蛋白発現量

APL米経口投与マウスにおける抗CII抗体産生

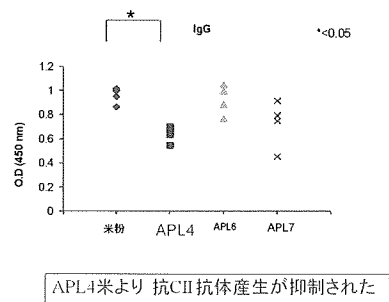


図12 APL4治療投与マウスにおける抗CII抗体産生抑制

免疫アレルギー疾患の経口免疫寛容療法に向けた新規濾胞被覆上皮 M 細胞
特異的マーカーの同定とそれに対するモノクローナル抗体の樹立

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。そこで本研究では、FAE-M 細胞特異的分子の同定、ならびにそれに対するモノクローナル抗体の作製を試み、経口免疫寛容療法の開発に向けた研究を行った。DNA マイクロアレイ法を用いて包括的遺伝子発現解析を行い、FAE-M 細胞に特異的に発現する遺伝子の一つとして GP2 分子を同定した。また、GP2 に対するモノクローナル抗体 (clone: 10F5-9-2) を樹立した。10F5-9-2 抗体を用いた免疫組織学的解析から、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。またこの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。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。そこで本研究では、FAE-M 細胞特異的分子の同定、ならびにそれに対するモノクローナル抗体の作製を試み、経口免疫寛容療法の開発に向けた研究を行った。

B. 研究方法

FAE-M 細胞、吸収上皮細胞、M-like 細胞をそれぞれマウス小腸より調整した。各細胞から mRNA を調整し、DNA マイ

クローレイ法を用いて包括的遺伝子発現解析を行った。得られた遺伝子発現プロフィールをもとに、FAE-M細胞に特異的に発現する遺伝子の候補をスクリーニングし、最終候補遺伝子については *in situ* ハイブリダイゼーション法による同定を行った。同定された分子が細胞表面に発現するもの場合はさらに、その分子をラット上皮細胞株に強制発現させ、これらをラットに免疫してそれらに対するモノクローナル抗体を作製した。

樹立したモノクローナル抗体が実際に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、今回樹立した抗体および 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

遺伝子発現プロフィールにおける候補遺伝子の基準を「FAE-M細胞においてのみ raw value が100以上であり、“Present”もしくは“Marginal”として判断される」かつ「FAE-M細胞における平均発現値が他の2つの細胞画分のより2倍以上である」と設定した結果、1272個の遺伝子が選択された。これらの中で上位に位置する MARCKS-like protein および glycoprotein 2 (GP2) について *in situ* ハイブリダイゼーションを行い、どちらもFAE-M細胞に

特異的に発現する遺伝子であることを確認した。さらに、GP2を強制発現させた細胞株を樹立し、これを用いてサブクラスがIgG2aであるラットモノクローナル抗体 (clone: 10F5-9-2) の作製に成功した。

10F5-9-2抗体は内在性のGP2分子を認識し、野生型マウスに於いてFAE-M細胞に反応していることを確認した。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も確認した。

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

今回得られた遺伝子発現プロフィールには、FAE-M細胞特異的発現遺伝子であることがすでに報告されているPGRP-S、Sgne-1、annexin Vなどの遺伝子を見て取ることができ、この結果は発現プロフィール全体の信頼性を裏付けるものであった。

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

本研究で構築された遺伝子発現プロファイルは、FAE-M細胞特異的発現遺伝子の同定のみならず、亜集団を含むM細胞の免疫生物学的機能における分子機序の理解においても寄与するものと考えられる。また、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

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: 226-230, 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: 5738-5747, 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: 5738-5747, 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: 334-343, 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: 340-346, 2009.
- 9) Mestecky J, Nguyen H, Czerkinsky C, **Kiyono H**. Oral immunization: an update. **Curr Opin Gastroenterol**. 24: 713-9, 2008.
- 10) Kunisawa J, Nochi T, **Kiyono H**. Immunological commonalities and distinctions between airway and digestive immunity. **Trends Immunol** 29: 505-13, 2008.
- 11) Terahara K, Yoshida M, Igarashi O, Nochi T, Pontes GS, Hase K, Ohno H, Kurokawa S, Mejima M, Takayama N, Yuki Y, Lowe AW, **Kiyono H**. Comprehensive gene expression profiling of Peyer's patch M cells, villous M-like cells, and intestinal epithelial cells. **J Immunol** 180: 7840-7846, 2008.
- 12) Uematsu S, Fujimoto K, Jang MH, Yang BG, Jung YJ, Nishiyama M, Sato S, Tsujimura T, Yamamoto M, Yokota Y, **Kiyono H**, Miyasaka M, Ishii KJ, Akira S. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. **Nat Immunol** 9: 769-776, 2008.
- 13) Gohda M, Kunisawa J, Miura F, Kagiya Y, Kurashima Y, Higuchi M, Ishikawa I, Ogahara I, **Kiyono H**. Sphingosine 1-phosphate regulates the egress of IgA plasmablasts from Peyer's patches for intestinal IgA responses. **J Immunol** 180: 5335-5343, 2008.
- 14) Chang SY, Cha HR, Igarashi O, Rennert PD, Kissenpfennig A, Malissen B, Nanno M, **Kiyono H**, Kweon MN. Cutting edge: Langerin+ dendritic cells in the mesenteric lymph node set the stage for skin and gut immune system cross-talk. **J Immunol** 180: 4361-5, 2008.
- 15) Kunisawa J, Gohda M, Kurashima Y, Ishikawa I, Higuchi M, **Kiyono H**. Sphingosine 1-phosphate-dependent trafficking of peritoneal B cells requires functional NFkappaB-inducing kinase in stromal cells. **Blood** 111: 4646-4652, 2008.
- 16) Chang SY, Cha HR, Uematsu S, Akira S, Igarashi O, **Kiyono H**, Kweon MN. Colonic patches direct the cross-talk between systemic compartments and large intestine independently of innate immunity. **J Immunol** 180: 1609-1618, 2008.
- 17) Hashizume T, Togawa A, Nochi T, Igarashi O, Kweon MN, **Kiyono H**, Yamamoto M. Peyer's patches are required for intestinal immunoglobulin A responses to Salmonella spp. **Infect Immun** 76: 927-934, 2008.
- 18) Nochi T, Yuki Y, Matsumura A, Mejima M, Terahara K, Kim DY, and Fukuyama S, Iwatsuki-Horimoto K, Kawaoka Y, Kohda T, Kozaki S, Igarashi O, **Kiyono H**. A novel M cell-specific carbohydrate-targeted mucosal vaccine effectively induces antigen-specific immune responses. **J Exp Med** 204: 2789-2796, 2007.
- 19) Kunisawa J, Kurashima Y, Higuchi M, Gohda M, Ishikawa I, Ogahara I, Kim N,

- Shimizu M, **Kiyono H**. Sphingosine 1-phosphate dependence in the regulation of lymphocyte trafficking to the gut epithelium. **J Exp Med** 204: 2335-2348, 2007.
- 20) Fukuyama S, **Kiyono H**. Neuroregulator RET initiates Peyer's-patch tissue genesis. **Immunity** 26: 393-395, 2007.
- 21) Makita S, Kanai T, Nemoto Y, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Yamamoto M, **Kiyono H**, Watanabe M. Intestinal lamina propria retaining CD4+CD25+ regulatory T cells is a suppressive site of intestinal inflammation. **J Immunol** 178: 4937-4946., 2007.
- 22) McGhee JR, Kunisawa J, **Kiyono H**. Gut lymphocyte migration: we are halfway 'home'. **Trends Immunol** 28: 150-153, 2007.
- 23) Kunisawa J, Takahashi I, **Kiyono H**. Intraepithelial lymphocytes: their shared and divergent immunological behaviors in the small and large intestine. **Immunol Rev** 215: 136-153, 2007.
- 24) Kunisawa J, Kurashima Y, Gohda M, Higuchi M, Ishikawa I, Miura F, Ogahara I, **Kiyono H**. Sphingosine 1-phosphate regulates peritoneal B-cell trafficking for subsequent intestinal IgA production. **Blood** 109 (9): 3749-3756, 2007.
- 25) Kim N, Kunisawa J, Kweon MN, Eog Ji G, **Kiyono H**. Oral feeding of Bifidobacterium bifidum (BGN4) prevents CD4(+) CD45RB(high) T cell-mediated inflammatory bowel disease by inhibition of disordered T cell activation. **Clin Immunol** 123 :

30-9,2007.

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 (平成 19～21 年度)

<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.	医学書院	2009
		今日の治療指針	東京	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	医学書院	2009
		新臨床内科学 第9版	東京	1488-1496
江口勝美, 山崎聡士.	高齢者の方が生物学的製剤を使うときの注意点は?	宮坂信之	医薬ジャーナル	2009
		正しい生物学的製剤の使い方	大阪	76-80
江口勝美.	検査	宮坂信之	最新医学社	2008
		関節リウマチ	大阪	128-142
江口勝美.	早期関節リウマチ	宮坂信之	最新医学社	2008
		関節リウマチ	大阪	270-278
江島英理, 江口勝美.	内分泌疾患	日本病態栄養学会	メディカルレビュー社	2008
		内分泌疾患	大阪	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	南江堂	2007
		免疫学コア講義 改訂 2 版	東京	169-175
江口勝美.	関節リウマチ	木本雅夫, 阪口薫雄, 山下優毅	南江堂	2007
		免疫学コア講義 改訂 2 版	東京	203-208
江口勝美, 折口智樹.	感染性関節炎	杉本恒明, 矢崎義雄	朝倉書店	2007
		内科学	東京	1104-1105
江口勝美.	関節リウマチの早期診断法の確立及			2007

	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		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	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	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	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	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	81-86
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	115-124
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	541-543
三森経世	自己免疫疾患	松島綱治、西脇徹	朝倉出版	2009
		炎症・再生医学事典	東京	187-189
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	127-131
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	541-543
三森経世	自己免疫疾患	松島綱治、西脇徹	朝倉出版	2009
		炎症・再生医学事典	東京	187-189
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	文光堂	2008
		わかりやすい内科学	東京	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	2008
			東京	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	2008
			東京	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	2008
			東京	613
三森経世	免疫学的検査	住田孝之	医薬ジャーナル	2008
		やさしいシェーグレン症候群の自己管理	東京	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	学研	2008
		看護学学習辞典	東京	973-975
三森経世	診断鑑別診断	宮坂信之	最新医学社	2008
		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」	大阪	154-161
白井 崇、 三森経世	抗リウマチ薬	高久史麿	じほう	2007
		治療薬ハットブックー薬剤選択と処方のポイント2008	東京	1061-1068
三森経世	1. 膠原病	山本一彦	羊土社	2007
		ステロイド薬の選び方・使い方ハットブック	東京	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	南江堂	2007
		今日の診断基準	東京	660-661
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 次矢編集	医学書院	2007
		今日の治療指針 2007 年 版	東京	579
三森経世.	関節リウマチ	泉 孝英 編集	日経メディ カル開発	2007
		今日の診療のためにー ガイドライン外来診療 2007	東京	436-439
三森経世.	リウマチ性疾患の臨床検査	杉本恒明, 矢崎義雄 総 編集	朝倉書店	2007
		内科学第9版	東京	1044-1047

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	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
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
Fukuyama S, Nagatake T, Kiyono H.	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue and Dynamics of Lymphoid Cell in the Five Different Compartments in Allergic Diseases	Pawankar R, Holgate ST, Rosenwasser LJ.	Springer	2009
		Allergy Frontiers: Classification and Pathomechanisms Volume2	USA	563-601
Yuki Y, Takaiwa F, Kiyono H.	Transgenic Rice for Mucosal Vaccine and Immunotherapy	Pawankar R, Holgate ST, Rosenwasser LJ.	Springer	2009
		Allergy Frontiers: Future perspective Volume 6	USA	149-166

研究成果の刊行に関する一覧表 (平成 19～21 年度)

< 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, Miura 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.					
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, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K.	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
Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H,	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

Tsurumoto T, Kono M, Shindo H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K.					
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, Koshiha 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, Nakamura T, Nakamura T, Eguchi K.	HTLV-I infection results in resistance toward salivary gland destruction of Sjögren's syndrome.	Clin Exp Rheumatol	26(4)	653-655	2008
Nakamura H, Tateishi S, Kawakami A, Ida H, Fukuda T, Sasaki M, Koide Y, Ashizawa N, Seto S, Hayashi T,	A case of mixed connective tissue disease complicated with hypertrophic obstructive cardiomyopathy.	Rheumatol Int	28(12)	1273-1275	2008

Sato S, Eguchi K.					
Nakamura H, Kawakami A, Iwamoto N, Ida H, Koji T, Eguchi K.	Rapid and significant induction of TRAIL-mediated type II cells in apoptosis of primary salivary epithelial cells in primary Sjögren's syndrome.	Apoptosis	13(11)	1322-1330	2008
Nakamura H, Usa T, Motomura M, Ichikawa T, Nakao K, Kawasaki E, Tanaka M, Ishikawa K, Eguchi K.	Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid disease and autoimmune disorders.	J Endocrinol Invest	31(10)	861-865	2008
Migita K, Abiru S, Tanaka M, Ito M, Miyashita T, Maeda Y, Koga T, Nakamura M, Komori A, Yatsushashi H, Ida H, Eguchi K. Hirayama K, Yasunami M, Ishibashi H.	Acute hepatitis in a patient with familial Mediterranean fever.	Liver Int	28(1)	140-142	2008
Fukushima K, Abiru N, Nagayama Y, Kobayashi M, Satoh T, Nakahara M, Kawasaki E, Yamasaki H, Ueha S, Matsushima K, Liu E, Eguchi K.	Combined insulin B:9-23 self-peptide and polyinosinic-polycytidylic acid accelerate insulinitis but inhibit development of diabetes by increasing the proportion of CD4+ Foxp3+ regulatory T cells in the islets in non-obese diabetic mice.	Biochem Bioph Res Com	367 (4)	719-724	2008
Kawasaki E, Kuriya G, Satoh T, Fujishima K, Moriuchi A, Fukushima K, Ozaki M, Abiru N, Yamasaki H, Eguchi K.	Humoral immune response to islet autoantigens in Japanese patients with type 1 diabetes.	ANNALS of The New York Academy of Sciences	1150	248	2008
Kawasaki E, Uga M, Nakamura K, Kuriya G,	Association between anti-ZnT8 autoantibody specificities and SLC30A8 Arg325Trp variant in Japanese patients with type 1 diabetes.	Diabetologia	51(12)	2299-2302	2008