

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

膠原病、自己免疫疾患の重複症候群を中心とした  
実態把握と解析に向けた試料収集

平成21年度 総括研究報告書

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

膠原病、自己免疫疾患の重複症候群を中心とした  
実態把握と解析に向けた試料収集

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 山本一彦

平成22年3月

## 目 次

I. 総括研究報告 -----	1
膠原病、自己免疫疾患の重複症候群を中心とした実態把握と解析に向けた試料収集 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. 研究分担報告 -----	11
抗リン脂質抗体症候群とシェーグレン症候群の疾患感受性遺伝子に関する研究 北海道大学病院第二内科 渥美 達也	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	12

# 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

膠原病、自己免疫疾患の重複症候群を中心とした実態把握と解析に向けた試料収集

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 我が国の自己免疫疾患の重複症候群の臨床的特徴、遺伝的背景を解明するため、それぞれの単独疾患罹患患者の情報と比較しながら研究を推進することを目的とした。本研究の研究者は自己免疫疾患に関係する調査研究班の分担研究者として、既に全身性エリテマトーデスの臨床情報および DNA サンプルの収集についてそれぞれの機関に倫理委員会から認可を受けた研究を推進中である。そこで、平成21年度には、疾患群へ範囲を広げ出来るだけ多くの単独疾患および重複症候群の症例を収集することとした。単独疾患としては、多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）、シェーグレン症候群（SjS）、成人スティル病（ASD）、全身性エリテマトーデス（SLE）を主な対象とする。

研究分担者

渥美 達也 北海道大学病院第二内科 講師  
石井 智徳 東北大学病院血液免疫科 准教授  
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  
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  
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  
田中 良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授  
高地 雄太 独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究センター 研究員

A. 研究目的

現在、自己免疫疾患のゲノム解析は世界的な競争の中、爆発的な勢いで進められている。その中で分かったことは、疾患関連遺伝子は複数の自己免疫疾患で共通の場合があり、さらにそれが民族で異なるということである。

そこで、本研究では、我が国の自己免疫疾患の重複症候群の臨床症状の収集とサンプル収集を中心に、対照疾患として、多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）、シェーグレン症候群（SjS）、成人スティル病（ASD）、全身性エリテマトーデス（SLE）などの単独疾患症例を含めた臨床情報と DNA サンプル収集を行い、実態把握と自己免疫疾患の原因究明の為に重要なツールとしてのゲノム解析のための試料を収集することを目的とした。今まで、このような

重複症候群は、それぞれの疾患の中に入れて診療、研究がなされてきた。唯一、混合性結合組織病がこれらとは異なる疾患単位とされ、研究が推進されてきた。しかし、自己免疫疾患が重複する疾患群はいろいろなスペクトラムの疾患を含んでおり、どのような臨床的、遺伝的背景があるかについては全く把握されていない。しかし、これらを把握し、分類することができれば、その病因としての遺伝的背景や発症の誘因の研究も進展すると期待される。本研究は、これまで自己免疫疾患に関する研究班として SLE を中心とした臨床情報把握と DNA サンプル収集を行ってきた研究者を中心に構成され、これに重複症候群という新しい視点を加え、単独疾患との比較も行いつつ、検討するところに特色がある。

## B. 研究方法

自己免疫疾患の重複症候群の臨床症状の収集と DNA サンプル収集を中心に行った。まず対照単独疾患として、多発性筋炎・皮膚筋炎、シェーグレン症候群、成人スティル病、全身性エリテマトーデスなどの疾患症例の臨床情報とサンプル収集を行った。そして、これらの疾患を持ち、かつ他の自己免疫疾患の診断がある重複症候群患者に焦点を当て、臨床情報と DNA サンプルを積極的に収集した。ヒトゲノム試料の収集ならびに臨床情報の提供については、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し、個人情報漏洩のないよう管理した。

連結可能匿名化はそれぞれのヒト由来試料等採取機関で行った。匿名化されたヒト由来試料と診療情報が研究実施機関である東京大学へ提供された。研究実施機関においては、匿名化されたヒト由来試料よりゲノム DNA を抽出した。診療情報と遺伝学的解析結果とから疾患関連遺伝子を探索する予定である。

本研究について十分に説明を受け、本人もしくは代諾者からインフォームドコンセントを取得することが可能な患者のみを対象とした。具体的には末梢静脈より 10 から 20 ml 程度採血し、血中のリンパ球より高分子量 DNA を抽出した。

個人識別情報は、個人識別情報管理者によりヒト由来試料等採取機関にて管理され、研究実施機関には原則として情報の伝達は行われない。個人識別情報管理者は、患者に対して独自の ID を付与し、病院での患者 ID、患者氏名、住所、電話番号、生年月日を削除する連結可能匿名化を行った。研究実施機関は、ヒト由来試料等採取機関の個人識別情報管理者により付与された ID とともに匿名化された診療情報およびヒト由来試料のみを受けとることにした。

研究実施機関においては、ヒト由来試料等の情報管理に関してヒト由来試料等情報管理を専門に行うもの（個人情報管理者）を研究遂行者とは独立に任命した。個人情報管理者が管理を行う具体的手順は以下の通りである。

ヒト由来試料等およびそれに付随する診療情報には、研究実施機関独自の ID が新たに付与された。これはヒト由来試料等採取機関により付与された ID とは別のものである。この 2 つの ID は結び付けられた形で研究実施機関にて保管されている。個人識別情報との連結をするために必要なヒト由来試料等採取機関と共通 ID はすでに匿名化されているが、プライバシーの侵害の恐れが他の情報と比較して高いので、それを含む情報の管理は以下のように可能な限り厳重に行われている。

ヒト由来試料等採取機関と共通の ID を含む情報をパーソナルコンピュータで保管している。電子化、暗号化した上でラップトップコンピュータ内蔵のハードディスクドライブに保存している。内蔵ハードディスクドライブにはロック機能が付加されており、パスワードなしにはアクセスできない。ラップトップコンピュータは鍵のかかった部屋の金庫に保管することにより、情報は保護されている。試料の保管については、研究期間内は研究遂行者がヒト由来試料等を研究実施機関内で保存している。

（倫理面への配慮）

研究対象者には人権擁護上の配慮を行った上で、研究方法による不利益、危険性とそれらを排除する方法等について十分なインフォームドコンセントを行った。ヒトゲノム・遺伝子解析研究並びに臨床研究に関する倫理指針等は徹底して遵守した。

## C. 研究結果

各施設の倫理委員会の承諾に時間がかかり、収集作業開始がスムーズではなかったが、2010年1月現在、全身性エリテマトーデス検体数 971、重複症候群を含むそれ以外の検体 147 が収集されている。現在、さらに収集作業を進行中である。

## D. 考察

自己免疫疾患には多くの疾患が存在し、それぞれの原因は不明であり、その治療法も限られている。この点で、複数の自己免疫疾患が同一家系に存在し、また一人の患者が複数

の疾患に罹患する現象、すなわち重複症候群は、その原因に対する解析の大きな手がかりを与えてくれるものと期待できる。すでに我々を始め、欧米でも、複数の自己免疫疾患に共通の疾患関連遺伝子があることが報告されており、これらを多く解析することは、自己免疫疾患の根底にある幾つかの共通メカニズムを解明できる可能性を与えると期待できる。

実際の臨床に対しては、臨床情報を収集することで重複症候群と単独疾患との比較を通じて、症候群を幾つかのカテゴリーに分類することができ、自己免疫疾患の診療に新しい情報を提供できると期待され、国民の医療の向上に役立つと考える。

また、疾患関連遺伝子は、その疾病の原因または増悪に一義的に関与するものと考えられる。従って、同定した疾患関連遺伝子がコードする分子またはそれと密接に関連する分子群は、治療の適切な標的となることが期待される(ゲノム創薬)。従って、本研究によるDNAサンプルを用いたゲノム解析による疾患関連遺伝子の解明は、新しい治療法の開発に直接結びつくものと期待される。

#### E. 結論

我が国の自己免疫疾患の重複症候群の臨床的特徴、遺伝的背景を解明するため、それぞれの単独疾患罹患患者の情報と比較しながら研究を推進した。

#### F. 健康危機情報

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.

7. Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: underlying evidence of ethnic differences. *J Autoimmun.* 32:158-62, 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, Matsushashi 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.
- 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- $\beta$  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., 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- $\alpha$ -induced adipose-related protein in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum. Ther.* (in press)
  6. Tanaka-Watanabe, Y., Matsumoto, I., Iwamami, K., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., 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. Suzuki, T., Ito, S., Handa, S., Kose, K., Okamoto, Y., Minami, M., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., and Sumida, T. A new low-field extremity magnetic resonance imaging and proposed compact MRI score: evaluation of anti-tumor necrosis factor biologics on rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 19:358-365, 2009.
  10. Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Yoshiga, Y., Iwanami, K., Tsuboi, H., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. Altered peptide ligands regulate type II collagen-induced arthritis in mice. *Mod. Rheumatol.* 19:366-371, 2009.
  11. Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Hayashi, T., Matsumoto, I., Ito, S., 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.
  12. Horikoshi, M., Ito, S., Ishikawa, M., Umeda, N., Kondo, Y., Tsuboi, H., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., and Sumida, T. Efficacy of mizoribine pulse therapy in rheumatoid arthritis patients with reduced or insufficient response to infliximab. *Mod. Rheumatol.* 19:229-234, 2009.

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 UI 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; in press.
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. 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 murine systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2009; in press.

4. 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.
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.

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.* 68:264-72, 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<sup>Val66Met</sup> 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 lipolysaccharide-stimulated NF- $\kappa$ B 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- $\alpha$  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.

高地 雄太 (研究分担者)

1. Okada Y, Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, et al. HLA-DRB1\*0901 lowers anti-cyclic citrullinated peptide antibody

- levels in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009.
2. Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, et al. The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum* 62:574-9, 2010.
  32. Nishimoto K, Kochi Y, Ikari K, Yamamoto K, Suzuki A, Shimane K, et al. Association study of TRAF1-C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. *Ann Rheum Dis* 69:368-73, 2010.
  4. Okada Y, Yamada R, Suzuki A, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, et al. 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.
  5. Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: underlying evidence of ethnic differences. *J Autoimmun* 32:158-62, 2009.
  6. Kochi Y, Myouzen K, Yamada R, Suzuki A, Kurosaki T, Nakamura Y, et al. FCRL3, an autoimmune susceptibility gene, has inhibitory potential on B-cell receptor-mediated signaling.
  7. 高地雄太, 山本 一彦. 膠原病・リウマチ性疾患関連遺伝子研究の進歩. *日本内科学会誌* 17(1):150-157, 2010
  8. 高地雄太, 山本 一彦. 膠原病・自己免疫疾患. *日本臨床*.67(6):1103-1107,2009
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 4<sup>th</sup> 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 73<sup>rd</sup> 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 73<sup>rd</sup> 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 73<sup>rd</sup> 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 73<sup>rd</sup> 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 73<sup>rd</sup> 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, ShirotaYuko,  
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 TTP 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

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 53 回日本リウマチ学会総  
会・学術集会. 東京 2009.4.23-26.

5. 杉崎良親, 森本真司, 小笠原倫大, 天野浩  
文, 田村直人, 高崎芳成. ステロイド治療で  
発熱・耳鳴・難聴・眩暈症状の改善をみた  
Cogan 症候群の 1 例. 第 53 回日本リウマチ学  
会総会・学術集会. 2009.4.23-26.

6. 森本真司, 玉山容碩, 仲野総一郎, 渡邊崇,  
天野浩文, 戸叶嘉明, 小暮敏明, 高崎芳成. コ  
ラーゲン誘発性関節炎における補中益気湯の  
IL-17 抑制による関節炎抑制効果の検討. 第  
53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京  
2009.4.23-26.

7. 森本真司, 玉山容碩, 安藤誠一郎, 渡邊崇,  
仲野総一郎, 天野浩文, 小暮敏明, 高崎芳成.  
コラーゲン誘発性関節炎における補中益気湯  
に IL-17 抑制による関節炎抑制効果の検討.  
第 37 回日本臨床免疫学会総会. 東京  
2009.11.13-15.

8. 渡邊崇, 仲野総一郎, 天野浩文, 森本真司,  
戸叶嘉明, 高崎芳成. 急性期 SLE を中心とす  
る異所性リンパ組織の産生及び免疫反応の有  
無についての検討. 第 37 回日本臨床免疫学会  
総会. 2009.11.13-15.

9. 池田貴英, 頭山尚子, 小笠原倫大, 天野浩文, 高崎芳成. 血球貪食症候群を合併した多発性筋炎の1例. 第20回日本リウマチ学会 関東支部会. 横浜 2009.12.6.

西本 憲弘 (研究分担者)

1. 李 慧敏, 美馬亨, 杉野英彦, 安達康雄, 青木千恵子, 西本憲弘. DNAチップによるSLEの遺伝子発現解析-ループス腎炎に対するエンドキサン大量療法により、インターフェロンによって誘導される遺伝子発現は低下した. 第53回日本リウマチ学会. 東京. 2009. 4. 24
2. Lee H, Mima T, Sugino H, Aoki C, Nishimoto N. Tumor Necrosis Factor(TNF) Emerged as A Dominant Cytokine in Peripheral Blood Immunoregulatory Network of Lupus Nephritis Patient after Treatment. EULAR2009. Copenhagen. 2009.6.11
3. Nishimoto N, Sugino H, Aoki C, Lee H, Matsubara K, Mima T. Gene expression profiling of S100 protein families in the peripheral blood from patients with RA, SLE, polyJIA and sJIA-correlation between S100A4 expression and joint destruction-. EULAR2009. Copenhagen. 2009.6.12
4. Lee H, Sugino H, Adachi Y, Ochi T, Nishimoto N. DNA Microarray Analysis Revealed Abnormal Networks of Immune Response Molecules in Bone Marrow Cells from Patients with Rheumatoid Arthritis(RA). ACR/ARHP2009. Philadelphia. USA.
5. Sugino H, Aoki C, Lee H, Adachi Y, Matsubara K, Ochi T, Nishimoto N. About half of S100 cluster genes on chromosome 1q21.1 are up-regulated in patients with rheumatoid arthritis(RA), systemic lupus erythematosus (SLE), polyarticular type juvenile idiopathic. ACR/ARHP2009. Philadelphia. USA.
6. 李 慧敏, 杉野英彦, 安達康雄, 青木千恵子, 西本憲弘. Up-regulation of hemophilic cell adhesion-related molecules in peripheral blood may contribute to patho-genesis of rheumatoid arthritis (RA). 第37回日本臨床免疫学会. 東京. 2009. 11. 13-15

田中 良哉 (研究分担者)

1. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Discontinuation of infliximab therapy is possible after acquiring remission in patients with rheumatoid arthritis (RA): first report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The Annual European Congress of Rheumatology 2009, Copenhagen 平成21年6月
2. Y. Tanaka, M. Suzuki, H. Nakamura, S. Toyozumi, S. H. Zwillich. The oral Jak inhibitor CP-690,550 in combination with methotrexate is efficacious, safe and well tolerated in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to MTX alone. The Annual European Congress of Rheumatology 2009, Copenhagen 平成21年6月
3. Tanaka Y. Rheumatoid arthritis in the context of bone disease: a recent paradigm shift of the disease control. The 6<sup>th</sup> International Bone Biology Forum, Susono 平成21年8月
4. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Can infliximab discontinue after attaining remission in patients with RA?: An interim report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The 4th Asian Congress on Autoimmunity, Singapore 平成21年9月
5. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: an interim report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The 73<sup>rd</sup> National Meeting of American college of Rheumatology, Philadelphia 平成21年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

住田 孝之 (研究分担者)

申請準備中

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

## II. 研究分担報告

抗リン脂質抗体症候群とシェーグレン症候群の疾患感受性遺伝子に関する研究

研究分担者 渥美 達也 北海道大学病院第二内科 講師

研究要旨 全身性エリテマトーデス(SLE)で近年明らかとなってきた疾患感受性遺伝子について、SLE と合併することの多い抗リン脂質抗体症候群患者(APS)ならびにシェーグレン症候群(SS)患者において、主に一塩基多型解析を用いて解析した。SLE と APS、SLE と SS に共通の疾患感受性遺伝子が存在することが示唆された。

A. 研究目的

代表的な自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)で近年明らかとなった疾患感受性遺伝子に関して、SLE と合併することが多い抗リン脂質抗体症候群(APS)やシェーグレン症候群(SS)で検討し、自己免疫疾患の疾患感受性遺伝子に関する共通性と異質性を明らかにすることである。

B. 研究方法

SLE 患者に加えて、APS 患者ならびに SS 患者より末梢血を採取したのちゲノム DNA を抽出した。また、SLE、APS、SS のそれぞれの臨床症状ならびに各種自己抗体を後ろ向きに解析した。IRF-5、STAT4、BANK1、BLK、TNFSF4、TNFAIP3、PXXK などの遺伝子多型は TaqMan アッセイを用いて判定し、各疾患との関連、臨床症状や検査所見との関連を解析した。

(倫理面への配慮)

患者より文書による同意を得たうえで、検体を提供していただいた。匿名化ののち研究に用いるなど、個人情報の管理には細心の注意を払った。

C. 研究結果

約 400 名の SLE 患者、約 120 名の APS 患者、約 180 名の SS 患者から DNA を抽出し、それら患者の臨床症状ならびに自己抗体などの検査所見を解析した。SLE の疾患感受性遺伝子のうち、APS においては、IRF-5、STAT4、BANK1、BLK、TNFSF4 との関連が

認められたが、TNFAIP3 や PXXK との関連は認められなかった。SS においては IRF-5、STAT4、BLK との関連が認められたが、BANK1、TNFAIP3、TNFSF4 との関連は認められなかった。

D. 考察

少数例での検討であるため、更なる検討が必要と考えられるが、SLE と APS、SLE と SS には共通の遺伝的背景が存在している可能性が示唆された。

E. 結論

SLE、APS、SS に共通する疾患感受性遺伝子の存在が示唆された。

F. 健康危機情報

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Okada Y, Suzuki A, Yamada R, <u>Kochi Y</u> , Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u>	HLA-DRB1*0901 lowers anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis.		in press	
Shimane K, <u>Kochi Y</u> , 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, <u>Yamamoto K</u>	The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population.	Arthritis Rheum.	62	574-79	2010
Kogina K, Shoda H, Yamaguchi Y, Tsuno NH, Takahashi K, Fujio K, <u>Yamamoto K</u> .	Tacrolimus differentially regulates the proliferation of conventional and regulatory CD4(+) T cells.	Mol Cells.	28	125-30	2009
Okamura T, Fujio K, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Sakaguchi S, <u>Yamamoto K</u> .	CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cells controlled by the transcription factor Egr-2.	Proc Natl Acad Sci U S A.	106	13974-9	2009
Okada Y, Yamada R, Suzuki A, <u>Kochi Y</u> , Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u> .	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
<u>Kochi Y</u> , Myouzen K, Yamada R, Suzuki A, Kurosaki T, Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u> .	FCRL3, an autoimmune susceptibility gene, has inhibitory potential on B-cell receptor-mediated signaling.	J Immunol.	183	5502-10	2009
<u>Kochi Y</u> , Suzuki A, Yamada R, <u>Yamamoto K</u> .	Genetics of rheumatoid arthritis: underlying evidence of ethnic differences.	J Autoimmun.	32	158-62	2009
Bohgaki M, Matsumoto M, <u>Atsumi T</u> , 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	
Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, <u>Atsumi T</u> , 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	
Yamada H, <u>Atsumi T</u> , 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	
Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, <u>Atsumi T</u> , 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	62	574-79	2010
Horita T, <u>Atsumi T</u> , 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	1366-67	2009
Bohgaki T, <u>Atsumi T</u> , 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	1240-48	2009
Yamada H, <u>Atsumi T</u> , 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

Harris AA, Kamishima T, Horita T, <u>Atsumi T</u> , Fujita N, Omatsu T, Onodera Y, Terae S, Koike T, Shirato H.	Splenic Volume in Systemic Lupus Erythematosus.	Lupus	18	1119-20	2009
Sakai Y, <u>Atsumi T</u> , 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
Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Tada Y, Asami T, Ide S, <u>Atsumi T</u> , Kobashi G, Takahashi H.	Cigarette smoking, STAT4 and TNFRSF1B polymorphisms, and systemic lupus erythematosus in a Japanese population.	J Rheumatol	36	Mar-95	2009
Nakagawa H, Yasuda S, Matsuura E, Kobayashi K, Ieko M, Kataoka H, Horita T, <u>Atsumi T</u> , Koike T.	Nicked beta2-glycoprotein I binds angiostatin4.5 (plasminogen kringle 1-5) and attenuates its anti-angiogenic property.	Blood	114	2553-59	2009
Oku K, <u>Atsumi T</u> , Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T.	Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome.	Ann Rheum Dis	68	1030-35	2009
Koike R, Harigai M, <u>Atsumi T</u> , 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	351-57	2009
Hirabayashi Y, <u>Ishii T</u> .	Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice.	Rheumatol Int.		in press	2009
Tsuyoshi Shirai, Reiko Takahashi, Yumi Tajima, <u>Tomonori Ishii</u> , Hideo Harigae	Peripheral T Cell Lymphoma with a High Titer of Proteinase-3-Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies that Resembled Wegener's Granulomatosis.	Intern Med	48	2041-45	2009
Iwanami, K., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Inoue, A., Minami, R., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., Nishimura, Y., and <u>Sumida T</u> .	Altered peptide ligands inhibit glucose-6-phosphate isomerase (GPI) peptide-induced arthritis.	Arthritis Res. Ther.		in press	
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., <u>Sumida T</u> , and Tsuchiya, N.,	Replication of association between FAM167A(C8orf13)-BLK region and rheumatoid arthritis in a Japanese population.	Ann. Rheum. Dis.		in press	
Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Sugihara, M., Hayashi, T., Chino, Y., Matsumoto, I., Ito, S., Ito, S., and <u>Sumida T</u> .	Inhibition of TGF- $\beta$ signaling attenuates IL-18 plus IL-2-induced interstitial lung disease.	Clin. Exp. Immunol.		in press	
Wang, Y., Ito, S., Chino, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Murata, H., Tsutsumi, A., Uchida, K., Usui, J., Yamagata, K., and <u>Sumida T</u> .	Analysis of cytokine balance in lupus nephritis by laser-microdissection.	Clini. Exp. Immunol.		in press	
Inoue, A., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Iwanami, K., Goto, D., Ito, S., and <u>Sumida T</u> .	Role of tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced adipose-related protein in autoimmune arthritis.	Arthritis Res. Ther.		in press	
Tanaka-Watanabe, Y., Matsumoto, I., Iwamami, K., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and <u>Sumida T</u> .	B cells have crucial role as autoantibody producers in arthritis mediated by glucose-6-phosphate isomerase.	Clin. Exp. Immunol.	155	285-94	2009
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., <u>Sumida T</u> , and Tsuchiya, N.	Replication of the association between C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population.	Arthritis Rheum.	60	553-58	2009
Kawaguchi, Y., Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Nishimagi, E., Kamatani, N., Satoh, T., Kuwana, M., <u>Sumida T</u> , and Hara, M.	Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility.	Ann. Rheum. Dis.	68	710-14	2009

Suzuki, T., Ito, S., Handa, S., Kose, K., Okamoto, Y., Minami, M., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., and <u>Sumida, T.</u>	A new low-field extremity magnetic resonance imaging and proposed compact MRI score: evaluation of anti-tumor necrosis factor biologics on rheumatoid arthritis.	Mod. Rheumatol.	19	358-65	2009
Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Yoshiga, Y., Iwanami, K., Tsuboi, H., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and <u>Sumida, T.</u>	Altered peptide ligands regulate type II collagen-induced arthritis in mice.	Mod. Rheumatol.	19	366-71	2009
Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Hayashi, T., Matsumoto, I., Ito, S., and <u>Sumida, T.</u>	The decrement of soluble CD1d proteins affects the function of NKT cells in patients with rheumatoid arthritis.	Int. J. Mol. Med.	24	481-86	2009
Horikoshi, M., Ito, S., Ishikawa, M., Umeda, N., Kondo, Y., Tsuboi, H., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., and <u>Sumida, T.</u>	Efficacy of mizoribine pulse therapy in rheumatoid arthritis patients with reduced or insufficient response to infliximab.	Mod. Rheumatol.	19	229-34	2009
Kaneko Y, Suwa A, <u>Hirakata M</u> , Ikeda Y, Kuwana M	Clinical associations with autoantibody reactivities to individual components of U1 small nuclear ribonucleoprotein.	Lupus		in press	
Takada T, <u>Hirakata M</u> , 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	156-64	2009
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	3	印刷中	2010
平形道人	「関節リウマチ-寛解を目指す治療の新時代」成人ステイル病	日本臨床		印刷中	
平形道人	【広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査】抗Jo-1抗体(抗ヒスチジルtRNA合成酵素抗体)	日本臨床		印刷中	
平形道人	【広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査】抗PL-7抗体および抗PL-12抗体(抗Jo-1抗体以外の抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体)	日本臨床		印刷中	
平形道人, 諏訪昭	【広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査】抗Ku抗体	日本臨床		印刷中	
平形道人	神経内科の病気のすべて-筋疾患の治療/多発性筋炎・皮膚筋炎	からだの科学	265	印刷中	
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	1185-91	2009
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	737-45	2009
平形道人	代表的な自己免疫疾患/多発性筋炎・皮膚筋炎	Cefiro	10	25-32	2009
Santiago-Raber ML, <u>Amano H</u> , 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	J Autoimmun		in press	2010