

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Th17がベーチェット病の病変形成に関与している

研究分担者 桑名 正隆 慶應義塾大学医学部内科学教室
研究協力者 安岡 秀剛 慶應義塾大学医学部内科学教室
陳 竹 慶應義塾大学医学部内科学教室
竹内 勤 慶應義塾大学医学部内科学教室

研究要旨

ベーチェット病 (BD) は原因不明の炎症性疾患であるが、病変部には炎症性細胞浸潤がみられ、その病態への関与が指摘されている。我々はIL-17産生T細胞がその病態および病変形成に関与する可能性を追究し、昨年度はTh17前駆細胞を含むCD4⁺CCR6⁺細胞がCCL20(MIP3 α)-CCR6 axisを介して病変部に浸潤する可能性を示した。本年はさらに以下について検討した。1) IL-17産生能を持つCD4⁺細胞がBD末梢血中で増加しているか、CD4⁺T細胞をmitogen刺激後、IL-17産生細胞の比率をフローサイトメトリーで検討した。その結果、CD4⁺T細胞中のIL-17産生細胞の比率は健常人と比較し高値であった (P<0.05)。2) IL-17産生CD4⁺T細胞中のCCR6⁺細胞の比率をフローサイトメトリーで検討した。その結果、IL-17産生T細胞の大半がCCR6⁺細胞であった。3) CD4⁺T細胞の遊走がケモカインCCL20により誘導されるかmigration assayで検討した。BDでは健常人と比較し、CCL20によるCD4⁺T細胞の遊走が促進された。4) Th17増加と関連するBDの臨床特徴を明らかとするため、BDを臓器病変の有無で層別化し、IL-17産生CD4⁺T細胞の比率を比較検討した。その結果、眼病変のみが抽出された (P<0.04)。以上よりBDではTh17がBDの病変形成および病態に関与する可能性が示された。Th17は新たな治療ターゲットとなりうるかもしれない。

A. 研究目的

ベーチェット病 (BD) は原因不明の炎症性疾患であり、病変部組織ではリンパ球の浸潤が認められる。これまで、BDではCD4⁺T細胞応答がTh 1に偏位することが示されてきた^(1,2)。近年、CD4⁺T細胞にはTh1/Th2サブセット以外にIL-17産生を特徴とするTh17という新たなサブセットが存在することが報告された⁽³⁾。また、最近の全ゲノム相関解析ではTh17分化に必要なIL-23受容体をコードするIL-23RB2遺伝子が疾患感受性遺伝子の一つとして同定され、BDの病態とTh17

との関連が示されている^(4,5)。我々はTh17がBD病態形成に関連する可能性を追究してきた。特に昨年はTh17の前駆細胞を含むCD4⁺CCR6⁺細胞がCCL20-CCR6 axisを介して病変部に浸潤する可能性を示した。本年はTh17のBDの病態への関与の可能性を更に追究した。

B. 研究方法

1. 対象

対象は厚生労働省BD診断基準を満たすBD 20例。健常人14例を対照として用いた。

2. CD4⁺CCR6⁺T細胞、IL-17産生細胞の検出

CD4およびCCR6の発現はそれぞれの分子に対する蛍光標識抗体と反応させた後、FACSCalibur (Becton Dickinson) を用いたフローサイトメトリーにより解析した。IL-17産生細胞はPBMCをmitogen (leukocyte activation cocktail, BD pharmingen) で4時間刺激後に回収し、BD cytoperm/cytofix (Becton Dickinson) 処理後に蛍光標識抗IL-17抗体により染色し、フローサイトメトリーにより解析した。

3. 遊走能の解析

CCL20による遊走の誘導はTransWell® chamber systemを用いて評価した。ヘパリン採血により得られた全血より比重遠心法を用いて末梢血単核細胞 (PBMC) を分離した。

更にMACS®を用い、CD4⁺T細胞をpositive selectionした。CD4⁺T細胞 (2×10^5) を懸濁したRPMI1640 100 μ l をTransWell®のチャンバー上部に、CCL20または溶媒を入れたRPMI1640 600 μ lを下部チャンバーにセットし、5%CO₂、37Cで4時間培養した。下部チャンバー中に移動した細胞数を計数し、 2×10^3 で除したものを遊走率とした。その後、vehicleでの遊走率を1とし、それぞれの条件での遊走率をchemotactic indexとして比をとり計算した。

4. Th17と関連する臓器病変の検討

BDの4主症状および副症状の有無で層別化し、mitogen刺激後に測定したTh17の比率を比較した。

5. 統計学的解析

2群間の比較はMann-Whitney U-testで検討し、 $p < 0.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

すべての症例で本研究に関する説明を行い、文書によるインフォームドコンセントを取得した。

C. 研究結果

末梢血中のIL-17産生能を持つCD4⁺T細胞の比率について検討した。健常人と比較しBD患者でIL-17産生能を持つCD4⁺T細胞の比率は増加していた ($1.36 \pm 0.81\%$ versus $0.46 \pm 0.27\%$, $p < 0.05$)。これらの細胞を抗CCR6抗体で染色し、IL-17産生細胞CD4⁺T細胞中のCCR6発現について検討した。その結果、IL-17産生細胞CD4⁺T細胞の90%以上がCCR6⁺であった。さらにCCR6のリガンドであるCCL20を用いたCD4⁺T細胞の遊走能の誘導を検討した。その結果、BDおよび健常人のいずれにおいてもCCL20の容量依存性にCD4⁺T細胞の化学遊走が誘導されたが、健常人と比較しBD患者のCD4⁺T細胞で遊走がより誘導されていた (図1)。また末梢血中のTh17の比率上昇と関連する病変を検討した。BDの4主症状および副症状の有無で層別化し、IL-17産生CD4⁺T細胞の比率を比較検討した。その結果、眼病変との関連のみが抽出された (眼病変あり $1.68 \pm 0.84\%$ versus 眼病変無し $1.01 \pm 0.51\%$, $p = 0.037$)。

D. 考察

本年の検討で、BD患者末梢血中ではIL-17産生能をもつCD4⁺細胞が増加し、その大半がCCR6⁺であることが示された。さらに健常人と比較しBD患者でCD4⁺細胞のCCL20による遊走がより誘導されることが明らかとなった。昨年我々は活動期BD患者末梢血中における非活動期と比較しCD4⁺CCR6⁺細胞の割合が減少していたことを示し、これらの細胞が病変局所にリクルートされている可能

性を示してきた。これらを総合すると、BDでは末梢血中のCD4⁺T細胞がCCR6-CCL20 axisを介して病変局所に浸潤し、IL-17産生を介して病変形成に関与する可能性が考えられた。IL-17は慢性炎症や炎症性細胞の遊走に関わるのみならず⁽⁶⁾、臨床的にもぶどう膜炎⁽⁷⁾や中枢神経の炎症⁽⁸⁾と関連することが報告されていることから、IL-17産生T細胞がベーチェット病における病変形成に関与する可能性がある。しかしIL-17産生CD4⁺T細胞は未刺激では検出することができず、IL-17産生能を持つCD4⁺T細胞にしてもその比率は低値であった。これらの事実は、これらT細胞が末梢血中ではなく、炎症局所にリクルートされ、IL-23などの刺激によりIL-17産生能を獲得し、病態に関与する可能性が考えられた。

CCR6はこれまでリンパ球の皮膚や粘膜へのhomingに関与していることが報告されており、ベーチェット病の病変分布と一致している⁽⁹⁾。またCCR6はCCL20のみが唯一対応するリガンドと報告されており、一対一の関係にある⁽¹⁰⁾。この事実はCCL20の濃度勾配を介してenrichされたCCR6陽性細胞が病変部にリクルートされる可能性を示唆し、末梢血中でIL-17産生能を持つCD4⁺T細胞の比率が低値であっても、ベーチェット病の病変部ではenrichされ、病変形成に重要な役割を果たしているかもしれない。

しかしCD4⁺CCR6⁺T細胞はその他のエフェクターを含んでおり、それらがBDの病態と関連する可能性も考えられる。またTh17の代表的サイトカインはIL-17であるが、IL-22などTh17が産生する他のサイトカインがより病態の誘導に重要である可能性もある。今後さらなる検討が必要と考えられた。

E. 結論

BDではTh17の前駆細胞が末梢血中で増加し、CCR6-CCL20 axisを介して病変局所に浸潤、さらに外的刺激によりIL-17産生が誘導される結果、IL-17産生を介して病変形成および病態に関与する可能性が示唆された。

文献

- 1) Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med.* 1999; 341(17): 1284-1291.
- 2) Emmi L, Brugnolo F, Salvati G, Marchione T. Immunopathological aspects of Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1995; 13(6): 687-691.
- 3) Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol.* 2007; 25: 821-852.
- 4) Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42(8): 703-6.
- 5) Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, Le JM, Yang B, Korman BD, Cakiris A, Aglar O, Emrence Z, Azakli H, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Akman-Demir G, Chen W, Amos CI, Dizon MB, Kose AA, Azizlerli G, Erer B, Brand OK, Kaklamani VG, Kaklamanis P, Ben-

Chetrit E, Stanford M, Fortune F, Ghabra M, Ollier WE, Cho YH, Bang D, O'Shea J, Wallace GR, Gadina M, Kastner DL, Gul A. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nat Genet.* 2010; 42(8): 698-702.

- 6) Romagnani S. Human Th17 cells. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(2): 206.
- 7) Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, Mahdi RM, Clarke GL, Nussenblatt RB, Gery I, Lee YS, Egwuagu CE. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med.* 2007; 13(6): 711-718.
- 8) Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, Giuliani F, Arbour N, Becher B, Prat A. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med.* 2007; 13(10): 1173-1175.
- 9) Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, Jarrossay D, Gattorno M, Lanzavecchia A, Sallusto F, Napolitani G. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol.* 2007; 8(6): 639-646.
- 10) Williams IR. Chemokine receptors and leukocyte trafficking in the mucosal immune system. *Immunol Res.* 2004; 29(1-3): 283-292.

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi Y, Takahashi H, Satoh T, Okazaki Y, Mizuki N, Takahashi K, Ikezawa Z, and Kuwana M. Natural killer cells control a T helper 1 response in patients with Behcet's disease. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12(3): R80.
2. 桑名正隆: 抗TNF α 療法の適応拡大－関節リウマチ以外の疾患治療に向けて－; ベーチェット病. 分子リウマチ治療 3(2): 61-64, 2010.

2. 学会発表

1. 桑名正隆: 教育研修講演; ベーチェット病. 第54回日本リウマチ学会総会(神戸). 2010. 4.
2. 陳竹、安岡秀剛、竹内勤、桑名正隆: ベーチェット病病変部へのTh17前駆細胞の浸潤にMIP-3 α -CCR6 axisが関与している. 第54回日本リウマチ学会総会(神戸). 2010. 4.
3. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Neuro-Behcet's disease in Japan: a multicenter retrospective survey. 14th International Conference of Behcet's Disease (London). 2010. 7.
4. Chen Z, Yasuoka H, Takeuchi T, Kuwana M: Involvement of MIP3 α -CCR6 axis in the recruitment of Th17 precursors to the lesions of Behcet's disease. 14th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (Hong Kong). 2010. 7.
5. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Efficacy of cerebrospinal

fluid testing and magnetic resonance imaging for diagnosis of Neuro-Behcet's disease: a multicenter retrospective analysis. The 74th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology (Atlanta). 2010. 11.

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

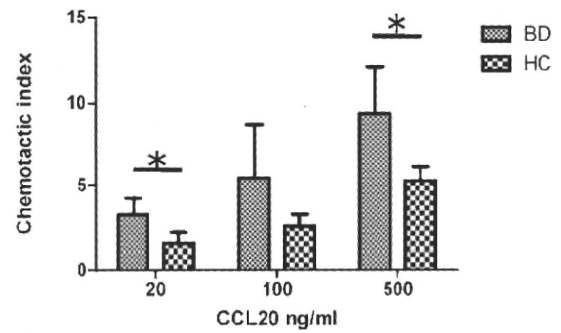


図1. CCL20によるCD4⁺T細胞の遊走能. chemotactic indexはvehicleを1として計算。5回の実験の平均±標準偏差を示す。BD：ベーチェット病、HC：健常人。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「ベーチェット病T細胞におけるTh17/Th1シグナル異常」

研究分担者 鈴木 登 聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学教室
研究協力者 清水 潤 聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学教室
金子史男 福島県立医科大学 皮膚科学教室
金子 栄 島根県立病院 皮膚科

研究要旨

ベーチェット病におけるTh17細胞軸の評価を行った。その結果、末梢血単核球（PBMC）において、健常人に比較しTGF- β レセプターおよびSmad2 mRNAの発現亢進、IL-23レセプター、ROR-C mRNAの減少傾向をみた。皮膚病変局所では、IFN- γ 、TGF- β 、IL-17が共染色されるCD4⁺T細胞が観察された。また、ナイーブCD4⁺T細胞を用いた分化実験では、Th17環境下でのIL-17産生の上昇傾向が見られた。以上の結果はベーチェット病T細胞の異常が、造血発生に近い段階から存在する可能性を示すものとする。

A. 研究目的

これまでにわれわれはベーチェット病（BD）の末梢血、腸管および皮膚病変部でTh1優位の免疫異常が起きており病態形成に関与している可能性を報告した。

しかし近年、いわゆるTh1細胞関連と考えられていた脳・脊髄炎、関節炎の動物モデルでの、Th17細胞の中心的な役割が相次いで報告された。そこでわれわれはBDにおけるTh17細胞軸からの再評価を試みた。

昨年度は、Th17細胞の分化に必須である、TGF- β 、Smad蛋白のmRNAの上昇を報告した。本年度は観察mRNAを増やし、さらに実際の患者白血球の分化異常解析を試みた。

B. 研究方法

① 対象は活動性のあるBD患者n= 7、健常人n=12。末梢血よりフィコール法により単核細胞（PBMC）を分離、mRNAを抽出し、real time PCR法を用いて半定量的に解

析し、BDを健常者と比較。測定mRNAは以下。サイトカイン：IL-17、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-23、TGF- β 1。シグナル蛋白：IL-23R、TGF- β R1、2、3、IL-6ST、STAT1、STAT3、Smad2、Smad3、Smad7、SOCS1、SOCS3、Foxp3、ROR-C、Any1 hydrocarbon receptor（AHR）。

② 上記とは異なるBD患者4名の皮膚病変におけるIFN- γ 、TGF- β 1、IL-17をCD4、8とともに免疫染色を実施。BD以外の結節性紅斑と比較。

③ 末梢血PBMC（BD 3名、健常人3名）を磁気ビーズにて、ナイーブとメモリーCD4⁺T細胞に分離。ナイーブ細胞はTh0、Th1、Th2、Th17環境下に各種サイトカインで刺激後、メモリー細胞は採取後すぐに細胞内サイトカイン染色法にてIFN- γ 、TGF- β 1、IL-17陽性細胞の割合を評価。BDを健常者と比較。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(2008年ソウルWMA総会にて修正)の精神に基づいて実施する。実施にあたっては横浜市立大学の規約に基づいて倫理委員会での承認を得た上で実施する。

C. 研究結果

- ① BDのPBMCでは、Th1、Th17関連サイトカインmRNAともに、健常者に比較し全般に高値傾向にあった。シグナル蛋白mRNAでは昨年度報告のように、TGF- β R ($P<0.05$) およびSmad2の上昇がありさらにSOCS1の有意な上昇が見られた ($P<0.05$)。そのそれに対しROR-C ($P<0.05$) とFoxp3、およびIL-23R ($P<0.05$) はむしろ減少した。
- ② BD皮膚浸潤CD4⁺細胞において、IFN- γ 、TGF- β 1、IL-17が共染色されるものが認められたが、非ベーチェット病結節性紅斑では明らかではなかった。
- ③ BDにおけるナイーブCD4⁺T細胞は、Th1環境下でIFN- γ およびTGF- β 陽性細胞が減少傾向、Th17環境下でIL-17陽性細胞が増加傾向にあった。メモリーにおいてはナイーブほど大きな健常人との差は認めない。この成績からナイーブTh17細胞ではオートクリンの様式で自身の増殖が行われる可能性が示唆された。

D. 考察

TGF- β /Smadシグナルは、心原基発生、造血幹細胞の発生、造血幹細胞の維持に重要なニッチ環境、T細胞分化と造血系の発生・分化に不可欠である。本研究ではさらにナイーブT細胞のTh1/Th17サイトカイン産生での特徴的な変化が観察され、BDでの造血発生に近い段階でのT細胞異常を示唆する可能性がある。

したがって今後は症例を積み重ねるとともに、疾患樹立のiPS細胞を利用することも検討したい。

E. 結論

BDではTGF- β /Smadシグナルを中心とした伝達異常が存在し、ナイーブT細胞分化の段階で影響を及ぼしている可能性がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu J, Yoshikawa H, Takada E, Hirose C, Suzuki N. Skewed helper T cell function in Behcet's disease. *Inflammation and Regeneration*. In press.

2. 学会発表

1. Shimizu J, Yoshikawa H, Suzuki N, Kaneko F, Kaneko S. Unbalanced T cell response in Behçet's disease. 14th International Congress on Behçet's Disease. 2010
2. Shimizu J, Yoshikawa H, Suzuki N, Kaneko F, Kaneko S. Strong TGF-beta and its receptor gene expressions in Behçet's disease. 14th International Congress of Immunology 2010

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ベーチェット病動物モデルの免疫異常解析と制御法の開発に関する研究
— 改変MIFプラスミド免疫法のぶどう膜炎マウスモデル実験治療への応用

研究分担者 岩瀬 和也 北大遺制研免疫生物分野, 北里大学医学部免疫学
研究協力者 岩田 大樹・北村 瑞・海老原晶子・南場 研一・石田 晋
北大院医眼科学分野
北市 伸義 北海道医療大個体差医療科学センター
大野 重昭 北大院医炎症眼科学講座
小野寺 伸 北大院医連携研究センター
上出 利光 北大遺制研分子免疫分野
小野江和則 北大遺制研免疫生物分野

研究要旨

我々は、マクロファージ遊走阻止因子（macrophage migration inhibitory factor; MIF）に対する抗体がラットぶどう膜炎モデルの発症や臨床スコアに対して抑制的であることを既に報告していた。しかしMIFは自己成分であるため、通常の方法では抗体力価の上昇が得られ難かった。最近、改変MIFプラスミド免疫法を用いることにより、抗体力価上昇の改善が得られ、実際にマウス関節炎モデルで炎症進展が有効に抑制される結果を得た。そこで、同法をマウスぶどう膜炎モデルに応用し、炎症制御を試みたところ、抗MIF抗体の力価の上昇した個体では、臨床スコア・組織学スコアの有意な改善を認めた。今後は*in vivo*における更なる高力価の抗体産生の誘導が重要である。

A. 研究目的

マクロファージ遊走阻止因子（MIF）は、活性化されたT細胞から産生・分泌される最初のリンフォカインとして報告された¹⁾。しかしながら、遺伝子クローニングされたのは1989年と遅く²⁾、その機能・作用機作・治療標的としての研究は現在も継続的に行われている³⁾。我々は、MIF阻害のぶどう膜炎モデルに対する有効性について以前報告した⁴⁾。しかしながらMIFが自己成分であるため、リコンビナントMIFタンパクを単純に免疫しただけでは、抗体価は低力価に留まる。最近、小野寺らは、遺伝子改変MIFプラスミドを作

成し、筋注・感作することで、高力価の抗体を産生する個体を認め、関節炎モデルで有意に臨床スコアを低下させることが出来ることを報告した⁵⁾。そこで今回、改変MIFプラスミド免疫法をマウスぶどう膜炎モデルに応用し、予防的投与によって、ぶどう膜炎の臨床スコアや組織病理学的スコアを抑制することにも有効かを検証した。

B. 研究方法

1. EAUの誘導と評価法：6週齢C57BL/6(B6)♀マウスに、ヒト視細胞間レチノイド結合蛋白質ペプチド（hIRBP₁₋₂₀:GPTHLFQPSLVLDMAK

VLLD) 200 μ gを完全アジュバントとともに側腹部皮下に免疫し、同日に百日咳毒素0.1 μ gを腹腔内投与することによって誘導した⁶⁾。翌日より、マウスを散瞳後、眼底をBonno-scopeとSuper Field NC Lens (Volk Optical) にて観察し、Thurauらの基準に従って、臨床経過をスコア化(0~4)した。また、眼球についてはグルタルアルデヒド前固定/フォルマリン後固定後、パラフィン切片をHE染色し、病理組織学的評価(0~4)を行った。DHMEQおよびMIFプラスミドワクチンによる治療実験にはB10.BR (H-2^k) マウスに抗原としてウシIRBP K2ペプチド (bIRBP₂₀₁₋₂₁₆:ADKDVVVLTS SRTGGV) 20nmoleを感作する系を用いた(誘導・評価は同様)⁷⁾。

2. MIFプラスミドと免疫法：マウスMIFの第2ループ領域を破傷毒素(TTX)のThエpiteopeで置換した改変MIF (MIF/TTX)をpCAGGSプラスミドに挿入したもの50 μ gを筋注し50V 50ms で6回パルスを与え感作した⁵⁾。6週後に血清抗MIF抗体価のレベルをELISAで測定し高力価群と低力価群に分け実験に供した。

3. 倫理面への配慮

動物実験は北海道大学動物実験委員会で審議を経たのち、許可を得てから実施した。

C. 研究結果

改変MIFプラスミド免疫法によるEAU制御

改変MIFプラスミドを免疫することで、誘導される抗MIF抗体価(ELISAでの評価)が高い(高力価:0.53 \pm 0.24)群と低い(低力価:0.24 \pm 0.05)群に分けて、臨床スコアを評価すると、高力価群は低力価群・対照群(プラスミドのみ)に比べ有意に軽症化した(図

1)。21日目の高力価群の組織病理スコアは0.47 \pm 0.12, 低力価群1.75 \pm 0.24 (p <0.01), 対照群1.54 \pm 0.21に比べ有意に軽症化した(p <0.05)。抗MIF抗体価の高い群では、有意なEAUの軽症化が認められ、プラスミド免疫法による抗体誘導の効果が確認された。

D. 考察

抗MIF抗体を自己免疫マウスモデルの実験治療に応用する系は、我々のぶどう膜炎モデル³⁾の他、腎炎⁸⁾や関節炎^{5,9)}など報告されている。MIFの炎症性サイトカインとしての性質を抗体により阻害することが奏功メカニズムと推定される。今後の課題として、まず改変MIFプラスミド免疫法を用いて、如何に高抗体価を得るかという技術的改良が求められる。一定以上の抗体価を示す個体の割合を増やし、個々のマウスでより高い抗体価を有することが可能となれば、その応用範囲は拡大されるものと考えられる。予備的な実験として、電気パルスの代わりにアジュバントとして α -galactosylceramideを用い^{10,11)}、高力価個体の割合が増加したことを観察しており、今後も一つの改良法として継続的に検討したい。また奏功メカニズムを明らかにするために、MIFを抑制した場合のサイトカイン応答に関して(例えば、この系でもIL-17等の産生が抑制されるか否か)を検討することも必要である。

E. 結論

改変MIFプラスミド免疫によるMIF抗体誘導はぶどう膜炎発症を抑制する。

References:

- 1) Bloom BR et al. Science 153: 80-2, 1966
- 2) Weiser WY et al. PNAS 86: 7522-6, 1989

- 3) Kitaichi N et al. *Curr Eye Res* 20: 109-114, 2000
- 4) Nishihira J et al. *Curr Pharm Des* 15: 2104-9, 2009
- 5) Onodera S et al. *A & R* 56: 521-30, 2007
- 6) Tarrant TK et al. *JI* 161: 122-7, 1998
- 7) Namba K et al. *JI* 165: 2962- 9, 2000
- 8) Lan HY et al. *JEM* 185: 1455-65, 1997
- 9) Mikulowska A et al. *JI* 158: 5514-17, 1997
- 10) Ho LP et al. *Eur JI* 38: 1913-22, 2008
- 11) Devela TS et al. *Infect Immun* 78: 1610-7, 2010

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwata D, Kitamura M, Kitaichi N, Saito Y, Kon S, Morimoto J, Miyazaki A, Kitamei H, Namba K-i, Yoshida K, Ohno S, Uede T, Onoé K, Iwabuchi K. Prevention of experimental autoimmune uveoretinitis by blockade of osteopontin with small interfering RNA. *Exp Eye Res* 90 (1): 41-8, 2010.
2. Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, Tokuhara S, Nozawa A, Hori S, Andoh Y, Fujii S, Iwabuchi K, Onoe K, Tsutsui H. Natural killer T cells are involved in adipose tissue inflammation and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30: 193-199, 2010.
3. Hirata N, Yanagawa Y, Satoh M, Ogura H, Ebihara T, Noguchi M, Matsumoto M, Togashi H, Seya T, Onoé K, Iwabuchi K. Dendritic cell-derived TNF- α is responsible for development of IL-10-producing CD4⁺ T cells. *Cell Immunol* 261 (1): 37-41, 2010.
4. Iwata D, Kitaichi N, Ebihara A, Iwabuchi K, Yoshida K, Namba K, Ozaki M, Ohno S, Umezawa K, Yamashita K-i, Todo S, Ishida S, Onoé K. Nuclear factor- κ B (NF- κ B) inhibitor, Dehydroxymethyl-epoxyquinomicin (DHMEQ) ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51(4): 2077-84, 2010.
5. Hayashi F, Yanagawa Y, Onoé K, Iwabuchi K. 2010. Dendritic cell differentiation with prostaglandin E₂ results in selective attenuation of the ERK pathway and decreased interleukin-23 production. *Immunology* 131(1): 67-76, 2010.
6. Kasamatsu J, Sutoh Y, Fugo K, Otsuka N, Iwabuchi K, and Kasahara M. Identification of a third variable lymphocyte receptor in the lamprey. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(32): 14304-8, 2010.
7. Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, and Seya T. 2010. Identification of INAM, a polyI:C-inducible membrane protein, that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation. *J Exp Med* 207 (12): 2675-87, 2010.
8. Hirata N, Ogura H, Satoh M, Noguchi M, Matsumoto M, Togashi H, Onoe K, Iwabuchi K. The role of tumor necrosis factor- α for interleukin-10 production by

murine dendritic cells. Cell Immunol 266 (2): 165-71, 2011.

2. 学会発表

1. 岩渕和也・佐藤雅・小倉尚子・小野江和則・Susan Gilfillan, Luc Van Kaer・島村道夫・三宅幸子・山村隆. 生活習慣病マウスモデルにおけるCD1d拘束性とMR1拘束性NKT細胞の異なる機能発現. 第20回KTCC. 2010. 6. 5(京都)
2. Ogura H, Satoh M, Gilfillan S, Miyake S, Onoé K, Iwabuchi K. MR1-restricted NKT cells exhibit beneficial role for the development of atherosclerosis. 14th International Congress of Immunology 2010. 8. 23 (Kobe).
3. Satoh M, Ogura H, Andoh Y, Nakayama, Tanihuchi M, Onoé K, Iwabuchi K. Type II NKT cells operate diet-induced obesity. 14th International Congress of Immunology 2010. 8. 23 (Kobe).
4. Hirata N, Yanagawa Y, Iwabuchi K, Satoh M, Ogura H, Seya T, Onoé K, Noguchi M. The role of dendritic cell-produced TNF- α in generation of IL-10-producing CD4⁺ T cells. 14th International Congress of Immunology 2010. 8. 24 (Kobe).
5. Hayashi F, Yanagawa Y, Onoé K, Iwabuchi K. Selective attenuation of the ERK pathway and decreased interleukin-23 production in dendritic cells differentiated with prostaglandin E2. 14th International Congress of Immunology 2010. 8. 25 (Kobe).
6. Iwabuchi K, Iwata D, Kitamura M, Kitaichi N, Kon S, Kitamei H, Namba K, Yoshida K, Ishida S, Ohno S, Rittling SR, Denhardt DT, Uede T,

Onoé K. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by blockade of osteopontin with antibody or small interfering RNA. 14th International Congress of Immunology 2010.8.27 (Kobe).

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

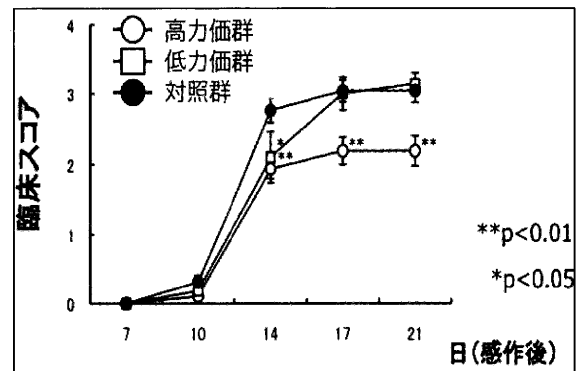


図1. 改変MIFプラスミド免疫マウスにおけるぶどう膜炎臨床スコアの推移

対照群（プラスミドのみ免疫●）に比べ、改変MIFプラスミドを免疫し、抗体価が上昇した群（高力価群○）は14, 17, 21日のスコアが有意に軽症化した。また抗体価のあまり上昇しなかった群（低力価群□）に対しても17日, 21日目のスコアが有意に軽症化を示した。

IV研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石ヶ坪良明	私はこう治療している膠原病に伴う肺障害		今日の治療指針2010年版	医学書院	東京	2010年	
石ヶ坪良明	私はこう治療している。ベーチェット病(内科)		今日の治療指針2011年版	医学書院	東京	2011年	746-748
大野重昭(監修)		木下茂、中澤満	標準眼科学 第11版	医学書院	東京都	2010	392
大野重昭(責任編集)		和田攻、南裕子、小峰光博	看護大事典 第2版	医学書院	東京都	2010	3042
大野重昭、北市伸義	Behcet病はなぜシルクロード沿線の諸民族に多発するのか? [IV. ぶどう膜・網膜・硝子体]	根木昭、田野保雄、大橋裕一、坪田一男、大鹿哲郎	眼のサイエンス 眼疾患の謎	文光堂	東京都	2010	137-139
北市伸義、大野重昭	眼科用薬	堀正二、菅野健太郎、門脇孝、乾賢一、林昌洋	治療薬ハンドブック2010	株式会社 じほう	東京都	2010	171-205
Kazuya Iwabuchi, Yoshiaki Yanagawa, Keita Minami, Kazuomi Mitsuuchi, Masanori Maeda, Hisako Ogura, Masashi Satoh, Fumie Hayashi, Yoshikuni Obata, Noriko Ikeda, Daiju Iwata, Noriyuki Hirata, Chikako Iwabuchi, Kazunori Onoe	Differential Enhancement of T Helper Type 1 (Th1)/Th2 Cytokine Production by Natural Killer T Cells Through Negative Feedback Regulation with Cytokine-conditioned Dendritic Cells	M. Emoto	Current Immunology Review	Bentham Science Publishers, Ltd.	UAE	2010	78-87
磯貝恵美子	ライム病	日本獣医病理学会	動物病理学各論	文永堂出版	東京	2010	464
磯貝恵美子	犬のライム病		動物の感染症(第3版)	近代出版	東京	2010	in press
桑名正隆	膠原病に伴う血球減少症	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 2010年版-私はこう治療している	医学書院	東京	2010	699-700
桑名正隆	リウマチ性多発筋痛症	横田千津子、池田宇一、大越教夫	病気と薬パーフェクトBOOK 2010	南山堂	東京	2010	777
桑名正隆	成人スティル病	横田千津子、池田宇一、大越教夫	病気と薬パーフェクトBOOK 2010	南山堂	東京	2010	778
桑名正隆	レイノー症候群	横田千津子、池田宇一、大越教夫	病気と薬パーフェクトBOOK 2010	南山堂	東京	2010	779
桑名正隆	全身性強皮症	横田千津子、池田宇一、大越教夫	病気と薬パーフェクトBOOK 2010	南山堂	東京	2010	792-794
桑名正隆	アレルギー性肉芽腫性血管炎	横田千津子、池田宇一、大越教夫	病気と薬パーフェクトBOOK 2010	南山堂	東京	2010	804
桑名正隆	ウェゲナー肉芽腫症	横田千津子、池田宇一、大越教夫	病気と薬パーフェクトBOOK 2010	南山堂	東京	2010	815
桑名正隆	大動脈炎症候群	横田千津子、池田宇一、大越教夫	病気と薬パーフェクトBOOK 2010	南山堂	東京	2010	816
桑名正隆	強皮症	泉孝英	ガイドライン外来診療 2010	日経メディカル開発	東京	2010	465-466
桑名正隆	強皮症	三森経世	リウマチ・膠原病内科クリニックスタンダード	文光堂	東京	2010	86-96
桑名正隆	好酸球性筋膜炎	山本一彦、豊島良太	リウマチ病学テキスト	診断と治療社	東京	2010	422-424
桑名正隆	全身性硬化症(強皮症)	久保恵嗣、藤田次郎	間質性肺疾患診療マニュアル	南江堂	東京	2010	228-233
桑名正隆	強皮症	高久史麿、猿田享男、北村惣一郎、福井次矢	六訂版家庭医学大全科	法研	東京	2010	2660-2662
桑名正隆	好酸球性筋膜炎	高久史麿、猿田享男、北村惣一郎、福井次矢	六訂版家庭医学大全科	法研	東京	2010	2662
桑名正隆	ヒトアジュバント病	高久史麿、猿田享男、北村惣一郎、福井次矢	六訂版家庭医学大全科	法研	東京	2010	2663
桑名正隆	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)	松田暉、荻原俊男、難波光義、鈴木久美、林直子	看護学テキストNICE 疾病と治療II	南江堂	東京	2010	278-280
桑名正隆	抗リン脂質抗体症候群 (Antiphospholipid Syndrome:APS)	吉田彌太郎	血液疾患ハンドブック-日常診療の手引きと臨床データ集-改訂版	医案ジャーナル社	大阪		印刷中
西本哲也、桑名正隆	血小板系:ITPに関する最近の進歩	高久史麿、小澤敬也、坂田洋一、金倉謙、小島勢二	Annual Review血液2011	中外医学社	東京		印刷中

桑名正隆	レイノー症候群	横田千津子、池田宇一、大越教夫、大井一弥、丸山徹、高村徳人、伊藤由紀	病氣と薬パーフェクトBOOK 2011	南山堂	東京		印刷中
桑名正隆	大動脈炎症候群	横田千津子、池田宇一、大越教夫、大井一弥、丸山徹、高村徳人、伊藤由紀	病氣と薬パーフェクトBOOK 2011	南山堂	東京		印刷中
桑名正隆	ウェゲナー肉芽腫症	横田千津子、池田宇一、大越教夫、大井一弥、丸山徹、高村徳人、伊藤由紀	病氣と薬パーフェクトBOOK 2011	南山堂	東京		印刷中
桑名正隆	アレルギー性肉芽腫性血管炎	横田千津子、池田宇一、大越教夫、大井一弥、丸山徹、高村徳人、伊藤由紀	病氣と薬パーフェクトBOOK 2011	南山堂	東京		印刷中
桑名正隆	リウマチ性多発筋痛症	横田千津子、池田宇一、大越教夫、大井一弥、丸山徹、高村徳人、伊藤由紀	病氣と薬パーフェクトBOOK 2011	南山堂	東京		印刷中
桑名正隆	成人スティル病	横田千津子、池田宇一、大越教夫、大井一弥、丸山徹、高村徳人、伊藤由紀	病氣と薬パーフェクトBOOK 2011	南山堂	東京		印刷中
桑名正隆	全身性强皮症	横田千津子、池田宇一、大越教夫、大井一弥、丸山徹、高村徳人、伊藤由紀	病氣と薬パーフェクトBOOK 2011	南山堂	東京		印刷中
桑名正隆	リウマイト因子(RF)、抗シトルリン化ペプチド(CCP)抗体、マトリックスメタロプロテイナーゼ-3(MMP-3)	和田攻、大久保昭行、矢崎義雄、大内尉義	臨床検査ガイド2011~2012	文光堂	東京		印刷中
伊藤亜紀子、水木信久	ベーチェット病の眼発作時の対応		眼科診療のコツと落とし穴	中山書店	日本		印刷中
菊地弘敏、廣畑俊成	第2部各疾患別NSAIDsの使い方: 第1章 膠原病 7. Behcet病	佐野統	NSAIDsの選び方使い方ハンドブック	羊土社	東京	2010	105-111
廣畑俊成	全身性エリテマトーデスの病態生理.	竹内勤	全身性エリテマトーデス(最新医学 別冊)	最新医学社	大阪	2010	48-57
廣畑俊成	7. 側頭動脈炎とリウマチ性多発筋痛症. 8. 膠原病の中樞神経症状	田村晃、松谷雅生、清水輝夫	改訂第3版 EBMに基づく脳神経疾患の基本治療方針	Medical View社	東京	2010	422-427
廣畑俊成	7. 注意すべきリウマチ合併症と症候.	木村友厚	リウマチ診療の要点と盲点	文光堂	東京	2010	41-43
廣畑俊成	A. 膠原病・リウマチ 10. Behcet病.	小池隆夫、住田孝之	GUIDELINE 膠原病・リウマチ 治療ガイドラインをどう読むか 改訂第2版	診断と治療社	東京	2010	90-96
廣畑俊成	III. 疾患とその治療の実例 12. ベーチェット病	三森経世	リウマチ・膠原病内クリニカルスタンダード	文光堂	東京	2010	179-188
廣畑俊成	K. その他の疾患 1. Behcet病.	日本リウマチ学会生涯教育委員会・日本リウマチ財団教育研修委員会	リウマチ病学テキスト	診断と治療社	東京	2010	396-403
廣畑俊成	膠原病 全身性エリテマトーデス.	高久史磨、猿田享男、北村惣一郎、福井次矢	家庭医学大全科 六訂版	法研	東京	2010	2655-2657
中村晃一郎	ベーチェット病		今日の治療指針2010	医学書院		2010	970
岳野光洋	結核のスクリーニングはどうすればよいか?	竹内勤	ファーマナビゲーター『リウマチ〜生物学的製剤編』	メディカルレビュー社	東京	2010	170-172
岳野光洋	免疫病・アレルギー性疾患・膠原病	岡庭豊	year note 2011	メテックメディア	東京	2010	F2-F82

雑誌

発表社名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tachibana T, Tanaka M, Takasaki H, Numata A, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H.	Pre-SCT serum ferritin is a prognostic factor in adult AML, but not ALL.	Bone Marrow Transplant.			2010 Nov 22.
高瀬薫, 浜真麻, 石ヶ坪良明	関節リウマチと関節エコー 関節超音波による滑膜炎の評価と関節痛の診断	日本医事新報	4517号	65-68	2010 Nov
Fujita A, Sakai R, Matsuura S, Yamamoto W, Ohshima R, Kuwabara H, Okuda M, Takahashi T, Ishigatsubo Y, Fujisawa S.	A retrospective analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a single center study.	Int J Hematol.	92(3)	463-7	2010 Oct
Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W.	Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan.	Antiviral Res.	88(1)	72-9	2010 Oct
岳野光洋, 石ヶ坪良明.	ペーチェット病. TNF阻害薬 (ペーチェット病および血管炎症候群)	リウマチ科			in press
Haruko Ideguchi, Akiko Suda, Mitsuhiro Takeno, Atsuhisa Ueda, Shigeru Ohno, Yoshiaki Ishigatsubo.	Chronological manifestations in Japanese patients with Behçet's disease: Retrospective cohort study in two university hospitals. Medicine.	Medicine.			in press
Tachibana T, Tanaka M, Takasaki H, Numata A, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H.	Pre-SCT serum ferritin is a prognostic factor in adult AML, but not ALL.	Bone Marrow Transplant.			2010 Nov 22
Fujita A, Sakai R, Matsuura S, Yamamoto W, Ohshima R, Kuwabara H, Okuda M, Takahashi T, Ishigatsubo Y, Fujisawa S.	A retrospective analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a single center study.	Int J Hematol.	92(3)	463-7	2010 Oct
高瀬薫, 浜真麻, 石ヶ坪良明	関節リウマチと関節エコー ドプラ法による評価	日本医事新報	4512号	65-68	2010 Oct
石ヶ坪良明	【膠原病 新たな治療戦略】 膠原病類縁疾患 ペーチェット病	臨床と研究	87巻9号	1231-1236	2010 Sep
高瀬薫, 浜真麻, 石ヶ坪良明	関節リウマチと関節エコー 正常解剖と超音波画像	日本医事新報	4508号	65-68	2010 Sep
Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W.	Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan.	Antiviral Res.			2010 Aug 6.
Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H.	Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci.	Nat Genet.	42(8)	703-6	2010 Aug
高瀬薫, 石ヶ坪良明.	【リウマチ性疾患の画像診断と評価】 RAの関節超音波とMRI.	リウマチ科	44巻2号	119-124	2010 Aug
Horikoshi M, Suzuki T, Sugihara M, Kondo Y, Tsuboi H, Uehara T, Hama M, Takase K, Ohno S, Ishigatsubo Y, Yoshida Y, Sagawa A, Ikeda K, Ota T, Matsumoto I, Ito S, Sumida T.	Comparison of low-field dedicated extremity magnetic resonance imaging with articular ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.			2010 Jun 4
Ideguchi H, Ohno S, Takase K, Kirino Y, Suda A, Ihata A, Ueda A, Takeno M, Nagaoka S, Ishigatsubo Y.	Completion rate and compliance of anti-tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatic disease receiving tumor necrosis factor antagonists.	Clin Exp Rheumatol.	28(2)	294-295.	2010 May-Jun
Tachibana T, Takasaki H, Tanaka M, Maruta A, Hyo R, Ishigatsubo Y, Kanamori H.	Serum ferritin and disease status at transplantation predict the outcome of allo-SCT in patients with AML or myelodysplastic syndrome.	Bone Marrow Transplant.			2010 Apr 12.
Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Takeno M, Shirai A, Ishigatsubo Y.	Use of musculoskeletal ultrasound in Japan: a survey of practicing rheumatologists.	Mod Rheumatol.			2010 Mar 30.

岳野光洋, 石ヶ坪良明	【関節リウマチ(第2版) 寛解を目指す治療の新時代】関節リウマチの類縁疾患とその鑑別診断 Behcet病	日本臨床	68巻増刊号5 関節リウマチ	602-605	2010 May
井畑淳, 石ヶ坪良明	【関節リウマチ(第2版) 寛解を目指す治療の新時代】関節リウマチの検査・診断 画像検査 PET・シンチグラフィ	日本臨床	68巻増刊号5 関節リウマチ	294-298	2010 May
Miyazaki T, Kirino Y, Takeno M, Samukawa S, Hama M, Tanaka M, Yamaji S, Ueda A, Tomita N, Fujita H, Ishigatsubo Y.	Expression of heme oxygenase-1 in human leukemic cells and its regulation by transcriptional repressor Bach1.	Cancer Sci.			2010 Mar 2
Yamamoto W, Tomita N, Watanabe R, Hattori Y, Nakajima Y, Hyo R, Hashimoto C, Motomura S, Ishigatsubo Y.	Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma.	Eur J Haematol.			2010 Mar 3
青木昭子, 須田昭子, 岳野光洋, 石ヶ坪良明, 前田泉	関節リウマチ患者の満足度に影響する要因の分析	臨床リウマチ	22巻1号	42-50	2010 Mar
上原武晃, 井畑淳, 大村賢治, 浜真麻, 桐野洋平, 須田昭子, 上田敦久, 岳野光洋, 石ヶ坪良明	発熱と多発皮下結節を生じたSLEの一例	関東リウマチ	43号	146-154	2010 Mar
Kato S, Inoue S, Inamori M, Miyazawa N, Sato T, Kobayashi N, Mishina K, Sasaki M, Ishigatsubo Y, Nakajima A.	Esophagomediastinal and esophagobronchial fistulas associated with invasive aspergillosis.	Endoscopy.	42 Suppl 2	E48-9	2010
Ishigatsubo Y, Ihata A, Kobayashi H, Hama M, Kirino Y, Ueda A, Takeno M, Shirai A, Ohno S.	Therapeutic angiogenesis in patients with systemic sclerosis by autologous transplantation of bone-marrow-derived cells.	Mod Rheumatol.			2010 Feb 19.
Miyazaki T, Kirino Y, Takeno M, Hama M, Ushihama A, Watanabe R, Takase K, Tachibana T, Matsumoto K, Tanaka M, Yamaji S, Ideguchi H, Tomita N, Fujita H, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y.	Serum HO-1 is useful to make differential diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome from other similar hematological conditions.	Int J Hematol.	91(2)	229-37.	2010 Mar
Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Kirino Y, Ihata A, Ueda A, Ohno S, Baba Y, Kuroiwa Y, Ishigatsubo Y.	Neurological manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 54 patients.	J Neurol.	257(6)	1012-20	2010 Feb 3.
鈴木弘之, 富田直人, 牛濱歩, 渡辺玲奈, 宮崎拓也, 立花崇孝, 松本憲二, 田中正嗣, 藤田浩之, 石ヶ坪良明.	G-CSF中止およびsivelestat sodium 投与により救命したARDS	血液・腫瘍科	60巻2号	245-248	2010 Feb
伊藤仁美, 萩原真紀, 本橋賢治, 丸田啓郎, 石ヶ坪良明, 五味聖二, 金森平和.	骨髄非破壊的移植により造血回復および巨脾の縮小を認めた原発性骨髄線維症	癌と化学療法	37巻2号	351-353	2010 Feb
Inoue S, Watanuki Y, Miyazawa N, Kudo M, Sato T, Kobayashi N, Mishina K, Sasaki M, Kaneko T, Ishigatsubo Y.	High frequency of beta-lactamase-negative, ampicillin-resistant strains of Haemophilus influenzae in patients with chronic bronchitis in Japan.	J Infect Chemother.			2010 Jan 16.
Tomaru K, Ueda A, Suzuki T, Kobayashi N, Yang J, Yamamoto M, Takeno M, Kaneko T, Ishigatsubo Y.	Armadillo Repeat Containing 8alpha Binds to HRS and Promotes HRS Interaction with Ubiquitinated Proteins.	Open Biochem J.	4	1-8.	2010 Jan
石ヶ坪良明	誘因に対する管理・指導, 全身性エリテマトーデス	最新医学	別冊新しい診断と治療のABC67	212-219	2010
Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H	Genome-wide association studies identify IL23R/IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci.	Nat Genet	42	703-706	2010
Iwata D, Kitaichi N, Ebihara A, Iwabuchi K, Yoshida K, Namba K, Ozaki M, Ohno S, Umezawa K, Yamashita K, Todo S, Ishida S, Onoé K	Nuclear factor- κ B inhibitor, dehydroxy methyl epoxyquinomicin, ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis in mice.	Invest Ophthalmol Vis Sci	51	2077-2084	2010
Iwata D, Kitamura M, Kitaichi N, Saito Y, Kon S, Namba K, Morimoto J, Ebihara A, Kitamei H, Yoshida K, Ishida S, Ohno S, Ueda T, Onoé K, Iwabuchi K	Prevention of experimental autoimmune uveoretinitis by blockade of osteopontin with small interfering RNA.	Exp Eye Res	90	41-48	2010
Kitaichi N, Kitamura M, Namba K, Ishida S, Ohno S	Elevation of surfactant protein D, a pulmonary disease biomarker, in the sera of uveitis patients with sarcoidosis.	Jpn J Ophthalmol	54	81-84	2010
Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, Yamakawa R, Yuasa T, Fujioka T, Ohno S, Bahram S, Mizuki N	Genetics of Behcet's disease inside and outside the MHC.	Ann Rheum Dis	69	747-754	2010
北市伸義, 海老原晶子, Stanford MR, 岩田大樹, Chams H, 大野重昭	東アジア/南アジア地域では若年発症 Behcet 病がどう膜炎がきわめて少ない.	日本眼科学会雑誌	114	394	2010

南場研一、北市伸義、大野重昭	Behcet 病、連載<公開講座> 炎症性眼疾患の診療26	臨眼	64	630-636	2010
Nakamura J, Meguro A, Ota M, Nomura E, Nishide T, Kashiwagi K, Inoko H, Mizuki N, et al	Association of toll-like receptor 2 gene polymorphisms with normal tension glaucoma.	Mol Vis	15	2905-2910	2010
Kohno T, Kunitoh H, Shimada Y, Shiraiishi K, Ishii Y, Goto K, Ohe Y, Nishiwaki Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Hirose H, Oka A, Yanagitani N, Saito R, Inoko H, Yokota J:	Individuals susceptible to lung adenocarcinoma defined by combined HLA-DQA1 and TERT genotypes.	Carcinogenesis	31	834-841	2010
Kulski JK, Shigenari A, Inoko H:	Polymorphic SVretrotransposons at four loci and their association with classical HLA class I alleles in Japanese, Caucasians and African Americans.	Immunogenetics	62	211-230	2010
Matsuzaka Y, Kikuti YY, Izumi S, Suzuki T, Cai LY, Goya K, Inoko H, Makino T, Kulski JK, Kimura M:	Mapping of susceptibility locus for endometriosis within the HLA region using microsatellite markers in Japanese women.	Tissue Antigens	75	65-67	2010
Ikewaki N, Nakaichi M, Mizuno T, Takamura N, Tokunaga J, Ogata K, Inoko H, Otsu R:	Anti-human very late antigen-alpha4 (CD49d) monoclonal antibody (BU49) cross-reacts with the canine B-cell leukemia cell line GL-1, resulting in the induction of homotypic cell aggregation.	Cell Immunol	263	55-64	2010
Murakami K, Meguro A, Ota M, Shiota T, Nomura N, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N:	Analysis of microsatellite polymorphisms within the GLC1F locus in Japanese patients with normal tension glaucoma.	Mol Vis	16	462-466	2010
Morishima S, Ogawa S, Matsubara A, Kawase T, Nannya Y, Kashiwase K, Satake M, Saji H, Inoko H, Kato S, Koderu Y, Sasazuki T, Morishima Y:	Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease.	Blood	115	4664-4670	2010
Writing Committee for the Normal Tension Glaucoma Genetic Study Group of Japan Glaucoma Society, Meguro A, Inoko H, Ota M, Mizuki N, Bahram S:	Genome-wide association study of normal tension glaucoma: common variants in SRBD1 and ELOVL5 contribute to disease susceptibility.	Ophthalmology	177	1331-1338	2010
Kulski JK, Shigenari A, Shiina T, Inoko H:	Polymorphic major histocompatibility complex class II Alu insertions at five loci and their association with HLA-DRB1 and -DQB1 in Japanese and Caucasians.	Tissue Antigens	76	35-47	2010
Ikewaki N, Yamao H, Kulski JK, Inoko H:	Flow cytometric identification of CD93 expression on naive T lymphocytes (CD4(+)/CD45RA(+) cells) in human neonatal umbilical cord blood.	J Clin Immunol	30	723-733	2010
Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H:	Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci.	Nature Genet	42	703-706	2010
Michikawa Y, Suga T, Ishikawa A, Hayashi H, Oka A, Inoko H, Iwakawa M, Imai T:	Genome wide screen identifies microsatellite markers associated with acute adverse effects following radiotherapy in cancer patients.	BMC Med Genet	11	123	2010
Kurata R, Nakaoka H, Tajima A, Hosomichi K, Shiina T, Meguro A, Mizuki N, Ohono S, Inoue I, Inoko H:	TRIM39 and RNF39 are associated with Behçet's disease independently of HLA-B*51 and -A*26. Biochem Biophys Res Commun		401:	533-537	
Ohtsuka M, Ogiwara S, Miura H, Mizutani A, Warita T, Inoko H, et al:	Pronuclear injection-based mouse targeted transgenesis for reproducible and highly efficient transgene expression.	Nucleic Acids Res.		Sep 29.	2010
Yonezawa T, Kurata R, Kimura M, Inoko H:	Which CIDE are you on? Apoptosis and energy metabolism.	Mol Biosyst		Oct 22	2010
Shiina T, Tanaka K, Katsuyama Y, Otabe K, Sakamoto K, Kurata M, Nomura M, Yamanaka H, Nakagawa H, Inoko H, Ota M:	Mitochondrial DNA diversity among three subpopulations of cynomolgus macaques (<i>Macaca fascicularis</i>) originating from the Indochinese region. Exp Anim		59	567-578	2010

Suzuki M, Meguro A, Ota M, Nomura E, Kato T, Nomura N, Kashiwagi K, Mabuchi F, Inoko H, et al:	Genotyping HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles in Japanese patients with normal tension glaucoma.	Mol Vis	16	1874-1879	2010
Onizuka M, Kunii N, Toyosaki M, Machida S, Ohgiya D, Ogawa Y, Kawada H, Inoko H, Ando K:	Cytochrome P450 genetic polymorphisms influence the serum concentration of calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic SCT recipients.	Bone Marrow Transplant.		Nov 22	2010
Riveira-Munoz E, He SM, Escaramis G, Stuart PE, Hüffmeier U, Lee C, Kirby B, Oka A, Giardina E, Liao W, Inoko H, et al:	Meta-Analysis Confirms the LCE3C_LCE3B Deletion as a Risk Factor for Psoriasis in Several Ethnic Groups and Finds Interaction with HLA-Cw6.	J Invest Dermatol	e-pub	Nov 25	2010
Iwata D, Kitamura M, Kitaichi N, Saito Y, Kon S, Morimoto J, Miyazaki A, Kitamei H, Namba K-i, Yoshida K, Ohno S, Uede T, Onoé K, Iwabuchi K	Prevention of experimental autoimmune uveoretinitis by blockade of osteopontin with small interfering RNA	Exp Eye Res	90(1)	41-48	2010
Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, Tokuhara S, Nozawa A, Hori S, Andoh Y, Fujii S, Iwabuchi K, Onoe K, and Tsutsui H	Natural killer T cells are involved in adipose tissue inflammation and glucose intolerance in diet-induced obese mice	Arterioscler Thromb Vasc Biol	30	193-199	2010
Hirata N, Yanagawa Y, Satoh M, Ogura H, Ebihara T, Noguchi M, Matsumoto M, Togashi H, Seya T, Onoé K, Iwabuchi K	Dendritic cell-derived TNF- α is responsible for development of IL-10-producing CD4+ T cells	Cell Immunol	261(1)	37-41	2010
Iwata D, Kitaichi N, Ebihara A, Iwabuchi K, Yoshida K, Namba K, Ozaki M, Ohno S, Umezawa K, Yamashita K-i, Todo S, Ishida S, Onoé K	Nuclear factor- κ B (NF- κ B) inhibitor, Dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ) ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in mice	Invest Ophthalmol Vis Sci	51(4)	2077-84	2010
Hayashi F, Yanagawa Y, Onoé K, Iwabuchi K	Dendritic cell differentiation with prostaglandin E2 results in selective attenuation of the ERK pathway and decreased interleukin-23 production	Immunology	131(1)	67-76	2010
Kasamatsu J, Sutoh Y, Fugo K, Otsuka N, Iwabuchi K, Kasahara M	Identification of a third variable lymphocyte receptor in the lamprey	Proc Natl Acad Sci USA	107(32)	14304-8	2010
Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, and Seya T	Identification of INAM, a poly(I):C-inducible membrane protein, that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation	J Exp Med	207(12)	2675-87	2010
Hirata N, Ogura H, Satoh M, Noguchi M, Matsumoto M, Togashi H, Onoe K, Iwabuchi K	The role of tumor necrosis factor- α for interleukin-10 production by murine dendritic cells	Cell Immunol			in press
Shimizu J, Yoshikawa H, Takada E, Hirotsu C, Suzuki N.	Skewed helper T cell function in Behcet's disease.	Inflammation and Regeneration.	in press		2011
Isogai H, Mulu A, Diro E, Tekleselassie H, Kassu A, Kimura K, Nishikawa T, Isogai E	Identification of Candida species from human immunodeficiency virus-infected patients in Ethiopia by combination of CHROMagar, Tobacco agar and PCR of amplified internally transcribed rRNA spacer region	J Appl Res	10	p2-8	2010
Ito A, Isogai E, Yoshioka K, Sato K, Himeno N, Gotanda T	Ability of orally administrated IFN- α 4 to inhibit naturally occurring gingival inflammation in dogs	J Vet Med Sci	72	1145-1151/2009	2010
Kobayashi-Sakamoto M, Isogai E, Hohen I	Osteoprotegerin induces cytoskeletal recognition and activates FAK, Src and ERK signaling in endothelial cells	European J Haematol	86	25-35	2010
Isogai E, Hori H, Ando T, Yoneyama H, Isogai H, Okumura K	Antimicrobial agents for protection and treatment against oral infectious diseases	Res Adv Antimicrob Agents Chemother	1	p1-8	
Isogai E, Isogai H, Okumura K, Hori H, Tsuruta H, Kurebayashi Y	Tertiary structure-related activity of tick defensin (persulcatusin) in the taiga tick, Ixodes persulcatus	Exp Appl Acar	53	71-77	2010
Kitagawa R, Takaya A, Ohya M, Mizunoe Y, Takade A, Yoshida S, Isogai E, Yamamoto T	Biogenesis of Salmonella enteric Serovar Typhimurium membrane vesicles provoked by induction of pagC	J Bacteriol	192	5645-5656	2010
Mulu A, Diro E, Tekleselassie, Behyahun Y, Anagaw B, Alemayehu M, Gelaw A, Biadlegne F, Desalegn K, Yifru S, Tiruneh M, Kassu A, Nishikawa T, Isogai E	Effect of Ethiopian multi flora honey on fluconazole resistant Candida species isolated from the oral cavity of AIDS patients	International J STD & AIDS	21	p1-5	2010

Kakudate N, Morita M, Fukuhara S, Sugai M, Nagayama M, Isogai E, Kawanami M, Chiba I	Development of the outcome expectancy scale for self-care among periodontal disease patients	J Evaluation Clin Practice	in press		2010
Hori H, Ando T, Isogai E, Yoneyama H, and Katsumata R	Identification of an L-alanine export system in Escherichia coli and isolation and characterization of export deficient mutants		in press		2010
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
Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, Takahashi M, Kaji K, Fujimoto M, Kuwana M, Fukuda Y, Arimura K	Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies	Intern Med	49(5)	361-369	2010
Kuwana M	Sensorineural hearing loss as a common manifestation in patients with mixed connective tissue disease	Int J Clin Rheumatol	5(2)	165-167	2010
Yamaguchi Y, Takahashi H, Satoh T, Okazaki Y, Mizuki N, Takahashi K, Ikezawa Z, Kuwana M	Natural killer cells control a T helper 1 response in patients with Behçet's disease	Arthritis Res Ther	12(3)	R80	2010
Seta N, Kuwana M	Derivation of multipotent progenitors from human circulating CD14+ monocytes	Exp Hematol	38(7)	557-563	2010
Furuya Y, Satoh T, Kuwana M	Interleukin-6 as a potential therapeutic target for pulmonary arterial hypertension	Int J Rheumatol	2010	720305	2010
Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, Katsumata Y, Takagi K, Masuda I, Tochimoto A, Baba S, Okamoto Y, Ota Y, Yamanaka H	Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis	Rheumatology	49(9)	1713-1719	2010
Sato S, Kuwana M	Clinically amyopathic dermatomyositis	Curr Opinion Rheumatol	22(6)	639-643	2010
Furuya Y, Okazaki Y, Kaji K, Sato S, Takehara K, Kuwana M	Mobilization of endothelial progenitor cells by intravenous cyclophosphamide in patients with systemic sclerosis: potential association with efficacy for interstitial lung disease	Rheumatology	49(12)	2375-2380	2010
Yamaguchi Y, Okazaki Y, Seta N, Satoh T, Takahashi K, Ikezawa Z, Kuwana M	Enhanced angiogenic potency of monocytic endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis	Arthritis Res Ther	12(6)	R205	2010
Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, Hasegawa M, Kaji K, Matsushita T, Komura K, Nakamura M, Kodera M, Suga M, Higashi A, Ogusu K, Tsutsumi K, Furusaki A, Tanabe H, Sasaoka S, Muro Y, Yoshikawa M, Ishiguro N, Ayano M, Muroi E, Fujikawa K, Umeda Y, Kawase M, Mabuchi E, Asano Y, Sodemoto K, Seishima M, Yamada H, Sato S, Takehara K, Fujimoto M	Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multi-centre, cross-sectional study.	Arch Dermatol			In press
Suzuki S, Utsugisawa K, Nagae Y, Satoh T, Kuwana M, Suzuki N	Clinical and immunological differences between early and late-onset myasthenia gravis in Japan	J Neuroimmunol			In press
Gono T, Kawaguchi Y, Ozeki E, Ota Y, Satoh T, Kuwana M, Hara M, Yamanaka H	Serum ferritin correlates with activity of anti-MDA5 antibody-associated acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis	Mod Rheumatol			In press
Noda S, Asano Y, Tamaki Z, Hirabayashi M, Yamamoto M, Takekoshi T, Hoashi T, Sugaya M, Morimoto R, Eto T, Kaji K, Fujimoto M, Kuwana M, Sato S	Dermatomyositis with anti-OJ antibody	Rheumatol Int			In press
Kobayashi I, Okura Y, Yamazaki Y, Takezaki S, Yamada M, Kawamura N, Kuwana M, Ariga T	Anti-CADM-140/MDA5 antibody in juvenile dermatomyositis complicated with interstitial lung disease	J Pediatr			In press

Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, Takeuchi T	Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria	Rheumatology				In press
Hara S, Henmi T, Kawakami A, Fujikawa K, Mukae H, Ishimatsu Y, Sakamoto N, Kakugawa T, Kaji K, Fujimoto M, Kuwana M, Tsukada T, Satoh K, Motomura M, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Hayashi T, Origuchi T, Eguchi K, Kohno S	Clinical, serologic and magnetic resonance imaging of 3 cases of inflammatory myopathy with abundant macrophages in the Japanese population	Rheumatol Int				In press
桑名正隆	研修医のための膠原病診療ガイド(各論:頻度の高い膠原病); 強皮症	臨床研修プラクティス	7(3)	38-44	2010	
桑名正隆	神経膠原病名論: 神経内科医から、膠原病科医から; 抗リン脂質抗体症候群: 膠原病科から	Clinical Neuroscience	28(2)	215-218	2010	
桑名正隆	関節リウマチ(第2版) - 関節リウマチの類縁疾患とその鑑別診断; RS3PE	日本臨床	68(5 suppl)	584-587	2010	
桑名正隆	抗TNFα療法の適応拡大-関節リウマチ以外の疾患治療に向けて-; ベーチェット病	分子リウマチ治療	3(2)	61-64	2010	
桑名正隆	肺動脈性肺高血圧症; 膠原病と肺動脈性肺高血圧症	循環器内科	67(5)	545-550	2010	
桑名正隆	第4回癩痕・ケロイド治療研究会パネルディスカッション「臓器別線維化疾患の治療戦略-線維化疾患という観点からケロイドを考える-」; 強皮症の新たな治療戦略	癩痕・ケロイド治療ジャーナル	4	31-34	2010	
桑名正隆	広範囲 血液・尿化学検査、免疫学的検査(3)-その数値をどう読むか-; 免疫学的検査; 自己抗体; 抗RNAポリメラーゼ抗体	日本臨床	68(6,suppl)	537-540	2010	
桑名正隆	広範囲 血液・尿化学検査、免疫学的検査(3)-その数値をどう読むか-; 免疫学的検査; 自己抗体; 抗トポイソメラーゼ抗体(抗Sc1-70抗体)	日本臨床	68(6,suppl)	545-547	2010	
桑名正隆	ITP-最近の話題; ITP発症のメカニズム	日本血栓止血学会誌	21(3)	255-261	2010	
桑名正隆	<i>Helicobacter pylori</i> 除菌治療の保険適応拡大; 特発性血小板減少性紫斑病の診療はどのように変わるか	Helicobacter Research	14(4)	292-296	2010	
桑名正隆	リウマチ性疾患の画像診断と評価; 肺高血圧症の画像診断	リウマチ科	44(2)	173-180	2010	
白井悠一郎、桑名正隆	肺高血圧症の臨床における最新薬物治療; 間質性肺疾患、肺高血圧症をともなった全身性強皮症の1例	Modern Physician	30(suppl)	46-48	2010	
桑名正隆	膠原病-新たな治療戦略; 膠原病診療の実際: 全身性硬化症	臨床と研究	87(9)	1209-1213	2010	
桑名正隆	膠原病-その入り口から慢性期まで; 強皮症	診断と治療	98(10)	1621-1626	2010	
巽浩一郎、桑名正隆、佐地勉、宮地克維	座談会; 肺動脈性肺高血圧症の薬物治療の新展開	呼吸	29(10)	956-968	2010	
桑名正隆、白井悠一郎、安岡秀剛	第11回肺高血圧症治療研究会シンポジウム: 肺高血圧症治療におけるPGI2経口薬の位置付け2; 膠原病性肺高血圧症に対するPGI2経口薬の使用経験	Therapeutic Research	31(10)	1433-1435	2010	
桑名正隆	話題; 強皮症の早期診断	リウマチ科	44(4)	464-472	2010	
桑名正隆	新規に保険収載された検査法; 抗RNAポリメラーゼIII抗体測定臨床的有用性	モダンメディア	56(11)	293-298	2010	
桑名正隆	扉(Editorial); 関節リウマチ-実地医家のための寛解を目指した診療ストラテジー	Medical Practice	27(12)	1991	2010	
塚本昌子、安岡秀剛、桑名正隆	関節リウマチ-実地医家のための寛解を目指した診療ストラテジー; この症例から何を学ぶか; 関節リウマチに対してメトトレキサート治療中に全身にリンパ腫大が出現した高齢女性	Medical Practice	27(12)	2128-2132	2010	
藤村欣吾、倉田義之、桑名正隆、池田康夫	新しい特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病; 治療ガイドライン	臨床血液				印刷中
桑名正隆	総説; TNF阻害療法と悪性腫瘍	中部リウマチ				印刷中
片岡哲、千葉高正、大石昌典、桑名正隆	診断に苦慮した新生児受動免疫性血小板減少症の1例	小児血液学会誌				印刷中