

## E. 結論

アナジーに重要な GRAIL E3 キナーゼの基質として、coronin 1A, Arp2/3-5 を同定した。GRAIL はアクチンの再構成に重要な分子を標的とし、免疫シナプスの形成を制御することにより T 細胞の反応性を決定することが明らかとなった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### I 論文発表

#### 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

## II 学会発表

### 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-1 restricted 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-1 restricted 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, Nov 15, 2010
8. Chiba A, Miyazaki Y, Ryohsuke T, Miho M, Tomi C, Ichikawa D, Iraide A, Yamamura T, Vandenberg 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, Vandebroek 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)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

自己抗原の翻訳後修飾に関する研究

研究分担者 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

**研究要旨** 混合性結合組織病 (MCTD) や全身性エリテマトーデス (SLE) における代表的自己抗体である抗 U1-snRNP 抗体を対象とし、その主要な対応抗原である 68k subunit (snRNP68k) の疾患特異的翻訳後修飾の有無について、二次元ウエスタンブロット (2D-WB) 法により検討した。まず、2D-WB 法により検出した 20 個以上の snRNP68k の翻訳後修飾亜型群を個別に質量分析し、これらスポットの分子量や等電点の違いが、N 末端配列の切断、C 末端配列の切断、オルタナティブスプライシングの違いに由来せず、何らかの翻訳後修飾の違いを反映していることを明らかにした。次に、MCTD、SLE、関節リウマチ (RA) の患者群、および、健康者群で snRNP68k の翻訳後修飾プロファイルと比較したところ、等電点の最も高いスポット (分子量 67kDa, 等電点 7.5) の割合が MCTD や SLE 群で有意に高かった。ProQ diamond 染色により、本疾患特異的スポットのリン酸化レベルが他のスポットに比べて低いことが示され、snRNP68k の脱リン酸化が抗 RNP 抗体の産生や病態形成に関与している可能性が考えられた。

A. 研究目的

一般に自己抗体の産生機序としては、対応抗原の修飾、交差反応、あるいは免疫担当分子の異常などいくつかの仮説がある。しかしながら、ヒト疾患において産生機序の確定した自己抗体はほとんどない。

対応抗原の修飾は古くから提唱されている産生機序の一つである。たとえば、近年、関節リウマチにおいて蛋白質のシトルリン化が亢進していることなどが判明し、関節リウマチにおける自己免疫との関連が注目されている。しかしながら、網羅的なスクリーニング法が確立していないため、一般的には自己抗原の翻訳後修飾の解析は進んでいないのが現状である。今回、混合性結合組織病 (MCTD) や全身性エリテマトーデス (SLE) で出現する代表的自己抗体である抗 U1-snRNP 抗体を対象とし、主要な対応抗原である U1-snRNP 68k subunit (snRNP68k) の疾患特異的翻訳後修飾の有無を方法論を含めて検討した。

抗 U1-snRNP 抗体の中でも、snRNP68k に対する抗体は、A、C などの他の subunit に対する抗体に先駆けて出現することが多く、本蛋白質が抗 U1-snRNP 抗体の産生機序に深く関わっていることが予想されている。一方で、近年の質量分析法の発展によって生体内の蛋白質の翻訳後修飾の解析が可能になりつつあり、snRNP68k においても、リン酸化やアセチル化などの様々な翻訳後修飾を受けていることが明ら

かとなってきた。これらの翻訳後修飾の異常が抗 U1-snRNP 抗体産生機序に関わっている可能性は十分に考えられる。

本研究では、MCTD や SLE の患者、もしくは健康者の末梢血単核球 (PBMC) 中の snRNP68k を、二次元ウエスタンブロット (2D-WB) 法により検出し、その等電点、および分子量を比較することによって、疾患特異的な翻訳後修飾が存在するかどうかを検討した。昨年度までに 2D-WB 法により、PBMC 中の snRNP68k を検出することに成功し、snRNP68k には 20 個以上の修飾亜型が存在することを明らかにした。今年度は、質量分析を用いて、snRNP68k の修飾亜型群の差異を明らかにすることを試みるとともに、患者—健康者間の snRNP68k の翻訳後修飾プロファイルを比較することで疾患特異的な翻訳後修飾の有無を検討した。

B. 研究方法

MCTD 患者 4 例、抗 U1-snRNP 抗体陰性の SLE 患者 3 例、対照疾患として関節リウマチ (RA) 患者 4 例、および健康者 3 例の末梢血単核球 (PBMC)、あるいはヒト T 細胞由来の Jurkat 細胞より核画分を調整し、蛋白質を抽出した。抽出した蛋白質を二次元電気泳動で展開した後に、抗 U1-snRNP 抗体陽性患者血清もしくは snRNP68k の C 末端 18 残基を認識する抗体を

用いたウェスタンブロットを行った。検出されたスポット群を質量分析で解析し、snRNP68kであることを確認した。

以上の方法で検出された snRNP68k の各スポットの発現量を群間で比較し、疾患特異的に増加する翻訳後修飾亜型の有無を検討した。また検出された snRNP68k のスポット群のリン酸化レベルをリン酸化蛋白質に特異的に結合する蛍光試薬 (ProQ diamond, Invitrogen 社) を用いて解析した。

なお本研究は所属大学の生命倫理審査委員会の承認を得て行われている。

### C. 研究結果

2D-WB 法により検出される Jurkat 細胞由来の snRNP68k の翻訳後修飾亜型群を個別に質量分析で解析した。snRNP68k は患者血清もしくは C 末端 18 残基を認識する抗体を用いた 2D-WB 法により、等電点 6.0-7.5 の領域に 20 個以上のスポット群として検出され、これらは分子量 65kDa、67kDa、68kDa の 3 群に分けることができるが、質量分析の結果、3 群ともに snRNP68k であることが確認された。検出されたトリプシン消化断片の全アミノ酸配列に対する割合 (配列カバー率) は、3.4-43%であった。翻訳後修飾に関しては、一番目の Met 残基が除去され 2 番目の Thr 残基がアセチル化された N 末端配列が、解析した全スポットで確認された。その他に、156 番目のグルタミン酸のメチル化が分子量 67kDa、pI7.0 のスポットにおいて発見された。また、snRNP68k の 4 つの splicing variant のうち、分子量 67kDa の 2 スポット、分子量 65kDa の 1 スポットが最も分子量の高い splicing variant 1 であることが確定した。

次に、2D-WB 法により、MCTD 患者 4 例、抗 RNP 抗体陰性の SLE 患者 3 例、RA 患者 3 例、および健常者 3 例の PBMC 中の snRNP68k のスポット群を検出した。各スポットの強度を計測し、全スポット強度の総和に対する比率を測定した。その結果、分子量が中間で等電点が最も高いスポット (分子量 67kDa、等電点 7.5) の割合が健常者群や RA 群に比べて、MCTD 群や SLE 群で有意に高かった ( $P < 0.001$ )。また、ProQ diamond を用いた解析から、本疾患特異的亜型のリン酸化レベルが他の亜型に比べて低いことが示唆された。

### D. 考察

昨年度までの研究において、2D-WB 法により、自己免疫疾患患者および健常者の PBMC 中の snRNP68k を検出し、その等電点と分子量を測定する方法を確立した。snRNP68k は、分子量と等電点の異なる 20 個以上のスポット群として検出され、生体内で複雑な翻訳後修飾を受けていることが示唆された。snRNP68k に等電点の異なる亜型が存在することは以前から報告されており、何らかの翻訳後修飾の関与が示唆されているが (Woppman et al, 1990)、具体的にどのような翻訳後修飾が関与しているかは明らかにされていない。また、分子量の異なる亜型の存在が示唆されたのは今回が初めてである。

今年度の研究において、我々は、まず、snRNP68k の亜型群の等電点や分子量の差を生み出す翻訳後修飾の同定を目的に、これら亜型群を個別に質量分析で解析した。その結果、N 末端配列のアセチル化や、グルタミン酸のメチル化など、これまで報告されていなかった翻訳後修飾を新たに発見したものの、各亜型の差に関わる翻訳後修飾を同定するには至らなかった。今回、質量分析計で検出された snRNP68k のトリプシン消化物の配列カバー率は、最大 43%であり、翻訳後修飾の網羅的な同定を行うためには、更なる配列カバー率の向上が必要と考えられる。蛋白質消化法や、生成ペプチドの抽出法や検出法などの検討が必要と思われる。

分子量が異なる理由としては、N 末端配列もしくは C 末端配列の切断、オルタナティブスプライシング産物、あるいはアミノ酸側鎖の修飾などの可能性が考えられる。このうち、N 末端や C 末端配列の切断の可能性は質量分析と C 末端配列を認識する抗体により否定された。また、オルタナティブスプライシングについても、分子量の小さな 67kDa、65kDa のスポットのいくつかは、最も分子量の高い Splicing Variant 1 であることが確定しており、分子量の違いをスプライシングの違いにより説明することができない。したがって、snRNP68k スポット群の分子量の違いは、糖鎖などの分子量の大きな修飾や、リン酸化など SDS-PAGE の泳動速度に影響を与える修飾の関与によるものであると考えられた。

さらに本手法を用いて、MCTD や SLE など抗 RNP 抗体の陽性頻度の高い疾患では、分子量が中間で最も等電点が高いスポット (分子量 67kDa、等電点 7.5)

の割合が高いことが明らかとなった。このスポットのリン酸化レベルは他の亜型に比べて低いことから、脱リン酸化による等電点の増加や SDS-PAGE における移動度の変化が本疾患特異的スポットの形成に関与している可能性が考えられた。

snRNP68k は、mRNA のスプライシングに関わる U1-snRNP 分子の構成要素であるが、この U1-snRNP 分子の機能に snRNP68k の C 末端領域のリン酸化が深く関与していることが指摘されている。例えば、Tazi らは snRNP68k のリン酸化部位をチオリン酸化すると U1-snRNP 分子の活性が完全に阻害されることを明らかにしている (Tazi *et al*, 1993)。したがって、MCTD や SLE 患者の PBMC 中で脱リン酸化された snRNP68k の割合が増加していることは、患者の PBMC 中で U1-snRNP 分子の機能障害が起こっている可能性を示唆している。

以上のことから、患者体内における snRNP68k の翻訳後修飾の異常が、抗原性の変化を引き起こして自己抗体の産生のきっかけとなる一方で、mRNA のスプライシング異常を引き起こすことで、PBMC の機能異常による病態形成に関わっている可能性が示唆された。今後、snRNP68k の疾患特異的亜型の形成に関与している脱リン酸化部位を同定し、その抗原性や機能に与える影響を解析すること、あるいは、患者 PBMC における mRNA のスプライシング活性を調査することで、これまで不明であった U1-RNP 抗体の産生機序と病態形成機序との関係が明らかとなるかもしれない。

## E. 結論

二次元ウエスタンブロット法により、MCTD や SLE など抗 RNP 抗体の陽性頻度が高い疾患の患者の末梢血単核球において増加する snRNP68k の疾患特異的翻訳後修飾亜型を発見し、脱リン酸化が本亜型の形成に関与している可能性を示した。本亜型の脱リン酸化部位を同定することが抗 RNP 抗体の産生機序や病態形成機序の解明につながると期待される。

## F. 健康危機情報

なし。

## G. 研究発表

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.

## 2. 学会発表

<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(金) 神戸ポートアイランド

6. 佐藤 利行, 有戸 光美, 永井 宏平, 黒川 真奈絵, 岡本 一起, 末松 直也, 加藤 智啓. 関節リウマチ特異的に糖鎖構造変異を有する糖タンパク質の探索 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

7. 永井 宏平, 黒川 真奈絵, 岡本 一起, 内田 貞輔, 高桑 由希子, 大岡 正道, 有戸 光美, 佐藤 利行, 末松 直也, 加藤 智啓. 自己抗原 U1-small nuclear ribonucleoprotein 68k subunit における疾患特異的翻訳後修飾亜型の解析

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(金) 神戸ポートアイランド

8. 小坂橋 賢一郎, 岡本 一起, 有戸 光美, 佐藤 利行, 永井 宏平, 黒川 真奈絵, 末松 直也, 安田 隆,

木村 健二郎, 加藤 智啓. 腎生検 1 検体から単離した糸球体抽出タンパク質の 2 次元電気泳動～糸球体腎炎研究への応用～

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

9. 野口美和、黒川真奈絵、宇田川至、永井宏平、有戸光美、佐藤利行、末松直也、岡本一起、山口登、加藤智啓. アルツハイマー病に關与する血清ペプチドの探索

10. 日本プロテオーム機構第 8 回大会 (日本プロテオーム学会 2010) / 第 7 回日本臨床プロテオーム研究会、2010/7/26-2010/7/27、舞浜 東京ベイホテル東急

11. 永井宏平、黒川真奈絵、岡本一起、内田貞輔、高桑由希子、大岡正道、有戸光美、佐藤利行、末松直也、加藤智啓. 自己抗原蛋白質 U1-small nuclear ribonucleoprotein 68k subunit における疾患特異的翻訳後修飾の解析

日本プロテオーム機構第 8 回大会 (日本プロテオーム学会 2010) / 第 7 回日本臨床プロテオーム研究会、2010/7/26-2010/7/27、舞浜 東京ベイホテル東急

12. 高桑由希子、黒川真奈絵、大岡正道、永井宏平、有戸光美、佐藤利行、末松直也、岡本一起、永淵裕子、湯村和子、山縣邦弘、山田秀裕、熊谷俊一、石津明洋、須賀万智、尾崎承一、加藤智啓

顕微鏡的多発血管炎患者血清ペプチドの網羅的探索  
日本プロテオーム機構第 8 回大会 (日本プロテオーム学会 2010) / 第 7 回日本臨床プロテオーム研究会、2010/7/26-2010/7/27、舞浜 東京ベイホテル東急

13. 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  
血清ペプチドプロファイルによる、C 型慢性肝炎のペグインターフェロン・リハビリ併用療法の効果予測

日本プロテオーム機構第 8 回大会 (日本プロテオーム学会 2010) / 第 7 回日本臨床プロテオーム研究会、2010/7/26-2010/7/27、舞浜 東京ベイホテル東急

14. 小坂橋賢一郎、岡本一起、有戸光美、佐藤利行、永井宏平、黒川真奈絵、末松直也、安田隆、木村健二郎、加藤智啓. 腎生検検体からの糸球体の単離と、その抽出蛋白質の 2 次元電気泳動

日本プロテオーム機構第 8 回大会 (日本プロテオーム

ム学会 2010) / 第 7 回日本臨床プロテオーム研究会、2010/7/26-2010/7/27、舞浜 東京ベイホテル東急

15. 吉岡拓也、黒川真奈絵、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質の網羅的検討

日本プロテオーム機構第 8 回大会 (日本プロテオーム学会 2010) / 第 7 回日本臨床プロテオーム研究会、2010/7/26-2010/7/27、舞浜 東京ベイホテル東急

16. 有戸光美、永井宏平、高桑由希子、大岡正道、黒川真奈絵、増子佳世、岡本一起、末松直也、加藤智啓. 「アセチル化」プロテオミクスによる関節リウマチ (RA) 関連分子の探索

日本プロテオーム機構第 8 回大会 (日本プロテオーム学会 2010) / 第 7 回日本臨床プロテオーム研究会、2010/7/26-2010/7/27、舞浜 東京ベイホテル東急

17. 加藤智啓、永井宏平、有戸光美、佐藤利行、黒川真奈絵、末松直也、岡本一起. リウマチ性疾患における蛋白質翻訳後修飾

日本プロテオーム機構第 8 回大会 (日本プロテオーム学会 2010) / 第 7 回日本臨床プロテオーム研究会、2010/7/26-2010/7/27、舞浜 東京ベイホテル東急

18. 増子佳世、村田三奈子、遊道和雄、別府諸兄、中村 洋、加藤智啓. ヒト関節軟骨細胞における CTGF/CCN2 のプロスタグランジンによる制御  
第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 19 回国際リウマチ学会 2010/4/22-2010/4/25、神戸ポートピアホテル

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
特になし。
2. 実用新案登録  
特になし。

I. その他

本研究は、以下の医師・研究者の協力を得て行われた。永井宏平\*、佐藤利行\*、黒川真奈絵\*、有戸光美\*、岡本一起\*、末松直也\*、尾崎承一\*\*、大岡正道\*\*、高桑由希子\*\*、遊道和雄\*\*\*。(\*聖マリアンナ医科大学 疾患プロテオーム・分子病態治療学、\*\*同大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科学、\*\*\*同大学 難治性疾患制御学)

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

研究分担者 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

研究要旨 全身性エリテマトーデス(SLE)患者末梢血細胞における遺伝子発現プロファイルを、DNAマイクロアレイで網羅的に解析し、健常人と比べて異常発現する分子群の機能を検討したところ、response to radiationに関わる分子群に有意な発現低下が見られた。これらの分子には、ミトコンドリアDNAにコードされる分子群とDNAの修復に関わる分子が含まれ、UV暴露によるDNA損傷からの修復機転の異常が、光線過敏症の病態形成に関与する可能性がある。そこで、光線過敏症の病歴を有する患者を中心に、新たに19例のSLE患者の血液を用いて解析を行った。response to DNA damage stimulus”と“DNA repair”の機能に関する遺伝子の有意な発現低下が見られ、DNA修復分子のXPCとERCC4、ミトコンドリアDNAにコードされる遺伝子COX1とCYTB、ATP産生に重要なNADH dehydrogenase 5 (ND5) の発現低下が再確認された。これらの発現量は、光線過敏症の病歴を有無で差はなかったが、SLEの病態にミトコンドリア機能異常とDNA修復酵素の機能異常が関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)患者では、光線過敏症をきっかけとして全身症状が悪化することを経験する。これまでの研究で、SLE患者末梢血細胞における遺伝子発現プロファイルを、DNAマイクロアレイで網羅的に解析し、健常人と比べて発現が亢進あるいは低下する分子群の機能を検討したところ、immune response関連分子以外に、apoptosisとresponse to radiationに関わる分子群に、有意に発現異常が見られることがわかった。また、SLE患者で発現が低下する分子群のうちresponse to radiationの機能に関与する分子には、ミトコンドリアDNAにコードされる分子群(ATP6, COX1, COX3, CYTB, ND1, ND2)とDNAの修復に関わる分子(ERCC2, ERCC5)が含まれていることを昨年度報告した。ERCC2, ERCC5はATP依存性のDNA修復酵素であり、色素性乾皮症、コケイン症候群、硫黄欠乏性毛髪発育異常症などの責任遺伝子であり、これらの疾患を有する患者に共通する病態として、光線過敏症が見られることから、SLEの光線過敏症の病態に関与する可能性がある。そこで、今回これらの分子群と光線過敏症との関連について検討した。

B. 研究方法

光線過敏症の病歴を有する患者を中心に、新たに

19例のSLE患者（DLE2例を含む）について末梢血全血における遺伝子発現を、DNAマイクロアレイ（Agilent Whole Human Genome4x44K®）を用いて解析した。健常人群（n=124）と比較し、発現が増加または減少した分子を、その機能別カテゴリーに分類し（Gene Ontology 解析）、Expression Analysis Systematic Explorer（EASE）解析により、異常発現遺伝子が、集中している細胞機能を検索した。また、光線過敏症の病歴がある患者群と無い患者群との間で、ミトコンドリアDNAにコードされる分子群とDNA修復酵素関連分子の遺伝子発現量の比較を行った。DNA修復機能カテゴリーに含まれる分子について、Ingenuity Pathway Analysis（IPA）を用いてNetwork解析を行い、病態に関わる分子間相互作用を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は臨床研究倫理委員会の承認の下におこなった。すべての被験者あるいは保護義務者の文書による同意の取得のうえ行った。診療記録や採取した検体は、氏名・生年月日・住所などの個人情報削除し、匿名化した。

C. 研究結果

新たに検討した19例のSLE患者では、健常人と比べ2764分子の発現が増加し、2002分子の発現が



低下していた。発現が低下した分子は、主に “nucleobase”、“nucleoside”、“nucleotide and nucleic acid metabolism”、“response to DNA damage stimulus”と “DNA repair”等の機能に分類された。DNA repair に関連する分子には、DNA 修復分子の XPC と ERCC4 を含む 26 分子があり、これらの分子でネットワーク解析したところ、TP53 と ATP を中心としたネットワークが描出された。

また、ミトコンドリア DNA にコードされる遺伝子 COX1 と CYTB の発現低下も再確認された。その他には、ATP 産生に重要な NADH dehydrogenase 5 (ND5)の発現低下も見られた。しかし、これらの分子(COX1, CYTB, ERCC4, XPC, ND5)の遺伝子発現は、光線過敏症の病歴を有する患者と病歴を有さない患者との間で、統計学的な有意差は認められなかった。

#### D. 考察

新たに検討した 19 例の SLE 患者においても、ミトコンドリア DNA でコードされる遺伝子の発現低下と DNA 修復酵素の発現低下が認められ、これらの機能低下が SLE の病態形成に関与している可能性が示唆された。oxidative phosphorylation に関与する遺伝子が低下しており、ATP 産生の低下が示唆される。また、ERCC は DNA 修復酵素であり、損傷した二本鎖 DNA を一本鎖 DNA へ開裂する ATP 依存性ヘリカーゼ活性を有する。色素性乾皮症、コケイン症候群、硫黄欠乏性毛髪発育異常症に見られる遺伝子異常は、殆どが ATP の結合部位に存在する。したがって DNA 修復酵素の発現低下は、ATP の産生低下と相乗的に作用する可能性がある。

今回の検討では、SLE 患者の光線過敏症の病歴の有無とこれらの分子の発現低下との間に関連は認められなかったが、今後、疾患活動性と相關するか否かを検討せねばならない。特に、光線過敏症が生じている状態と落ち着いている状態とを比較する必要がある。また、皮膚組織での発現異常の有無の検討が不可欠である。

#### E. 結論

SLE の病態に、ミトコンドリア機能異常と DNA 修復酵素の機能異常が関与する可能性がある。

#### F. 健康危機情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

##### 2. 学会発表

1. 李 慧敏. 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-光感受性遺伝子の発現異常- 第 54 回日本リウマチ学会. 神戸. 2010. 4. 22
2. Lee H, Sugino H, Aoki C, Adachi Y, Shimaoka Y, Ochi T, Nishimoto N. Gene expressions in the immune response- and cell cycle-networks of bone marrow cells from patients with rheumatoid arthritis as revealed by DNA microarray analysis. EULAR2010. Roma. 2010.6.17
3. Lee H, Sugino H, Adachi Y, Aoki C, Nishimoto N. Up-regulation of homophilic and heterophilic cell adhesion-related molecules in peripheral blood cells from patients with rheumatoid arthritis as revealed by DNA microarray analysis APLAR2010. Hong Kong. 2010.7.12
4. Lee H, Sugino H, Aoki C, Adachi Y, Nishimoto N. DNA microarray analysis revealed mitochondrial dysfunction and underexpressions of excision repair cross-complementing genes in peripheral blood cells from patients with systemic lupus erythematosus. International Immunology 2010. Kobe. 2010.8.24

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

##### 2. 実用新案登録

##### 3. その他

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

研究分担報告書

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

研究分担者 田中 良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授

研究協力者 齋藤 和義 産業医科大学医学部第一内科学講座 准教授

山岡 邦弘 産業医科大学医学部第一内科学講座 講師

岩田 慈 産業医科大学医学部第一内科学講座 大学院

研究要旨 全身性エリテマトーデス(SLE)の発症過程には、B細胞の自己抗体産生による多臓器障害が生ずる。これまで、SLE に対する抗 CD20 抗体リツキシマブによる B 細胞標的治療の有効性と作用機序を解明してきたが、SLE に対する CD20 抗体の治療は悉く失敗した。そこで、本年度は B 細胞受容体の細胞内アダプター蛋白の ITAM に結合してシグナルを伝達するチロシンキナーゼである Syk の B 細胞の活性化における役割を解明し、Syk を標的とした臨床応用を目指す事を目的とした。その結果、B細胞の活性化は、BCRと共刺激分子を介するシグナルに加えて、TLRシグナルの共存により最大限に誘導された。BCR-Syk の刺激は、TLR の発現を誘導して B 細胞の増殖、炎症性サイトカイン産生、抗体産生を誘導した。Syk 阻害薬はBCR、共刺激シグナル、TLRシグナルにより誘導された B 細胞の活性化をほぼ完全に抑制し、SLE などの B 細胞活性化が関与する自己免疫疾患の治療への臨床応用が期待された。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)は代表的な膠原病で、20～30歳代の女性に好発し、本邦でも約10万人の患者数が推定される。SLEの発症過程には、B細胞の自己抗体産生による多臓器障害が生ずる。平成20年度は、SLEに対する抗CD20抗体リツキシマブによるB細胞標的治療の有効性と作用機序を解明してきた。しかし、SLEに対するCD20抗体の治療は悉く失敗し、新たな治療標的が急務である。そこで、本年度はB細胞受容体の細胞内アダプター蛋白のITAMに結合してシグナルを伝達するチロシンキナーゼであるSykのB細胞の活性化における役割を解明し、Sykを標的とした臨床応用を目指す事を目的とした。

B. 研究方法

ヒト末梢血ナイーブ(CD19+CD27-)およびメモリーB細胞(CD19+CD27+)に対しBCR架橋、sCD40L、TLR9リガンドCpG-ODNによる刺激を施し、増殖、共刺激、サイトカイン産生、抗体産性能に対する影響を確認すると共に、特異性の高いSyk阻害剤を用いて、その効果および作用機序について検討した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRBで承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報所属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

①BCR架橋、sCD40L、CpG-ODNによる刺激は、メモリーB細胞に於いてナイーブB細胞に比し強力な細胞周期の進行に伴う増殖、CD80/86の発現、サイトカインTNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10の産生、分化誘導因子であるBlimp-1の発現亢進、およびそれに伴う抗体産生能の増強を誘導した。

②Syk阻害剤(BAY61-3606)は、B細胞の増殖、共刺激分子発現、サイトカイン産生、抗体産生細胞への分化をいずれも濃度依存性にはほぼ完全に無刺激状態まで抑制した。

③ナイーブ、メモリーB細胞に於いてBCR架橋はCD40、TLR9シグナルとの組み合わせにより、TLR9の発現、TRAF-6の発現、Sykのリン酸化、NF $\kappa$ Bのリン酸化を強く誘導した。

④TLR9、TRAF6の発現、NF $\kappa$ Bのリン酸化は、Syk阻害薬によりほぼ完全に抑制された。無刺激下でTRAF-6やNF $\kappa$ Bの活性化状態にあるB細胞株Rajiでも、Syk阻害薬によりほぼ完全に抑制された。

⑤SLE患者末梢血B細胞では、無刺激下でもSykのリン酸化が検出された。

#### D. 考察

ヒトメモリーB細胞は、BCRを介する抗原シグナル、および、CD40などの共刺激シグナルの共存により活性化されるとされてきた。しかし、今回の結果は、BCRを介するシグナルはSykのリン酸化を介してTLR9およびTRAF-6を強力に発現誘導すること、BCRと共刺激分子を介するシグナルに加えて、TLRシグナルの共存により、B細胞の活性化が最大限に誘導されることが示された。また、B細胞の強力な増殖、分化誘導にはBCR-Syk-TLR9-TRAF6-NF $\kappa$ Bのシグナル伝達経路が介在することが明らかとなった。SLEなどの自己免疫疾患の発症、及び、増悪の際には、ss-DNA、ds-DNA、ウイルス蛋白、細菌の膜蛋白などによる刺激がトリガーとなるが、これらの結果はBCR-Sykの刺激がTLRを誘導して、これらのトリガーを受容するメカニズムを明らかにしたものである。さらに、Syk阻害により3者のシグナルをほぼ完全に遮断することが可能であることから、Sykを標的とした低分子量化合物を用いたB細胞活性化の制御を介してSLEへの治療応用が示唆された。

#### E. 結論

B細胞の活性化は、BCRと共刺激分子を介するシグナルに加えて、TLRシグナルの共存により最大限に誘導された。B細胞の強力な分化誘導にはBCR-Syk-TLR9-TRAF6-NF $\kappa$ Bのシグナル伝達経路が介在することが明らかとなった。また、Syk阻害薬はB細胞の活性化をほぼ完全に抑制し、SLEなどのB細胞活性化が関与する自己免疫疾患の治療への臨床応用が期待された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

1. Y. Tanaka. Clinical development and Phase III studies of tocilizumab. 7th International Congress on Autoimmunity, Ljubljana, Slovenia. 平成 22 年 5 月 5-9 日

2. Y Tanaka, M Suzuki, H Nakamura, S Toyoizumi, SH Zwillich. The oral JAK inhibitor tasocitinib (CP-690,550 (CP)) in combination with methotrexate (MTX) is efficacious in a dose-dependent manner in active rheumatoid arthritis (RA). The Annual European Congress of Rheumatology 2010, Rome, Italy. 平成 22 年 6 月 15-19 日

3. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. The possibility of maintaining low disease activity after discontinuation of infliximab in RA patients: An interim report for the second year of the RRR study. The Annual European Congress of Rheumatology 2010, Roma, Italy, 平成 22 年 6 月 15-19 日

4. Tanaka Y. Paradigm shift of the treatment of rheumatoid arthritis by TNF-targeting biologics. The

14th International Congress of Immunology (ICI), Kyoto. 平成 22 年 8 月 22-27 日

5. Tanaka Y. B cell depletion in systemic lupus erythematosus. The 14th International Congress of Immunology (ICI), Kyoto, 平成 22 年 8 月 22-27 日

6. Y Tanaka, M Harigai, T Takeuchi, H Yamanaka, N Ishiguro, K Yamamoto, TMU Rahman, T Yoshinari, N Miyasaka, T Koike. Golimumab, a Human Anti-TNF $\alpha$  Monoclonal Antibody Administered Subcutaneously Every Four Weeks in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy: 24-Week Results of Clinical and Radiographic Assessments. The 74th National Meeting of American College of Rheumatology, Atlanta, USA, 平成 22 年 11 月 6-12 日

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許の取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

### 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
Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Doha NA, Toes REM, Huizinga TWJ, Myouzen K, Kubo M, Yamada R, Nakamura Y, <u>Yamamoto K.</u>	PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis	Ann Rheum Dis.		in press	
Okada Y, Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, 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.	69	1569-70	2010
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, <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
Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, <u>Yamamoto K.</u>	Ethnogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis-implications for pathogenesis.	Nat Rev Rheumatol.	6	290-5	2010
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, <u>Yamamoto K.</u>	A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility.	Nat Genet.	42	515-9	2010
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, <u>Yamamoto K.</u>	Regulatory polymorphisms in EGR2 are associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus.	Hum Mol Genet.	19	2313-20	2010
Fujio K, Okamura T, <u>Yamamoto K.</u>	The family of IL-10 secreting CD4+ T cells.	Advances in Immunology.	105	99-130	2010
Okamoto A, Fujio K, <u>Yamamoto K.</u>	The future of lupus therapy modulating autoantigen recognition.	Lupus	19	1474	2010
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	
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	84	95-99	2010
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	574-9	2010
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 Care Res	62	657-63	2010
Suzuki E, Amengual O, <u>Atsumi T.</u> 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

Myouzen K, Kochi Y, Shimane K, Fujio K, Okamura T, Okada Y, Suzuki A, <u>Atsumi T</u> , 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
<u>Atsumi T</u> , Koike T.	Antiprothrombin antibody: why do we need more assays?	Lupus	19	436-9	2010
Okuzaki T, Fukushima T, Tougan T, <u>Ishii T</u> , Kobayashi S, Yoshizaki K, Akita T, Nojima H.	GenopalTM: A Novel Hollow Fibre Array for Focused Microarray Analysis	DNA RESEARCH	17	369-79	2010
Watanabe R, <u>Ishii T</u> , Harigae H	Churg-strauss syndrome with exophthalmos and orbital bone destruction.	Intern Med	49	1263-4	2010
Watanabe R, <u>Ishii T</u> , Harigae H	Severe pharyngeal edema in systemic lupus erythematosus	Intern Med	49	1263-4	2010
Watanabe R, Shirai T, Tajima Y, Ohguchi H, Onishi Y, Fujii H, Takasawa N, <u>Ishii T</u> , Harigae H	Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura with anti-centromere antibody-positive Raynaud's Syndrome	Intern Med	49	1229-32	2010
Shirai T, Hirabayashi Y, Watanabe R, Tajima Y, Fujii H, Takasawa N, <u>Ishii T</u> , Harigae H	The use of tacrolimus for recurrent lupus enteritis: a case report.	J Med Case Reports	24	150	2010
Irie E, Shirota Y, Suzuki C, Tajima Y, Ishizawa K, Kameoka J, Harigae H, <u>Ishii T</u>	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
Hirabayashi Y, Oka Y, Ikeda T, Fujii H, <u>Ishii T</u> , 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
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号	30	66-68	2010
Matsuyama, Y., Nagashima, T., Honne, K., Kamata, Y., Iwamoto, M., <u>Okazaki H.</u> , Sato, K., Ozawa, K., Minota, S.	Successful treatment of a patient with rheumatoid arthritis and IgA-kappa multiple myeloma with tocilizumab	Internal Medicine		in press	2011
Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Horikoshi, M., Sugihara, M., Hayashi, T., Chino, Y., Matsumoto, I., Ito, S., and <u>Sumida T.</u>	NK1.1+ gdT cells attenuates IL-18 plus IL-2-induced murine interstitial lung disease.	Am. J. Res. Cell. Mol. Biol.		in press	
Hikami, K., Kawasaki, A., Koga, M., Ito, S., Hayashi, T., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Kusaoi, M., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Arinami, T., <u>Sumida T.</u> , and Tsuchiya, N.	Association of a functional polymorphism in the 3' untranslated region of SPI1 with systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum.		in press	
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., <u>Sumida T.</u> , 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.	12	R174	2010
Iizuka, M., Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Tsuboi, H., Nakamura, Y., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and <u>Sumida T.</u>	M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive immune response induces Sjogren's syndrome-like sialoadenitis.	J. Autoimmunity	35	383-89	2010

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., <u>Sumida T.</u> , 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.	107	15838-43	2010
Tsuboi, H., Matumoto, I., Wakamatsu, E., Iizuka, M., Nakamura, Y., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and <u>Sumida T.</u>	The new epitopes of anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjogren's syndrome.	Clin. Exp. Immunol.	162	53-61	2010
<u>Sumida T.</u> , 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	615-17	2010
Tashiro, T., Nakagawa, R., Inoue, S., Omori-Miyake, M., Chiba, T., FUjii, S-I, Shimizu, K., Mori, K., Yoshiga, Y., <u>Sumida T.</u> , 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	2010
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-b signaling attenuates IL-18 plus IL-2-induced interstitial lung disease.	Clin. Exp. Immunol.	160	394-402	2010
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., <u>Sumida T.</u> , 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
K. Yokota, F. Miyoshi, K. Sato, Y. Asanuma, Y. Akiyama, T. <u>Mimura</u> .	Geranylgeranyl-pyrophosphate Regulates Secretion of Pentraxin 3 and Monocyte Chemoattractant Protein-1 from Rheumatoid Fibroblast-like Synoviocytes in Distinct Manners.	Clin Exp Rheumatol in press.		in press	
Tanaka J, Oda H, <u>Mimura T.</u> , 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
<u>三村俊英</u>	副腎皮質ステロイド 関節リウマチ	日本臨床	68	356-60	2010
Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takeii H, Nishi E, Okuyama A, Tsuzaka K, and <u>Takeuchi T.</u>	Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in the treatment of various manifestations in systemic lupus erythematosus.	Rheumatology Int		in press	
Yoshimoto K, Setoyama Y, Tsuzaka K, Abe T, and <u>Takeuchi T.</u>	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	
Ogawa H, Kameda H, Amano K, and <u>Takeuchi T.</u>	Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice.	Lupus	19	162-69	2010
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 <u>Takeuchi T.</u>	IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome manifesting as chronic symmetrical sclerosing dacryosialoadenitis with subsequent secondary portal hypertension and remarkable IgG4-linked IL-4 elevation.	Rheumatology,	49	1789-91	2010



高橋裕子、越智久さこ、柳井教、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
Muto G, Takahashi Y, Yamashita H, <u>Mimori A</u> .	A patient with intravascular lymphoma presenting with cerebral infarction and a high serum MPO-ANCA level	Mod Rheumatol		Epub, Oct8	2010
Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, Kaneko H, <u>Mimori A</u>	Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome	Mod Rheumatol		Epub, Ahg26	2010
Okudaira N, Iijima K, Koyama T, Minemoto Y, Kano S, <u>Mimori A</u> , 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
Takahashi Y, Haga S, Ishizaka Y, <u>Mimori A</u>	Autoantibodies to angiotensin converting enzyme 2 in patients with connective tissue diseases	Arthritis Res Ther	12	R85	2010
Testempassi E, Kubota K, Ito K, Morooka M, Ito K, Masuda-Miyata Y, Yamashita H, Itoh K, <u>Mimori A</u> , Kuroki H	Constrictive tuberculoous pericarditis diagnosed using 18F-fluorodeoxy- glucose positron emission tomographu: a report of two cases	Ann Nucl Med	24	421-25	2010
Ito K, Kubota K, Morooka M, Hasuo K, Kuroki H, <u>Mimori A</u>	Clinical impact of 18F-FDG PET/CT on the management and diagnosis of infectious spondylitis	Nucl Med Commun	31	691-98	2010
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	551-54	2010
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シルtRNA合成酵素抗体	日本臨床	68巻増刊6	555-59	2010
平形道人, 諏訪昭	抗Ku抗体	日本臨床	68巻増刊6	572-74	2010
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	521525	2010
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	180-85	2010
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	31-38	2010
Nakano S, Morimoto S, Suzuki S, Watanabe T, <u>Amano H</u> , 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	876-81	2010
Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, <u>Amano H</u> , 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	574-79	2010

Santiago-Raber ML, <u>Amano H</u> , 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	349-55	2010
Matsuyama N, Morimoto S, Tokano Y, <u>Amano H</u> , Nozawa K, Isonuma H, Hashimoto H, Takasaki Y.	The long-term prognosis of lupus nephritis patients treated with intravenous cyclophosphamide.	Intern Med.	49	823-8	2010
Ando S, <u>Amano H</u> , 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	804-10	2010
Morimoto S, Watanabe T, Lee S, <u>Amano H</u> , Kanamaru Y, Ohsawa I, Tomino Y, Takasaki Y.	Improvement of rapidly progressive lupus nephritis associated MPO-ANCA with tacrolimus.	Mod Rheumatol.	20	291-4	2010
Lin Q, Hou R, Sato A, Ohtsuji M, Ohtsuji N, Nishikawa K, Tsurui H, <u>Amano H</u> , 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	356-63	2010
天野 浩文	SLEの疾患活動性の評価法と問題点-SLEDAI(original, SLEDAI-2K)とBILAG(classicと2004など)	リウマチ科	43	585-92	2010
Lin Q, Hou R, Sato A, Ohtsuji M, Ohtsuji N, Nishikawa K, Tsurui H, Amano H, Amano E, Sudo K, Nishimura H, Shirai T, and <u>Hirose S</u> .	Inhibitory IgG Fc receptor promoter region polymorphism is a key genetic element for systemic lupus erythematosus.	J Autoimmun.	34	356-63	2010
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, <u>Hirose S</u> , and 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	804-10	2010
Shimura E, Hozumi N, Kanagawa O, Chambon P, Freddy Radtke F, <u>Hirose S</u> , and Nakano N.	Epidermal precancerous cellular dysregulation triggers inhabitant $\gamma\delta$ T cells to initiate immune responses.	Int Immunol.	22	329-40	2010
Kitabatake M, Igarashi H, Toda T, Ohtsuji M, Tsurui H, <u>Hirose S</u> , and Sakaguchi N.	Over-expression of protein phosphatase subunit G5PR that suppresses JNK-mediated apoptosis caused the increase of B-1 cells associated with autoimmunity.	Int Immunol.	22	(Suppl. 1) : i119	2010
Amano H, Amano E, Ando S, Minowa K, Morimoto S, <u>Hirose S</u> , Izui S, and Takasaki Y.	The role of complement and B cell antigen receptor on the development of marginal zone B cells in lupus-prone mice.	Int Immunol.	22	(Suppl. 1) : i124	2010
Hirose S, Lin Q, Sato A, Hou R, Ohtsuji M, Tsurui H, Nishimura H, and Shirai T.	Genetic dissection of the effect of Fcgr2b polymorphism on systemic lupus erythematosus.	Int Immunol.	22	(Suppl. 1) : i125	2010
Hou R, Sato A, Lin Q, Ohtsuji M, Adachi T, <u>Hirose S</u> , and Tsubata T.	Effect of CD72c allotype on SLE susceptibility.	Int Immunol.	22	(Suppl. 1) : i126	2010
Tsurui H and <u>Hirose S</u> .	Phagocytosis specific autofluorescence in marginal metalophilic macrophage and marginal zone macrophage.	Int Immunol.	22	(Suppl. 1) : iii39	2010
Obata M, Fujiwara R, Fujii T, Koderu Y, Ohtsuji M, Shirai T, <u>Hirose S</u> , and Nishimura H.	Mechanism of Th-cell tolerance induced with the tolerogenic protein antigen conjugated with polyethylene glycol.	Int Immunol.	22	(Suppl. 1) : iv56	2010

Shimane, K., Kochi, Y., Horita, T., Ikari, K., Amano, H., Hirakata, M., Okamoto, A., <u>Yamada R.</u> , 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
Hirosawa, K., Kawaguchi, T., Matsuda, F., <u>Yamada R.</u>	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
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., <u>Yamada R.</u> , 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
Nakanishi, H., Hayashi, H., <u>Yamada R.</u> , 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
Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, <u>Miyake S.</u> 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	
Noto D, Takahashi K, <u>Miyake S.</u> Yamada M	In vitro differentiation of lineage-negative bone marrow cells into microglia-like cells.	Eur J Neurosci	31	1155-63	2010
Ando T, Nagai K, Chikada M, Okamoto K, Kurokawa MS, Kobayashi T, <u>Kato T.</u> Makuuchi H.	Proteomic analyses of aortic wall in patients with abdominal aortic aneurysm.	J Cardiovasc Surg.		in press.	
Koitabashi K, Okamoto K, Arito M, Sato T, Nagai K, Kurokawa MS, Suematsu N, Yasuda T, Kimura K, <u>Kato T.</u>	Micro-Sieving: Isolation of Whole Glomeruli from a Single Renal Needle Biopsy Sample. Nephron. Clinical practice.	Nephron. Clinical practice.	117	c225-c29	2010
Karasawa R, Kurokawa MS, Yudoh K, Masuko K, Ozaki S, <u>Kato T.</u>	Peroxiredoxin 2 is a novel autoantigen for anti-endothelial cell antibodies in systemic vasculitis.	Clin Exp Immunol.	161	495-70	2010
Ooka S, Nakano H, Matsuda T, Okamoto K, Suematsu N, Kurokawa MS, Ohtani-Kaneko R, Masuko K, Ozaki S, <u>Kato T.</u>	Proteomic surveillance of autoantigens in patients with Behcet's disease by a proteomic approach.	Microbiol Immunol.	54	354-61.	2010
Fukasawa M, Okamoto K, Nakamura M, Mikami K, Shimada S, Tanaka Y, Nagai K, Arito M, Kurokawa MS, Masuko K, Suematsu N, Koizuka I, <u>Kato T.</u>	Proteomic analysis of the rat cerebellar flocculus during vestibular compensation.	J Vestib Res.	19	83-94	2010
Xiang Y, Kurokawa MS, Kanke M, Takakuwa Y, <u>Kato T.</u>	Peptidomics: identification of pathogenic and marker peptides.	Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)	615	259-71	2010
Masuko K, Murata M, Yudoh K, Shimizu H, Beppu M, Nakamura H, <u>Kato T.</u>	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

Hatsugai M, Kurokawa MS, Kouro T, Nagai K, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Ito F, <u>Kato T</u> .	Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells are useful for differential diagnosis of ulcerative colitis from Crohn's disease.	J Gastroenterol.	45	488-500	2010
<u>Nishimoto N</u> .	Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases.	Clin Pharmacol Ther	87	483-48	2010
Lee H, Sugino H, <u>Nishimoto N</u> .	Cytokine networks in systemic lupus erythematosus.	J.Biomed. Biotechnol		Article ID676284.DOI:10.1155/2010/676284	2010
Sugino H, Lee H, <u>Nishimoto N</u> .	DNA microarray analysis of rheumatoid arthritis susceptibility genes identified by genome-wide association studies (GWAS).	Arthritis Res Ther	12	401	2010
西本憲弘, 李 慧敏.	炎症性免疫疾患におけるDNAマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現の解析.	臨床遺伝子学	65	178-88	2010
Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Yamaoka K, Nawata M, Yukawa S, Hanami K, Fukuyo S, Miyagawa I, Kubo S, <u>Tanaka Y</u> .	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	
Sawamukai N, Yukawa s, Saito K, Nakayamada S, Kambayashi T, <u>Tanaka Y</u> .	Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling.	Arthritis Rheum	62	952-59	2010
<u>Tanaka Y</u> , 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	1286-91	2010