

DNA マイクロアレイとバイオインフォマティクスを用いた RA 関連遺伝子の解析

研究分担者 西本憲弘 和歌山県立医科大学免疫制御学講座 教授
共同研究者 李慧敏、杉野英彦 大阪大学大学院生命機能研究科
松谷隆治 和歌山県立医科大学免疫制御学講座
島岡康則 行岡病院
越智健介 川崎市立病院
川根公樹、長田重一 京都大学大学院医学研究科
越智隆弘 大阪警察病院

研究要旨

関節リウマチ(RA)の病因には複数の因子が関与している。また、これまでの研究から、その発症には骨髄細胞の異常が関わっていると考えられる。骨髄は免疫担当細胞のみならず、骨格を形成・支持する多彩な細胞に分化する骨髄間葉系細胞も含む。それらの細胞の増殖・分化は、本来、細胞間の直接的接触あるいはサイトカインを介したシグナルによりネットワークを形成し、精巧に制御されていると考えられる。RA患者では、そのネットワーク制御メカニズムに異常があるとの仮説を立てた。そのような異常を明らかにするには、分子間相互作用を網羅的に解析する必要がある。そこで、我々は、RA患者の骨髄細胞ならびに末梢血で発現する遺伝子を、DNA マイクロアレイを用いて網羅的に解析し、バイオインフォマティクスの応用により、骨髄細胞機能と分子間相互作用の異常を明らかにすることを目的とした。RA患者の骨髄と末梢血の遺伝子発現プロファイルの比較を行い、骨髄異常が末梢血細胞に反映されるか否かを検討した。RA患者骨髄では、変形性関節症(OA)患者骨髄に比べて炎症性サイトカインシグナルの過剰に加え、1型インターフェロン(IFN)で誘導される分子群の発現増加(いわゆるIFN signature)が見られた。またMHC class Iに分類されるHLA-E、HLA-F、HLA-G、抗原提示に関与する分子の発現が増加し、抗原提示機能の亢進が示唆された。これらの異常は、RA患者末梢血液では見られなかった。また、類似の骨髄異常は、ある種の関節炎モデルマウスでも確認された。骨髄細胞における免疫異常がRAの病因であることが強く示唆された。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の病因には複数の因子が関与している。また、これまでの研究から、その発症には骨髄細胞の異常が関わっていると考えられる。骨髄は免疫担当細胞のみならず、骨格を形成・支持する骨細胞、軟骨細胞、筋細胞、脂肪細胞など多彩な細胞に分化する骨髄間葉系細胞も含む。それらの細胞の増殖・分化は、本来、細胞間の直接的接触あるいはサイトカインを介したシグナルによりネ

ットワークを形成し、精巧に制御されていると考えられる。RA患者では、そのネットワーク制御メカニズムに異常があるとの仮説を立てた。そのような異常を明らかにするには、分子間相互作用を網羅的に解析する必要がある。DNA マイクロアレイはそのような網羅的解析を可能にするかもしれない。

そこで、RA患者の骨髄細胞ならびに末梢血で発現する遺伝子を、DNA マイクロアレイを用いて解析し、バイオインフォマティクス

(gene ontology に基づく細胞機能解析とネットワーク解析)を利用して、骨髄細胞機能と分子間相互作用の異常を明らかにすることを第1の目的とする。

第2にRAの骨髄と末梢血の遺伝子発現プロフィールの比較を行い、骨髄異常が末梢血細胞に反映されるか否かを検討する。

第3にRAで異常発現する分子の機能を *in vitro* ならびに動物モデルを用いて明らかにする。

B. 研究方法

① RA患者の骨髄単核球ならびに骨髄全血から Total RNA を抽出し、DNA マイクロアレイを用いて mRNA の発現量を網羅的に測定した。変形性関節症 (OA) 患者との比較により RA に異常発現する遺伝子を特定した。

② 個々の遺伝子の機能分類 (gene ontology) に基づき Expression Analysis Systemic Explorer (EASE) を用いて、骨髄における機能異常を検討した。「免疫」に関与する分子群の分子間相互作用を Ingenuity Pathways Analysis (IPA)®を用いて解析した。

③ RA患者の末梢血細胞中の mRNA の発現量を、DNA マイクロアレイを用いて網羅的に測定し、健常人との比較により異常発現遺伝子を特定した。

④ 上記分子の中から、SLE など関節破壊を起こさないリウマチ性疾患では異常を示さず、RA患者で選択的に発現する分子として S100A4 分子に着目し、その機能を *in vitro* で検討した。また遺伝子欠損マウスを作製した。

④ RA様関節炎を発症する DNaseII KO マウスの骨髄での遺伝子発現プロフィールを RA患者骨髄のそれと比較し、骨髄における機能異常の類似性を検討した。

(倫理面への配慮)

患者検体の採取はヘルシンキ宣言を遵守し、インフォームドコンセントを得た上で検査を行った。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、臨

床研究に関する倫理指針に従った。患者の患者情報に関しては、治療施設・氏名・生年月日・住所などの情報を一切削除し、匿名化の下に行った。

DNA 組み換え実験、動物実験についても倫理指針、動物の愛護及び管理に関する法律に従って実施した。

C. 研究結果

① OA患者のそれと比べて RA患者の骨髄単核球で異常発現する遺伝子の ontology 解析の結果、「免疫」、「細胞内シグナルカスケード」、「タンパクのリン酸化」、「RNA のスプライシング」、「細胞の構造」、「細胞分裂」、「cell cycle の制御」、「DNA の複製」、「細胞の構造」の機能異常が示唆された。

② 「免疫」関連分子群のネットワーク解析から、インターフェロン (IFN) α 、IFN β 、IFN γ 、IL-12、MYD88、NF κ B、MHC class I complex 等がひとつのネットワークとして描出され、また、その周辺部には IFN で誘導される分子群の発現増加 (いわゆる IFN signature) が見られた。また、MHC class I に分類される HLA-E、HLA-F、HLA-G の発現が増加するとともに、抗原提示機能の亢進が示唆された。

③ 上記の IFN signature や HLA-E、HLA-F、HLA-G の発現増加は、RA患者骨髄血全血の解析でも同様に認められた。しかし、患者末梢血では見られなかった。

④ 一方、RA患者の末梢血では、カルシウム結合性タンパク質 S100 ファミリーに属する、S100A4、S100A6、S100A8、S100A9、S100A11、S100A12 の6種類の発現が増加していた。S100A4 だけが骨破壊の強い RA ならびに関節型若年性特発性関節炎患者でのみで増加し、SLE など関節破壊を起こさないリウマチ性疾患では増加を示さなかった。

⑤ 上記のうち、S100A4 だけが破骨前駆細胞から破骨細胞形成時まで終始強く発現していた。siRNA を導入し、S100A4 の発現を阻害したところ、破骨細胞形成時に見られる細胞の融合・巨核化は阻害され、TRAP 陽性細胞の

出現も抑制された。Cathepsin K、MMP-9 は減少した。

⑥ 現在 S100A4 のコンディショナルノックアウトマウスを作製中であり、in vivo でコラーゲン抗体誘導性関節炎の発症頻度と重症度、骨密度への影響を検討する予定である。

⑦ RA 様関節炎を発症する DNaseII KO マウスでは、未分解 DNA の蓄積によるマクロファージの活性化と赤芽球の増殖抑制が骨髄で認められる。そこで DNaseII KO マウスで、RA 患者類似の骨髄の機能異常が、見られるか否かを検討したところ、DNase II KO マウスの骨髄でも、IFN で誘導される分子群と MHC クラス I 分子群の発現が増加しており、ヒト RA 患者のそれと類似していた。しかし、免疫機能関連分子以外にヒト RA と共通して異常発現パターンを示す遺伝子はなかった。

D. 考察

① RA 患者骨髄では、末梢血では見られない免疫機能の亢進が見られ、骨髄が RA の原因病巣であることが改めて示唆された。

② RA 骨髄では IFN がサイトカインネットワーク異常の中心的名役割を果たす可能性があると考えられる。

③ HLA class I に分類される HLA-F の発現は、健常成人では通常は見られず、癌細胞や活性化リンパ球に発現することが、2010 年に他の研究室から報告された。骨髄細胞で見られる免疫機能の亢進を含めたこれらの異常は、骨髄が RA の原因病巣であることを支持する。

④ 一方、患者末梢血で異常発現していた S100A4 分子は、破骨前駆細胞から成熟破骨細胞への分化を通して、常に発現しており、しかもその阻害は分化を抑制したことから、S100A4 は破骨細胞への分化を制御すると考える。S100A4 タンパクは、カルシニューリンやカルモデュリンと同様の構造を持つタンパクであり、カルシウム依存性のシグナル伝達機構に関与している可能性が示唆される。

⑤ RA の関節炎モデルマウスである DNase

II KO マウスの骨髄でも、ヒト RA 患者の骨髄で見られる遺伝子と類似の免疫機能関連分子が異常発現しており、かつそれ以外の機能には類似点は見られなかったことから、関節炎の発症に骨髄免疫機能の異常が関与すると考えられる。

E. 結論

RA 患者骨髄における IFN を中心とする免疫反応の亢進が関節炎に関与することが示唆された。またマイクロアレイ解析により見出された S100A4 は、破骨前駆細胞の破骨細胞への分化に関与すると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. Nishimoto N, Mima T. Tocilizumab In: Hochberg M, Weinblatt M, Weisman M, Smolen J and Silman A eds Rheumatoid Arthritis: Elsevier 2008
2. Nishimoto N, Kishimoto T. Humanized Antihuman IL-6 Receptor Antibody, Tocilizumab. In: Chernajovsky Y, Nissim A, eds. Therapeutic Antibodies. Handbook of Experimental Pharmacology: Springer-verlag Berlin Heiderberg 181:151-60, 2008
3. Mima T, Nishimoto N. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 4:165-172, 2008.
4. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet 371: 998-1006, 2008.

5. 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
6. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol.* 19:12-19, 2009
7. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathological significances in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman's disease. *Blood.* 112:3959-64, 2008
8. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-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.* 68:1580-4, 2009
9. 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
10. Mima T, Nishimoto N. Clinical value of blocking IL-6 receptor. *Curr Opin Rheumatol* 21:224-30, 2009
11. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, Nishimoto N. A Combination of Biochemical Markers of Cartilage and Bone Turnover, Radiographic Damage and Body Mass Index to Predict Progression of Joint Destruction in Patients with Rheumatoid Arthritis treated with Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs. *Mod Rheumatol* 19:273-82, 2009.
12. Take Y, Nakata K, Hashimoto J, Tsuboi H, Nishimoto N, Ochi T, Yoshikawa H. Specifically modified osteopontin in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes supports interaction with B cells and enhances IL-6 production. *Arthritis Rheum* 60:3591-3601, 2009
13. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis- meta-analysis of 6 initial trials and 5 long-term extensions -. *Mod Rheumatol* 20:222-232, 2010
14. Nishimoto N. Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases. *Clin Pharmacol Ther.* 87:483-487, 2010
15. Sugino H, Hooi-Ming L, Nishimoto N. DNA

microarray analysis of rheumatoid arthritis susceptibility genes identified by genome-wide association studies (GWAS). *Arthritis Res Ther* 12:401, 2010

16. Nishimoto N, Takagi N. Assessment of the validity of the 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) as a disease activity index of rheumatoid arthritis in the efficacy evaluation of 24-week treatment with tocilizumab: subanalysis of the SATORI study. *Mod Rheumatol* 20:539-47, 2010
17. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, Nishimoto N. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. *Mod Rheumatol* 2011 21:10-152.

学会発表

1. Nishimoto N. The role of IL-6 in RA. advances in Targeted Therapies. Rapallo, Liguria, Italy. 2008. 4. 2-6
2. Nishimoto N, Suwabe T, Kakehi T, Kawata Y, Mima T, Takeuchi T, Kawai S, Yamamoto K, Miyasaka N. Relationship between serum IL-6 levels after Tocilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis (RA) patients. EULAR2008. Paris. France. 2008. 6. 11-14
3. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Ito k, Kakehi T. Safety profile of Tocilizumab in Japanese patients with Rheumatoid arthritis-incidences of infections in Japanese long-term clinical studies. EULAR2008. Paris. France. 2008. 6. 11-14
4. Nishimoto N, Miyasaka N, Van der Heijde D, murata N, Takeuchi T, Kawai S, Hashimoto J, Yamamoto K. Three-year extension of the SAMURAI STUDY confirms Tocilizumab to prevent joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. EULAR2008. Paris. France. 2008. 6. 11-14
5. Nishimoto N. The pathological roles of interleukin-6 in rheumatic diseases. MEDICAL-EXPO2008 in APLAR' s World. Yokohama, Japan. 2008. 9. 24-2
6. 西本憲弘. トシリズマブ. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会 第 17 回国際リウマチシンポジウム シンポジウム 7 S07. ロイトン札幌. 2008. 4. 20-23
7. 西本憲弘. 山本一彦. 川合眞一. 竹内 勤. 宮坂信之. 関節リウマチ患者に対するトシリズマブの長期投与における安全性. 有効性 (STREAM 試験). 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会 第 17 回国際リウマチシンポジウム ワークショップ W33-5. 札幌. 2008. 4. 20-23
8. 杉野英彦. 美馬 亨. 石川 悟. 安達康雄. 今川智之. 横田俊平. 西本憲弘. 関節リウマチ・若年性特発性患者での S100 タンパク質ファミリーの発現. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会 第 17 回国際リウマチシンポジウム ポスターセッション P2-185. 札幌. 2008. 4. 20-23
9. 西本憲弘. 寺尾公男. 美馬 亨. 中原英子. 高木信宏. 笥 高裕. トシリズマブ治療中の血中 IL-6 の推移と臨床的意義. 第 36 回臨床免疫学会総会. 京王プラザホテル. 2008. 10. 17
10. 西本憲弘. 寺尾公男. 美馬 亨. 中原英子. 高木信宏. 笥 高裕. トシリズマブ治療中に見られる血中 IL-6 濃度上昇の病的意

- 義. 第 23 回日本臨床リウマチ学会. パシフィコ横浜. 2008. 11. 29
11. 西本憲弘. RA の関節破壊における IL-6 の重要性. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウムサテライトシンポジウム サイトカインネットワークと関節破壊-何を目指すべきか- 東京. 2009. 4. 23-26
 12. 西本憲弘. 関節リウマチに対する IL-6 阻害治療の効果発現メカニズムと効果予測. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会サテライトシンポジウム. 東京. 2009. 4. 24-26
 13. 美馬 亨. 西本憲弘. トシリズマブの TNF 阻害剤抵抗性関節リウマチに対する第Ⅲ相試験-有効性と安全性ならびに IL-6 阻害による IL-17 の変化. 第 53 回日本リウマチ学会. 東京. 2009. 4. 23-26
 14. 西本憲弘. 美馬亨. 川田祐一. RA 患者に対するトシリズマブの治療効果は DNA チップを用いて予測可能である. 第 53 回日本リウマチ学会ワークショップトシリズマブ. 東京. 2009. 4. 25
 15. 橋本 淳. 平尾 眞. 坪井秀規. 南平昭豪. 中原英子. 吉雄直子. 美馬 亨. 吉川秀樹. 西本憲弘. 抗 IL-6 使用下での周術期の問題点と対策. 第 53 回日本リウマチ学会学術集会サテライトシンポジウム. 東京. 2009. 4. 23-26
 16. 平尾 眞. 南平昭豪. 小瀬弘樹. 坪井秀規. 吉川秀樹. 西本憲弘. 橋本 淳. 関節リウマチにおけるトシリズマブ治療の酸化ストレスへの影響. 第 53 回日本リウマチ学会ワークショップトシリズマブ. 東京. 2009. 4. 24
 17. 都留智巳. 美馬 亨. 洲崎みどり. 中島 衡. 寺尾公男. 筧 高裕. 西本憲弘. トシリズマブによる IL-6 阻害治療中の関節リウマチ患者におけるインフルエンザワクチンに対する免疫反応の検討-TNF 阻害薬、DMARDs 治療中関節リウマチ患者との比較-. 第 53 回日本リウマチ学会ワークショップトシリズマブ 3. 東京. 2009. 4. 24
 18. 西本憲弘. 関節リウマチ (RA) 治療の最前線=テーラーメイド診療実際-. 第 37 回日本免疫学会・学術集会. 大阪. 2009. 12. 4
 19. 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. Denmark. 2009. 6. 12
 20. Tsuru T, Terao K, Suzuki M, Nakashima H, Akiyama A, Nishimoto N. Normalisation in serum IL-6 levels is a good biomarker for the patients who can cease the corticosteroid without flare during IL-6 receptor inhibition therapy with tocilizumab. EULAR2009. Copenhagen. Denmark. 2009. 6. 10-13
 21. Nishimoto N. Kawata Y. Aoki C. Mima T. Gene expression profile in peripheral blood cells at baseline predicts tocilizumab responsiveness of patients with rheumatoid arthritis. EULAR2009. Copenhagen. Denmark. 2009. 6. 12
 22. Nishimoto N, Kawata Y, Lee HM, Aoki C, Adachi Y, Sugino H, Imagawa T, Mori M, Tomiita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, Ochi T, Yokota S. The peripheral blood genes that account for predictability of clinical response to tocilizumab (TCZ) treatment, corticosteroid dose reduction, and serum IL-6 normalization at week 48 on systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) patients. ACR/ARHP 2009. Philadelphia. USA. 2009. 10. 16-23
 23. 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. 2009. 10. 16-23
24. Lee H, Sugino H, Adachi Y, Aoki C, Ochi T, Nishimoto N. DNA Microarray Analysis Revealed Abnormal Networks of Immune Response Molecules in Bone Marrow Cells From Patients with Rheumatoid Arthritis. ACR/ARHP2009. Philadelphia. USA. 2009. 10. 16-23
25. 西本憲弘. トシリズマブによる RA の治療 (完結編) - ドラッグフリーへの挑戦 - 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会 シンポジウム 神戸. 2010. 4. 23-26
26. 杉野英彦、李慧敏、安達康雄、青木千恵子、西本憲弘. GWAS から得られた関節リウマチ感受性遺伝子の DNA マイクロアレイによる発現検討 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム神戸. 2010. 4. 23-26
27. 西本憲弘. 関節リウマチに対するトシリズマブ休薬後の効果持続期間の検討 (DREAM 試験) 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会 神戸. 2010. 4. 23-26
28. 西本憲弘. RA 患者における TCZ 休薬後の再燃に対する再投与の安全性と有効性 (RESTORE 試験) 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会 神戸. 2010. 4. 23-26
29. 西本憲弘、橋本 淳. 関節リウマチに対する IL-6 阻害治療から学んだ骨代謝における IL-6 の役割 第 25 回日本骨代謝学会シンポジウム 東京. 2010. 7. 21
30. 西本憲弘. 関節リウマチに対する IL-6 阻害治療と DNA チップによる効果予測. 第 31 回日本臨床薬理学会シンポジウム 2010. 12. 1
31. Nishimoto N. Tocilizumab, a new therapeutic antibody inhibiting IL-6 action, for immune inflammatory diseases including rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. - Mechanisms of action and prediction for the clinical efficacy using DNA microarray -. 2nd International Conference on Drug Discovery & Therapy. Dubai. UAE. 2010. 2. 4
32. Nishimoto N, Drug free REmission after cessation of Actemra Monotherapy (DREAM study) EULAR2010. Roma. 2010. 6. 17.
33. Nishimoto N, Retreatment Efficacy and Safety of Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis at REcurrence (RESTORE study) EULAR2010. Roma. 2010. 6. 17.
34. Nishimoto N. Drug free REmission after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM study) ACR/ARHP 2009. Atlanta. USA. 2010. 10. 16-23
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
1. 特許取得
特記すべきことなし。
 1. 実用新案登録
特記すべきことなし。
 2. その他
特記すべきことなし。

Ⅱ.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20-22年度)

研究分担者氏名: 澤井 高志

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	宇月美和、佐々木喜子、澤井高志	RAIにおける骨・軟骨破壊の病理学的特徴	Rheumatology Clinical Update	15	7-10	2008
2	澤井高志、三浦康宏、宇月美和	学会発表講座 リウマチ性疾患における病理組織画像のプレゼンテーション	Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology	2(3)	168-173	2008
3	澤井高志、宇月美和	関節リウマチにおける関節炎の破壊に関する最近の病理学的話題	Clinical Calcium	19(3)	325-338	2009
4	Mimata Y, Kamataki A, Oikawa S, Shimamura T, Sawai T	Expression of ADAMTS-4 and ADAMTS-5 by IL-6 stimulation in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis	Ann Rheum Dis	68(Suppl3)	730	2009
5	Oikawa S, Kamataki A, Mimata Y, Shimamura T, Sawai T	Expression of Bv8 in synovium from rheumatoid arthritis patients	Ann Rheum Dis	68(Suppl3)	731	2009
6	Yoshida W, Uzuki M, Nishida J, Shimamura T, Sawai T	Examination of in vivo gelatinolytic activity in rheumatoid arthritis synovial tissue using newly developed in situ zymography and image analyzer	Clin Exp Rheumatol	27	587-593	2009
7	Takamiya M, Fujita S, Niitsu H, Aoki Y, Kanno H, Sawai T	A Case of Takayasu arteritis complicated by right atrium perforation and injuries of the right common iliac artery and vein caused by cannulation for percutaneous cardiopulmonary support	Am J Forensic Med Pathol	31(1)	72-76	2010
8	Yamauchi K, Sasaki N, Niisato M, Kamataki A, Shikanai T, Nakamura Y, Kobayashi H, Suwabe A, Kanno H, Sawai T and Inoue H	Analysis of pulmonary allergic vasculitis with eosinophil infiltration in asthma model of mice	Exp Lung Res	36	227-236	2010
9	Kurose R, Ichinohe S, Tajima G, Horiuchi S, Kurose A, Sawai T, Shimamura T	Characterization of human synovial fluid cells of 26 patients with osteoarthritis knee for cartilage repair therapy	Int J Rheum Dis.	13(1)	68-74	2010
10	Mimata Y, Kamataki A, Oikawa S, Murakami K, Shimamura T, Sawai T	Tocilizumab suppresses ADAMTS-4 gene expression in fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis	Ann Rheum Dis	69(Suppl3)	663	2010
11	及川伸也、鎌滝章央、三又義訓、村上賢也、澤井高志	関節リウマチ滑膜におけるBv8の発現	岩手医学雑誌	62(1)	37-45	2010
12	三又義訓、鎌滝章央、及川伸也、村上賢也、澤井高志	節リウマチ患者由来の線維芽細胞様滑膜細胞に対するIL-6刺激による蛋白分解酵素ADAMTS-4とADAMTS-5の発現の変化の解析	岩手医学雑誌	62(2)	85-94	2010

13	石黒直樹、岩館克治、澤井高志	実験的変形性膝関節症に対する高分子量ヒアルロン酸(平均分子量270万HA)スペニールと架橋型ヒアルロン酸(Hylan G-F20)SYNVISCの作用比較	関節外科	29(12)	112-124	2010
14	佐々木信人、鎌滝章央、澤井高志	全身性強皮症および類似疾患、肺病理	日本胸部臨床	69(3)	224-233	2010
15	村上賢也、鎌滝章央、佐々木信人、澤井高志	関節破壊の病理組織学的特徴	日本臨床	68(増刊号5)	65-70	2010
16	菅野祐幸	臨床リウマチ医のための基礎講座 免疫担当細胞のクロナリディ	臨床リウマチ	22	257-259	2010
17	宇月美和、鎌滝章央、佐々木喜子、徳永勢二、澤井高志	関節リウマチにおけるヒアルロン酸の合成と分解について	臨床リウマチ	22	337-343	2010
18	佐々木信人、山内広平、長島広相、古和田浩子、中館俊英、中村 豊、内海 裕、鈴木奈緒美、秋山貞親、小林仁、井上洋西、澤井高志	アレルギー性血管炎における血管リモデリングに対するイマチニブの効果	日本呼吸器学会雑誌	48	158	2010
19	澤井高志、鎌滝章央、佐々木信人、島山 明	混合性結合組織病(MCTD)にともなう肺高血圧(PH)に関連する抗内皮細胞抗体(AECA)に関する研究	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究」平成21年度総括・分担研究報告書		22-24	2010
20	澤井高志	関節リウマチにおける軟骨・骨破壊の病理学的解析	東日本整災会誌	22(3)	269	2010

研究成果の刊行に関する一覧表(平成20-22年度)

研究分担者氏名: 澤井 高志

書籍

	著者氏名	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
1	宇月美和、澤井高志	免疫染色・in situ hybridization	伊藤 浩行	日本エラスチン研究会	2008
			エラスチン-構造・機能・病理-	東京	9-22
2	鎌滝章央、宇月美和、佐々木信人、澤井高志	齢および肺高血圧症に伴う肺動脈幹の変化-組織計測を用いた解析-	伊藤 浩行	日本エラスチン研究会	2008
			エラスチン-構造・機能・病理-	東京	264-75
3	澤井高志、宇月美和、佐々木喜子、金 仁順	第2章 病理・病態生理、病理-滑膜の炎症から骨破壊まで-	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ABC8、関節リウマチ	東京	26-41
4	澤井高志	関節と結合組織の構造と機能	小川 聡	中山書店	2009
			改訂第7版 内科学書 Vol.2	東京	136-8
5	菅野祐幸	第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患、症例351 発熱、リンパ節腫脹、紅斑	鈴木利光、山川光徳、吉野 正	西村書店	2010
			ダイナミック病理学-365症例からのアプローチ-	東京	1004-1005
6	澤井高志	第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患、症例352 下肢の痛みおよび腫脹	鈴木利光、山川光徳、吉野 正	西村書店	2010
			ダイナミック病理学-365症例からのアプローチ-	東京	1006-1007
7	菅野祐幸	第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患、症例353 怠感および両手指の腫脹	鈴木利光、山川光徳、吉野 正	西村書店	2010
			ダイナミック病理学-365症例からのアプローチ-	東京	1008-1009
8	澤井高志	第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患、症例354 全身筋痛	鈴木利光、山川光徳、吉野 正	西村書店	2010
			ダイナミック病理学-365症例からのアプローチ-	東京	1010-1011
9	澤井高志	第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患、症例355 関節の痛みと変形	鈴木利光、山川光徳、吉野 正	西村書店	2010
			ダイナミック病理学-365症例からのアプローチ-	東京	1012-1013
10	菅野祐幸	第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患、症例356 発熱、末梢神経障害、血行障害	鈴木利光、山川光徳、吉野 正	西村書店	2010
			ダイナミック病理学-365症例からのアプローチ-	東京	1014-1015
11	澤井高志	第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患、BOX2-1 薬剤アレルギー	鈴木利光、山川光徳、吉野 正	西村書店	2010
			ダイナミック病理学-365症例からのアプローチ-	東京	1016-1017

12	澤井高志	第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患. 症例357 Raynaud現象	鈴木利光、山川光徳、吉野 正	西村書店	2010
			ダイナミック病理学-365症例からのアプローチ	東京	1018-1019
13	菅野祐幸	第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患. 症例358 発熱、多彩な全身症状	鈴木利光、山川光徳、吉野 正	西村書店	2010
			ダイナミック病理学-365症例からのアプローチ	東京	1020-1023
14	菅野祐幸	第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患. 症例359 口腔粘膜アフタ性潰瘍、皮疹、下血	鈴木利光、山川光徳、吉野 正	西村書店	2010
			ダイナミック病理学-365症例からのアプローチ	東京	1024-1025
15	菅野祐幸	第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患. 症例360 発熱、発疹、粘膜の発赤、頸部リンパ節腫脹	鈴木利光、山川光徳、吉野 正	西村書店	2010
			ダイナミック病理学-365症例からのアプローチ	東京	1026-1027

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
長田重一	IFN- α のクローニング	宇野賀津子 他	サイトカインハンティング	京都大学学術出版会	日本	2010	32-34頁

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki, J. et al.	Calcium-dependent phospholipid scrambling by TMEM16F	Nature	468 (7325)	834 -838	2010
Kawane, K. et al.	Cytokine-dependent but acquired immunity-independent arthritis caused by DNA escaped from degradation.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	107 (45)	19432 -19437	2010
Nagata, S. et al.	Autoimmunity and the Clearance of Dead Cells.	Cell	140 (5)	619 -630	2010
Yamaguchi, H. et al.	Aberrant splicing of milk fat globule EGF factor 8(MFG-E8) gene in human systemic lupus erythematosus.	Eur J Immunol.	40 (6)	1778 -1785	2010
Östberg, T. et al.	Protective targeting of high mobility group box chromosomal protein 1 in a spontaneous arthritis model.	Arthritis Rheum.	62 (10)	2963 -2972	2010
Nagata, S.	Apoptosis and Autoimmune Diseases.	Ann NY Acad Sci.	1209	10 -16	2010
Kitahara, Y. et al.	Interferon-induced TRAIL-independent cell death in <i>DNase II^{-/-}</i> embryos.	Eur J Immunol.	40 (9)	2590 -2598	2010
Fujii, T. et al.	Essential role of p400/mDomino chromatin-remodeling ATPase in bone marrow hematopoiesis and cell-cycle progression.	J Biol Chem	285 (39)	30214 -30223	2010
Nagasaka, A. et al.	Apaf-1-independent programmed cell death in mouse development.	Cell Death Differ.	17 (6)	931 -941	2010
Okabe, Y. et al.	Regulation of the innate immune response by threonine-phosphatase of Eyes absent.	Nature	460 (7254)	520 -524	2009
Dasgupta, S. K. et al.	Lactadherin and clearance of platelet-derived microvesicles.	Blood	113 (6)	1332 -1339	2009
Strasser, A. et al.	The Many Roles of FAS Receptor Signaling in the Immune System.	Immunity	30 (2)	180 -192	2009
Galluzzi, L. et al.	Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes.	Cell Death Differ	16 (8)	1093 -1107	2009

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ebina, K., Oshim a, K., Matsuda, M ., Fukuhara, A., Maeda, K., Kihara , S., Hashimoto, J., Ochi, T., Ban da, N. K., Yoshik awa, H., and <u>Shim</u> <u>omura, I.</u>	Adenovirus-mediated gene t ransfer of adiponectin red uces the severity of colla gen-induced arthritis in m ice	<i>Biochem Biophys Re s Commun</i>	378(2)	186-191	2009
Ebina, K., Fukuh ara, A., Ando, W. , Hirao, M., Koga , T., Oshima, K., Matsuda, M., Mae da, K., Nakamura, T., Ochi, T., <u>Sh</u> <u>imomura, I.</u> , Yosh ikawa, H., and Ha shimoto, J.	Serum adiponectin concentr ations correlate with seve rity of rheumatoid arthrit is evaluated by extent of joint destruction	<i>Clin Rheumatol</i>	28 (4)	445-451	2009

研究成果の刊行に関する一覧表

		課題番号	H20-免疫-一般-002
		氏名	吉川 秀樹
刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、 巻号数、論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
1. Analysis of radiocarpal and midcarpal motion in stable and unstable rheumatoid wrists using 3-dimensional computed tomography. Journal of Hand Surgery, 33A:189-197	2008		Arimitsu, S., Sugamoto, K., Hashimoto, J., Murase, T., <u>Yoshikawa, H.</u> , Moritomo, H.
2. Radiological study of joint destruction patterns in rheumatoid flatfoot. Clin Rheumatology, 27:733-737	2008		Hattori, T., Hashimoto, J., Tomita, T., Kitamura, T., <u>Yoshikawa, H.</u> , Sugamoto, K.
3. SMAD7 inhibits chondrocyte differentiation at multiple steps during endochondral bone formation and down-regulates p38 mapk pathways. Journal of Biological Chemistry, 283: 27154-27164	2008		Iwai, T., Murai, J., <u>Yoshikawa, H.</u> , Tsumaki, N.
4. Characteristics of fracture and related factors in patients with rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology, 18:170-176	2008		Nampei, A., Hashimoto, J., Koyanagi, J., Ono, T., Hashimoto, H., Tsumaki, N., Tomita, T., Sugamoto, K., Nishimoto, N., Ochi, T., <u>Yoshikawa, H.</u>
5. Inflammatory osteoclastogenesis can be induced by GM-CSF and activated under TNF immunity. Biochem Biophys Res Commun, 367:881-887	2008		Nomura, K., Kuroda, S., <u>Yoshikawa, H.</u> , Tomita, T.
6. Circulating bone marrow-derived osteoblast progenitor cells are recruited to the bone-forming site by CXCR4/SDF-1 pathway. Stem Cells, 26:223-234	2008		Otsuru, S., Tamai, K., Yamazaki, T., <u>Yoshikawa, H.</u> , Kaneda, Y.
7. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. FASEB Journal, 22:2465-2475	2008		Shimizu, H., Nakagami, H., Osako, MK, Hanayama, R., Kunugiza, Y., Kizawa, T., Tomita, T., <u>Yoshikawa, H.</u> , Ogihara, T., Morishita, R.
8. 人工骨による骨・関節疾患の治療、日本医事新報、4403:53-56	2008		<u>吉川秀樹</u> 、玉井宣行、名井陽
9. Adenovirus-mediated gene transfer of adiponectin reduces the severity of collagen-induced arthritis in mice. BBRC, 378:186-191	2009		Ebina, K., Oshima, K., Matsuda, M., Fukuhara, A., Maeda, K., Kihara, S., Hashimoto, J., Ochi, T., Banda, N.K., <u>Yoshikawa, H.</u> , Shimomura, I.
10. Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. Clinical Rheumatology, 28:445-451	2009		Ebina, K., Fukuhara, A., Ando, W., Hirao, M., Koga, T., Oshima, K., Matsuda, M., Maeda, K., Nakamura, T., Ochi, T., Shimomura I, <u>Yoshikawa, H.</u> , Hashimoto J.
11. Morphologic analysis of the medullary canal in rheumatoid elbows. Journal of Shoulder and Elbow Surgery, 18:33-37	2009		Goto A, Murase T, Hashimoto J, Oka K, <u>Yoshikawa, H.</u> , Sugamoto K.

作成上の留意事項

- 1 この表に記入した書籍又は雑誌は、その刊行物又は別刷り一部を添付すること。
- 2 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。
- 3 当該事業に関する研究成果を記載することとし、該当がない場合も、「該当なし」と記入して提出すること。
- 4 主任研究者及び分担研究者全員は、それぞれ自分の分を作成すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

		課題番号	H20-免疫-一般-002
		氏名	吉川 秀樹
刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、 巻号数、論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
12. A combination of biochemical markers of cartilage and bone turnover, radiographic damage and body mass index to predict the progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. Modern Rheumatology, 19:273-282	2009		Hashimoto, J., Garnero, P., van der Heijde, D., Miyasaka, N., Yamamoto, K., Kawai, S., Takeuchi, T., <u>Yoshikawa, H.</u> , Nishimoto, N.
13. Laboratory and febrile features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. Annals of the Rheumatic Diseases, 68:654-657	2009		Hirao, M., Hashimoto, J., Tsuboi, H., Nampei, A., Nakahara, H., Yoshio, N., Mima, T., <u>Yoshikawa, H.</u> , Nishimoto, N.
14. Differential influences of bucillamine and methotrexate on the generation of fibroblast-like cells from bone marrow CD34+ cells of rheumatoid arthritis patients, International Immunopharmacology, 9:86-90	2009		Hirohata, S., Yanagida, T., Tomita, T., <u>Yoshikawa, H.</u>
15. Treatment of juxta-articular intraosseous cystic lesions in rheumatoid arthritis patients with interconnected porous calcium hydroxyapatite ceramic. Modern Rheumatology, 19:180-186	2009		Kuriyama K, Hashimoto J, Murase T, Fujii M, Nampei A, Hirao M, Tsuboi H, Myoui A, <u>Yoshikawa, H.</u>
16. Equivalent osteoblastic differentiation function of human mesenchymal stem cells from rheumatoid arthritis in comparison with osteoarthritis. Rheumatology (Oxford), 48:643-649	2009		Morimoto D, Kuroda S, Kizawa T, Nomura K, Higuchi C, <u>Yoshikawa, H.</u> , Tomita T.
17. Specifically modified osteopontin in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes supports interaction with B cells and enhances production of interleukin-6. Arthritis Rheumatism, 60:3591-3601	2009		Take, Y., Nakata, K., Hashimoto, J., Tsuboi, H., Nishimoto, N., Ochi, T., <u>Yoshikawa, H.</u>
18. High oxygen tension prolongs the survival of osteoclast precursors via macrophage colony-stimulating factor. Bone, 44:71-79	2009		Yamasaki, N., Hirao, M., Nampei, A., Tsuboi, H., <u>Yoshikawa, H.</u> , Hashimoto, J.
19. The fixed herbal drug composition "Saikokaryukotsu-boreito" prevents bone loss with an association of serum IL-6 reductions in ovariectomized mice model. Phytomedicine, 17:170-177	2010		Hattori, T, Fei, W., Kizawa, T., Nishida, S., Yoshikawa, H., Kishida, Y.
20. TP53 mutations coincide with the ectopic expression of activation-induced cytidine deaminase in the fibroblast-like synoviocytes derived from a fraction of patients with rheumatoid arthritis. Clinical and Experimental Immunology, 161:71-80	2010		Igarashi, H., Hashimoto, J., Tomita, T., Yoshikawa, H., Ishihara, K. Goto A, Murase T, Hashimoto J, Oka K, <u>Yoshikawa, H.</u> , Sugamoto K.

作成上の留意事項

- 1 この表に記入した書籍又は雑誌は、その刊行物又は別刷り一部を添付すること。
- 2 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。
- 3 当該事業に関する研究成果を記載することとし、該当がない場合も、「該当なし」と記入して提出すること。
- 4 主任研究者及び分担研究者全員は、それぞれ自分の分を作成すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

		課題番号	H20-免疫一般-002
		氏名	吉川 秀樹
刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、 巻号数、論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
1. The fixed herbal drug composition "Saikokaryukotsu-boreito" prevents bone loss with an association of serum IL-6 reductions in ovariectomized mice model. <i>Phytomedicine</i> , 17:170-177	2010		Hattori, T, Fei, W., Kizawa, T., Nishida, S., Yoshikawa, H., Kishida, Y.
2. TP53 mutations coincide with the ectopic expression of activation-induced cytidine deaminase in the fibroblast-like synoviocytes derived from a fraction of patients with rheumatoid arthritis. <i>Clinical and Experimental Immunology</i> , 161:71-80	2010		Igarashi, H., Hashimoto, J., Tomita, T., Yoshikawa, H., Ishihara, K. Goto A, Murase T, Hashimoto J, Oka K, <u>Yoshikawa, H.</u> , Sugamoto K.
3. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. <i>Modern Rheumatology</i> , 21:10-15	2010		Hashimoto, J., Garnero, P., van der Heijde, D., Miyasaka, N., Yamamoto, K., Kawai, S., Takeuchi, T., Yoshikawa, H., Nishimoto, N.
4. PKC α suppresses osteoblastic differentiation. <i>Bone</i> , 48:476-484	2010		Nakura, A., Higuchi, C., Yoshida, K., Yoshikawa, H.

作成上の留意事項

- 1 この表に記入した書籍又は雑誌は、その刊行物又は別刷り一部を添付すること。
- 2 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。
- 3 当該事業に関する研究成果を記載することとし、該当がない場合も、「該当なし」と記入して提出すること。
- 4 主任研究者及び分担研究者全員は、それぞれ自分の分を作成すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

		課題番号	H20-免疫-一般-002
		氏名	吉川 秀樹
刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、 巻号数、論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
21. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. Modern Rheumatology, 21:10-15	2010		Hashimoto, J., Garnero, P., van der Heijde, D., Miyasaka, N., Yamamoto, K., Kawai, S., Takeuchi, T., Yoshikawa, H., Nishimoto, N.
22. PKC α suppresses osteoblastic differentiation. Bone, 48:476-484	2010		Nakura, A., Higuchi, C., Yoshida, K., Yoshikawa, H.

作成上の留意事項

- 1 この表に記入した書籍又は雑誌は、その刊行物又は別刷り一部を添付すること。
- 2 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。
- 3 当該事業に関する研究成果を記載することとし、該当がない場合も、「該当なし」と記入して提出すること。
- 4 主任研究者及び分担研究者全員は、それぞれ自分の分を作成すること。

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	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamura N, <u>Shimaoka Y</u> , Tougan T, Onda H, Okuzaki D, Zhao H, Fujimori A, Yabuta N, Nagamori I, Tanigawa A, Sato J, Oda T, Hayashida K, Suzuki R, Yukioka M, Nojima H, Ochi T.	Isolation and expression profiling of genes upregulated in bone marrow-derived mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients.	DNA Res.	31;13(4)	169-83	2006
Toyosaki-Maeda T, Takano H, Tomita T, Tsuruta Y, Maeda- Tanimura M, <u>Shimaoka Y</u> , Takahashi T, Itoh T, Suzuki R, Ochi T.	Differentiation of monocytes into multinucleated giant bone-resorbing cells: two-step differentiation induced by nurse-like cells and cytokines.	Arthritis Res.	3(5)	306-10	2001
Hayashida K, <u>Shimaoka Y</u> , Ochi T, Lipsky PE.	Rheumatoid arthritis synovial stromal cells inhibit apoptosis and up-regulate Bcl-xL expression by B cells in a CD49/CD29-CD106 dependent mechanism.	J Immunol.	15;164(2)	1110-6	2000
<u>Shimaoka Y</u> , Attrep JF, Hirano T, Ishihara K, Suzuki R, Toyosaki T, Ochi T, Lipsky PE.	Nurse-like cells from bone marrow and synovium of patients with rheumatoid arthritis promote survival and enhance function of human B cells.	J Clin Invest.	1;102(3)	606-18	1998

Miyashita T, McIlraith MJ, Grammer AC, Miura Y, Attrep JF, <u>Shimaoka Y</u> , Lipsky PE.	Bidirectional regulation of human B cell responses by CD40-CD40 ligand interactions.	J Immunol.	15;158(10)	4620-33	1997
Imanaka T, Shichikawa K, Inoue K, <u>Shimaoka</u> Y, Takenaka Y, Wakitani S.	Increase in age at onset of rheumatoid arthritis in Japan over a 30 year period.	Ann Rheum Dis.	56(5)	313-6	1997
Tomita T, <u>Shimaoka Y</u> , Kashiwagi N, Hashimoto H, Kawamura S, Lee SB, Nakagawa S, Shiho O, Hayashida K, Ochi T.	Enhanced expression of CD14 antigen on myeloid lineage cells derived from the bone marrow of patients with severe rheumatoid arthritis.	J Rheumatol.	24(3)	465-9	1997
Tomita T, Kashiwagi N, <u>Shimaoka Y</u> , Ikawa T, Tanabe M, Nakagawa S, Kawamura S, Denno K, Owaki H, Ochi T.	Phenotypic characteristics of bone marrow cells in patients with rheumatoid arthritis.	J Rheumatol.	21(9)	1608-14	1994
Tanabe M, Ochi T, Tomita T, Suzuki R, Sakata T, <u>Shimaoka Y</u> , Nakagawa S, Ono K.	Remarkable elevation of interleukin 6 and interleukin 8 levels in the bone marrow serum of patients with rheumatoid arthritis.	J Rheumatol.	21(5)	830-5	1994
Ochi T, Tomita T, Kimura T, Azuma F, Owaki H, Wakitani S, <u>Shimaoka Y</u> , Ono H.	A concept to make schedules of therapies based on the natural courses of patients with rheumatoid arthritis.	Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi.	68(1)	50-61	1994