

200936013A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

自己免疫疾患に関する調査研究

平成21年度 総括・研究分担報告書

研究代表者 山本一彦

平成22年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

自己免疫疾患に関する調査研究

平成21年度 総括・研究分担報告書

研究代表者 山 本 一 彦

平成22年3月

目 次

I. 総括研究報告書 -----	1
自己免疫疾患に関する調査研究	
東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学 研究代表者 山本 一彦	
II. 本邦における抗リン脂質抗体症候群の診断基準の提唱（案） -----	19
北海道大学大学院医学研究科・内科学講座・第二内科 渥美 達也	
III. 研究分担報告	
自己免疫疾患における抗原提示細胞およびT細胞の役割と新規治療法の開発に関する研究 -	23
東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学 山本 一彦	
「抗リン脂質抗体スコア」と血栓症発症リスクに関する研究 -----	25
北海道大学大学院医学研究科・内科学講座・第二内科 渥美 達也	
膠原病関連クリオグロブリン血症の病態発生に必要な免疫シグナルに関する研究 -----	29
東北大学大学院医学系研究科 小野 栄夫	
全身性エリテマトーデス患者血清由来抗血管内皮細胞抗体の対応抗原に関する研究 -----	30
東北大学医学部血液免疫科 石井 智徳	
膠原病における IL-33/ST2L システムに関する研究 -----	32
自治医科大学医学教育センター・内科学講座アレルギー膠原病学部門 岡崎 仁昭	
M3R を分子標的とした自己免疫性唾液腺炎に関する研究 -----	34
筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻臨床免疫学 住田 孝之	
リウマチ性疾患に伴う腎障害におけるポドサイト障害に関する研究 -----	37
埼玉医科大学リウマチ膠原病科 三村 俊英	

SLE 難治性病態に対する新規治療法の臨床開発・評価に関する研究 —上皮障害に関与する $\alpha E \beta 7$ (CD103) の発現調節機構の解析—	40
慶應義塾大学医学部リウマチ内科 竹内 勤	
Random Peptide Display Library を用いた膠原病血清中の自己抗体探索法の開発	43
国立国際医療センター膠原病科第一病棟 三森 明夫	
新たな抗 SRP 抗体測定法の開発とその臨床的有用性に関する研究	48
慶應義塾大学医学部医学教育統轄センター 平形 道人	
多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの有用性の検討	50
東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 高田 和生	
SLE モデルマウスにおける辺縁帯 B 細胞に関する研究	53
順天堂大学医学部膠原病内科 天野 浩文	
B 細胞免疫寛容破綻における <i>Fcgr2b</i> および <i>Slam</i> 遺伝子多型効果の分離に関する研究	55
順天堂大学医学部分子病態病理学 広瀬 幸子	
全身性エリテマトーデス感受性遺伝子探索用いる 2 x 3 分割表の幾何学的研究に関する研究	59
京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター統計遺伝学分野 山田 亮	
新しい治療法の開発	61
財団法人乙卯研究所 首藤 紘一	
免疫寛容に重要な分子に関する研究	63
国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 三宅 幸子	
自己抗原の翻訳後修飾に関する研究	66
聖マリアンナ医科大学大学院疾患プロテオーム・分子病態治療学 加藤 智啓	

DNA チップによる SLE の病態解析—DNA 修復酵素 XPD と XPG の発現低下—	-----	70
和歌山県立医科大学医学部免疫制御学講座 西本 憲弘		
B 細胞を標的とした全身性エリテマトーデスの治療の開発に関する研究	-----	73
産業医科大学医学部第一内科学講座 田中 良哉		
ポリクローナル抗原刺激下における、ステロイド・免疫抑制剤の		
制御性 T 細胞の誘導に関する研究	-----	76
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 蒲池 誠		
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	79
V. 研究成果の刊行物・別刷	-----	89

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

自己免疫疾患に関する調査研究

研究代表者 山本 一彦 東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学 教授

研究要旨 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE)、多発性筋炎・皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis, PM/DM)、シェーグレン症候群 (Sjogren's syndrome, SS)、成人スティール病 (adult onset Still disease, AOSD) などの自己免疫疾患に対して、調査研究を行った。共同研究事業として、SLE のゲノムワイド関連解析の為のサンプル収集を集中的に行い、また臨床的研究として SLE の各種病態に対する治療の標準化に向けての検討を、さらに新規治療法の導入のための臨床治験の推進を行った。個別研究としては、病態解明、先端的治療法の開発などを目的として、マウスモデルやヒトの検体を用いた研究を推進した。

研究分担者

渥美 達也	北海道大学病院第二内科	講師	広瀬 幸子	順天堂大学医学部分子病態病理学 前任准教授
小野 栄夫	東北大学大学院医学系研究科	教授	山田 亮	京都大学大学院医学研究科附属 ゲノム医学センター統計遺伝学分野 教授
石井 智徳	東北大学病院血液免疫科	准教授	首藤 紘一	財団法人乙卯研究所 所長
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	三宅 幸子	国立精神・神経センター神経研究所 免疫研究部 室長
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	加藤 智啓	聖マリアンナ医科大学大学院疾患 プロテオーム・分子病態治療学 教授
三村 俊英	埼玉医科大学リウマチ膠原病科	教授	西本 憲弘	和歌山県立医科大学医学部 免疫制御学講座 教授
竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	教授	田中 良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
三森 明夫	国立国際医療センター 第一病棟部長		蒲池 誠	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 客員研究員
平形 道人	慶應義塾大学医学部 医学教育統轄センター	准教授		
高田 和生	東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科	講師		
天野 浩文	順天堂大学医学部膠原病内科	准教授		

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE)、多発性筋炎・皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis, PM/DM)、シェーグレン症候群 (Sjogren's syndrome, SS)、成人スティール病 (adult onset Still disease, AOSD) などの自己免疫疾患に対して、共同研究事業として、ゲノムの解析、特に SLE のゲノムワイド関連解析の為のサンプル収集、SLE の各種病態に対する適正治療方針の検討、新規治療法の導入のための臨床治験

の推進を行い、個別研究として病態解明、先端的治療法の開発などの研究を推進することを目的とした。

ゲノム解析に関しては SLE の DNA サンプル収集を平成 20 年度に引き続き行った (山本および臨床系分担研究者)。また、ゲノムワイド関連解析を行うための解析手法・ツールの開発を目的として研究を進めた (山田)。

病因、病態解析の為のモデルマウスを対象とした研究では、疾患モデル実験から治療標的細胞・分子

を明らかにし、実際にヒト病態への関与を検討した。例えば、疾患モデルでのクリオグロブリンによる病態形成に関する遺伝要因の解明（小野）、SLE における B 細胞の免疫寛容破綻に係わる遺伝要因の解明（広瀬）、脾臓の辺縁帯 B 細胞形成に関わる遺伝要因の研究（天野）、免疫寛容維持に重要な分子機序を解明（三宅）、腎炎惹起性 T 細胞の T 細胞レセプター（TCR）の単離と再構成による病態の解明手法の開発（山本）、腎炎におけるポドサイトの研究（三村）などを目的とした。

ヒト SLE を対象とした研究では、SLE における血管内皮細胞抗体の対応抗原の同定（石井）、T 細胞の上皮障害機構の解明（竹内）、インターロイキン（IL）-1 ファミリーの IL-33 とその受容体の関与の研究（岡崎）、新しい手法を用いた自己抗体の検索（三森）病態の理解のための自己抗原の翻訳後修飾の検出（加藤）などを目的として研究を進めた。また、制御性 T 細胞を増加させる薬物の研究（蒲池、首藤）も行った。

SEL の臨床的検討では、ループス腎炎の発生時期と治療薬との関係の検討（三森）、抗リン脂質抗体スコアと発症リスクに関する研究（渥美）などが行われた。

SLE 以外の疾患では、筋炎特異自己抗体の免疫学的性状や臨床的意義を明らかにすることを目的とする研究（平形）、SS におけるムスカリン作動性アセチルコリン受容体（M3R）に対する免疫応答惹起と病態形成の研究（住田）、AOSD と全身型若年性特発性関節炎の遺伝子発現などを目的として研究が行われた（西本）。

治療に関しての目的としては、PM/DM に合併する間質性肺炎（interstitial pneumonia: IP）に対するタクロリムスの有効性及び安全性の検討（高田）、治療抵抗性の SLE に対する治療の開発を目的として、B 細胞を標的とした CD20 抗体の臨床試験（田中）などがある。

B. 研究方法

共同研究事業として、SLE のゲノムの解析の為のサンプル収集を集中的に行い、また臨床的研究として SLE の各種病態に対する治療の標準化に向けての検討を、さらに新規治療法の導入のための臨床試験の推進を行った。個別研究としては、病態解明、

先端的治療法の開発などを目的として、マウスモデルやヒトの検体を用いた研究を推進した。

ゲノム解析の為の SLE の DNA サンプル収集は、本研究組織参加の臨床系の分担研究者全員が、それぞれ学内の倫理委員会に申請後、インフォームドコンセントを取得し、収集を行った。解析については、シミュレーションデータを用いて、一塩基多型（SNP）による解析検定手法について検討した（山田）。また、候補遺伝子解析として動物モデルでの解析を行った（小野、広瀬）。

自己免疫自然発症の BXSB マウスでの検討や（天野）、アナジ状態で特異的に発現が低下する蛋白の同定を蛍光標識二次元デファレンスゲル電気泳動でおこなった（三宅）。SLE 症状を自然発症する MRL/lpr マウスの腎臓に浸潤している T 細胞の単一細胞から TCR を規定する 2 つの mRNA を同定し、それを遺伝子導入で再構築する研究は、シングル細胞のソートから、プレート上での cDNA 合成、3 ステップ PCR 法などの手法で行った（山本）。IL-1 ファミリーのサイトカイン IL-33 とその受容体（ST2L）、さらに抑制性作用をもつ分泌型 ST2 は ELISA を用いて測定した（岡崎）。ループス腎炎における腎糸球体上皮細胞ポドサイトの役割を検討するため、細胞株の樹立や尿中ポドサイトの測定を行った（三村）。T 細胞の上皮障害機構の研究の為接着分子 $\alpha E \beta 7$ の発現調節機能の検討を種々の手法で行った（竹内）。レトロウイルスベクターによる蛋白発現ライブラリーを作成して抗血管内皮細胞抗体の対応抗原のスクリーニング（石井）、大腸菌でのランダムライブラリーによる SLE 血清反応抗原の同定（三森）などが行われた。制御性 T 細胞の誘導は、試験管内およびマウス個体を用いて行った（蒲池、首藤）。翻訳後修飾の検討は、SDS-PAGE と MALDI-TPF の技術を組み合わせて行った（加藤）。

臨床的検討は患者情報を用いた研究であり、個人情報について特に配慮しつつ研究を実施した（三森、渥美）。ムスカリン作動性アセチルコリン受容体（M3R）に対する免疫応答と病態との関係の解析では、M3R ノックアウトに M3R の各領域の合成ペプチドを免疫し、そのマウスよりリンパ球を分離、別のマウスに細胞移入して検討した（住田）。末梢血での mRNA の発現解析では DNA マイクロアレイを用いた（西本）。

治療に関しては、PN/DM 患者に対するタクロリムス使用例の後ろ向き解析と効能追加申請のためのデータ取得を目的とした GCP 準拠施設治験（高田）、中～重度の flare SLE 患者を対象とした CD20 抗体リツキシマブの臨床第 I/II 相試験（田中）などがある。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノムの収集ならびに情報の提供およびヒト末梢血の解析については、各施設の倫理委員会の承諾を得、臨床検体はインフォームドコンセントのもとに収集され、個人情報漏洩のないよう管理された。個人情報を伝達しないレトロスペクティブ観察研究やアンケート調査は、連結不能・完全匿名法とした。治験計画においては GCP 準拠とし、被験者への不利益を最小限にとどめ、被験者の得る利益を最大限にするよう配慮した。動物実験に際しては、各施設の倫理委員会により承認された実験計画書に基づいて実験を行った。

C. 研究結果

ゲノムワイド関連解析の為の SLE の DNA サンプル収集は、本研究組織参加の臨床系の分担研究者全員が、それぞれ学内の倫理委員会に申請後、インフォームドコンセントを取得しつつ収集を開始し、平成 20 年度に引き続き現在までに約 900 サンプルの収集が終了している（山本および臨床系分担研究者）。解析については、ゲノムワイド関連解析の為の検定手法の検討が行われた（山田）。

モデルマウスを用いた解析では、SLE 感受性を規定する遺伝子として、Fcgr2b とそれと連鎖する slam/Cd2 との関与をコンジェニックマウスを作成して検討し、Fcgr2b の多型が B 細胞の免疫寛容破壊をきたす素因を提供することを見出した（広瀬）。また、病態形成性のクリオグロブリンの量的形質に SLAM-associated protein(SAP) 遺伝子変異が連鎖することを見出した（小野）。SLE モデルマウスの BXSB マウスにおける辺縁帯 B 細胞の欠損は B 細胞受容体刺激に依存していることを見出した（天野）。また、アナジ-状態で特異的に発現が低下する蛋白として RhoGD1 など数個の細胞骨格に関係するものがアナジ-に関連する GRAIL の基質であることを明らかにした（三宅）。

病態解析では、SLE 症状を自然発症する MRL/lpr マウスの腎炎発症早期の腎臓に浸潤している T 細胞の単一細胞から T 細胞レセプター (TCR) を規定する 2 つの mRNA を同定し、その機能を遺伝子導入で再構築することに成功した。さらにこの TCR を発現する T 細胞が腎炎惹起性があることを示した（山本）。また、IL-1 ファミリーのサイトカイン IL-33 とその受容体(ST2L)、さらに抑制性作用をもつ分泌型 ST2 について検討し、血清中の IL-33 と分泌型 ST2 濃度とが SLE では高値を示し、治療により IL-33 が低下し ST2 が更に上昇することを見出した（岡崎）。ループス腎炎における腎系球体上皮細胞ポドサイトの役割を検討するため、細胞株の樹立や尿中ポドサイトの測定を行い、腎炎合併例では全例に尿中にポドサイトを認めた（三村）。SLE などの自己免疫疾患で見られる上皮障害に関する T 細胞の役割を検討し、上皮細胞の E-カドヘリンに対する接着分子の $\alpha E\beta 7$ の発現調節に PHA と TGF- β が関与していることを見出した（竹内）。制御性 T 細胞は SLE など免疫応答の要であり、病態に関与すると考えられる。これを増加させる手段を検討する過程で、デキサメタゾンとミゾリピンが制御性 T 細胞を増加させることを見出した（蒲池）。また、レチノイン酸受容体アゴニストも制御性 T 細胞へと分化させることを明らかとした（首藤）。さらに、SLE で見出される自己抗体の標的抗原を同定する目的で新たに発現ライブラリーをスクリーニングし、高血管内皮細胞抗体の標的抗原として fibronectin leucin-rich transmembrane 2(FLRT2)を同定し（石井）、またランダムライブラリーの手法が自己抗体の対応抗原の同定に有用であることを示した（三森）。一方、SLE 患者の自己抗体の標的である RNP 抗原に注目し、翻訳後修飾が起こっているか否かを検討するシステムを構築し、その修飾が自己抗体産生に関わっている可能性を示した（加藤）。

SLE の臨床的検討では、複数検出される抗リン脂質抗体の「抗リン脂質抗体スコア」が診断に有用であることは昨年示したが、今年度はこれが血栓症発症のリスクを示すマーカーとなることを示した（渥美）。また、本邦における抗リン脂質抗体症候群の新しい診断規準の提唱も検討した（渥美）。

一方 SLE 以外の疾患研究では、PN/DM については、シグナル認識粒子 (signal recognition particle:

SRP) に対する自己抗体の簡便なスクリーニングシステムを樹立した (平形)。シェーグレン症候群の解析では、特徴的なムスカリン作動性アセチルコリン受容体 (M3R) に反応する T 細胞が、病態を引き起こす重要な細胞であることを示した (住田)。成人ステイル病については、末梢血細胞の DNA マイクロアレイによる解析を行い、さらに SLE でも同様な解析を行った (西本)。

実際の患者を対象とした治療では、活動性間質性肺炎 (IP) を伴う PM/DM 患者を対象とし、タクロリムスと糖質コルチコイドの併用投与群単群による多施設共同オープン試験 (パート A) および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータ抽出 (パート B) よりなる第 II/III 相試験を計画し、医薬品医療機器総合機構との対面助言を経て、全参加施設での IRB 承認の上 2007 年 6 月に治験届提出、2007 年 7 月より被験者登録を開始した。2010 年 1 月現在登録症例は 26 例であり、希少疾患ではあるが、着実に進展している (高田)。SLE に対する B 細胞を標的とした抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) 投与では、安全性と長期有効性が確認された。中枢神経病変には速やかな効果を示し、B-T 細胞間相互作用の抑制が機序として考えられた。この短期的な作用機序を解明する為、試験管内での研究を進め、CD19 陽性細胞上の CD40, CD80 分子の減少、CD4 陽性細胞上の CD68, CD40L, ICOS の発現低下を観察した。さらに DNA マイクロアレイで p38MAPK などのシグナル関連分子の低下を見出した (田中)。

D. 考察

難治性疾患の代表である SLE などの自己免疫疾患について、基礎的、臨床的研究を推進した。今後、これらの研究を継続することで、より学術的、国際的、社会的に意義のある成果を達成できると考える

ゲノム解析のための SLE サンプル収集は一定の成果を挙げつつあるが、世界的には千人規模のサンプルを用いたゲノムワイド関連解析が次々に発表されつつある。これらを目標にさらに努力が必要である。個別研究では、病態、治療に関して多くの成果が出ていると考える。臨床試験については、企業などのバックアップが無いと推進することは難しいことは現実であるが、種々の困難を乗り越えて進

展させつつある。

E. 結論

SLE、PM/DM、SS、AOSD などの自己免疫疾患に対して、調査研究を行った。共同研究事業として、SLE のゲノムの解析の為のサンプル収集を集中的に行い、また臨床的研究として SLE の各種病態に対する治療の標準化に向けての検討を、さらに新規治療法の導入のための臨床試験の推進を行った。個別研究としては、SLE、PM/DM、SS などの病態解明、先端的治療法の開発などを目的として、マウスモデルやヒトの検体を用いた研究を推進した。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

山本 一彦 (研究代表者)

1. Okada Y, Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. HLA-DRB1*0901 lowers anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Oct 22 [Epub ahead of print].
2. Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K. The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum*. 62:574-579, 2010.
3. Kogina K, Shoda H, Yamaguchi Y, Tsuno NH, Takahashi K, Fujio K, Yamamoto K. Tacrolimus differentially regulates the proliferation of conventional and regulatory CD4(+) T cells. *Mol Cells*. 28:125-30, 2009.
4. Okamura T, Fujio K, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Sakaguchi S, Yamamoto K. CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cells controlled by the transcription factor Egr-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106:13974-9, 2009.

5. Okada Y, Yamada R, Suzuki A, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K.

Contribution of a haplotype in the HLA region to anti-cyclic citrullinated peptide antibody positivity in rheumatoid arthritis, independently of HLA-DRB1. *Arthritis Rheum*. 60:3582-90, 2009.

6. Kochi Y, Myouzen K, Yamada R, Suzuki A, Kurosaki T, Nakamura Y, Yamamoto K.

FCRL3, an autoimmune susceptibility gene, has inhibitory potential on B-cell receptor-mediated signaling. *J Immunol*. 183:5502-10, 2009.

渥美 達也 (研究分担者)

<著書>

1. 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)

2. Atsumi T, Amengual O, Koike T. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis. In: Lahita RG, editor. *Systemic Lupus Erythematosus 5th edition*. San Diego: Academic Press (in press).

<論文>

1. Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K. The association of a non-synonymous SNP in the TNFAIP3 gene with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum* (in press)

2. Bohgaki M, Matsumoto M, Atsumi T, Kondo T, Yasuda S, Horita T, Nakayama KI, Okumura F, Hatakeyama S, Koike T. Plasma gelsolin facilitates interaction between $\beta 2$ glycoprotein I and $\alpha 5 \beta 1$ integrin. *J Cell Mol Med* (in press)

3. Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M, Tanimura K, Matsubashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Change of Synovial Vascularity in Single Finger Joint assessed by Power Doppler sonography correlated with radiographic change in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* (in press)

4. Yamada H, Atsumi T, Amengual O, Koike T, Furuta I,

Ohta K, Kobashi G. Anti-beta2 glycoprotein-I antibody increases the risk of pregnancy-induced hypertension: a case-control study. *J Reprod Immunol* (in press)

5. 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* 68, 1366-7, 2009

6. 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* 36, 1240-8, 2009

7. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, Ohta K, Yasuda S, Koike T, Minakami H. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol* 79, 188-95, 2009.

8. Harris AA, Kamishima T, Horita T, Atsumi T, Fujita N, Omatsu T, Onodera Y, Terae S, Koike T, Shirato H. Splenic Volume in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 18, 1119-20, 2009.

9. Sakai Y, Atsumi T, Ieko M, Amengual O, Furukawa S, Furusaki A, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. The effects of phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibody on thrombin generation. *Arthritis Rheum* 60, 2457-67, 2009

10. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H. Cigarette smoking, STAT4 and TNFRSF1B polymorphisms, and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *J Rheumatol* 36, 2195-203, 2009

11. Nakagawa H, Yasuda S, Matsuura E, Kobayashi K, Ieko M, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Nicked beta2-glycoprotein I binds angiostatin4.5 (plasminogen kringle 1-5) and attenuates its anti-angiogenic property. *Blood* 114, 2553-9, 2009.

12. Koike R, Harigai M, Atsumi T, Amano K, Kawai S, Saito K, Saito T, Yamamura M, Matsubara T, Miyasaka N. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines

for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 19, 351-7, 2009

13. 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* 68; 1030-5, 2009

石井 智徳 (研究分担者)

1. Hirabayashi Y, Ishii T. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Rheumatol Int.* E pub. 2009.
2. Tsuyoshi Shirai, Reiko Takahashi, Yumi Tajima, Tomonori Ishii, Hideo Harigae. Peripheral T Cell Lymphoma with a High Titer of Proteinase-3-Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies that Resembled Wegener's Granulomatosis. *Intern Med* 48:2041-2045, 2009.

岡崎 仁昭 (研究分担者)

1. Matsuyama Y, Okazaki H, Tamemoto H, et al. Increased Levels of Interleukin 33 in Sera and Synovial Fluid from Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:18-25.
2. Hayakawa M, Hayakawa H, Matsuyama Y, Tamemoto H, Okazaki H, Tominaga S. Mature interleukin-33 is produced by calpain-mediated cleavage in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;387:218-22.
3. 木村洋貴, 岡崎仁昭. 総合内科専門医の育成のために リウマチ膠原病を守備領域にするために (解説). *日本内科学会雑誌* 2009;98:1417-23.

住田 孝之 (研究分担者)

1. Iwanami, K., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Inoue, A., Minami, R., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., Nishimura, Y., and 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, and 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., and 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., and 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., and Sumida, T. Role of tumor necrosis factor- α -induced adipose-related protein in autoimmune arthritis. *Arthritis Res. Ther.* (in press)
6. Tanaka-Watanabe, 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.* 155: 285-294, 2009.
7. 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.* 60: 553-558, 2009.
8. 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.* 68: 710-714, 2009,
9. Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Yoshiga, Y., Iwanami, K., Tsuboi, H., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. Altered peptide ligands regulate type II collagen-induced arthritis in mice. *Mod. Rheumatol.* 19:366-371, 2009.
10. Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Hayashi, T., Matsumoto, I., Ito, S., and 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.

三村 俊英 (研究分担者)

1. Tanaka J, Oda H, Mimura T, Honda C, Oohara H, Kawasaki H, Kondo A, Wada Y. Innovative radiographic system to improve the sharpness of radiographs: could a phase-shift effect contribute to improved image-quality for plain computed radiographs for general use? *Jpn J Radiol.* 28(1):79-85, 2010.
2. Yokota K, Akiyama Y, Adachi D, Shindo Y, Yoshida Y, Miyoshi F, Arai E, Kuramochi A, Tsuchida T, Mimura T. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma accompanied by Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 38:494-5, 2009.
3. Yamamoto A, Sato K, Miyoshi F, Shindo Y, Yoshida Y, Yokota K, Nakajima K, Akiba H, Asanuma Y, Akiyama Y, Mimura T. Analysis of cytokine production patterns of peripheral blood mononuclear cells from a rheumatoid arthritis patient successfully treated with rituximab. *Mod Rheumatol.* 2009 Nov 7. [Epub ahead of print]
4. Yokota K, Akiyama Y, Asanuma Y, Miyoshi F, Sato K, Mimura T. Efficacy of tacrolimus in infliximab-refractory progressive rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 29:459-61, 2009

竹内 勤 (研究分担者)

1. Suzuki K, Tamaru J, Okuyama A, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Nishi, E, Yoshimoto K, Setoyama Y, Kaneko K, Osada H, Honda N, Yasaki Y, Itoyama S, Tsuzaka K, and Takeuchi T. IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome manifesting as chronic symmetrical sclerosing dacryo-sialo-adenitis with subsequent secondary portal hypertension and remarkable IgG4-linked IL-4 elevation. *Rheumatology*, in press.
2. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Takeuchi T, and Japan Biological Agent Integrated Consortium (J-BASIC). The comparison of efficacy and safety between continuation and discontinuation of

methotrexate (MTX) at the commencement of etanercept in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: 24-week results from the JESMR study. *Rheumatology*, in press.

3. Tsuzaka K, Itami Y, Takeuchi T, Shinozaki N, Morishita T. ADAMTS5 is biomarker for prediction of the response to Infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, in press.
4. Ogawa H, Kameda H, Amano K, and Takeuchi, T. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus* 19:162-169, 2010.
5. Suzuki K, Kameda H, Kondo K, Tanaka Y, and Takeuchi T. Two cases of acute exacerbation of lupus manifestation after re-treatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 48:198-99, 2009.
6. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Sekiguchi H, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, and Takeuchi T. Single Center Prospective Study for Efficacy and Safety of Tacrolimus in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology Int* 29:431-6, 2009.
7. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, and Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin(IL)-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 68: 1580-84, 2009.
8. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, and Koike T. Impact of through serum level on Radiographic and Clinical Response to Infliximab plus Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: results from the RISING Study. *Mod Rheumatology* 19:478-87, 2009.
9. anino M, Matoba R, Nakamura S, Kameda H, Amano K, Okayama T, Nagasawa H, Suzuki K, Matsubara K, and Takeuchi T. Prediction of efficacy of anti-TNF biologic agent, infliximab, for rheumatoid arthritis patients using a comprehensive transcriptome analysis of white blood cells. *Biochem Biophys Research Comm* 387: 261-265, 2009.

三森 明夫 (研究分担者)

海外

1. Kubota K, Ito K, Morooka M, Mitsumoto T, Kurihara K, Yamashita H, Takahashi Y, Mimori A. Whole-body FDG-PET/CT on rheumatoid arthritis of large joints. *Ann Nucl Med*. 2009 [Oct 16. Epub ahead of print]
2. Takahashi Y, Mizoue T, Suzuki A, Yamashita H, Kunimatsu J, Itoh K, Mimori A : Time of initial appearance of renal symptoms in the course of systemic lupus erythematosus as a prognostic factor for lupus nephritis. *Modern Rheumatol* 19:293-301, 2009

国内

1. 高橋裕子、越智久さこ、柳井敦、山下裕之、伊藤健司、三森明夫 : 10 年間持続した活動性が Tocilizumab 治療で寛解した成人発症 Still 病の 1 例. *日内会誌* 99(1): 130-132, 2010

平形 道人 (研究分担者)

1. Kaneko Y, Suwa A, Hirakata M, Ikeda Y, Kuwana M: Clinical associations with autoantibody reactivities to individual components of U1 small nuclear ribonucleoprotein. *Lupus* (in press)
2. Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K: The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum*. 62:574-579, 2010.
3. Takada T, Hirakata M, Suwa A, Kaneko Y, Kuwana K, Ishihara T, Ikeda Y: Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. *Mod. Rheumatol*. 19: 156-164, 2009.
4. 平形道人: 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体は筋炎と関連しているか. *分子リウマチ* (印刷中).
5. 平形道人: 薬の選び方・使い方のエッセンス/多発性筋炎・皮膚筋炎. *治療*, 91(4)増刊号:1185-1191, 2009 年
6. 平形道人: 進展する自己免疫疾患の診療と問題点/多発性筋炎・皮膚筋炎. *医学のあゆみ* 230(9): 737-745, 2009 年

天野 浩文 (研究分担者)

1. Morimoto S, Watanabe T, Lee S, Amano H, Kanmaru Y, Ohsawa I, Tomino Y, Takasaki Y. Improvement of rapidly progressive lupus nephritis associated MPO-ANCA with tacrolimus. *Mod Rheumatol*. 2010 Jan 15. [Epub ahead of print]
2. Santiago-Raber ML, Amano H, Amano E, Fossati-Jimack L, Kim Swee L, Rolink A, Izui S. Evidence that Yaa-induced Loss of Marginal Zone B Cells is a Result of Dendritic Cell-mediated Enhanced Activation. *J Autoimmun*. 2010 in press.
3. Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Morohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K. The association of nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic Lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheumatism*. 62:574-579, 2010.
4. Lin Q, Hou R, Sato A, Ohtsuiji M, Ohtsuiji N, Nishikawa K, Tsurui H, Amano H, Amano E, Sudo K, Nishimura H, Shirai T, Hirose S. Inhibitory IgG Fc receptor promoter region polymorphism is a key genetic element for murine systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2009 Sep 14.
5. Minowa K, Nakiri Y, Lee S, Amano H, Morimoto S, Tamura N, Tokano Y, Takasaki Y. Examination of availability of the criteria for protective therapy against *Pneumocystis pneumonia*. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 32:256-62, 2009.
6. Santiago-Raber ML, Amano H, Amano E, Baudino L, Otani M, Lin Q, Nimmerjahn F, Verbeek JS, Ravetch JV, Takasaki Y, Hirose S, Izui S. Fcγ receptor-dependent expansion of a hyperactive monocyte subset in lupus-prone mice. *Arthritis Rheum*. 60:2408-17, 2009.

広瀬 幸子 (研究分担者)

1. Abe Y, Ohtsuiji M, Ohtsuiji N, Lin Q, Tsurui H, Nakae S, Shirai T, Sudo K, Hirose S. Ankylosing enthesitis associated with up-regulated IFN-γ and IL-17 production in (BXSb x NZB) F1 male mice; a new mouse model. *Mod. Rheum*. 19:316-322, 2009.

2. Hou R, Ohtsuji M, Ohtsuji N, Zhang L, Adachi T, Hirose S, Tsubata T. Centromeric interval of chromosome 4 derived from C57BL/6 mice accelerates type 1 diabetes in NOD.CD72^b congenic mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 380:193-197, 2009.
3. Santiago-Raber M-L, Amano H, Amano E, Baudino L, Otani M, Lin Q, Nimmerjahn F, Sijf Verbeek J, Ravetch JV, Takasaki Y, Hirose S, Izui S. FcγR-dependent expansion of a hyperactive monocyte subset in lupus-prone mice. *Arthritis Rheum.* 60:2408-2417, 2009.
4. Kamimura Y, Kobori H, Piao J, Hashiguchi M, Matsumoto K, Hirose S, Azuma M. Possible involvement of soluble B7-H4 in T cell-mediated inflammatory immune responses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 389:349-353, 2009.
5. Lin Q, Hou R, Sato A, Ohtsuji M, Ohtsuji N, Nishikawa K, Tsurui H, Amano H, Amano E, Sudo K, Nishimura H, Shirai T, Hirose S. Inhibitory IgG Fc receptor promoter region polymorphism is a key genetic element for systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun.* 33: in press, 2009.
6. Shimura E, Hozumi N, Kanagawa O, Chambon P, Freddy Radtke F, Hirose S, Nakano N. Epidermal precancerous cellular dysregulation triggers inhabitant γδ T cells to initiate immune responses. *Int. Immunol.* 2010, in press

山田 亮 (研究分担者)

1. Y Okada, A Suzuki, R Yamada, Y Kochi, K Shimane, K Myouzen, M Kubo, Y Nakamura, K Yamamoto. HLA-DRB1*0901 lowers anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* (in press)
2. Y Kochi, A Suzuki, R Yamada, K Yamamoto. Genetics of rheumatoid arthritis : underlying evidence of ethnic differences. *J Autoimmun* 32: 3-4. 158-62, 2009.
3. H Nakanishi, R Yamada, N Gotoh, H Hayashi, A Otani, A Tsujikawa, K Yamashiro, N Shimada, K Ohno-Matsui, M Mochizuki, M Saito, K Saito, T Iida, F Matsuda, N Yoshimura. Absence of association between COL1A1 polymorphisms and high myopia in the Japanese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 2. 544-50, 2009.
4. Y Kochi, K Myouzen, R Yamada, A Suzuki, T Kurosaki, Y Nakamura, K Yamamoto. FCRL3, an autoimmune susceptibility gene, has inhibitory potential on B-cell receptor-mediated signaling. *J Immunol* 183: 9. 5502-10, 2009.
5. N Gotoh, H Nakanishi, H Hayashi, R Yamada, A Otani, A Tsujikawa, K Yamashiro, H Tamura, M Saito, K Saito, T Iida, F Matsuda, N Yoshimura. ARMS2 (LOC387715) variants in Japanese patients with exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 147: 6. 1037-41, 2009.
6. H Nakanishi, R Yamada, N Gotoh, H Hayashi, K Yamashiro, N Shimada, K Ohno-Matsui, M Mochizuki, M Saito, T Iida, K Matsuo, K Tajima, N Yoshimura, F Matsuda. A genome-wide association analysis identified a novel susceptible locus for pathological myopia at 11q24.1. *PLoS Genet* 5: 9, 2009.
7. Yuta Kochi, Keiko Myouzen, Ryo Yamada, Akari Suzuki, Tomohiro Kurosaki, Yusuke Nakamura, Kazuhiko Yamamoto. FCRL3, an autoimmune susceptibility gene, has inhibitory potential on B-cell receptor-mediated signaling. *J Immunol* 183: 9. 5502-5510, 2009.
8. R Yamada, Y Okada. An optimal dose-effect mode trend test for SNP genotype tables. *Genet Epidemiol* 33: 2. 114-127, 2009.
9. R Yamada. How to measure genetic heterogeneity. *Journal of Physics. : Conference Series* 197, 2009.
10. Y Okada, R Yamada, A Suzuki, Y Kochi, K Shimane, K Myouzen, M Kubo, Y Nakamura, K Yamamoto. Contribution of a haplotype in the HLA region to anti-cyclic citrullinated peptide antibody positivity in rheumatoid arthritis, independently of HLA-DRB1. *Arthritis Rheum* 60: 12. 3582-359, 2009.
11. K Shimane, Y Kochi, R Yamada, Y Okada, A Suzuki, A Miyatake, M Kubo, Y Nakamura, K Yamamoto. A single nucleotide polymorphism in the IRF5 promoter region is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Ann Rheum Dis*

68: 3. 377-83, 2009.

12. M Wada, H Marusawa, R Yamada, A Nasu, Y Osaki, M Kudo, M Nabeshima, Y Fukuda, T Chiba, F Matsuda. Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients J Viral Hepat 16: 6. 388-96, 2009.

首藤 紘一 (研究分担者)

1. K. Shudo, H. Fukasawa, M. Nakagomi and N.

Yamagata: Towards Retinoid

Therapy for Alzheimer's Disease. Curr Alzheimer Res, 6,302-311, 2009.

2. C.Klemann, BJ.Raveney, AK.Klemann, T.Ozawa, K. Shudo, S. Oki, T. Yamamura: Synthetic Retinoid AM80 Inhibits Th17 Cells and Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. Am. J. Pathol. 174,2234-2245, 2009.

3. M. Nakagomi, K. Shudo, H. Nakayama et al: Oral Administration of Synthetic Retinoid Am80 (Tamibarotene) Decreases Brain β -Amyloid Peptides in APP23 Mice. Biol. Pharm. Bull. 32,1307-1309, 2009.

4. H. Kagechika, K. Shudo, M. Yokoyama et al: Encapsulation of the synthetic retinoids Am80 and LE540 into polymeric micelles and the retinoids' release control. J. Control. Release, 136, 187-195, 2009.

5. M. Ishido, K. Shudo: Oral Administration of Synthetic Retinoid Am80 Inhibits the Development of Type 1 Diabetes in Non-obese Diabetic (NOD) Mice. Biol. Pharm. Bull. 32, 157-159, 2009.

6. H. Kagechika, K. Shudo, D. Lévesque et al : The transcription factors Nur77 and retinoid X receptors participate in amphetamine induced locomotor activities. Psychopharmacology (Berl), 202, 635-648, 2009.

7. H.Katsuki, E.Kurimoto, et al. J. Neurosci, 110, 707-718, 2009.

三宅 幸子 (研究分担者)

原著

1. Theil MM, Miyake S, Mizuno M, Tomi C, Croxford J, Hosoda H, Theil J, von Horsten S, Yokote H, Chiba A,

Lin Y, Oki S, Akamizu T, Kanagawa K, Yamamura T:Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by Ghrelin. J Immunol. 83(4):2859-66, 2009

2. Fujia M, Otsuka T, Mizuno M, Tomi C, Yamamura T Miyake S. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 modulates experimental autoimmune encephalomyelitis via iNKT cell-dependent mechanism. Ame J Patho 175(3):1116-23, 2009

総説

1. Sakuishi K, Miyake S, Yamamura T:Role of NKT cells in multiple sclerosis: In a quest to understand and overcome their highly efficient double edged swords. Molecular Basis of Multiple Sclerosis. The Immune System Series "Results and Problems in Cell Differentiation" Gramm U, ed, Springer-Verlag, Heidelberg (in press)

2. Miyake S, Yamamura T. hrelin: friend or foe for neuroinflammation. Deicov Med 8(41):64-67, 2009

3. 三宅幸子 : 腸管免疫と神経免疫のクロストーク.BIO Clinica in press

4. 三宅幸子 : NKT 細胞と疾患.臨床リウマチ in press

5. 三宅幸子 : Cartinoembronic antigen-related cellular adhesion molecue 1 と自己免疫.臨床免疫・アレルギー科 51(4):339-342,2009

6. 千葉麻子, 三宅幸子 : NKT 細胞と関節リウマチ. リウマチ科 41(4):410-416,2009

7. 山村隆、横手裕明、三宅幸子 : 腸内細菌と自己免疫. Neurological Science 17(3):10-11,2009

8. 三宅幸子 : 新しいパラダイム? Th17 と神経免疫疾患.Clinical Neuroscience28(2):154-155,2009

加藤 智啓 (研究分担者)

1. Hatsugai M, Kurokawa M, Kouro T, Nagai K, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Ito F, Kato T: Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells are useful for differential diagnosis of ulcerative colitis from Crohn's disease. J Gastroenterol (in press)

2. Iizuka N, Okamoto K, Matsushita R, Kimura M, Nagai K, Arito M, Kurokawa M, Masuko K, Suematsu N, Hirohata S, Kato T: Identification of autoantigens

specific for systemic lupus erythematosus with central nerve system involvement. Lupus (in press)

3. Masuko K, Murata M, Suematsu N, Okamoto K, Yudoh K, Shimizu H, Beppu M, Nakamura H, Kato T: A suppressive effect of prostaglandin (PG) E2 on the expression of SERPINE1/plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in human articular chondrocytes – an in vitro pilot study.: Open Access Rheumatol Res Rev: 1: 9-15: 2009.

4. Xiang Y, Kurokawa MS, Kanke M, Takakuwa Y, Kato T: Peptidomics: identification of pathogenic and marker peptides. Peptidomics Protocol (in press)

5. Masuko K, Murata M, Yudoh K, Kato T, Nakamura H: Anti-inflammatory effects of hyaluronan in arthritis therapy: Not just for viscosity. Int J General Med 2: 77-81: 2009.

6. Yudoh K, Karasawa R, Masuko K, Kato T: Water-soluble fullerene (C60) inhibits the receptor activator of NFkB (RANK)-induced osteoclast differentiation and bone destruction in arthritis. Int J Nanomed 4: 1-7: 2009.

7. Kaneshiro N, Xiang Y, Nagai K, Kurokawa MS, Okamoto K, Arito M, Masuko K, Yudoh K, Yasuda T, Suematsu N, Kimura K, Kato T: Comprehensive analysis of short peptides in sera from patients with IgA nephropathy.: Rapid Commun Mass Spect: 23: 3720-3728: 2009

西本 憲弘 (研究分担者)

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

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

68:264-7,2009.

3. Mima T, Ishikawa S, Aoki C, Yoshio-Hoshino N, Adachi Y, Imagawa T, Mori M, Tomiita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, Yokota S, Matsubara K, Nishimoto N. Interleukin 11 and paired immunoglobulin-like type 2 receptor alpha expression correlates with the number of joints with active arthritis in systemic juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 68:286-7, 2009.

田中 良哉 (研究分担者)

1. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, RRR (remission induction by remicade in RA) study. Ann Rheum Dis (in press)

2. Sawamukai N, Yukawa s, Saito K, Nakayamada S, Kambayashi T, Tanaka Y. Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling. Arthritis Rheum (in press)

3. Suzuki K, Saito K, Tsujimura S, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamukai N, Iwata S, Nawata M, Tanaka Y. A calcineurin inhibitor, tacrolimus overcomes treatment-unresponsiveness mediated by P-glycoprotein on lymphocytes in refractory rheumatoid arthritis. J Rheumatol (in press)

4. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Etanercept overcomes P-glycoprotein-induced drug resistance in lymphocytes of patients with intractable rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol (in press)

5. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Kishi T, Umene-Nakano W, Katsuki A, Saito K, Iwata H, Tanaka Y, Nakamura J. No association between BDNF^{Val66Met} polymorphism and emergence of psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus. World J Biol Psychiatry (in press)

6. Choo Q-Y, Ho PC, Tanaka Y, Lin H-S. Histone deacetylase inhibitors MS-275 and SAHA induced growth arrest and suppressed lipopolysaccharide-stimulated NF-κB p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells.

Rheumatology (in press)

7. Suzuki K, Nakawaga H, Kameda H, Amano K, Kondo T, Itoyama S, Tanaka Y, Takeuchi T. Severe acute thrombotic exacerbation in two cases with anti-phospholipid syndrome after retreatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 48, 198-199, 2009.

8. Komano Y, Harigai H, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Ohtsubo H, Hiramatsu K, Iwamoto M, Minota S, Matsuoka N, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Kudo K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Care Research*. 61, 305-312, 2009.

9. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M. Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol* . 36, 898-906, 2009.

10. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Suzuki K, Hanami K, Tanaka Y. Effects of anti-TNF- α antibody infliximab in refractory entero-Beçet's disease. *Rheumatology* . 48, 1012-1013, 2009.

11. Nakayamada S, Fujimoto T, Nonomura A, Saito K, Nakamura S, Tanaka Y. Usefulness of initial histological features for stratifying Sjogren's syndrome responders to mizoribine therapy. *Rheumatology*. 48: 1279-82, 2009.

蒲池 誠 (研究分担者)

1. Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Aramaki T, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. *Mod Rheumatol*. 38:263-267, 2009.

2. Fujikawa K, Kawakami A, Kaji K, Fujimoto M, Kawashiri S, Iwamoto N, Aramaki T, Ichinose K, Tamai

M, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Ishimoto H, Mukae H, Kuwana M, Kohno S, Takehara K, Sato S, Eguchi K. Association of distinct clinical subsets with myositis-specific autoantibodies towards anti-155/140-kDa polypeptides, anti-140-kDa polypeptides, and anti-aminoacyl tRNA synthetases in Japanese patients with dermatomyositis: a single-centre, cross-sectional study. *Scand J Rheumatol*. 38(4):263-7, 2009.

2. 学会発表

山本 一彦 (研究代表者)

1. Okamoto A, Fujio K, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K. Analysis of Kidney CD4+ T cells in lupus-prone mice. *Imflammation Research*. 58:S168, 2009.

渥美 達也 (研究分担者)

1. Atsumi T, Amengual O, Miyamoto E, Oku K, Kataoka H, Yasuda S, Horita T, Koike T. Antiprothrombin antibodies and thrombophilia in the antiphospholipid syndrome. The 4th Asian congress on autoimmunity, Singapore, 11-13 Sep. 2009.

2. Otomo K, Atsumi T, Fujieda Y, Kato M, Miyamoto E, Oku K, Amengual O, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Antiphospholipid Score (aPL-S) in the Antiphospholipid Syndrome: Diagnostic Significance and Predictive Value for the Development of Thrombotic Events in Autoimmune Diseases The 73rd annual meeting of the American College of Rheumatology, Philadelphia, 18-21 Oct. 2009

3. Horita T, Nakagawa N, Oku K, Kataoka H, Yasuda S, Atsumi T, Koike T. Lupus Susceptible Gene Polymorphisms in Patients with Antiphospholipid Syndrome. American College of Rheumatology 73rd Annual Scientific Meeting, Philadelphia, USA, 18-21 Oct. 2009

4. Oku K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Otomo K, Kato M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Arterial disease and phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody (aPS/PT): *in vitro* behavior of platelets treated with monoclonal aPS/PT. American College of Rheumatology 73rd Annual Scientific

Meeting, Philadelphia, USA, 18-21 Oct. 2009

5. Kato M, Horita T, Atsumi T, O Amengual, Nakagawa H, Fujieda Y, Otomo K, Oku K, Kataoka H, Yasuda S, Koike T. Association between CD36 single nucleotide polymorphism and antiphospholipid syndrome.

American College of Rheumatology 73rd Annual Scientific Meeting, Philadelphia, USA, 18-21 Oct. 2009

6. Amengual O, Atsumi T, Suzuki E, Oku K, Hashimoto T, Kato M, Otomo K, Fujieda Y, Kataoka H, Horita T, Yasuda S and Koike T. Up-regulated expression of Phospholipid Scramblase 1 on monocytes in patients with antiphospholipid syndrome. American College of Rheumatology 73rd Annual Scientific Meeting, Philadelphia, USA, 18-21 Oct. 2009.

石井 智徳 (研究分担者)

1. 石井智徳, 白井剛史, 藤井博司, 張替秀郎
膠原病の病態解明と治療最前線 大型血管の画像診断. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会

2. 高澤徳彦, 白井剛志, 田島結実, 高橋令子, 藤井博司, 石井智徳, 張替秀郎

心筋、大動脈壁に病変を呈した特発性好酸球増多症候群の 1 例

第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会

3. 白井剛志, 田島結実, 高橋令子, 藤井博司, 高澤徳彦, 石井智徳, 張替秀郎

眼球突出、PR3-ANCA 高値を呈し Wegener 肉芽腫との鑑別を要した T 細胞リンパ腫の一例

第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 第 18 回国際リウマチシンポジウム

4. KobayashiMasahiro, IrieErika, ShiotaYuko, SuzukiChihiro, OnishiYasushi, OkitsuYouko, YamamotoJoji, IshizawaKenichi, KameokaJunichi, IshiiTomonori, HarigaeHideo

Severe hypogammaglobulinemia after rituximab chemotherapy due to the arrest of B cell differentiation

第 71 回日本血液学会学術集会

5. 渡辺龍, 白井剛志, 田島結実, 藤井博司, 高澤徳彦, 大口裕人, 大西康, 石井智徳, 張替秀郎

産褥期に T T P を発症した抗セントロメア抗体陽性の一例

第 19 回日本リウマチ学会 北海道・東北支部学術集会

岡崎 仁昭 (研究分担者)

1. 松山泰, 岡崎仁昭, 木村洋貴, 長嶋孝夫, 簗田清次. 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、2008 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, 簗田清次. 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、2008 年 11 月 28 日、東京

3. 松山泰, 岡崎仁昭, 為本浩至, 岩本雅弘, 富永眞一, 簗田清次. リウマチ血清および関節液での IL-33 測定系の確立と疾患活動性との相関. 第 32 回日本分子生物学会、2009 年 12 月 10 日、横浜

三村 俊英 (研究分担者)

1. Y Yoshida, K Sato, M Ota, Y Akiyama, M Yamakawa, T Mimura, et al: A Case Report of Erdheim –Chester Disease Diagnosed by Immunohistochemical Analysis of the Cell Derived from the Ascites. 11th International Workshop on Langerhans Cells, September 6, 2009 (Funchal, Madeira, Portugal)

2. Kajiyama H, Nakajima K, Asanuma Y, Sato K, Akiyama Y, Kopp J, Mimura T: The introduction of podocyte research tools to rheumatology –the proposal of an innovative reserch area “nephrorheumatology”. 第 37 回日本臨床免疫学会総会、2009 年 11 月 13 日 (東京ステーションコンファレンス、東京)

3. Sato K, Miyoshi F, Mimura T: The role transcription factor c-Maf plays in memory Th17 cells. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会、2009 年 12 月 (大阪国際会議場、大阪)

4. Miyoshi F, Sato K, Mimura T: The Th-cytokine production from non-specifically stimulated PBMCs show the mirror image of local inflammation. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会、2009 年 12 月 (大阪国際会議場、大阪)

竹内 勤 (研究分担者)

1. 竹内 勤: 免疫難病における新しいターゲット分子と制御 シンポジウム 第 37 回日本臨床免疫学会総会、2009 年 11 月、東京.

三森 明夫 (研究分担者)

海外

1. Hiroyuki Yamashita, Kazuo Kubota, Yuko Takahashi, Junwa Kunimatsu, Arisa Shimizu, Toshiki Eri, Kenji Itoh, Akio Mimori: Value of PET/CT in clinical practice in patients with possible spondyloarthropathy. The 77th American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Oct, 2009
2. Yuko Takahashi, Shiori Haga, Hiroyuki Yamashita, Yukihiro Ishizaka, Akio Mimori: Autoantibodies to angiotensin converting enzyme 2 in patients with rheumatic diseases. The 77th American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Oct, 2009

国内

1. 山下裕之、窪田和雄、高橋裕子、鈴木暁岳、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫: 血清反応陰性脊椎関節炎の診断における 18-FDG-PET/CT の有用性 (第 2 報). 第 53 回日本リウマチ学会、東京、4 月、2009
2. 山下裕之、高橋裕子、鈴木暁岳、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫: 膠原病科における不明炎症の原因集計; 悪性リンパ腫の重要性第 53 回日本リウマチ学会、東京、4 月、2009
3. 高橋裕子、山下裕之、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫: 遅発ループス腎炎に対するシクロホスファミド治療の有効性評価. 第 53 回日本リウマチ学会、東京、4 月、2009
4. 高橋裕子、関谷文男、松平蘭、山路健、田村直人、高崎芳成、三森明夫: 混合性結合組織病に対する初期ステロイド治療の意義 (第 2 報). 第 53 回日本リウマチ学会、東京、4 月、2009
5. 高橋裕子、山下裕之、伊藤健司、杉山温人、三村俊英、三森明夫: 顕微鏡的多発血管炎と Wegener 肉芽腫症の予後決定因子. 第 53 回日本リウマチ学会、東京、4 月、2009
6. 國松淳和、廣江道昭、山下裕之、高橋裕子、伊藤健司、三森明夫: SLE に伴う心筋障害 3 例にみられた異なる病態生理. 第 53 回日本リウマチ学会、東京、4 月、2009
7. 國松淳和、山下裕之、高橋裕子、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫: リウマチ性多発筋痛症の鑑別診断; 初診例の集計. 第 53 回日本リ

ウマチ学会、東京、4 月、2009

8. 江里俊樹、細川美里、山下裕之、高橋裕子、伊藤健司、三森明夫: Sjogren 症候群に合併した末梢神経障害の 3 例. 第 53 回日本リウマチ学会、東京、4 月、2009
9. 細川千里、山下裕之、高橋裕子、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫: 早期診断した大動脈炎の画像診断における治療成績の検討. 第 53 回日本リウマチ学会、東京、4 月、2009

平形 道人 (研究分担者)

1. Hirakata M, Takada T, Suwa A, Hardin JA: Development of the novel assay system detecting anti-SRP autoantibodies: The clinical, histopathological and immunogenetic features in Japanese patients. 73rd Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2009 Oct, Philadelphia.
2. 平形道人, 諏訪昭, 高田哲也, 井上有美子, 金子祐子, 桑名正隆: 抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体陽性例における臨床像と免疫遺伝学的背景との関連に関する研究. 第 53 回日本リウマチ学会総会, 2009 年 4 月, 東京.

天野 浩文 (研究分担者)

1. 天野浩文, 天野恵理, 仲野総一郎, 安藤誠一郎, 箕輪健太郎, 渡邊崇, 森本真司, 林青順, 広瀬幸子, 戸叶嘉明, 高崎芳成. Toll-like receptor (TLR) とリウマチ性疾患. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京 2009.4.23-26.
2. 仲野総一郎, 天野浩文, 田嶋美智子, 安藤誠一郎, 箕輪健太郎, 渡邊崇, 森本真司, 戸叶嘉明, 高崎芳成. 全身性エリテマトーデスにおける UNC93B 発現の検討. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京 2009.4.23-26.
3. 森本真司, 渡邊崇, 仲野総一郎, 天野浩文, 高崎芳成. 増殖性ループス腎炎におけるタクロリムスの効果の検討<寛解維持療法における有用性を中心に>. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京 2009.4.23-26.
4. 箕輪健太郎, 安藤誠一郎, 渡邊崇, 仲野総一郎, 名切裕, 満尾晶子, 天野浩文, 森本真司, 戸叶嘉明, 高崎芳成. 橋本脳症を合併した SLE 患者の 1 例. 第