

201024005B

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20年度～22年度 総合研究報告書

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20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 山 本 一 彦

平成23年3月

目 次

I. 総括総合研究報告書	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	37
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	41
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	45
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	46
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	51
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	54
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	59
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	62
慶應義塾大学医学部リウマチ内科 竹内 勤	

ループス腎炎治療成績の後ろ向き調査と SLE 診断法の開発 -----	66
国立国際医療研究センター膠原病科 三森 明夫	
筋炎特異自己抗体の臨床・免疫遺伝学的特徴とその臨床的有用性に関する研究 -----	72
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 -----	76
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	
SLE モデルマウスにおける辺縁帯 B 細胞に関する研究 -----	79
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 <i>Fcgr2b</i> および <i>Slam</i> 遺伝子多型の効果と SLAM シグナルの役割 -----	83
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感受性遺伝子探索に関する研究 -----	89
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 -----	92
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 -----	97
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	
サイトカインシグナル抑制による自己免疫疾患の治療と DNA マイクロアレイによる病態解析 -----	106
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 -----	111
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 -----	117

I. 総括総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括総合研究報告書

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	天野 浩文	順天堂大学医学部膠原病内科 准教授
小野 栄夫	東北大学大学院医学系研究科 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
石井 智徳	東北大学病院血液免疫科 准教授	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
岡崎 仁昭	自治医科大学医学教育センター・内科 学講座アレルギー膠原病学部門 教授	三宅 幸子	国立精神・神経医療研究センター 室長
住田 孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻臨床免疫学 教授	加藤 智啓	聖マリアンナ医科大学大学院疾患 プロテオーム・分子病態治療学 教授
三村 俊英	埼玉医科大学病院リウマチ膠原病科 教授	西本 憲弘	和歌山県立医科大学医学部 免疫制御学講座 教授
竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授	田中 良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
三森 明夫	国立国際医療研究センター膠原病科 副院長	首藤 紘一	（平成 20 年度～21 年度） 財団法人乙卯研究所 所長
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	蒲池 誠	（平成 20 年度～21 年度） 長崎大学医歯薬学大学院総合研究科 客員研究員
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		

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3年間行った(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する方向で研究が行われた。すなわち、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)、疾患モデルでのクリオグロブリンによる病態形成に関する遺伝要因の解明(小野)、脾臓の辺縁帯B細胞形成に関わる遺伝要因の研究、リンパ球を2次リンパ組織に隔離するFTY720のBXSb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)、腎炎惹起性T細胞のT細胞レセプター(TCR)の単離と再構成による病態の解明手法の開発(山本)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)、T細胞の上皮障害機構の解明、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。また、制御性T細胞を増加させる薬物の研究(蒲池、首藤)も行った。

SELの臨床的検討では、ループス腎炎の発生時期と治療薬との関係の検討(三森)、抗リン脂質抗体スコアと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)、AOSDと全身型若年性特発性関節炎の遺伝子発現などを目的として研究が行われた(西本)。

治療に関しての目的としては、PM/DMに合併する

間質性肺炎(interstitial pneumonia: IP)に対するタクロリムスの有効性及び安全性の検討(高田)、治療抵抗性のSLEに対する治療の開発を目的として、B細胞を標的としたCD20抗体の臨床試験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試験の推進を行った。個別研究としては、病態解明、先端的治療法の開発などを目的として、マウスモデルやヒトの検体を用いた研究を推進した。

ゲノム解析の為のSLEのDNAサンプル収集は、本研究組織参加の臨床系のだん担研究者全員が、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自己免疫疾患研究チーム(高地雄太、岡田随象、鈴木亜香里ら)との共同で実施し、タイピングはイルミナ社のHuman Genotyping BeadChipを用いた。

自己免疫自然発症のBXSbマウスでの検討や(天野)、アナジ状態で特異的に発現が低下する蛋白の同定を蛍光標識二次元デファレンスゲル電気泳動でおこなった(三宅)。SLE症状を自然発症するMRL/lprマウスの腎臓に浸潤しているT細胞の単一細胞からTCRを規定する2つのmRNAを同定し、それを遺伝子導入で再構築する研究は、シングル細胞のソートから、プレート上でのcDNA合成、3ステップPCR法などの手法で行った(山本)。

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糸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)。T細胞の上皮障害機構

の研究の為、接着分子 $\alpha E\beta 7$ の発現調節機能の検討を種々の手法で行った。また 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)。制御性 T 細胞の誘導は、試験管内およびマウス個体を用いて行った (蒲池、首藤)。

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、現在までに約 1400 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 との関与をコンジェニックマウスを作成して検討し、Fcgr2b の多型が B 細胞の免疫寛容破綻をきたす素因を提供することを見出した。さらに slam/Cd2 との関与を調べる為に SLAM-associated protein (SAP) 欠損 BXSB マウスを作成し解析を進めた (広瀬)。また、病態形成性のクリオグロブリンの量的形質に SAP 遺伝子変異が連鎖することを見出した (小野)。SLE モデルマウスの BXSB マウスにおける辺縁帯 B 細胞 (MZB) の欠損は B 細胞受容体刺激に依存していることを見出した。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、糸球体腎炎自体は抑制された (天野)。また、アナジー状態で特異的に発現が低下する蛋白として Coronin 1a, Arp2/3 などがアナジーに関連する 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障害が重要であることを示した (三宅)。病態解析では、SLE 症状を自然発症する MRL/lpr マウスの腎炎発症早期の腎臓に浸潤している T 細胞の単一細胞から T 細胞レセプター (TCR) を規定する 2 つの mRNA を同定し、その機能を遺伝子導入で再構築することに成功した。さらにこの TCR を発現する T 細胞が腎炎惹起性があることを示した (山本)。

ヒト SLE の解析では、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、健常人、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、腎症の改善とともに低下することを見出した(三村)。SLEなどの自己免疫疾患で見られる上皮障害に関するT細胞の役割を検討し、上皮細胞のE-カドヘリンに対する接着分子の $\alpha E\beta 7$ の発現調節にPHAとTGF- β が関与していることを見出した。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)。制御性T細胞はSLEなど免疫応答の要であり、病態に関与すると考えられる。これを増加させる手段を検討する過程で、デキサメタゾンとミゾリピンが制御性T細胞を増加させることを見出した(蒲池)。また、レチノイン酸受容体アゴニストも制御性T細胞へと分化させることを明らかとした(首藤)。

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示し、さらに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、シグナル認識粒子(signal recognition particle: SRP)に対する自己抗体の簡便なスクリーニングシステムを樹立した。また、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- γ 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)。成人スティル病については、末梢血細胞のDNAマイクロアレイによる解析を行った(西本)。

実際の患者を対象とした治療では、活動性間質性肺炎(IP)を伴うPM/DM患者を対象とし、タクロリムスと糖質コルチコイドの併用投与群単群による多施設共同オープン試験(パートA)および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなるHistorical control群のデータ抽出(パートB)よりなる第II/III相試験を計画し、医薬品医療機器総合機構との対面助言を経て、全参加施設でのIRB承認の上2007年6月に治験届提出、2007年7月より被験者登録を開始した。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、世界的には千人を越える規模

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, Daha 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.
9. Okamura T, Fujio K, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Sakaguchi S, Yamamoto K. CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cells controlled by the transcription factor Egr-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106:13974-79, 2009.
10. Okada Y, Yamada R, Suzuki A, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. Contribution of a haplotype in the HLA region to anti-cyclic citrullinated peptide antibody positivity in rheumatoid arthritis, independently of HLA-DRB1. *Arthritis Rheum*. 60:3582-3590, 2009.
11. Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: underlying evidence of ethnic differences. *J Autoimmun*. 32:158-62, 2009.
12. Shimane K, Kochi Y, Yamada R, Okada Y, Suzuki A, Miyatake A, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A single nucleotide polymorphism in the IRF5 promoter region is associated with susceptibility to rheumatoid

arthritis in the Japanese population. *Ann Rheum Dis* 68:377-83, 2009.

13. Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Takahashi A, Tsunoda T, Miyatake A, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K Functional SNPs in CD244 gene increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Nat Genet* 40:1224-9, 2008.

14. Okamoto A, Fujio K, van Rooijen N, Tsuno NH, Takahashi K, Tsurui H, Hirose S, Elkon KB, Yamamoto K. Splenic phagocytes promote responses to nucleosomes in (NZB x NZW) F1 mice. *J Immunol* 181:5264-71, 2008.

渥美 達也 (研究分担者)

1. 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)

2. 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)

3. 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

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. Atsumi T, Koike T. Antiprothrombin antibody: why do we need more assays? *Lupus* 19, 436-9, 2010

6. 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

7. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 68 ; 1030-5, 2009

8. Horita T, Atsumi T, Yoshida N, Nakagawa H, Kataoka H, Yasuda S, and Koike T. STAT4 single nucleotide polymorphism, rs7574865 G/T, as a risk for antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 68, 1366-7, 2009

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

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

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

12. Oku K, Atsumi T, Amengual O, Koike T. Antiprothrombin antibody testing: detection and clinical utility. *Semin Thromb Hemost* 34; 335-9, 2008

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. Shirai T, Takahashi R, Tajima Y, Kohata K, Yamamoto J, Fujii H, Takasawa N, Ishizawa K, Ichinohasama R, Ishii T, Harigae H. Peripheral T cell lymphoma with a high titer of proteinase-3-antineutrophil cytoplasmic antibodies that resembled Wegener's granulomatosis. Intern Med 48:2041, 2009.

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

10. Oka Y, Kameoka J, Hirabayashi Y, Takahashi R, Ishii T, Sasaki T, Harigae H. Reversible bone marrow dysplasia in patients with systemic lupus erythematosus. Intern Med 47:737-42, 2008.

11. 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

12. 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

13. 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).

2. Matsuyama, Y., Okazaki, H., Tamemoto, H., Kimura, H., Kamata, Y., Nagatani, K., Nagashima, T., Hayakawa, M., Iwamoto, M., Yoshio, T., Tominaga, S., Minota, S. Increased levels of interleukin 33 in sera and synovial fluid from patients with active rheumatoid arthritis. J Rheumatol 37: 18-25, 2010.

3. Matsumoto, K., Nagashima, T., Takatori, S., Kawahara, Y., Yagi, M., Iwamoto, M., Okazaki, H., Minota, S. Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. Clin Rheumatol 28: 485-7, 2009.

4. Nagashima, T., Hoshino, M., Shimoji, S., Morino, N., Kamimura, T., Okazaki, H., Minota, S. Protein-losing gastroenteropathy associated with primary Sjögren's syndrome: a characteristic oriental variant. Rheumatol Int 29: 817-20, 2009.

5. Aoki, Y., Iwamoto, M., Kamata, Y., Nagashima, T., Yoshio, T., Okazaki, H., Minota, S. Prognostic indicators related to death in patients with pneumocystis pneumonia associated with collagen vascular diseases. Rheumatol Int 29: 1327-30, 2009.

6. Shiraishi, Y., Shibahara, H., Koriyama, J., Hirano, Y., Okazaki, H., Minota, S., Suzuki, M. Incidence of antisperm antibodies in males with systemic autoimmune diseases. Am J Reprod Immunol 61: 183-9, 2009.

7. Hayakawa, M., Hayakawa, H., Matsuyama, Y., Tamemoto, H., Okazaki, H., Tominaga, S. Mature interleukin-33 is produced by calpain-mediated cleavage in vivo. Biochem Biophys Res Commun 387: 218-22, 2009.

8. 木村洋貴, 岡崎仁昭. 総合内科専門医の育成のために リウマチ膠原病を守備領域にするために (解

説). 日内会誌 98: 1417-23, 2009.

9. Kamata, Y., Iwamoto, M., Aoki, Y., Kishaba, Y., Nagashima, T., Nara, H., Kamimura, T., Tanaka, A., Yoshio, T., Okazaki, H., Minota, S. Massive intractable pericardial effusion in a patient with systemic lupus erythematosus treated successfully with pericardial fenestration alone. *Lupus* 17: 1033-5, 2008.

10. Nagashima, T., Okubo-Fornbacher, H., Aoki, Y., Kamata, Y., Kimura, H., Kamimura, T., Nara, H., Iwamoto, M., Yoshio, T., Okazaki, H., Minota, S. Increase in plasma levels of adiponectin after administration of anti-tumor necrosis factor agents in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 35: 936-8, 2008.

11. 岡崎仁昭. 生涯教育の担い手としての総合内科専門医. 日内会誌 97: 1922-9, 2008.

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 erhythematosus. *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- β 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., Shiota, H., Matsumoto, I., Sumida, T., Spyvee, M., Schiller, S., ZGusovsky, F., and Marc, K. Preostaglandin E2 stimulation of EP4 promotes Th1 differentiation and Th17 expansion and is critical for autoimmune disease. *Br. J. Pharmacol.* 160: 292-310, 2010.

11. Iwanami, K., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Inoue, A., Minami, R., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., Nishimura, Y., and Sumida, T. Altered peptide ligands inhibit glucose-6-phosphate isomerase (GPI) peptide-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 11:R167. Epub 2009 Nov .
12. Wang, Y., Ito, S., Chino, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Murata, H., Tsutsumi, A., Uchida, K., Usui, J., Yamagata, K., and Sumida, T. Analysis of cytokine balance in lupus nephritis by laser-microdissection. *Clini. Exp. Immunol.* 159:1-10. Epub 2009 Oct 6.
13. Inoue, A., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Iwanami, K., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. Role of tumor necrosis factor- α -induced adipose-related protein in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum. Ther.* 11:R118. Epub 2009 Aug 6.
14. Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Hayashi, T., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T. The decrement of soluble CD1d proteins affects the function of NKT cells in patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 24:481-486, 2009.
15. Tanaka, Y., Matsumoto, I., Iwanami, K., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. B cells have crucial role as autoantibody producers in arthritis mediated by glucose-6-phosphate isomerase. *Clin. Exp. Immunol.* 155:285-294, 2009.
16. Ito, I., Kawasaki, A., Ito, S., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Hom, G., Graham, R.R., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Ohashi, J., Behrens, T.W., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Replication of the association between C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Rheum.* 60: 553-558, 2009.
17. Iwanami, K., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Arthrogenic T cell epitope in glucose-6-phosphate isomerase (GPI)-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 10:R130. Epub 2008. Nov.7.
18. Kawasaki, A., Ito, I., Hikami, K., Ohashi, J., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Tsutsumi, A., Koga, M., Arinami, T., Graham, R. R., Hom, G., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Behrens, T.W., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Association of STAT4 polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Res. Ther.* 10:R113, Epub 2008 Sep9.
19. Matsumoto, I., Zhang, H., Yasukochi, T., Iwanami, K., Tanaka, Y., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Therapeutic effects of antibodies to TNF α and IL-6 and CTLA-4 Ig in mice with glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 10: Epub 2008 Jun 5, 2008.
20. Yoshiga, Y., Goto, D., Segawa, S., Ohnishi, Y., Matsumoto, I., Ito, S., Tsutsumi, A., Taniguchi, M., and Sumida, T. NKT cells are novel accelerator of IL-17 in the pathogenesis of collagen-induced arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 22: 369-374, 2008.
21. Iwanami, K., Matsumoto, I., Watanabe, Y., Mihara, M., Ohsugi, Y., Mamura, M., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., Kishimoto, T., and Sumida, T. Crucial role of IL-6/IL-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate-isomerase. *Arthritis Rheum.* 58:754-763, 2008.
22. Matsui, H., Tsutsumi, A., Sugihara, M., Suzuki, T., Iwanami, K., Kohno, M., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T. Expression of Visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor) gene in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 67:571-572, 2008.
23. Nakamura, Y., Wakamatsu, E., Tomiita, M., Kohno, Y., Yokoka, J., Goto, D., Ito, S., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., and Sumida, T. High prevalence of autoantibodies to muscarinic 3 acetylcholine receptor in patients with juvenile Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 67:136-137, 2008

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, et al. 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.
 3. Yamamoto A, Sato K, Miyoshi F, Shindo Y, Yoshida Y, Yokota K, Nakajima K, Akiba H, Asanuma Y, Akiyama Y, Mimura T. Analysis of cytokine production patterns of peripheral blood mononuclear cells from a rheumatoid arthritis patient successfully treated with rituximab. *Mod Rheumatol.* 2009 Nov 7. [Epub ahead of print]
 4. Yokota K, Akiyama Y, Asanuma Y, Miyoshi F, Sato K, Mimura T. Efficacy of tacrolimus in infliximab-refractory progressive rheumatoid arthritis.: *Rheumatol Int.* 29:459-61, 2009.
- 竹内 勤 (研究分担者)
1. Suzuki K, 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.
 2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. Suzuki K, Kameda H, Kondo K, Tanaka Y, and Takeuchi T. Sever acute thrombotic exacerbation in two cases with of anti-phospholipid syndrome after retreatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory syystemic lupus erythematosus.. *Rheumatology* 48: 198-199,2009.
 6. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Sekiguchi H, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, and Takeuchi T. Single Center Prospective Study for Efficacy and Safety of Tacrolimus in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology Int* 29:431-6, 2009.
 7. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, and Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin(IL)-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 68: 1580-84, 2009.
 8. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, and Koike T. Impact of through serum level on Radiographic and Clinical Response to Infliximab plus Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: results from the RISING Study. *Mod Rheumatology* 19:478-87, 2009.
 9. Tanino M, Matoba R, Nakamura S, Kameda H, Amano K, Okayama T, Nagasawa H, Suzuki K, Matsubara K, and Takeuchi T. Prediction of efficacy of anti-TNF biologic agent, infliximab, for rheumatoid arthritis patients using a comprehensive transcriptome analysis of white blood cells. *Biochem Biophys Research Comm* 387: 261-265, 2009.
 10. Tsuzaka K, Itami Y, Kumazawa C, Suzuki M, Setoyama Y, Yoshimoto K, Suzuki K, Abe T, and Takeuchi T. The conservative sequences in 3'UTR of TCR ζ mRNA regulate the production of TCR ζ and TCR/CD3 complex in SLE T cells. *Biochemical Biophysical Research Communications* 367: 311-317, 2008
 11. Suzuki K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Tsuzaka K, Abe T, Takeuchi T: Effect of Interleukin 2 on synthesis of B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF) in human peripheral blood mononuclear cells, *Cytokine*, 44:44-8, 2008

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
8. Takahashi Y, Mizoue T, Suzuki A, Yamashita H, Kunimatsu J, Itoh K, Mimori A : Time of initial appearance of renal symptoms in the course of systemic lupus erythematosus as a prognostic factor for lupus nephritis. *Modern Rheumatol* 19:293-301, 2009
9. Kubota K, Ito K, Morooka M, Mitsumoto T, Kurihara K, Yamashita H, Takahashi Y, Mimori A. Whole-body

FDG-PET/CT on rheumatoid arthritis of large joints. *Ann Nucl Med*. 23:783-91, 2009

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. Takada T, Hirakata M, Suwa A, Kaneko Y, Kuwana K, Ishihara T, Ikeda Y: Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. *Mod. Rheumatol*. 19(2): 156-164, 2009.
2. Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada S, Yamana 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):574-579, 2010.
3. Kaneko Y, Suwa A, Hirakata M, Ikeda Y, Kuwana M: Clinical associations with autoantibody reactivities to individual components of U1 small nuclear ribonucleoprotein. *Lupus*19(3):307-312, 2010.
4. Suwa A, Hirakata M, Kaneko M, Sato M, Suzuki Y, Kuwana M: Successful treatment of refractory polymyositis with the immunosuppressant mizoribine: Case report. *Clinical Rheumatology* 28(2):227-229, 2009.
5. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, Hirakata M, Yamada T, Kamatani N, Kikuchi Y, Sugii S, Takeuchi T, Tateda K, Goto H: Clinical and radiological features of pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and pneumocystis pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. *Intern Med*. 47(10):915-23, 2008.
6. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T,

- Hirakata M, Kameda H, Hirohata S, Kondo H, Kumagai S, Tanaka Y: Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: Multicenter survey in a large patient population. *Rheumatology* 47(9):1373-1378, 2008.
7. 平形道人: 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体は筋炎と関連しているか. *分子リウマチ治療* 3(1):1-6, 2010.
8. 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.
9. 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.
10. 平形道人, 諏訪昭: 抗 Ku 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)):572-574, 2010.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 平形道人: 抗アミノアシル tRNA 合成酵素(ARS)抗体とその臨床的意義-抗 ARS 抗体関連肺病変など-. *日本胸部臨床* 67(5):359-369, 2008.
15. 平形道人: 薬の選び方・使い方のエッセンス/多発性筋炎・皮膚筋炎. *治療*(4 月増刊号)91:1185-1191, 2009.
16. 平形道人: 最新・自己免疫疾患 Update-研究と治療の最前線/多発性筋炎・皮膚筋炎. *医学のあゆみ* 230(9): 737-745, 2009.
17. 平形道人: 代表的な自己免疫疾患/多発性筋炎・皮膚筋炎. *Cefiro* 「特集自己免疫疾患」10 号秋:25-32, 2009.
18. 平形道人: 処方計画法「多発性筋炎・皮膚筋炎」*総合臨床(増刊)*, 57:1299-1304, 2008.
19. 平形道人: 膠原病における自己抗体. *臨床検査* 52(5):504-510, 2008.
- 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

8. Santiago-Raber ML *, Amano H * (*equal contributor) , Amano E, Baudino L, Otani M, Lin Q, Nimmerjahn F, Verbeek JS, Ravetch JV, Takasaki Y, Hirose S, Izui S Fcγ receptor-dependent expansion of a hyperactive monocyte subset in lupus-prone mice. *Arthritis Rheum.* 60(8):2408-17, 2009
 9. Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Takasaki Y. Role of pathogenic auto-antibody production by Toll-like receptor 9 of B cells in active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 47(2):145-9, 2008
 10. Watanabe T, Suzuki J, Mitsuo A, Nakano S, Tamayama Y, Katagiri A, Amano H, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Striking alteration of some populations of T/B cells in systemic lupus erythematosus: relationship to expression of CD62L or some chemokine receptors. *Lupus.* 17(1):26-33, 2008
 11. Amano H, Furuhashi N, Tamura N, Tokano Y, Takasaki Y. Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis with Jaccoud's Arthropathy and Valvular Heart Disease (case report and review of the literature) *Lupus.* 17(9):837-41, 2008
 12. Katagiri A, Morimoto S, Nakiri Y, Nakano S, Mitsuo A, Suzuki J, Amano H, Nozawa K, Asano M, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y. Decrease in CD4(+)CD25 (+) and CD8 (+)CD28 (+) T cells in interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. *Mod Rheumatol.* 18(6):562-9, 2008
- 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 γδ 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.
 4. Hou R, Ohtsuji M, Ohtsuji N, Zhang L, Adachi T, Hirose S, and Tsubata T. Centromeric interval of chromosome 4 derived from C57BL/6 mice accelerates type 1 diabetes in NOD.CD72^b congenic mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* In press, 2009.
 5. Abe Y, Ohtsuji M, Ohtsuji N, Lin Q, Tsurui H, Nakae S, Shirai T, Sudo K, Hirose S. Ankylosing enthesitis associated with up-regulated IFN-γ and IL-17 production in (BXSB x NZB) F1 male mice; a new mouse model. *Mod. Rheum.* 19:316-322, 2009.
 6. Santiago-Raber M-L, Amano H, Amano E, Baudino L, Otani M, Lin Q, Nimmerjahn F, Sjöf Verbeek J, Ravetch JV, Takasaki Y, Hirose S, Izui S. FcγR-dependent expansion of a hyperactive monocyte subset in lupus-prone mice. *Arthritis Rheum.* 60:2408-2417, 2009.
 7. Kamimura Y, Kobori H, Piao J, Hashiguchi M, Matsumoto K, Hirose S, Azuma M. Possible involvement of soluble B7-H4 in T cell-mediated inflammatory immune responses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 389:349-353, 2009.
 8. Tsukamoto H, Ohtsuji M, Shiroiwa W, Lin Q, Nakamura K, Tsurui H, Jiang Y, Sudo K, Nishimura H, Shirai T, and Hirose S. Aberrant genetic control of invariant TCR-bearing NKT cell function in New Zealand mouse strains: possible involvement in SLE pathogenesis. *J. Immunol.* 180:4530-4539, 2008.
 9. Moriyama Y, Sekine C, Koyanagi A, Koyama N, Ogata H, Chiba S, Hirose S, Okumura K, and Yagita H. Delta-like 1 is essential for the maintenance of marginal zone B cells in normal mice but not in autoimmune mice. *Int. Immunol.* 20:763-773, 2008.
 10. Baudino L, Yoshinobu K, Morito N, Kikuchi S, Fossati-Jimack L, Morley BJ, Vyse TJ, Hirose S, Jørgensen TN, Tucker RM, Roark CL, Kotzin BL, Evans LH, and Izui S. Dissection of genetic mechanisms governing the expression of serum retroviral gp70 implicated in murine lupus nephritis. *J. Immunol.*

181:2846-2854, 2008.

11. Okamoto A, Fujio K, van Rooijen N, Tsuno NH, Takahashi K, Tsurui H, Hirose S, Elkon KB, and Yamamoto K. Splenic phagocytes promotes to nucleosomes in (NZB x NZW) F1 mice. *J. Immunol.* 181:5264-5271, 2008.

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.
5. Y Kochi, A Suzuki, R Yamada, K Yamamoto. Genetics of rheumatoid arthritis : underlying evidence of ethnic differences *J Autoimmun* 32: 3-4. 158-62, 2009.
6. H Nakanishi, R Yamada, N Gotoh, H Hayashi, A

Otani, A Tsujikawa, K Yamashiro, N Shimada, K Ohno-Matsui, M Mochizuki, M Saito, K Saito, T Iida, F Matsuda, N Yoshimura. Absence of association between COL1A1 polymorphisms and high myopia in the Japanese population *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 2. 544-50, 2009.

7. Y Kochi, K Myouzen, R Yamada, A Suzuki, T Kurosaki, Y Nakamura, K Yamamoto. FCRL3, an autoimmune susceptibility gene, has inhibitory potential on B-cell receptor-mediated signaling *J Immunol* 183: 9. 5502-10, 2009.
8. N Gotoh, H Nakanishi, H Hayashi, R Yamada, A Otani, A Tsujikawa, K Yamashiro, H Tamura, M Saito, K Saito, T Iida, F Matsuda, N Yoshimura. ARMS2 (LOC387715) variants in Japanese patients with exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy *Am J Ophthalmol* 147: 6. 1037-41, 2009.
9. H Nakanishi, R Yamada, N Gotoh, H Hayashi, K Yamashiro, N Shimada, K Ohno-Matsui, M Mochizuki, M Saito, T Iida, K Matsuo, K Tajima, N Yoshimura, F Matsuda. A genome-wide association analysis identified a novel susceptible locus for pathological myopia at 11q24.1 *PLoS Genet* 5: 9, 2009.
10. Y Okada, A Suzuki, R Yamada, Y Kochi, K Shimane, K Myouzen, M Kubo, Y Nakamura, K Yamamoto. HLA-DRB1*0901 lowers anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels in Japanese patients with rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2009.
11. Yuta Kochi, Keiko Myouzen, Ryo Yamada, Akari Suzuki, Tomohiro Kurosaki, Yusuke Nakamura, Kazuhiko Yamamoto. FCRL3, an autoimmune susceptibility gene, has inhibitory potential on B-cell receptor-mediated signaling. *J Immunol* 183: 9. 5502-5510, 2009.
12. Okada, Suzuki, Yamada, Kochi, Shimane, Myouzen, Kubo, Nakamura, Yamamoto (2009) HLA-DRB1*0901 lowers anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009
13. R Yamada, Y Okada. An optimal dose-effect mode trend test for SNP genotype tables *Genet Epidemiol* 33: 2. 114-127, 2009.

14. R Yamada. How to measure genetic heterogeneity
Journal of Physics. : Conference Series 197, 2009.
15. Y Okada, R Yamada, A Suzuki, Y Kochi, K Shimane, K Myouzen, M Kubo, Y Nakamura, K Yamamoto. Contribution of a haplotype in the HLA region to anti-cyclic citrullinated peptide antibody positivity in rheumatoid arthritis, independently of HLA-DRB1
Arthritis Rheum 60: 12. 3582-3590, 2009.
16. K Shimane, Y Kochi, R Yamada, Y Okada, A Suzuki, A Miyatake, M Kubo, Y Nakamura, K Yamamoto. A single nucleotide polymorphism in the IRF5 promoter region is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in the Japanese population
Ann Rheum Dis 68: 3. 377-83, 2009.
17. M Wada, H Marusawa, R Yamada, A Nasu, Y Osaki, M Kudo, M Nabeshima, Y Fukuda, T Chiba, F Matsuda. Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients
J Viral Hepat 16: 6. 388-96, 2009.
18. Gotoh N, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N, Iida T. Manganese Superoxide Dismutase Gene (SOD2) Polymorphism and Exudative Age-related Macular Degeneration in the Japanese Population. Am J Ophthalmol 146:146, 2008.
19. Nakayama-Hamada M, Suzuki A, Furukawa H, Yamada R, Yamamoto K. Citrullinated fibrinogen inhibits thrombin-catalyzed fibrin polymerization. J Biochem 144:393-8, 2008.
20. Okada Y, Mori M, Yamada R, Suzuki A, Kobayashi K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. SLC22A4 Polymorphism and Rheumatoid Arthritis Susceptibility: A Replication Study in a Japanese Population and a Metaanalysis. J Rheumatol 35:1273-8, 2008.
21. Shimane K, Kochi Y, Yamada R, Okada Y, Suzuki A, Miyatake A, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A single nucleotide polymorphism in the IRF5 promoter region is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in the Japanese patients. Ann Rheum Dis. 2008
22. Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Hirabayashi Y and others. Functional SNPs in CD244 increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. Nat Genet 40:1224-9, 2008.
23. Yamada R. Primer: SNP-associated studies and what they can teach us. Nat Clin Pract Rheumatol 4:210-7, 2008.
24. Yamada R, Okada Y. An optimal dose-effect mode trend test for SNP genotype tables. Genet Epidemiol. 2008
- 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
 3. Theil MM, Miyake S, Mizuno M, Tomi C, Croxford J, Hosoda H, Theil J, von Horsten S, Yokote H, Chiba A, Lin Y, Oki S, Akamizu T, Kanagawa K, Yamamura T: Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by Ghrelin. J Immunol. 83(4):2859-66, 2009
 4. Fujita M, Otsuka T, Mizuno M, Tomi C, Yamamura T, Miyake S. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 modulates experimental autoimmune encephalomyelitis via iNKT cell-dependent mechanism. Am J Pathol 175(3):1116-23, 2009
 5. Dondji B, Deak E, Goldsmith-Pestana K, Perez-Jimenez E, Esteban M, Miyake S, Yammaura T, McMahon-Pratt D: Intradermal NKT cell activation during DNA priming in heterologous prime-boost vaccination enhances T cell responses and protection against Leishmania. Eur J Immunol 38:706-19, 2008
 6. Doi Y, Oki S, Ozawa T, Hohjoh H, Miyake S, Yamamura T: Orphan nuclear receptor NR4A2 expressed in T cells from multiple sclerosis mediates production of inflammatory cytokines. Proc Natl Acad Sci USA 105:8381-8386, 2008
 7. Sekine C, Sugihara T, Miyake S, Hirai H, Yoshida M,