

ルWMA総会にて修正)の精神に基づいて実施する。実施にあたっては本学病院生命倫理委員会での承認を得た上で実施した。

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TGF- β RおよびSmad2の有意な上昇が認められたが、その下流のROR-CとFoxp3、およびIL-23Rはむしろ減少傾向にあった。
- 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た。この成績はBD患者ではナイーブ細胞レベルの初期段階ですでにT細胞の機能異常が存在する可能性を示す。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, Hirotsu 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

研究分担者 岩渕 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
梅澤 一夫 慶応義塾大学工学部応用化学科
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

マウスぶどう膜炎モデルを用い、以下の3種の新規治療標的の制御法を開発、またそれによって改善される免疫異常を解析した。①オステオポンチン（OPN）を標的にsiRNAによりOPN発現阻害を行うと、発症日遅延、臨床・病理スコアの低下を認め、十分な予防的効果が得られた。この際、感作T細胞によるIFN- γ 、TNF- α 、IL-17、IL-2、GM-CSF産生低下が認められ、奏功メカニズムとしてTh1/Th17細胞の抑制が推定された。発症後のsiRNA投与では、感作時投与のような病勢抑制は認められず、抗体の併用等の更なる改良が必要と考えられた。②高選択性、低毒性のNF- κ B阻害薬としてぶどう膜炎制御にDehydroxymethyl-epoxyquinomicin（DHMEQ）を用いたところ、臨床スコア・組織スコアとも改善することが確認された。DHMEQは、*in vivo*で網膜内顆粒層のNF- κ Bの核内転送を抑制し、抗原特異的T細胞培養上清中のTh1/Th17サイトカインの産生が抑制されていた。薬剤送達法に改良を加えることで有用性向上が見込める。③改変macrophage migration inhibitory factor（MIF）プラスミド免疫法を用いた治療実験では、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。高力価の抗体産生の誘導が重要である。

A. 研究目的

ベーチェット病で罹病者のQOLを大きく低下させる一つの症状として、ブドウ膜網膜炎による視力障害がある。炎症発作を反復し失明に至る場合があり、眼炎症の予防や制御法の開発は極めて重要である。これまで我々は抗原誘導性（実験的自己免疫性ブドウ膜網膜炎；EAU）のマウスモデルを作製し、免疫異

常の解析や実験治療を行って来た。平成20～22年度班研究では、siRNAによる osteopontin（OPN）の発現阻害、低分子NF- κ B阻害剤、改変マクロファージ遊走阻止因子（MIF）プラスミド免疫法の3様の制御法について、有効性やそのメカニズムを検討したので報告する。

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: GPTHLFQPSLVLDMAKVLLD) 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¹⁾翌日より、マウスを散瞳後、眼底をBonnoscope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/ホルマリン後固定後、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: ADKDVVLTSSRTGGV) 20nmoleを感作する系を用いた (誘導・評価は同様)²⁾。
2. siRNAの投与：RNA干渉は、実験群にマウスOPN特異的siRNA (OPN-siRNA:242~260/1~888塩基)、対照群にコントロール配列のsiRNA (control-siRNA) 50 μ g/マウス (1 mlリン酸緩衝生理食塩水) を、感作1日前と感作時の計2回hydrodynamic法で投与した³⁾。
3. DHMEQの投与：感作当日より40mg/kg (20mg/kg/回x2/日) にてCarboxymethylcellulose (CMC)-PBS溶液として、対照にはCMC-PBSのみを2回/日で腹腔内投与した⁴⁾。
4. 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エピトープで置換した改変MIF (MIF/TTX) をpCAGGSプラスミドに挿入したものの50 μ gを筋注し50V50ms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。

5. T細胞増殖反応と上清中のサイトカイン測定法：抗原感作10日目のマウスより調整したリンパ節細胞 (T細胞)、ナイーブマウスより得たマイトマイシン処理脾細胞 (抗原提示細胞) を抗原ペプチド存在下、DHMEQあるいはvehicleを添加して72h培養した。最後の16h ³H-チミジンを添加し、取込みをシンチレーションカウンターで計測した^{3,4)}。48hで採取した培養上清について、Flow Cytomix™ (Bender MedSystem) を用い10種類のサイトカインの測定を行った。
6. 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

- ① OPN-siRNA投与マウスにおけるぶどう膜炎の軽症化とIL-17
OPN-siRNAを感作前日および当日に投与したEAU誘導B6マウスでは、control-siRNA投与群と比較して、ぶどう膜炎の発症が遅延し、ピーク時の臨床スコア (0.89±0.68 vs 2.44±0.78)・組織病理スコア (0.88±0.69 vs 1.5±0.73)とも有意 (p<0.05) に低下した。軽症化のメカニズムを明らかにするために、OPN-siRNA投与群より得た脾臓T細胞を用いて、抗原特異的増殖反応を行った培養上清中のサイトカインを測定した。IL-4, -5, -10, -6, -1 α に関してはOPN-siRNA、control-siRNA両群間で産生に差は認められなかった。一方、IFN- γ 、TNF- α 産生量は、control-siRNA投与群の産生量と比較して、OPN-siRNA群で有意な低下が認められた。さらにIL-17 (図1), -2, GM-CSFもOPN-siRNA投与群で有意に低下していることが判明した。したがっ

て、IL-17はOPNの機能阻害によるEAUの抑制において、1つの標的分子となっていることが考えられた。

RNA干渉法を実際の治療に使用する場合を想定し、臨床スコアが上昇し始める時点で2回(d, d+1で) siRNA投与するプロトコルを試行したが、両群間の臨床スコアの経過には差が認められなかった³⁾。

② DHMEQによるEAUの実験治療

DHMEQがEAUの発症・進展過程に抑制的に作用するか否かを調べる目的で、B10.BRマウスをウシIRBP K2ペプチドで感作し、同時にDHMEQを40mg/kg/dayにて連日腹腔内投与した。その結果、EAUの発症日は対照群 12.6 ± 3.03 に対しDHMEQ投与群 15.6 ± 3.25 と有意に遅延した。また、病理組織学スコアでも、DHMEQは抑制効果を示した。臨床スコアのピーク値も低下傾向を示した。

K2ペプチド感作マウスT細胞応答に対するDHMEQの作用を解析したところ、T細胞増殖反応は培養に添加するDHMEQの濃度(1.0, 2.0, 4.0 $\mu\text{g/ml}$)に用量依存的に抑制された。培養上清中の産生サイトカイン濃度も同様にDHMEQの濃度に依存してTNF- α 、IFN- γ 、GM-CSFが低下した。DHMEQを培養液に添加せずに、T細胞あるいは抗原提示細胞(APC)側それぞれを前処理することで、抑制効果をより詳細に解析した結果、T細胞を処理した方が、APCを処理したよりも強く増殖反応・サイトカイン産生を抑制していた。T細胞とAPCの両方をそれぞれ前処理した場合は増殖・TNF- α 、IFN- γ 、IL-17、GM-CSFをほぼ完璧に抑制していた。

またin vivoに投与していたDHMEQの効果を眼組織におけるp65を免疫組織学的に評価すると、確かに網膜内顆粒層におけるp65の転送が確かに抑制されていた⁴⁾。

③ 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 ± 0.24)群と低い(低力価: 0.24 ± 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2)。21日目の高力価群の組織病理スコアは 0.47 ± 0.12 、低力価群 1.75 ± 0.24 ($p < 0.01$)、対照群 1.54 ± 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

OPNは、IL-12発現促進・IL-10産生抑制⁶⁾、形質細胞様樹状細胞からのIFN- α 産生など⁷⁾、従来Th1免疫偏倚に促進的に機能する面が強調される一方、活性化T細胞のアポトーシスを抑制する作用も報告されている⁸⁾。したがって、OPN-siRNAはOPNの発現を低下させることで、Th1細胞の活性化阻止や自己反応性T細胞のアポトーシスを促進し、治療効果を発揮することが推測される。我々の抗体による実験治療の結果からも、抗原特異的T細胞の培養上清中のIFN- γ やTNF- α の産生抑制など、Th1免疫偏倚の制御という解釈に適合していたが、今回の結果はOPNの機能阻害による病態制御メカニズムとして、Th17細胞の抑制を介する経路も重要である可能性を示唆している。Egwuaguら⁹⁾は、IL-27(網膜細胞などが恒常的に産生し、またIFN- γ /STAT1依存性に産生増強される) \Rightarrow SOCS3 \uparrow \Rightarrow IL-6・IL-23 \downarrow の経路でTh17細胞の分化・増殖を抑制することをぶどう膜炎制御の1つのメカニズムと考察している。また、我々はOPNの欠損(特に細胞内)がT細胞抗原受容体シグナル下流でT-bet \Rightarrow IFN- γ 系には影響を与えずに、NFAT2 \Rightarrow GATA3 \Rightarrow IL-4系を抑制す

ることを明らかにしたが¹⁰⁾、OPNの機能阻害の細胞内シグナルに対する効果については、細胞内OPN (iOPN) の相互作用する分子を考えると更なる検討が必要である¹¹⁾。最近、Type I IFNであるIFN- β の作用点としてCD4⁺ T細胞からのOPNとIL-17の産生制御が示され¹²⁾、またIFN- γ が樹状細胞 (DC) に作用し、IL-27 (IL-10産生を介して制御的に作用) を誘導、一方OPN発現を抑制することでIL-17仲介性の自己免疫性炎症を制限することが報告されている¹³⁾。発症後のsiRNA投与で臨床スコア低下効果が認められないことは、Th17誘導の初期過程にDCを標的としたOPN発現抑制が行われる必要があるため、あるいは既に産生されているOPNを中和出来ないため、などいくつかの可能性が考えられる。いずれにしても、抗体・siRNA併用など投与法を工夫し、検討する必要がある。

NF- κ Bは通常細胞質内でI κ B (Inhibitor of κ B) と結合して存在し、核内移行が阻止されている。各種刺激によりI κ Bキナーゼ (IKK) が活性化されI κ Bがリン酸化、分解されてNF- κ Bが解離するとはじめて核内移行が可能となる¹⁴⁾。多くの阻害剤はこのリン酸化過程を阻害する。本実験で用いたDHMEQはリン酸化を阻害せず、NF- κ Bの核内移行・DNA結合を特異的に阻害すると考えられている¹⁵⁾。これまでに移植免疫応答や炎症抑制などの実験系で基礎研究が行われ、動物実験で重篤な副作用を認めないことが報告されている。我々は以前NF- κ B阻害剤であるPDTC (pyrrolidine di-thiocarbamate) を用い、ぶどう膜炎の炎症抑制が可能であることを示したが¹⁶⁾、毒性が問題であった。DHMEQはこの点が改善されている。

応答T細胞側のDHMEQ処理がより効果的であるため、DHMEQによるEAUの軽症化は、主としてT細胞 (特にTh1/Th17) 活性抑制に

よるものと考えられるが、DHMEQにはAPCの成熟を阻害する作用も報告されている¹⁷⁾。このためにTh0 \rightarrow Th1/Th17の誘導が低下し、奏効している可能性も考えられる。さらに眼局所におけるp65の核内移行阻止も抗炎症性に作用するものと考えられた。

MIFに対する抗体を自己免疫マウスモデルに応用する系は、われわれのぶどう膜炎モデル¹⁸⁾の他にも報告されている^{19,20)}。改変MIFプラスミド免疫法を用いた治療モデルもあり⁵⁾、高抗体価を如何に得るかが課題である。この点が解消されれば、その応用範囲は拡大されるものと考えられる。予備的な実験で電気パルスの代わりにアジュバントとして α -galactosylceramideを用い^{21,22)}、高力価個体の割合が増加したことを観察しており、継続的に検討したい。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産生が抑制されるか否か) も検討を要する。

E. 結論

- ① siRNAによるOPN発現抑制はぶどう膜炎発症の予防に有効である。
- ② DHMEQによるNF- κ B核内移行抑制はぶどう膜炎発症に抑制的に作用する。
- ③ 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。

上記3種の制御法はブドウ膜炎の抑制に応用可能と考えられ、さらなる改良を加えて実用化への方策が執られるべきであろう。

References:

- 1) Tarrant TK et al. JI 161: 122-7, 1998
- 2) Namba K et al. JI 165: 2962-9, 2000
- 3) Iwata D et al. Exp Eye Res 90: 41-8, 2010
- 4) Iwata D et al. IOVS 51: 2077-84, 2010

- 5) Onodera S et al. A & R 56: 521-30, 2007
 - 6) Shinohara M et al. PNAS 102: 17101-6, 2005
 - 7) Shinohara M et al. Nat Immunol 7: 498-506, 2006
 - 8) Hur EM et al. Nat Immunol 8: 74-83, 2007
 - 9) Amadi-Obi et al. Nat Med 13: 711-8, 2007
 - 10) Diao H et al. PNAS 105: 15884-9, 2008
 - 11) Cantor H et al Nat Rev Immunol 9: 137-41, 2009
 - 12) Chen M et al. Eur JI 39:2525-36, 2009
 - 13) Murgaiyan G et al. PNAS 107: 11495-500, 2010
 - 14) Li Q et al. Nat Rev Immunol 2: 725-34, 2002
 - 15) Umezawa K et al Mol Cells 14: 163-7, 2002
 - 16) Kitamei H et al. JLB 79: 1193-1201, 2006
 - 17) Shinoda K et al. Hum Immunol 71: 763-70, 2010
 - 18) Kitaichi n et al. Curr Eye Res 20: 109-114, 2000
 - 19) Lan HY et al. JEM 185: 1455-65, 1997
 - 20) Mikulowska A et al. JI 158: 5514-17, 1997
 - 21) Ho LP et al. Eur JI 38: 1913-22, 2008
 - 22) Devela TS et al. Infect Immun 78: 1610-7, 2010
- S, Ogura H, Watano-Miyata K, Ishimori N, Andoh Y, Nakai Y, Iwabuchi C, Ato M, Kitabatake A, Tsutsui H, Onoé K.: Allograft inflammatory factor-1 augments macrophage phagocytic activity and accelerates the progression of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. Int J Mol Med 21(2):181-7, 2008.
2. Mizuuchi K, Yanagawa Y, Iwabuchi K, Namba K, Kitaichi N, Ohno S, Onoé K.: H-2D^d-mediated upregulation of IL-4 production by natural killer T cell and dendritic cell interaction. Immunology 124(1): 102-11, 2008.
 3. Miyazaki Y, Iwabuchi K, Iwata D, Miyazaki A, Kon Y, Niino M, Kikuchi S, Yanagawa Y, van Kaer L, Sasaki H, Onoé K. Effect of western diet on NKT cell function and NKT cell-mediated regulation of Th1 response. Scand J Immunol 67(3): 230-7, 2008.
 4. Miyazaki A, Kitaichi N, Ohgami K, Iwata D, Jin X-H, Iwabuchi K, Morohashi T, Ohno S, and Onoé K: Anti-inflammatory effect of angiotensin type1 receptor antagonist on endotoxin-induced uveitis in rats. Graef Arch Clin Exp Ophthalmol 246(5): 747-757, 2008.
 5. Wakao H, Wakao R, Sakata S, Iwabuchi K, Oda A, and Fujita H. In vitro induction of natural killer T cells from embryonic stem cells prepared by somatic cell nuclear transfer. FASEB J 22(7): 2223-31, 2008.
 6. Hirata N, Yanagawa Y, Ebihara T, Seya T, Uematsu S, Akira S, Hayashi F, Iwabuchi K, and Onoé K. Selective synergy in anti-inflammatory cytokine production

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mishima T, Iwabuchi K, Fujii S, Tanaka

- upon cooperated signaling via TLR4 and TLR2 in murine conventional dendritic cells. *Mol Immunol* 45(10): 2734-42, 2008.
7. Miyazaki Y, Iwabuchi K, Iwata D, Miyazaki A, Kon Y, Niino M, Kikuchi S, Yanagawa Y, van Kaer L, Sasaki H, and Onoé K. Expansion of CD4⁺CD28⁻ T cells producing high levels of interferon- γ in peripheral blood of patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 14: 1044-1055, 2008.
 8. Diao H, Iwabuchi K, Li L, Onoé L, Van Kaer L, Kon S, Saito Y, Morimoto J, Denhardt D, Rittling S, and Uede T. Osteopontin regulates development and function of invariant natural killer T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 15884-9, 2008.
 9. Yanagawa Y, Iwabuchi K, and Onoé K. Co-operative action of IL-10 and IFN- γ to regulate dendritic cell function. *Immunology* 127: 345-353, 2008.
 10. Hirata N, Yanagawa Y, Iwabuchi K, Onoé K. Selective regulation of interleukin-10 production via Janus kinase pathway in murine conventional dendritic cells. *Cell Immunol* 258: 9-17, 2009.
 11. Mukaigasa K, Maeno M, Fujii H, Hayashida S-i, Itoh M, Kobayashi M, Tochinal S, Hatta M, Iwabuchi K, Taira M, Onoé K, Izutsu Y. The keratin-related Ouroboros proteins function as immune antigens mediating tail regression in *Xenopus* metamorphosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 18309-14, 2009.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
18. 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.
 19. 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)
- ## 2. 学会発表
1. 小野江和則: 講演 T細胞免疫系の機能と疾患との関わり. 滋賀医科大学免疫学セミナー, 2008. (大津)
 2. 柳川芳毅, 平田徳幸, 小野江和則: シンポジウム 樹状細胞研究の新展開と樹状細胞免疫療法の現状と将来. 「樹状細胞におけるサイトカイン産生バランスの制御機構」第48回日本リンパ網内系学会総会, 2008. (札幌)
 3. 平田徳幸, 柳川芳毅, 海老原敬, 瀬谷 司, 植松 智, 審良静男, 林 史恵, 岩渕和也, 小野江和則: TLR4とTLR2を介した選択的かつ相乗的な抗炎症性サイトカインの産生. 第48回日本リンパ網内系学会総会, 2008. (札幌)
 4. Izutsu Y, Maeno M, Taira M, and Onoé K.: Requirement of keratin-related protein Ouroboros as immune antigens for metamorphic tail regression in *Xenopus*. 12th International *Xenopus* Conference, 2008 (Germany).
 5. 岩渕和也: A演説 ナチュラルキラーT (NKT) 細胞機能の分化と生体内における新しい役割. 第54回日本病理学会秋期特別総会, 2008. (松山)
 6. Kitaichi N, Kitamura M, Iwabuchi K, Kon S, Uede T, Onoé K, and Ohno S.: Clinical and basic study for the role of Osteopontin in intraocular inflammation. 13th International Conference for Behcet's Disease, 2008. (at Pörschach / Klagenfurt, Austria)
 7. 小野江和則: 講演 再生医学の現状と将来. 無名会, 2008. (札幌)
 8. 青柳武史, 山下健一郎, 柳川芳毅, 後藤了一, 五十嵐瑠美, 芳賀さなえ, 尾崎倫孝, 小野江和則, 梅澤一夫, 藤堂省: 新規NF- κ B阻害薬DHMEQによる免疫抑制樹状細胞の誘導. 第48回日本リンパ網内系学会総会, 2008. (札幌)
 9. 平田徳幸, 柳川芳毅, 海老原敬, 瀬谷 司, 植松 智, 審良静男, 林 史恵, 岩渕和也, 小野江和則: TLR4およびTLR2刺激による樹状細胞のIL-10相乗的産生誘導. 第41回北海道病理談話会, 2008. (札幌)
 10. Ogura H, Andoh Y, Iwabuchi K, Satoh M, Fujii S, and Onoé K.: A collaborative role of NK cells with NKT cells in the aggravation of atherosclerosis induced by lipopolysaccharide administration. 第38回日本免疫学会総会・学術集会, 2008. (京都)
 11. Hirata N, Yanagawa Y, Ebihara T, Seya T, Uematsu S, Akira S, Hayashi F, Iwabuchi K, and Onoé K.: TLR4 acts in synergy with TLR2 in IL-10

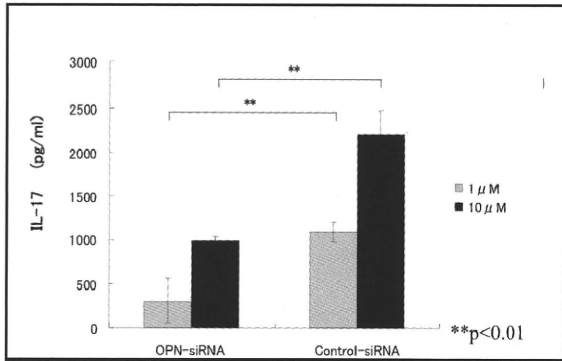
- production by murine dendritic cells. 第38回日本免疫学会総会・学術集会, 2008. (京都)
12. Satoh, M., Iwabuchi, K., Ogura, H., Fujii, S. and Onoé, K.: Involvement of allograft inflammatory factor-1 for the development of atherosclerosis in murine model. 第38回日本免疫学会総会・学術集会, 2008. (京都)
 13. 岩渕和也. 「感染症に対する免疫応答の解明」『人獣共通感染症国際共同教育研究拠点の創成』北海道大学GCOEプログラムKick-offシンポジウム, 2009. 2.23 (札幌)
 14. Ogura H, Andoh Y, Iwabuchi K, Satoh M, Fujii S, Onoé K. A collaborative role of NK cells with NKT cells in the lipopolysaccharide-induced aggravation of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. The 5th Intl. Symposium on CD1/NKT cells. 2009. 3. 24 (Kamakura, Japan)
 15. Satoh M, Iwabuchi K, Ogura H, Onoé K. NKT cells control the volume of visceral fat in mice fed high fat diet (HFD). The 5th Intl. Symposium on CD1/NKT cells. 2009. 3. 24 (Kamakura, Japan)
 16. 岩渕和也. 「NKT細胞の機能と生活習慣病の進展における役割」第15回福岡大学グローバルFUプログラムセミナー, 2009. 7.16(福岡)
 17. Obata Y, Iwabuchi K. Further characterization of NKT-cell hybridomas with invariant T-cell antigen receptor. The 1st International Young Researcher Seminar in Zoonosis Control. 2009. 8.19-21.(ニセコ)
 18. 佐藤 雅, 小倉尚子, 安藤康弘, 石森直樹, 藤井 聡, 中山俊憲, 谷口 克, Luc Van Kaer, 小野江和則, 岩渕和也. 食事誘発性肥満におけるNKT細胞の役割. 第42回北海道病理談話会. 2009. 9. 12(札幌)
 19. 小倉尚子, 佐藤 雅, 小野江和則, 岩渕和也. [$\beta_2m^{-/-}$ Ldlr^{-/-}] 骨髄キメラマウスにおける動脈硬化病巣の進展. 第42回北海道病理談話会. 2009. 9. 12(札幌)
 20. Iwabuchi K, Iwata D, Kitamura M, Saito Y, Kon S, Morimoto J, Ohno S, Ishida S, Uede T, and Onoé K. Administration of osteopontin small interfering RNA ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis model in mice. 第9回オステオポンチン研究会, 2009. 9.13 (札幌)
 21. 岩渕和也. 「生活習慣病の進展におけるNKT細胞の役割」.ランチョンセミナー. シオノギ創薬イノベーションセンター. 2009. 11.11(札幌)
 22. Satoh M, Ogura H, Andoh, Ishimori N, Fujii S, Nakayama T, Taniguchi M, Van Kaer L, Onoé K, Iwabuchi K. Diet-induced obesity is suppressed in CD1d-deficient but not in invariant NKT cell-deficient mice. 第39回日本免疫学会総会・学術集会, 2009. 12. 2 (大阪)
 23. Ogura H, Satoh M, Van Kaer L, Nakayama T, Taniguchi M, Onoé K, Iwabuchi K. Enhanced development of atherosclerosis in [$\beta_2m^{-/-}$ Ldlr^{-/-}] irradiation bone-marrow chimeras – possible involvement of innate T cell other than CD1d-restricted NKT cells. 第39回日本免疫学会総会・学術集会, 2009. 12. 2 (大阪)
 24. Hirata N, Yanagawa Y, Iwabuchi K, Noguchi M, Onoé K. JAK-PI3K pathway operates IL-10 production in murine

- dendritic cells.第39回日本免疫学会総会・学術集会, 2009. 12. 4 (大阪)
25. Hayashi F, Yanagawa Y, Onoé K, Iwabuchi K. Effect of prostaglandin E₂ on IL-23 production and ERK activity in conventional dendritic cells.第39回日本免疫学会総会・学術集会, 2009. 12. 4 (大阪)
26. Yanagawa Y, Iwabuchi K, Matsumoto M, Onoé K, Togashi H. Cooperative effects of IL-10 and IFN- γ on dendritic cell functions.第39回日本免疫学会総会・学術集会, 2009. 12. 4 (大阪)
27. 岩渕和也, 小野江和則. 食餌誘導性肥満進展におけるNKT細胞の役割. 第99回日本病理学会総会. 2009.4.29(東京)
28. 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)
29. 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).
30. 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).
31. 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).
32. 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).
33. 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

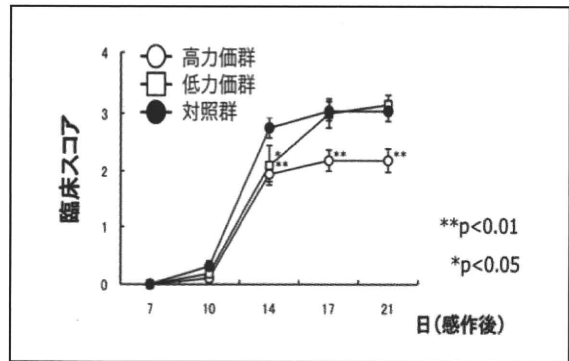
なし

図 1. OPNを標的としたRNA干渉によるIL-17産生の抑制



B6マウスにIRBP₁₋₂₀感作24h前と感作時にcontrol-siRNA(右)あるいはOPN-siRNA(左) 50 μgを尾静脈から投与し、10日後に所属リンパ節より細胞を調整、1 μM (灰色バー) あるいは10 μM (黒バー) のIRBP₁₋₂₀存在下48時間培養した上清中のIL-17をFlowCyto Mix (Bender MedSystem) で測定した。OPN siRNA投与群ではIL-17産生が抑制されていた。

図 2. 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。

厚生労働研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎に対する抗TNF- α 抗体硝子体内投与に関する研究

研究分担者 大野 重昭 北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学講座
研究協力者 北市 伸義 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野
南場 研一 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野

研究要旨

[目的] 現在ベーチェット病の網膜ぶどう膜炎に対して、ヒトキメラ型抗TNF- α 抗体の点滴静注が使用されている。しかし、全身投与はときに重篤な合併症や投与時反応を引き起こす。実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎（EAU）はベーチェット病をはじめとするヒト内因性ぶどう膜炎の動物モデルである。今回我々は抗TNF- α 抗体をラット硝子体内に注入してEAUに対する効果を検討した。

[方法] 6－8週齢ルイスラットの片眼にラビット抗マウスTNF- α 抗体を硝子体内投与した。翌日合成網膜抗原で同ラットを免疫してEAUを惹起し、臨床的・組織学的重症度を観察した。

[結果] 臨床的重症度は抗体投与眼と非投与眼でそれぞれ11日目では1.05、1.80、14日目では1.30、3.00と抗体投与眼で有意に軽症化していた（ $P < 0.01$ ）。対照群であるPBS投与群は左右眼で重症度の差はなかった。また、投与抗体は14日目まで眼内に残存することが組織学的に観察された。

[まとめと結論] 現在まで抗TNF- α 抗体は主として全身投与のみが試みられてきた。しかし本抗体の硝子体内投与はEAUの眼炎症に対して臨床的に有効であることが示された。全身合併症のリスクは極めて低いと考えられ、本抗体の局所投与は今後難治性内眼炎の新たな治療手段として有望と考えられた。

A. 研究目的

抗TNF- α 抗体は強力な抗炎症効果を有し、2007年にヒトキメラ抗体の点滴静注がベーチェット病の網膜ぶどう膜炎に対して保険適用となった。しかし、全身投与はときに重篤な合併症や投与時反応を引き起こす。特に眼外所見が比較的軽微な場合は、眼局所への投与が効果・副作用発現リスクからみて医学的に有用と考えられる。

実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎（EAU）はベーチェット病をはじめとするヒト内因性ぶどう膜炎の動物モデルである。今回我々は

抗TNF- α 抗体をラット硝子体内に注入してEAUに対する効果を検討した。

B. 研究方法

6－8週齢ルイスラットの片眼にラビット抗マウスTNF- α 抗体5 μ gを硝子体内投与した。翌日合成網膜抗原R16と完全フロイドアジュバントのエマルジョンで免疫してEAUを惹起した。対照群はPBSを硝子体内投与し、重症度を観察した。臨床的重症度、組織学的重症度を2名の眼科医が順不同でランダムに見て評価した。

C. 研究結果

臨床的重症度は抗体投与眼と非投与眼でそれぞれ11日目では1.05、1.80、14日目では1.30、3.00と抗体投与眼で有意に軽症化していた ($P < 0.01$)。PBS投与群は左右眼で重症度の差はなかった。また、投与抗体は14日目まで眼内に残存することが組織学的に観察された。

D. E. 考察と結論

現在まで抗TNF- α 抗体は主として全身投与のみが試みられてきた。しかし本抗体の硝子体内投与はEAUの眼炎症に対して臨床的に有効であることが示された。ヒトでの硝子体内投与の手術手技は近年他剤で普及し始めており、手技がほぼ確立されてきている。全身合併症のリスクは極めて低いと考えられ、本抗体の局所投与は今後難治性内眼炎の新たな治療手段として有望と考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 第113回日本眼科学会総会(平成21年4月・東京)総会座長賞受賞
2. 第81回 ARVO-Association for Research in Vision and Ophthalmology(平成21年5月・アメリカ・フロリダ州フォートローダーデイル)ARVO/Alcon 研究賞受賞

H. 知的財産権の出願・登録状況

Ⅲ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
岳野光洋, 石ヶ坪良明	疾患と対応 膠原病 Behcet病(特殊型、腸管型)		内科【Emergency 実戦ガイド】	南江堂	東京	2009年	1482-1487
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.ペーチェット病(内科)		今日の治療指針2011年版	医学書院	東京	2011年	746-748
石ヶ坪良明	下痢と腹痛および大量の下血を訴えて来院した29歳男性	橋本博史	New専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ神経疾患	日本医事新報	東京	2008	26-283
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、小嶋光博	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, Yoshiki Yanagawa, Keita Minami, Kazuomi Mizuuchi, 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	動物病理学名論	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	ペーチェット病 (Behçet's Disease) (内科)	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 2008年版-私はこう治療している	医学書院	東京	2008	632-633
桑名正隆	リウマチ性多発筋痛症	池田宇一、大越教夫、横田千津子	病気と薬パーフェクトガイド2008	南山堂	東京	2008	697
桑名正隆	成人スティル病	池田宇一、大越教夫、横田千津子	病気と薬パーフェクトガイド2008	南山堂	東京	2008	698-699
桑名正隆	レイノー症候群	池田宇一、大越教夫、横田千津子	病気と薬パーフェクトガイド2008	南山堂	東京	2008	700
桑名正隆	全身性強皮症	池田宇一、大越教夫、横田千津子	病気と薬パーフェクトガイド2008	南山堂	東京	2008	713-715
桑名正隆	アレルギー性肉芽腫性血管炎	池田宇一、大越教夫、横田千津子	病気と薬パーフェクトガイド2008	南山堂	東京	2008	724-725
桑名正隆	ウェグナー肉芽腫症	池田宇一、大越教夫、横田千津子	病気と薬パーフェクトガイド2008	南山堂	東京	2008	737-738
桑名正隆	大動脈炎症候群	池田宇一、大越教夫、横田千津子	病気と薬パーフェクトガイド2008	南山堂	東京	2008	739
桑名正隆	全身性強皮症と呼吸器症状・心症状	竹原和彦、佐藤伸一、桑名正隆	強皮症のすべてがわかる本	保健同人社	東京	2008	68-74
桑名正隆	全身のこわばりと筋痛で受診した82歳女性	鈴木則宏	New専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ神経疾患	日本医事新報社	東京	2008	321-327
桑名正隆	全身性硬化症(強皮症)(内科)	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 2009年版-私はこう治療している	医学書院	東京	2009	612-614
桑名正隆	抗リン脂質抗体症候群の診断と治療	矢富裕、小池由佳子、金子誠、横田浩允、菅野信子、常名政弘	臨床検査 Yearbook 2009: 血液検査編	臨床病理刊行会	東京	2009	112-116
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 2009	南山堂	東京	2009	681
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 2009	南山堂	東京	2009	682

桑名正隆	レイノー症候群	横田千津子、池田宇一、大越教夫	病氣と薬パーフェクトBOOK 2009	南山堂	東京	2009	683
桑名正隆	全身性強皮症	横田千津子、池田宇一、大越教夫	病氣と薬パーフェクトBOOK 2009	南山堂	東京	2009	696-698
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	病氣と薬パーフェクトBOOK 2009	南山堂	東京	2009	707
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	病氣と薬パーフェクトBOOK 2009	南山堂	東京	2009	719
桑名正隆	大動脈炎症候群	横田千津子、池田宇一、大越教夫	病氣と薬パーフェクトBOOK 2009	南山堂	東京	2009	720
桑名正隆	抗リン脂質抗体症候群	鈴木則宏	神経疾患・診療ガイドライン-最新の診療指針-	総合医学社	東京	2009	54-58
桑名正隆	特発性血小板減少性紫斑病の診断に有用な検査は？	池田康夫	新しい診断と治療のABC 63.血小板減少症・増多症	最新医学社	大阪	2009	81-89
桑名正隆	総論；関節痛をきたす疾患の分類と鑑別	桑名正隆、千葉一裕	慶應義塾大学薬学部薬剤師継続学習通信講座-第IV講座；外来で診る関節痛(リウマチ)・整形外科疾患	慶應義塾大学薬学部	東京	2009	11-14
桑名正隆	各論；関節リウマチ：治療の基本指針	桑名正隆、千葉一裕	慶應義塾大学薬学部薬剤師継続学習通信講座-第IV講座；外来で診る関節痛(リウマチ)・整形外科疾患	慶應義塾大学薬学部	東京	2009	24-28
桑名正隆	強皮症	小川聡	内科学書改訂第7版	中山書店	東京	2009	175-180
桑名正隆	膠原病に伴う血球減少症	山口敏、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	病氣と薬パーフェクト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	病氣と薬パーフェクト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	病氣と薬パーフェクト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	病氣と薬パーフェクト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	病氣と薬パーフェクト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	病氣と薬パーフェクト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	病氣と薬パーフェクト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)	久保患嗣、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(Anti-phospholipid Syndrome:APS)	吉田寛太郎	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	医薬ジャーナル社	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	病気と薬パーフェクト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	病気と薬パーフェクト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	病気と薬パーフェクト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	病気と薬パーフェクト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	病気と薬パーフェクトBOOK 2011	南山堂	東京		印刷中
桑名正隆	全身性強皮症	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	病気と薬パーフェクト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、大内耐義	臨床検査ガイド2011~2012	文光堂	東京		印刷中
富山隆一、水木信久	眼内炎の鑑別	樋田哲夫、江口秀一郎	眼科診療のコツと落とし穴 3 検査・診断	中山書店	日本	2008	136-137
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	
廣畑俊成	IX.大動脈疾患 血管Behçet病. 新領域別症候群 No. 6		「循環器症候群(第2版)III」, 別冊 日本臨床	日本臨床社	東京	2008	312-315
廣畑俊成	14. 膠原病及び類縁疾患 全身性エリテマトーデス	山口徹、北原光夫、福井次矢	「今日の治療指針 2008」, 総編集	医学書院	東京	2008	616-619
廣畑俊成	4. 自己免疫疾患・アレルギー疾患・免疫不全. VIII. ベーチェット病.	井村裕夫	「わかりやすい内科学」第3版.	文光堂	東京	2008	420-423
廣畑俊成	免疫異常による病変 全身性エリテマトーデス.	ホームメディカ編集委員会	ホームメディカ 新版「家庭医学大事典 初版」	小学館	東京	2009	2030-2033
廣畑俊成	第11章 リウマチ性疾患、アレルギー性疾患、免疫不全 9. Behçet (ベーチェット)病 (Behçet症候群)	高久史麻、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄	「新臨床内科学(第9版)」	医学書院	東京	2009	1477-1483
廣畑俊成	9. アレルギー・膠原病系症状と検査異常 9. 痙攣、精神症状	富野康日己	「チャート内科診断学」	中外医学社	東京	2009	528-529
廣畑俊成	第1章全体像を把握する 種々の症状. 第11章 免疫アレルギー性疾患	日野原重明、井村裕夫	「看護のための最新医学講座 [第2版]」	中山書店	東京	2009	35-45
廣畑俊成	膠原病・リウマチ性疾患 Behçet病	小川聡 総編集、三森経世	「内科学書(改訂第7版)」	中山書店	東京	2009	212-215
廣畑俊成	14. 膠原病及び類縁疾患 ベーチェット病(内科).	山口徹、北原光夫、福井次矢	「今日の治療指針 2010」	医学書院	東京	2009	689-691

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. Behçet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. Behçet病.	小池隆夫、住田孝之	GUIDELINE 膠原病・リウマチ 一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際 12. ベーチェット病	三森経世	リウマチ・膠原病内臨床カルスタンダード	文光堂	東京	2010	179-188
廣畑俊成	K. その他の疾患 1. Behçet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
蕪城俊克	ぶどう膜炎 1) 原因不明の虹彩炎	根木昭	眼科診療プラクティス23 [眼科薬物治療]	文光堂	東京	2008	126-127
蕪城俊克	ぶどう膜および眼悪性腫瘍の手術	水流忠彦	看護のための最新医学講座	中山書店	東京	2008	286-292
川島秀俊、蕪城俊克	ぶどう膜炎疾患	水流忠彦	看護のための最新医学講座	中山書店	東京	2008	153-161
蕪城俊克	細隙灯顕微鏡検査のポイント	黒坂大次郎	眼科診療のスキルアップ 白内障・小児・ぶどう膜炎編	Medical View	東京	2009	138-143
岳野光洋	免疫病・アレルギー性疾患・膠原病	岡庭豊	year note 2009	メディックメディア	東京	2008	F2-F82
岳野光洋	Behçet(ベーチェット)病の診断と治療.	岡庭豊	year note 主要病態・主要疾患の論文集 2009	メディックメディア	東京	2008	1063-1074
岳野光洋	強皮症、シェーグレン症候群、皮膚筋炎、移植免疫	大野 勲 他	やさしい臨床医学テキスト.	薬事日報社	東京	2008	
岳野光洋	ベーチェット病	山本一彦	看護のための最新医学講座 第11巻免疫・アレルギー疾患(編)	中山書店	東京	2009	204-211
岳野光洋	免疫病・アレルギー性疾患・膠原病	岡庭豊	year note 2010	メディックメディア	東京	2009	F2-F82.
岳野光洋	ベーチェット病、全身性エリテマトーデスなど		『病気がみえる vol. 6 免疫・膠原病・感染症』(第1版)	メディックメディア	東京	2009	46~51, 72~97
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	メディックメディア	東京	2010	F2-F82

雑誌

発表者名	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.	ベーチェット病. TNF阻害薬(ベ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 ドブラ法による評価	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 ベーチェット病	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, shigatsubo 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.	Esophagogastric 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, Jeda 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, 丸田吉郎, 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
Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Uchio E, Takeno M, Ishigatsubo Y.	Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis.	Rheumatol Int.			2009 Oct 9.
Takahashi M, Izawa A, Ishigatsubo Y, Fujimoto K, Miyamoto M, Horie T, Aizawa Y, Amano J, Minota S, Murohara T, Matsubara H, Ikeda U.	Therapeutic neovascularization by the implantation of autologous mononuclear cells in patients with connective tissue diseases.	Curr Pharm Des.	15(24)	2778-83.	2009
Yamamoto M, Ueda A, Kudo M, Matsuo Y, Fukushima J, Nakae T, Kaneko T, Ishigatsubo Y.	Role of MexZ and PA5471 in transcriptional regulation of mexXY in Pseudomonas aeruginosa.	Microbiology.	155(Pt 10)	3312-21.	2009 Oct
Kanamori H, Enaka M, Ito S, Motohashi K, Hagihara M, Oshima R, Sakai R, Fujisawa S, Tanaka M, Fujimaki K, Fujita H, Ishigatsubo Y	Maruta A. Myeloablative hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome in patients younger than 55 years: impact of comorbidity and disease burden on the long-term outcome.	Int J Lab Hematol.			2009 Jul 1.