

201024005A

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22年度 総括・研究分担報告書

研究代表者 山 本 一 彦

平成23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22年度 総括・研究分担報告書

研究代表者 山 本 一 彦

平成23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. 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	19
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	21
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	24
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	25
東北大学医学部血液免疫科 石井 智徳	
自己免疫疾患、リウマチ疾患における interleukin 33 / ST2L システムの役割	29
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	31
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	34
埼玉医科大学病院リウマチ膠原病科 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	
—無治療、初発、活動期 SLE 末梢血単核球の網羅的発現解析—	36
慶應義塾大学医学部リウマチ内科 竹内 勤	

SLEにおける自己抗体標的の探索と抗 KIR 抗体の生物活性 -----	38
国立国際医療研究センター膠原病科 三森 明夫	
抗 PL-12 (アラニル tRNA 合成酵素) 抗体の臨床的意義と 免疫遺伝学的背景に関する研究 -----	42
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 ----	45
東京医科歯科大学医歯学融合教育支援センター 高田 和生	
BXSB マウスに対する FTY720 の免疫学的効果に関する研究 -----	48
順天堂大学医学部膠原病内科 天野 浩文	
全身性エリテマトーデスにおける SLAM シグナルの役割 -----	50
順天堂大学大学院医学研究科分子病態病理学 広瀬 幸子	
全身性エリテマトーデスのゲノムワイドアソシエーションスタディ ～平成 17-19, 20-22 年度検体・臨床情報収集に基づく臨床系班員による共同研究～ ----	53
京都大学大学院医学研究科 山田 亮	
GRAIL による免疫応答調節機構の解析 -----	55
国立精神・神経医療研究センター 三宅 幸子	
自己抗原の翻訳後修飾に関する研究 -----	58
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	
SLE 患者におけるミトコンドリア関連分子ならびに DNA 修復酵素の遺伝子発現低下 ----	63
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 -----	65
産業医科大学医学部第一内科学講座 田中 良哉	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	69

# 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 DNA サンプル収集を集中的に行い、これを用いたゲノムワイド関連解析を実施した。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検討し、「SLE の治療の手引き」を作成した。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	北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科 准教授	高田 和生	東京医科歯科大学医歯学融合 教育支援センター 特任准教授
小野 栄夫	東北大学大学院医学系研究科 教授	天野 浩文	順天堂大学医学部膠原病内科 准教授
石井 智徳	東北大学病院血液免疫科 准教授		
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	広瀬 幸子	順天堂大学大学院医学研究科 分子病態病理学 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	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 教授
三村 俊英	埼玉医科大学病院リウマチ膠原病科 教授	三宅 幸子	国立精神・神経医療研究センター 室長
竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科 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
三森 明夫	国立国際医療研究センター膠原病科 副院長	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
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	田中 良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座 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 DNA サンプル収集とゲノムワイド関連解析の実施、SLE の各種病態に対する

適正治療方針の検討と手引きの作成、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 21 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・ツールの開発に関して研究を進め、実際のゲノムワイド関連解析を施行した（山田、山

本)。

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、疾患モデル研究から治療標的細胞・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、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)、リンパ球を2次リンパ組織に隔離するFTY720のBXSJマウスに対する効果(天野)、免疫寛容維持に重要な分子機序を解明(三宅)などが行われた。

ヒトSLEを対象とした研究では、SLEの病態形成に重要なplasmacytoid DC(pDC)とLAG3との関係(山本)、腎炎におけるポドサイトの研究(三村)、SLEにおける抗血管内皮細胞抗体の対応抗原の同定(石井)、SLE患者のリンパ球各サブセットにおける発現遺伝子の解析(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ST2/ST2L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)、病態理解のための自己抗原の翻訳後修飾の検出(加藤)、光線過敏症に関連する遺伝子の解析(西本)などを目的として研究を進めた。

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血栓症予後予測の可能性についての検討(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)がある。

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抗体の臨床試験やそれ以外の標的分子の検索(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

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。

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(広瀬)。ゲノムワイド関連解析は、理化学研究所ゲノム医科学研究センターのチーム(高地雄太、岡田随象、鈴木亜香里ら)との共同で実施し、イルミナ社のHuman Genotyping BeadChipを用いた。

血清中の可溶性LAG3をELISAで測定する方法を開発し、SLE患者血清で測定した(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, real time PCRなどを用いて測定した(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、マウス細胞株の樹立や尿中ポドサイトの測定を行った(三村)。SLE患者の末梢リンパ球を細胞表面マーカーにより分離し、アレイにてmRNAの発現解析を行った(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)、光線過敏症の病歴を有する患者の末梢血における遺伝子発現などが行われた。翻訳後修飾の検討は、U1-snRNPを対象に疾患特異的翻訳後修飾を検討した(加藤)。

SLE以外の疾患では、筋炎患者血清を中心に16,000例の血清をスクリーニングして抗PL-12抗体を検出し、その臨床的、遺伝学的特徴を検討した(平形)。また、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の発現解析ではマイクロアレイを用い

た（西本）。

治療に関しては、PM/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、B 細胞刺激に対する Syk 阻害薬の効果（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した。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。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。

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 21 年度に引き続き現在までに約 1392 サンプルの収集が終了した（山本および臨床系分担研究者）。ゲノムワイド関連解析では、既報の STAT4, TNFAIP3, HIP1, BLK などの遺伝子が日本人 SLE でも強く関連することが判明し、システムの確実性が確認された。さらに現在、新しい関連遺伝子の解析を進めている（山田、山本）。

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 との関与を調べる為に SLAM-associated protein (SAP) 欠損 BXSB マウス作成し解析を進めた（広瀬）。FTY720 は脾臓内 MZB 細胞の増加と濾胞内への局在変化をもたらした。抗 dsDNA 抗体への影響は見られず、腎糸球体への免疫グロブリンの沈着は

変化なかったが、糸球体腎炎自体は抑制された（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 Coronin 1a, Arp2/3 などがアナジ-に関連する GRAIL の基質であることを明らかにし、GRAIL の T 細胞機能抑制機序として免疫シナプス形成の阻害が重要であることを示した（三宅）。

病態解析では、SLE 患者の約 40% で血清中の可溶性 LAG3 の濃度が上昇しているが、健康人、関節リウマチ患者、血管炎患者では上昇は認められず、SLE における pDC の活性化の指標となる可能性が考えられた（山本）。また、IL-1 ファミリーのサイトカイン IL-33 とその免疫促進性の受容体 (ST2L)、さらに抑制性作用をもつ分泌型 ST2 について検討し、SLE では末梢血単核細胞での ST2L の発現が高い可能性が示された（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い、腎炎合併例では有意に尿中にポドサイトを認め、腎症改善とともに低下することを見出した（三村）。また SLE 患者の末梢リンパ球では I 型インターフェロン関連遺伝子発現が検出された（竹内）。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) を同定した。この FLRT2 に対する自己抗体が SLE 特異的に 23% に認められた（石井）、またランダムライブラリーの手法で自己抗体の対応抗原の同定を行い、KIR-3DL1 を同定した。抗 KIR-3DL1 抗体は SLE 患者の 65% に見られ、NK 細胞に対する生物学的活性を持ちうることを示した（三森）。一方、SLE 患者の自己抗体の標的である U1-snRNP 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、脱リン酸化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）。また、SLE 患者末梢血ではミトコンドリア関連分子ならびに DNA 修復酵素の遺伝子発現の低下を見出した（西本）。

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を昨年示したが、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、PM/DMについては、抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体のうち、抗PL-12抗体(抗アラニルtRNA合成酵素抗体)については、8例中6例が特発性間質性肺炎であり、筋炎とは診断されていなかった。また特定のHLA-DR/DQ抗原と関連することも見出した(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、IFN- $\gamma$ とIL-17の両方が発症に関わっていることを明らかにした(住田)。

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、現在解析中であるが、効能追加申請には更なる考察が必要と考えられた(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。さらに新たなB細胞を標的とする治療の対象として、B細胞受容体からのシグナルを伝達するチロシンキナーゼであるSykの有用性を示した(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な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にサンプル収集とゲノムワイド関連解析を行った。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、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. Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Dahan NA, Toes REM, Huizinga TWJ, Myouzen K, Kubo M, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010 in press.

2. 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*. 69:1569-70, 2010.

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, 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.

4. Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Ethnogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis-implications for pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 6:290-5, 2010.
  5. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet*. 42:515-9, 2010.
  6. Myouzen K, Kochi Y, Shimane K, Fujio K, Okamura T, Okada Y, Suzuki A, Atsumi T, Ito S, Takada K, Mimori A, Ikegawa S, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. Regulatory polymorphisms in EGR2 are associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet*. 19:2313-20, 2010.
  7. Fujio K, Okamura T, Yamamoto K. The family of IL-10 secreting CD4+ T cells. *Advances in Immunology*. 105:99-130, 2010.
  8. Okamoto A, Fujio K, Yamamoto K. The future of lupus therapy modulating autoantigen recognition. *Lupus* 19:1474, 2010.
- 渥美 達也 (研究分担者)
1. 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.
  2. 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* 84, 95-99, 2010
  3. 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)
  4. Suzuki E, Amengual O, Atsumi T, Oku K, Hashimoto T, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Ieko M, Fukushima K, Koike T. Increased expression of Phospholipid Scramblase 1 in monocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 37, 1639-45, 2010
  5. Shimada S, Yamada H, Atsumi H, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H. Intravenous immunoglobulin therapy for aspirin-heparinoid -resistant antiphospholipid syndrome. *Reproductive Medicine and Biology* (in press)
  6. Atsumi T, Koike T. Antiprothrombin antibody: why do we need more assays? *Lupus* 19, 436-9, 2010
  7. Ieko M, Yoshida M, Naito S, Nakabayashi T, Kanazawa K, Mizukami K, Mukai M, Atsumi T, Koike T. Increase in plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor may not contribute to thrombotic tendency in antiphospholipid syndrome because of inhibitory potential of antiphospholipid antibodies toward TAFI activation. *Int J Hemato* 91, 776-83, 2010
- 石井 智徳 (研究分担者)
1. Okuzaki T, Fukushima T, Tougan T, Ishii T, Kobayashi S, Yoshizaki K, Akita T, Nojima H. GenopalTM: A Novel Hollow Fibre Array for Focused Microarray Analysis. *DNA RESEARCH* 17:369-79 2010.
  2. Watanabe R, Ishii T, Harigae H. Churg-strauss syndrome with exophthalmos and orbital bone destruction. *Intern Med* 49:1263-4, 2010.
  3. Watanabe R, Ishii T, Harigae H. Severe pharyngeal edema in systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 49:1263-4, 2010.
  4. Watanabe R, Shirai T, Tajima Y, Ohguchi H, Onishi Y, Fujii H, Takasawa N, Ishii T, Harigae H. Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura with anti-centromere antibody-positive Raynaud's Syndrome. *Intern Med* 49:1229-32, 2010.
  5. Shirai T, Hirabayashi Y, Watanabe R, Tajima Y, Fujii H, Takasawa N, Ishii T, Harigae H. The use of tacrolimus for recurrent lupus enteritis: a case report. *J Med Case Reports* 24: 150, 2010.
  6. Irie E, Shirota Y, Suzuki C, Tajima Y, Ishizawa K, Kameoka J, Harigae H, Ishii T. Severe

hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis. *Int J Hematol* 91:501-8, 2010.

7. Hirabayashi Y, Oka Y, Ikeda T, Fujii H, Ishii T, Sasaki T, Harigae H. The endoplasmic reticulum stress-inducible protein, Herp, is a potential triggering antigen for anti-DNA response. *J Immunol.* 184: 3276-83, 2010.

8. Hirabayashi Y, Ishii T. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Rheumatol Int* 30: 1041-8, 2010.

9. 渡部龍, 石井智徳, 張替秀郎.

当科における Churg-Strauss 症候群 12 例の臨床病理学的検討. *臨床リウマチ* in press 2011.

10. 渡部龍, 石井智徳, 張替秀郎.

肺高血圧症の臨床における最新薬物治療 膠原病専門医が診る肺高血圧症 ボセンタンと免疫抑制療法が奏功した原発性シェーグレン症候群にともなう肺動脈性肺高血圧症の 1 例

*モダンフィジシャン臨時増刊* 30: 66-68, 2010.

11. 田島結実、工藤正孝、村上治、森本玲、石井 智徳、宇留野晃、菅原明、佐藤文俊、伊藤貞嘉

SLE に合併した自己免疫性下垂体炎の 2 例

*ACTH related peptides* vol.21 p113-116

岡崎 仁昭 (研究分担者)

1. Matsuyama, Y., Nagashima, T., Honne, K., Kamata, Y., Iwamoto, M., Okazaki, H., Sato, K., Ozawa, K., Minota, S. Successful treatment of a patient with rheumatoid arthritis and IgA-kappa multiple myeloma with tocilizumab. *Intern. Med.* (in press).

住田 孝之 (研究分担者)

1. Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Horikoshi, M., Sugihara, M., Hayashi, T., Chino, Y., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T. NK1.1+ gdT cells attenuates IL-18 plus IL-2-induced murine interstitial lung disease. *Am. J. Res. Cell. Mol. Biol.* (in press)

2. Hikami, K., Kawasaki, A., Koga, M., Ito, S., Hayashi, T., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Kusaoi, M., Takasaki, Y.,

Hashimoto, H., Arinami, T., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Association of a functional polymorphism in the 3' untranslated region of SP11 with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* (in press)

3. Kawasaki, A., Ito, S., Furukawa, H., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Ohashi, J., Graham, R.R., Matsuta, K., Behrens, T.W., Tohma, S., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Association of TNFAIP3 interacting protein 1, TNIP1 with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study. *Arthritis Reas. Ther.* 2010 Sep 17;12(5):R174. [Epub ahead of print]

4. Iizuka, M., Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Tsuboi, H., Nakamura, Y., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive immune response induces Sjogren's syndrome-like sialoadenitis. *J. Autoimmunity* 35: 383-389, 2010.

5. Shen, N., Fu, Q., Deng, Y., Qian, X., Zhao, J., Kaufman, K.M., Tang, Y., Chen, J-Y, Yang, W., Wong, M., Kawasaki, A., Tsuchiya, N., Sumida, T., Kawaguchi, Y., Yum C-Y, Takasaki, Y., Hashimoto, H., Harley, J.B., Guthridge, J.M., Grossman, J.M., Cantor, R.M., Song, Y.W., Bae, S, Cehn, S, Hahn, B.H., Lau, Y.L., and Tsao, B.P. Gender specific association of X-linked TLR7 with male systemic lypus erythematosus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 10715838-43, 2010.

6. Tsuboi, H., Matumoto, I., Wakamatsu, E., Iizuka, M., Nakamura, Y., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. The new epitopes of anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjogren's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 162:53-61,2010.

7. Sumida, T., Tsuboi, H., Iizuka, M., Nakamura, Y., and Matsumoto, I. Functionla role of M3 muscarinic acetylcholine receptor (m3R) reactive T cells and anti-M3R autoantibodies in patients with Sjogren's syndrome. *Autoimmunity Reviews* 9:615-617,2010.

8. Tashiro, T., Nakagawa, R., Inoue, S., Omori-Miyake, M., Chiba, T., FUjii, S-I, Shimizu, K., Mori, K., Yoshiga, Y., Sumida, T., Watarai, H., and Taniguchi, M. Induction of Th1-biased cytokine production by

a-carba-GalCer, a neoglycolipid ligand for natural killer T cells. *Int. Immunol.* 22:319-28. Epub 2010 Feb 24.

9. 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.* 160: 394-402. Epub 2010 Jan 19.

10. Chen, Q., Lamphier, M., Muramoto, K., Ding, Y., Ynag, H., Mackey, M., Li, W., Liu, D., Inoue, Y., Massaki, N., Patel, T., Groom, A., Reynolds, D., Perron, S., Shirota, H., Matsumoto, I., Sumida, T., Spyvee, M., Schiller, S., ZGusovsky, F., and Marc, K. Prostaglandin E2 stimulation of EP4 promotes Th1 differentiation and Th17 expansion and is critical for autoimmune disease. *Br. J. Pharmacol.* 160: 292-310, 2010.

三村 俊英 (研究分担者)

1. Kazuhiro Yokota, Fumihiko Miyoshi, Kojiro Sato, Yu Asanuma, Yuji Akiyama and Toshihide Mimura. Geranylgeranyl-pyrophosphate Regulates Secretion of Pentraxin 3 and Monocyte Chemoattractant Protein-1 from Rheumatoid Fibroblast-like Synoviocytes in Distinct Manners. *Clin. & Experiment. Rheumatol.* In print

2. 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.* 28:79-85, 2010.

竹内 勤 (研究分担者)

1. 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.

2. 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*, 49:1789-91, 2010.

3. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takeii H, Nishi E, Okuyama A, Tsuzaka K, and Takeuchi T. Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in the treatment of various manifestations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Int*, in press.

4. Yoshimoto K, Setoyama Y, Tsuzaka K, Abe T, and Takeuchi T. Reduced expression of TCR zeta is involved in the abnormal production of cytokines by peripheral T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol.* in press.

三森 明夫 (研究分担者)

1. Muto G, Takahashi Y, Yamashita H, Mimori A. A patient with intravascular lymphoma presenting with cerebral infarction and a high serum MPO-ANCA level. *Mod Rheumatol* 2010 Oct 8 [Epub ahead of print]

2. Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, Kaneko H, Mimori A. Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. *Mod Rheumatol.* 2010 Aug 26. [Epub ahead of print]

3. Okudaira N, Iijima K, Koyama T, Minemoto Y, Kano S, Mimori A. Ishizaka Y. Induction of long interspersed nucleotide element-1 (L1) retrotransposition by 6-formylindolo [3,2-b] carbazole (FICZ), a tryptophan photoproduct. *Proc Natl Acad Sci USA.* 107: 18487-92, 2010.

4. Testempassi E, Kubota K, Ito K, Morooka M, Ito K, Masuda-Miyata Y, Yamashita H, Itoh K, Mimori A. Kuroki H. Constrictive tuberculous pericarditis diagnosed using 18F-fluorodeoxy- glucose positron emission tomography: a report of two cases. *Ann Nucl Med.* 24(5):421-425, 2010

5. Takahashi Y, Haga S, Ishizaka Y, Mimori A. Autoantibodies to angiotensin converting enzyme 2 in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Res*

Ther. 2010 12 (3) :R85.

6. Ito K, Kubota K, Morooka M, Hasuo K, Kuroki H, Mimori A. Clinical impact of 18F-FDG PET/CT on the management and diagnosis of infectious spondylitis. Nucl Med Commun. 31(8):691-698, 2010

7. Myouzen K, Kochi Y, Shimane K, Fujio K, Okamura T, Okada Y, Suzuki A, Atsumi T, Ito S, Takada K, Mimori A, Ikegawa S, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. Regulatory polymorphisms in EGR2 are associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus. Hum Mol Genet 19:2313-20, 2010

和文誌

1. 上田洋、高橋裕子、山下裕之、金子礼志、三森明夫：ループス腎炎に対する免疫抑制治療中に発症し、ボセンタンが有効であった SLE 肺動脈性高血圧症の一例。日臨免会誌 2011 (印刷中)

2. 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 99:130-132,2010

平形 道人 (研究分担者)

1. 平形道人：抗 Jo-1(ヒスチジル tRNA 合成酵素)抗体。日本臨床。68 巻増刊 6(血液・尿化学検査, 免疫学的検査第 7 版(3))：551-554, 2010.

2. 平形道人：抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体およびその他の抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体。日本臨床。68 巻増刊 6(血液・尿化学検査, 免疫学的検査第 7 版(3))：555-559, 2010.

3. 平形道人：炎症性筋疾患における血清中 BAFF の臨床的意義。リウマチ科。43(5)：521-525, 2010.

4. 平形道人：重要な臨床病態と適切な治療/多発性筋炎・皮膚筋炎。カレントセラピー 28(10)：31-38, 2010.

5. 平形道人：筋疾患の治療/多発性筋炎・皮膚筋炎。からだの科学 265:180-185, 2010.

6. 平形道人：重要な臨床病態と適切な治療/多発性筋炎・皮膚筋炎。カレントセラピー 28(10)：31-38, 2010.

天野 浩文 (研究分担者)

1. 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. Autoimmunity. 34(4):356-63, 2010

2. Morimoto S, Watanabe T, Lee S, Amano H, Kanamaru Y, Ohsawa I, Tomino Y, Takasaki Y. Improvement of rapidly progressive lupus nephritis associated MPO-ANCA with tacrolimus. Mod Rheumatol. 20(3):291-4, 2010

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, 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(2):574-9, 2010

4. Ando S, Amano H, Amano E, Minowa K, Watanabe T, Nakano S, Nakiri Y, Morimoto S, Tokano Y, Lin Q, Hou R, Ohtsuji M, Tsurui H, Hirose S, Takasaki Y. FTY720 exerts a survival advantage through the prevention of end-stage glomerular inflammation in lupus-prone BXSB mice. Biochem Biophys Res Commun. 394(3):804-10, 2010

5. Nakano S, Morimoto S, Suzuki S, Watanabe T, Amano H, Takasaki Y. Up-regulation of the endoplasmic reticulum transmembrane protein UNC93B in the B cells of patients with active systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 49(5):876-81, 2010

6. Santiago-Raber ML, Amano H, Amano E, Fossati-Jimack L, Swee LK, 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. 34(4):349-55, 2010

7. Matsuyama N, Morimoto S, Tokano Y, Amano H, Nozawa K, Isonuma H, Hashimoto H, Takasaki Y. The long-term prognosis of lupus nephritis patients treated with intravenous cyclophosphamide. Intern Med. 49(9):823-8, 2010

広瀬 幸子 (研究分担者)

1. 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.* 34: 356-363, 2010.
2. Shimura E, Hozumi N, Kanagawa O, Chambon P, Freddy Radtke F, Hirose S, Nakano N. Epidermal precancerous cellular dysregulation triggers inhabitant  $\gamma\delta$  T cells to initiate immune responses. *Int. Immunol.* 22:329-340, 2010.
3. Ando S, Amano H, Amano E, Minowa K, Watanabe T, Nakano S, Nakiri Y, Morimoto S, Tokano Y, Lin Q, Hou R, Ohtsuji M, Tsurui H, Hirose S, Takasaki Y. FTY720 exerts a survival advantage through the prevention of end-stage glomerular inflammation in lupus-prone BXSB mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 249:804-810, 2010.

山田 亮 (研究分担者)

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 nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum.* 62:574-9, 2010.
2. Hirosawa K, Kawaguchi T, Matsuda F, Yamada R. Estimation of P-value of MAX test with double triangle diagram for 2 x 3 SNP case-control tables. *Genet Epidemiol.* 34:543-51, 2010.
3. Takahashi, M., Saenko, V. A., Rogounovitch, T. I., Kawaguchi, T., Drozd, V. M., Takigawa-Imamura, H., Akulevich, N. M., Ratanajaraya, C., Mitsutake, N., Takamura, N., Danilova, L. I., Lushchik, M. L., Demidchik, Y. E., Heath, S., Yamada, R., Lathrop, M., Matsuda, F., Yamashita, S. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid

carcinoma in Chernobyl *Hum Mol Genet.* 19: 2516-23, 2010.

4. Nakanishi, H., Hayashi, H., Yamada, R., Yamashiro, K., Nakata, I., Shimada, N., Ohno-Matsui, K., Mochizuki, M., Ozaki, M., Yoshitake, S., Kuriyama, S., Saito, M., Iida, T., Matsuo, K., Matsuda, F., Yoshimura, N. Single Nucleotide Polymorphisms in Promoter Region of Matrix Metalloproteinase 1, 2, and 3 in Japanese with High Myopia *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:4432-6, 2010.

三宅 幸子 (研究分担者)

原著

1. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Toda T, Yamamura T. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA* in press.
2. Noto D, Takahashi K, Miyake S, Yamada M. In vitro differentiation of lineage-negative bone marrow cells into microglia-like cells. *Eur J Neurosci* 31:1155-63, 2010.

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, 51:127-147, 2010.
2. 三宅幸子: 腸管免疫と神経免疫のクロストーク. *Clinical Neuroscience* 28(2):154-155, 2010
3. 三宅幸子: NKT 細胞と疾患. *臨床リウマチ* 22(2):154-160, 2010
4. 三宅幸子: MAIT 細胞と自己免疫疾患. *リウマチ* 44(3):361-364, 2010
5. 三宅幸子, 山村隆: NKT 細胞と多発性硬化症. *Mebio.* 27(6):95-101, 2010

加藤 智啓 (研究分担者)

1. Ando T, Nagai K, Chikada M, Okamoto K, Kurokawa MS, Kobayashi T, Kato T, Makuuchi H. Proteomic

analyses of aortic wall in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Cardiovasc Surg.* in press.

2. Karasawa R, Yudoh K, Ozaki S, Kato T.

Anti-endothelial cell antibodies (AECA) in patients with systemic vasculitis: our research using proteomics.

*Expert Opin Biol Ther.* 11:77-87, 2011.

3. Koitabashi K, Okamoto K, Arito M, Sato T, Nagai K, Kurokawa MS, Suematsu N, Yasuda T, Kimura K, Kato T. Micro-Sieving: Isolation of Whole Glomeruli from a Single Renal Needle Biopsy Sample. *Nephron. Clinical practice.* 117:c225-c229, 2010.

4. Karasawa R, Kurokawa MS, Yudoh K, Masuko K, Ozaki S, Kato T. Peroxiredoxin 2 is a novel autoantigen for anti-endothelial cell antibodies in systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol.* 161:495-470, 2010.

5. Ooka S, Nakano H, Matsuda T, Okamoto K, Suematsu N, Kurokawa MS, Ohtani-Kaneko R, Masuko K, Ozaki S, Kato T. Proteomic surveillance of autoantigens in patients with Behcet's disease by a proteomic approach. *Microbiol Immunol.* 54:354-361, 2010.

6. Fukasawa M, Okamoto K, Nakamura M, Mikami K, Shimada S, Tanaka Y, Nagai K, Arito M, Kurokawa MS, Masuko K, Suematsu N, Koizuka I, Kato T.

Proteomic analysis of the rat cerebellar flocculus during vestibular compensation. *J Vestib Res.* 19:83-94, 2010.

7. Xiang Y, Kurokawa MS, Kanke M, Takakuwa Y, Kato T. Peptidomics: identification of pathogenic and marker peptides. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* . 615: 259-271, 2010.

8. Masuko K, Murata M, Yudoh K, Shimizu H, Beppu M, Nakamura H, Kato T. Prostaglandin E2 regulates the expression of connective tissue growth factor(CTGF/CCN2)in human osteoarthritic chondrocytes via the EP4 receptor. *BMC Res Notes.* 3, 2010.

西本 憲弘 (研究分担者)

1. Nishimoto N. Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases. *Clin Pharmacol Ther* 87:483-487, 2010.

2. Sugino H, Lee HM, Nishimoto N. DNA microarray analysis of rheumatoid arthritis susceptibility genes

identified by genome-wide association studies (GWAS). *Arthritis Res Ther* 12:401, 2010. Epub 2010 Mar 12

3. Lee HM, Sugino H, Nishimoto N. Cytokine networks in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:676284. Epub 2010 Apr 15

田中 良哉 (研究分担者)

1. Nakano K, Yamaoka K, Hanami K, Saito K, Sasaguri Y, Yanagihara N, Tanaka S, Katsuki I, Matsushita S, Tanaka Y. Dopamine induces IL-6-dependent IL-17 production via D1-like receptor on CD4 naïve T-cells and a D1-like receptor antagonist SCH-23390 inhibits cartilage destruction in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model. *J Immunol* (in press)

2. Oshita K, Yamaoka K, Udagawa N, Fukuyo S, Sonomoto K, Maeshima K, Kurihara R, Nakano K, Saito K, Okada Y, Chiba K, Tanaka Y. Human mesenchymal stem cells inhibit osteoclastogenesis through osteoprotegerin production. *Arthritis Rheum* (in press)

3. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Yamaoka K, Nawata M, Yukawa S, Hanami K, Fukuyo S, Miyagawa I, Kubo S, Tanaka Y. Phenotypic changes of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus who are in longterm remission after B cell depletion therapy with rituximab. *J Rheumatol* (in press)

4. 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- $\kappa$ B p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells. *Rheumatology.* 49:1447-1460, 2010.

5. 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.* 69:1286-1291, 2010.

6. 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.* 37:512-520, 2010.

7. 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.* 62:952-959, 2010.

8. Tanikawa R, Tanikawa T, Hirashima M, Yamauchi A, Tanaka Y. Galectin-9 induces osteoblast differentiation through the CD44/Smad signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 394: 317-322, 2010.

9. 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* 20: 139-146, 2010.

10. 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* 11: 121-128, 2010.

## 2. 学会発表

渥美 達也 (研究分担者)

1. Otomo K, Atsumi T, Fujieda Y, Kato M, Amengual O, Horita T, Yasuda S, Koike T. Antiphospholipid Score (aPL-S): A Comprehensive Predictive Marker of Developing Thrombosis in Autoimmune Diseases. The 74th annual meeting of the American College of Rheumatology, Atlanta, Georgia, USA, 7-11 Nov. 2010.

石井 智徳 (研究分担者)

1. 田島結実、工藤正孝、村上治、森本玲、石井智徳、宇留野晃、菅原明、佐藤文俊、伊藤貞嘉  
SLE に合併した自己免疫性下垂体炎の 2 例  
第21回 間脳・下垂体・副腎系研究会 (旧:CRH・ACTH 研究会) 2010

2. 田島結実、渡部龍、白井剛志、藤井博司、高澤 徳彦、石井智徳、張替秀郎

当院における SLE 合併肺高血圧症 10 例の臨床的検討  
第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2010

3. 渡部龍、石井智徳

当科における Churg-Strauss 症候群 12 例の臨床病理学的検討

第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2010

4. 白井剛志、石井智徳

多量腹水、下腿浮腫、血小板低下を呈した血栓性微小血管障害症(TMA) の一例

第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2010

5. 白井剛志、石井智徳

当科膠原病診療における PR3-ANCA 陽性患者の検討

第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2010

6. 渡部龍、石井智徳

当科における Churg-Strauss 症候群 12 例の臨床病理学的検討

日本末梢神経学会 2010

7. 渡部龍、石井智徳

SLE における HBs 抗体及び HBc 抗体の保有率および免疫抑制療法の安全性～当科における 248 例の検討  
第 20 回日本リウマチ学会 北海道・東北支部学術集会 2010

8. 白井剛志、石井智徳

非結核性抗酸菌感染症による皮膚瘻孔を合併した Wegener 肉芽腫症の一例

第 24 回日本臨床リウマチ学会 2009

9. Tajima Y, Ishii T et al

The role of angiotensin II on human lymphocytes

International Symposium on Aldosterone and Related Substances in Hypertension 2010

10. Tajima Y, Ishii T et al

The role of angiotensin on human lymphocytes

14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 2010

11. Shirai T, Fujii H, Ono M, Ishii T, Watanabe R, Tajima Y, Takasawa N, Harigae H. Retrovirus vector system identified fibronectin leucine-rich transmembrane 2 (FLRT2) as a novel cell surface autoantigen against anti-endothelial cell antibodies in lupus. Fourth International Conference on "B cells and Autoimmunity" 19th - 21st August, 2010

岡崎 仁昭 (研究分担者)

1. 松山泰、岡崎仁昭、木村洋貴、永谷勝也、釜田康行、長嶋孝夫、岩本雅弘、吉尾卓、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 54 回日本リウマチ学会総会  
・学術集会, 神戸, 2010 年 4 月 24 日. (抄録集 P533,  
2010)

2. 松山泰、岡崎仁昭、為本浩至、富永眞一、簗田清  
次. 自己免疫疾患における血清 IL-33、ST2 濃度の変  
化・第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京  
都, 2010 年 5 月 8 日. (会誌 59 ; 432, 2010) (ポス  
ター大賞受賞)

3. Matsuyama, Y., Okazaki, H., Hoshino, M., Ohnishi, S.,  
Iwamoto, M., Ozaki, H., Tamemoto, H., Tominaga, S.,  
Minota, S. Elevated serum IL-33 levels in patients with  
refractory rheumatoid arthritis to anti-TNF therapy. 14th  
International Congress of Immunology. Kobe, Japan,  
August 24, 2010. (抄録集 P98, 2010)

4. Matsuyama, Y., Okazaki, H., Hoshino, T., Onishi, S.,  
Ohto-Ozaki, H., Tamemoto, H., Tominaga, S., Minota, S.  
Sustained elevation of interleukin-33 in serum and  
synovial fluid is associated with a poor response of  
rheumatoid arthritis to anti-tumor necrosis factor therapy.  
第 83 回日本生化学会大会, 神戸, 2010 年 12 月 9 日.  
(抄録集 P365, 2010)

三村 俊英 (研究分担者)

1. 梶山浩、山本晃範、太田宗夫、島田祐樹、坂本真  
裕子、吉田佳弘、中嶋京一、佐藤浩二郎、淺沼ゆう、  
秋山雄次、三村俊英. リウマチ性疾患の腎障害にお  
ける尿中ポドサイト数及び尿中ポドサイトマーカー  
の検討. *Modern Rheumatol.* 20 S354, 2010 (日本リウ  
マチ学会総会、神戸、2010)

2. 梶山 浩、坂入 徹、阿部 祥英、Kopp Jeffrey、  
三村 俊英. Lifeact-mEGFP による培養マウスポド  
サイトの actin live imaging. *Clinical Experimental*  
*Nephrol.* 14 S275, 2010 (日本腎臓学会総会、神戸、  
2010)

三森 明夫 (研究分担者)

国内

1-16. 第 54 回日本リウマチ学会総会 (13 題)、21 回  
日本リウマチ学会関東支部会 (2 題) など計 16 題  
海外

1. Takahashi Y, Yamashita H, Ueda Y, Yoshida Y,  
Kaneko H, Mimori A. Incidence of progressive

interstitial pneumonia in patients with rheumatoid  
arthritis. The 78<sup>th</sup> American College of Rheumatology,  
Annual Scientific Meeting, Atlanta, Nov, 2010.

2. Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Kaneko H,  
Mimori A. Enthesopathy detected by  
18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in  
patients with polymyalgia rheumatica. The 78<sup>th</sup> American  
College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting,  
Atlanta, Nov, 2010.

3. Yoshida Y, Takahashi Y, Yamashita H, Toshiki E,  
Ueda Y, Kobayashi M, Kaneko H, Mimori A. Different  
prognosis of Pneumocystis pneumonia in rheumatoid  
arthritis (RA) and non-RA patients. The 14<sup>th</sup> congress of  
asia pacific league of associations for rheumatology,  
Hong Kong, July, 2010.

平形 道人 (研究分担者)

1. 平形道人, 高田哲也, 金子祐子, 竹内 勤: 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. 第 53 回 日本リウマチ学会総会, 2010  
年 4 月, 東京

天野 浩文 (研究分担者)

1. Amano H, Amano E, Ando S, Minowa K, Watanabe T,  
Nakano S, Morimoto S, Hirose S, Takasaki Y, Izui S. The  
role of complement and B cell antigen receptor on the  
development of marginal zone B cells in lupus-prone  
mice. 14<sup>th</sup> Congress of the Asia Pacific League of  
Associations for Rheumatology (APLAR 2010) Hong  
Kong. 2010. 7. 11-15

2. Minowa K, Amano H, Nakano S, Ando S, Watanabe T,  
Ishihara N, Nakiri Y, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y.  
The hidden activation of plasma cell in SLE patients  
detected by soluble CD138. 14<sup>th</sup> International Congress  
of Immunology Kobe, 2010. 8. 22-27

3. Amano H, Amano E, Ando S, Minowa K, Morimoto S,  
Hirose S, Izui S, Takasaki Y. The role of complement and  
B cell antigen receptor on the development of marginal  
zone B cells in lupus-prone mice. 14<sup>th</sup> International  
Congress of Immunology Kobe, 2010. 8. 22-27

4. 天野浩文, 天野恵理, 安藤誠一郎, 箕輪健太郎,  
森本真司, 戸叶嘉明, 広瀬幸子, 高崎芳成. SLE モデル

ルマウス脾臓辺縁帯B細胞形成における補体とB細胞抗原受容体の関与 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸 2010.4.22-25.

5. 天野浩文、天野恵理、安藤誠一郎、箕輪健太郎、森本真司、戸叶嘉明、広瀬幸子、高崎芳成. SLEモデルマウス脾臓辺縁帯B細胞形成における補体とB細胞抗原受容体の関与. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸 2010.4.22-25.

6. 天野浩文、李鐘碩、森本真司、田村直人、高崎芳成. シェーグレン症候群に伴う間質性腎炎に対して柴苓湯が有効であった症例. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸 2010.4.22-25.

7. 安藤誠一郎、天野浩文、天野恵理、渡邊崇、名切裕、森本真司、戸叶嘉明、林青順、大辻希樹、広瀬幸子、高崎芳成. FTY720によるBXSBマウスのループス腎炎抑制機序の解析. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸 2010.4.22-25.

広瀬 幸子 (研究分担者)

1. 広瀬幸子 教育講演 SLE感受性遺伝子による正と負の制御: 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会 抄録集 198頁 2010/4/22-25 神戸

2. 林 青順、大辻希樹、天野浩文、白井俊一、広瀬幸子 *Fcgr2b* および *Slam* 遺伝子多型とSLE感受性との解析: 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会 抄録集 454頁 2010/4/22-25 神戸

3. 王 英歌、伊藤 聡、鈴木穂積、千野裕介、杉原誠人、林 太智、後藤大輔、松本 功、広瀬幸子、林 青順、住田孝之 Laser-microdissection 法による腎内浸潤T細胞の解析: 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会 抄録集 450頁 2010/4/22-25 神戸

4. 天野浩文、天野恵理、安藤誠一郎、箕輪健太郎、森本真司、戸叶嘉明、広瀬幸子、高崎芳成 SLEモデルマウス脾臓辺縁帯B細胞形成における補体とB細胞抗原受容体の関与: 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会 抄録集 564頁 2010/4/22-25 神戸

5. 安藤誠一郎、天野浩文、天野恵理、渡邊 崇、名切 裕、森本真司、戸叶嘉明、林 青順、大辻希樹、広瀬幸子、高崎芳成 FTY720によるBXSBマウスループス腎炎抑制機序の解析: 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会 抄録集 565頁 2010/4/22-25

神戸

6. Hou R, Sato A, Lin Q, Ohtsuji M, Adachi T, Hirose S, and Tsubata T. Effect of CD72<sup>c</sup> allotype on SLE susceptibility. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology. Int. Immunol. 22 (Suppl. 1):i126, 2010.

7. Kitabatake M, Igarashi H, Toda T, Ohtsuji M, Tsurio H, Hirose S, Sakaguchi N. Over-expression of protein phosphatase subunit G5PR that suppresses JNK-mediated apoptosis caused the increase of B-1 cells associated with autoimmunity. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology. Int. Immunol. 22 (Suppl. 1):i119, 2010.

8. Amano H, Amano E, Ando S, Minowa K, Morimoto S, Hirose S, Izui S, Takasaki Y. The role of complement and B cell antigen receptor on the development of marginal zone B cells in lupus-prone mice. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology. Int. Immunol. 22 (Suppl. 1):i124, 2010.

9. Hirose S, Lin Q, Sato A, Hou R, Ohtsuji M, Tsurui H, Nishimura H, Shirai T. Genetic dissection of the effect of *Fcgr2b* polymorphism on systemic lupus erythematosus. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology. Int. Immunol. 22 (Suppl. 1):i125, 2010.

10. Tsurui H, Hirose S. Phagocytosis specific autofluorescence in marginal metalophilic macrophage and marginal zone macrophage. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology. Int. Immunol. 22 (Suppl. 1):iii39, 2010.

11. Obata M, Fujiwara R, Fujii T, Kodera Y, Ohtsuji M, Shirai T, Hirose S, Nishimura H. Mechanism of Th-cell tolerance induced with the tolerogenic protein antigen conjugated with polyethylene glycol. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology. Int. Immunol. 22 (Suppl. 1):iv56, 2010.

山田 亮 (研究分担者)

1. Yamada R. Calculation of MAX test P value with geometric characterization of 2x3 table tests 2010 Joint Statistical Meetings Vancouver, Canada

2. 山田 亮・川口喬久 多次元楕円の正球化座標変換を利用した分割表検定のパーミュテーションテ

ト効率改善について 統計関連学会連合大会 2010年度 東京

3. Yamada R., Kawaguchi T. Contingency table test for multiple-categories with arbitrary weights on the cells. ASHG 60th Annual Meeting, Washington DC, USA

三宅 幸子 (研究分担者)

国際学会

1. Miyake S. MAIT cells in autoimmunity Neuroimmunology Kyoto Conference 2010, Kyoto, August 18, 2010
2. Chiba A, Tajima R, Miyazaki Y, Ichikawa D, Yamamura T, Miyake S.: The role of MR-1restricted MAIT cells in the pathogenesis of murines models of arthritis. 10<sup>th</sup> Annual Conference of FOCIS, Boston, June 24, 2010 (Clinical Immunology, 135S:S52, 2010)
3. Chiba A, Tajima R, Miyazaki Y, Ichikawa D, Yamamura T, Miyake S.: The role of MR-1restricted MAIT cells in the pathogenesis of arthritis. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, Aug 24, 2010
4. Ogura H, Satoh M, Gilfillan S, Miyake S., Onoe K, Iwabuchi K:MR1-restricted NKT cells exhibit beneficial role for the development of atherosclerosis. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, Aug 23, 2010
5. Lin Y, Miyake S., Yamamura T: Dominancy of encephalitogenic peptide itself directs sustainable regulation of a model of multiple sclerosis, through induction of "armoured" regulatory T cells. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, Aug 23, 2010
6. Chihara N, Sato W, Aranami T, Miyazaki Y, Miyake S., Okamoto T, Ogawa M, Yamamura T: Auto-reactive anti-aquaporin 4 antibodies are secreted from peripheral plasma cell-like B cells in neuromyelitis optica. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, Aug 23, 2010
7. Noto D, Kazuya T, Yamamura T, Masahito Y, Miyake S.: In vitro differentiation of lineage-negative bone marrow cells and monocyte into microglia-like cells. 10<sup>th</sup>

International Congress of Neuroimmunology, Barcelona, Nov15, 2010

8. Chiba A, Miyazaki Y, Ryohsuke T, Miho M, Tomi C, , Ichikawa D, Iraide A, Yamamura T, Vandembroeck K, Miyake S.: Celecoxib analogue lacking COX-2 inhibitory activity suppresses inflammatory disorders by inhibiting inflammatory cytokines. 10<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, Barcelona, Nov15, 2010
9. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S., Okamoto T, Ogawa M, Toda T, Yamamura T: Plasma cell-like B cells produce aquaporin 4 autoantibody in neuromyelitis optica. 10<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, Barcelona, Nov15, 2010
10. Lin Y, Miyake S., Yamamura T: Dominancy of encephalitogenic peptide itself directs sustainable regulation of a model of multiple sclerosis, by induction of "armoured" T regs. 10<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, Barcelona, Nov15, 2010
11. Chiba A, Ryohsuke T, Miho M, Tomi C, , Ichikawa D, Iraide A, Yamamura T, Vandembroeck K, Miyake S.: Celecoxib analogue lacking COX-2 inhibitory activity inhibits arthritis by suppressing IL-23 and inflammatory cytokines. American College of Rheumatology 73<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, Atlanta, Georgia, November 7, 2010 (Arthritis Rheum. 62:S371, 2010)
12. Chiba A, Tajima R, Miyazaki Y, Ichikawa D, Yamamura T, Miyake S.: Mucosal associated invariant T cells contribute to the pathogenesis of arthritis. American College of Rheumatology 73<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, Atlanta, Georgia, November 11, 2010 (Arthritis Rheum. 62:S938, 2010)

国内学会

1. 三宅幸子: NKT 細胞と自己免疫. 第 53 回日本リウマチ学会, 横浜、4 月 23 日、2010 (第 54 回日本リウマチ学会総会抄録集 p243)
2. 千原典夫、佐藤和貴郎、荒浪利昌、宮崎雄生、三宅幸子、岡本智子、小川雅文、山村隆:視神経脊髄炎(NMO)におけるB細胞の役割について.第 22 回日本神経免疫学会学術集会、東京、3.18, 2010
3. 宮崎雄生, 三宅幸子, Olivier Lantz, 山村 隆: 多発性硬化症における Mucosal Associated Invariant T 細胞に関する研究. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会、

東京、3.18, 2010

4. 能登大介, 高橋和也, 山村隆, 三宅幸子: 末梢血単球からミクログリアへの分化誘導法に関する検討. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会、東京、3.19, 2010
5. 千葉麻子, 三宅幸子: 関節リウマチなど関節炎における MR1 拘束性 MAIT 細胞の役割、第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会、神戸、4.22, 2010(第 54 回日本リウマチ学会総会抄録集 p500)

加藤 智啓 (研究分担者)

海外

1. Yoshioka T, Kurokawa MS, Sato T, Nagai K, Arito M, Suematsu N, Okamoto K, Suzuki N, Kato T. Comprehensive Analysis of Protein Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells from patients with Behcet's Disease. HUPO 2010, 2010/09/19-2010/09/23, オーストラリア・シドニー
2. Noguchi Y, Kurokawa M, Okuse C, Nagai K, Arito M, Sato T, Suematsu N, Okamoto K, Itoh F, Kato T. Prediction of the Effect of Pegylated Interferon Alpha and Ribavirin Therapy by Serum Peptidomics in Patients with Chronic Hepatitis C. HUPO 2010, 2010/09/19-2010/09/23, オーストラリア・シドニー
3. Nagai K, Kurokawa MS, Okamoto K, Uchida T, Takakuwa Y, Ooka S, Arito M, Satoh T, Suematsu N, Kato T. Analysis of Disease-Specific Post-Translational Modifications on a U1 Small Nuclear Ribonucleoprotein 68k Subunit, a Major Antigen for Anti-RNP Autoantibodies. HUPO 2010, 2010/09/19-2010/09/23, オーストラリア・シドニー
4. Arito M, Nagai K, Takakuwa Y, Ohoka M, Kurokawa M, Okamoto K, Masuko K, Suematsu N, Kato T. Acetyl-Proteomics for the Investigation of Pathological Molecules in Rheumatoid Arthritis. HUPO 2010, 2010/09/19-2010/09/23, オーストラリア・シドニー
5. Noguchi M, Kurokawa M.S, Utagawa I, Nagai K, Arito M, Sato T, Suematsu N, Okamoto K, Yamaguchi N, Kato T. Comprehensive Analysis of Serum Peptides in Patients with Alzheimer's Disease. HUPO 2010, 2010/09/19-2010/09/23, オーストラリア・シドニー
6. Ooka Seido, Nakano H, Matsuda T, Okamoto K, Suematsu N, Kurokawa SM, Ohtani-Kaneko R,

Masuko K, Ozaki S, Kato T. Long-term survival of 188 Japanese patients with adult-onset inflammatory myopathy; a retrospective study from a single institute. 14th International Congress of Immunology. 2010/8/23 神戸 国内

1. 野口 陽平, 黒川 真奈絵, 奥瀬 千晃, 松本 伸行, 松永 光太郎, 永井 宏平, 有戸 光美, 佐藤 利行, 末松 直也, 岡本 一起, 伊東 文生, 加藤 智啓. Prediction of the effect of pegylated interferon alpha and ribavirin therapy by serum peptidomics in patients with chronic hepatitis C. 第 33 回日本分子生物学会年会 第 83 回日本生化学会大会 合同大会 2010 年 12 月 7 日(火)~12 月 10 日 (金) 神戸ポートアイランド
2. 黒川 真奈絵, 吉岡 拓也, 佐藤 利行, 永井 宏平, 有戸 光美, 末松 直也, 岡本 一起, 鈴木 登, 加藤 智啓. ベーチェット病患者末梢血単核球における発現蛋白の網羅的検討 第 33 回日本分子生物学会年会 第 83 回日本生化学会大会 合同大会 2010 年 12 月 7 日(火)~12 月 10 日 (金) 神戸ポートアイランド
3. 岡本 一起, 三井 寛之, 末松 直也, 黒川 真奈絵, 有戸 光美, 永井 宏平, 佐藤 利行, 遊道 和雄, 加藤 智啓. グルココルチコイドレセプター・コアクティベーター (MTI-II) による抗炎症作用 第 33 回日本分子生物学会年会 第 83 回日本生化学会大会 合同大会。2010 年 12 月 7 日(火)~12 月 10 日 (金) 神戸ポートアイランド
4. 三井 寛之, 岡本 一起, 末松 直也, 黒川 真奈絵, 有戸 光美, 永井 宏平, 佐藤 利行, 遊道 和雄, 別府 諸兄, 加藤 智啓. 新規の核内レセプター・コアクティベーター (MTI-II) タンパク質の細胞内への導入 第 33 回日本分子生物学会年会 第 83 回日本生化学会大会 合同大会。2010 年 12 月 7 日(火)~12 月 10 日 (金) 神戸ポートアイランド
5. 有戸 光美, 松尾 光祐, 黒川 真奈絵, 永井 宏平, 増子 佳世, 岡本 一起, 末松 直也, 加藤 智啓. 関節リウマチ関連分子アネキシン VII (Anx7)の機能解析 第 33 回日本分子生物学会年会 第 83 回日本生化学会大会 合同大会 2010 年 12 月 7 日(火)~12 月 10 日