

201128162A

厚生労働省研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ベーチェット病に関する調査研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石ヶ坪 良明

平成 24 年 (2012年) 3 月

厚生労働省研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ベーチェット病に関する調査研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石ヶ坪 良明

平成 24 年 (2012年) 3 月

目 次

I 班員名簿 1

II 総括研究報告 3

ベーチェット病に関する調査研究班

研究代表者 石ヶ坪 良明

(横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学)

III 分担研究報告

1. ガイドライン作成・疫学統計（臨床研究分科会）関連

ベーチェット病国際疫学調査とぶどう膜炎診療ガイドライン作成 25
大野重昭（北海道大学炎症眼科）、北市伸義（北海道医療大学眼科）、南場研一（北海道大学眼科）、後藤 浩（東京医科大学眼科）、水木信久（横浜市立大学眼科）、蕪城俊克（東京大学眼科）

ベーチェット病感受性遺伝子TRIM39の機能解析 29
猪子英俊（東海大学医学部分子生命科学）、倉田里穂（東海大学医学部分子生命科学）、米沢 朋（The Scripps Research Institute Department of Molecular and Experimental Medicine）、浅原弘嗣（東京医科歯科大学医歯学総合研究科システム発生・再生医学研究分野）、水木信久（横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学）、太田正穂（信州大学医学部法医学教室）

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 35
— 新規NKT細胞リガンドを用いた実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎（EAU）の予防実験 —
岩渕和也（北里大学医学部免疫学）、佐藤 雅（北里大学医学部免疫学）、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）、谷口 克（理研免疫アレルギー科学総合研究センター）

ベーチェット病CD4T細胞におけるIL-17およびIFN γ の共発現	39
鈴木 登 (聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学教室)、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)	
Th17およびTh1/Th17サブセットの両方がベーチェット病の病態に関与している	41
桑名正隆 (慶應義塾大学医学部内科学教室)、安岡秀剛 (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)	
ベーチェット病感受性遺伝子多型と病型、病態、治療効果の検討	46
水木信久 (横浜市立大学医学部眼科学教室)、目黒 明 (横浜市立大学医学部眼科学)、太田正穂 (信州大学医学部法医学)、大野重昭 (北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学)、河越龍方 (横浜市立大学医学部眼科学)、南場研一 (北海道大学大学院医学研究科視覚器病学)、北市伸義 (北海道医療大学個体差医療科学センター眼科)、岳野光洋 (横浜市立大学医学部病態免疫制御内科学)、石ヶ坪良明 (横浜市立大学医学部病態免疫制御内科学)、杉田 直 (東京医科歯科大学医学部眼科学)、望月 學 (東京医科歯科大学医学部眼科学)、猪子英俊 (東海大学医学部分子生命科学)	
神経ベーチェット病の治療ガイドライン作成に向けて	52
廣畑俊成 (北里大学医学部膠原病感染内科)、菊地弘敏 (帝京大学医学部内科)、桑名正隆 (慶應義塾大学医学部内科)、沢田哲治 (東京医科大学リウマチ膠原病内科)、永渕裕子 (聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科)、岳野光洋 (横浜市立大学医学部病態免疫制御内科)、石ヶ坪良明 (横浜市立大学医学部病態免疫制御内科)	
ベーチェット病の新規受給者の1年後、5年後の予後	56
ー 臨床調査個人票データを用いて	
黒沢美智子 (順天堂大医学部衛生学)、稲葉 裕 (実践女子大学生生活科学部)、石ヶ坪良明 (横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学)、岳野光洋 (横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学)	
2000年以降に初診したベーチェット病ぶどう膜炎症例の臨床像	61
蕪城俊克、高本光子、河田美貴子、中原久恵、譚 佳梁 (東京大学大学院医学研究科眼科学教室)、沖永貴美子 (東京女子医大東医療センター眼科)、藤野雄次郎 (東京厚生年金病院眼科)、吉田 淳、川島秀俊 (自治医科大学眼科学教室)	

ベーチェット病ぶどう膜炎における補助シグナル分子に関する研究	69
後藤 浩 (東京医科大学眼科学教室)	
ベーチェット病の補助診断としての自家唾液プリック反応の評価の研究	71
中村晃一郎 (埼玉医科大学皮膚科)、宮野恭平 (埼玉医科大学皮膚科)、目黒 明 (横浜市立大学視覚器病態学)、水野信久 (横浜市立大学視覚器病態学)、金子史男 (南東北総合病院皮膚免疫アレルギー研究所)	
既存治療抵抗性腸管Behçet's diseaseに対するInfliximab (IFX) の有効性・安全性に関する研究	73
齋藤和義 (産業医科大学医学部第1内科学講座 准教授)	
血管ベーチェット病の臨床像	76
ー ベーチェット病研究班内調査～全国疫学調査と自験例との比較 ー	
石ヶ坪良明 (横浜市立大学病態免疫制御内科)、岳野光洋 (横浜市立大学病態免疫制御内科)、出口治子 (横浜市立大学附属市民総合医療センターリウマチ膠原病センター)、須田昭子 (横浜南共済病院膠原病リウマチ内科)、渡邊玲光 (横浜市立大学病態免疫制御内科)、黒澤美智子 (順天堂大学医学部衛生学)、桑名正隆 (慶応大学大学院医学研究科内科学 (リウマチ))、沢田哲治 (東京医科大学病院リウマチ・膠原病内科)、菊地弘敏 (帝京大学微生物学講座免疫部門)、永淵裕子 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科)、齋藤和義 (産業医科大学第一内科)、廣畑俊成 (北里大学医学部膠原病・感染症内科)	
インフリキシマブ治療の現状と課題	83
石ヶ坪良明 (横浜市立大学病態免疫制御内科)、岳野光洋 (横浜市立大学病態免疫制御内科)、水木信久 (横浜市立大学病態免疫制御眼科)、寺内佳余、吉見竜介、上原武晃 (横浜市立大学病態免疫制御内科)、澁谷悦子 (横浜市立大学病態免疫制御眼科)	
腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療の実態	89
石ヶ坪良明 (横浜市立大学病態免疫制御内科)、岳野光洋 (横浜市立大学病態免疫制御内科)、菊地弘敏 (帝京大学内科)、長堀正和 (東京医歯大 消化器病態学)、井上詠 (慶應義塾大学内視鏡センター)、尾藤誠司 (国立病院機構東京医療センター臨床研究センター)、黒沢美智子 (順天堂大 公衆衛生学)	

IV研究成果の刊行に関する一覧表	95
V班会議プログラム	103
VI特殊病型勉強会質疑応答 議事録	133
VII特殊病会議参加者アンケート集計	143

I 班員名簿

平成23年度 ベーチェット病に関する調査研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	石ヶ坪 良明	横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学	主任教授
研究分担者	大野 重昭	北海道大学大学院医学研究科医学専攻炎症眼科学講座	特任教授
	猪子 英俊	東海大学医学部基礎医学系分子生命科学	教授
	岩渕 和也	北里大学医学部免疫学	教授
	鈴木 登	聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学	教授
	桑名 正隆	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	准教授
	水木 信久	横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学	主任教授
	廣畑 俊成	北里大学医学部膠原病・感染内科学	教授
	黒沢 美智子	順天堂大学医学部衛生学講座	准教授
	蕪城 俊克	東京大学医学部附属病院眼科	講師
	後藤 浩	東京医科大学眼科学教室	主任教授
	中村 晃一郎	埼玉医科大学皮膚科	教授
	齋藤 和義	産業医科大学医学部第1内科学講座	准教授
	岳野 光洋	横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学	准教授
研究協力者	金子 史男	(財)脳神経疾患研究所 皮膚免疫・アレルギー疾患研究所	所長
	太田 正穂	信州大学医学部法医学教室	准教授
	内藤 真理子	名古屋大学大学院医学系研究科予防医学	准教授
	沢田 哲治	東京医科大学病院内科学第三講座／リウマチ膠原病内科	准教授／診療科長
	長堀 正和	東京医科歯科大学消化器内科	助教
	永渕 裕子	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科	副部長（講師）
	菊地 弘敏	帝京大学医学部微生物学講座	講師
	井上 詠	慶應義塾大学医学部内視鏡センター	講師
	北市 伸義	北海道医療大学個体差医療科学センター眼科	准教授
	南場 研一	北海道大学大学院医学研究科眼科学分野	講師

Ⅱ 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

ベーチェット病に関する調査研究

研究代表者 石ヶ坪良明 横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学 教授

研究分担者	大野重昭	北海道大学大学院医学研究科 特任教授
	猪子英俊	東海大学医学部分子生命学系遺伝部門 教授
	岩渕和也	北里大学医学部 教授
	鈴木 登	聖マリアンナ医科大学 教授
	桑名正隆	慶應義塾大学医学部 准教授
	水木信久	横浜市立大学大学院医学研究科 主任教授
	廣畑俊成	北里大学医学部 教授
	黒沢美智子	順天堂大学医学部 准教授
	蕪城俊克	東京大学大学院医学系研究科 講師
	後藤 浩	東京医科大学 主任教授
	中村晃一郎	埼玉医科大学 教授
	齋藤和義	産業医科大学 准教授
	岳野光洋	横浜市立大学大学院医学研究科 准教授

研究要旨

本研究班の臨床研究の最重点である各病型の診療ガイドラインに関しては、昨年度、眼病変および腸管型の診療ガイドライン、神経型の診断基準案を公開した。本年度は眼病変に関しては国際化を目指し、英訳作業を開始した。また、一部症例にみられるインフリキシマブ効果減弱の因子を解析したところ、効果が血中濃度に依存している可能性が高く、今後検証の必要があることが明らかになった。腸管型、神経型についてはアンケート調査を用いて外部評価を受け、次回改訂の重要項目を洗い出した。また、血管型の診療ガイドラインに関しては研究班関連施設の血管型全症例を対象にその臨床像を解析するとともに、手術および術後再発率、2008年EULARの推奨事項に上げられる抗凝固療法使用の実情について検討した。さらに、臨床調査個人票を用いて、重症度Stageの推移から予後の検討を行ったが、今後、その予後因子を明らかにする予定である。

これまでのGWASにより同定された *IL10*、*IL23R/IL12RB2* などの疾患感受性遺伝子のうち *IL10* が症状の発現に関与している可能性が示唆されたが、インフリキシマブ治療反応性と関連はなく、効果予測因子とはならなかった。

病態に関しては患者検体の検討で、Th17およびTh1型細胞による自己免疫機序が関与していることが明らかになり、これらT細胞の活性化機序にかかわるICOSが新たな治療標的となる可能性が示唆された。また、実験モデルEAUの解析ではNKT細胞の選択的リガンドであるRCAI-56の疾患抑制効果が示され、今後臨床応用に向けた検討を重ねる予定である。

研究代表者自身が会長を務める2012年7月、第15回国際ベーチェット病の開催に向け、準備を進めるとともに当研究班における学術的成果も世界に向けて公表する予定である。

A. 研究目的

ベーチェット病（BD）は、原因不明の全身の炎症性疾患で多彩な病状を呈し、症状に応じた対症治療が施行されているが、必ずしも個々の病変に対する治療指針は確立されたとは言えない。

本研究班では、病型別に診療ガイドラインを作成することを最優先課題とし、昨年度は眼病変診療ガイドライン、腸管病変の診療ガイドライン案、神経型の診断ガイドライン案などを公開した。今年度はさらに国内外の疫学調査、国内の経時的臨床成績の推移など解析し、診療ガイドラインの作成・改訂のための資料を蓄積するとともに、全国の臨床医を対象としてその実用性について検証することを目的とした。

病因に関しては、これまでGWASで同定した疾患感受性遺伝子のサブ解析を進め、さらに病態、臨床像との関連を明らかにするとともに、患者検体やモデル動物を用いて自己免疫・自己炎症としての病態を解明する。

B. 研究方法

1) 診療ガイドラインの作成

① ブドウ膜炎

大野（北大）、後藤（東京医大）、蕪城（東大）、水木（横浜市大）、北市（北海道医療大）が担当。

a. 2006年に世界14ヵ国を対象に、ベーチェット病ぶどう膜炎に関する疫学調査を施行したが、本年度はそのサブ解析として、各国の治療第一選択薬を検討した。

b. 日本における臨床像の経年的変化（蕪城）
1980年代以後の東大医学部附属病院眼科受診ベーチェット病ぶどう膜炎患者を10年ごとにその臨床像を比較した。

② 腸管BD

岳野（横浜市大）、齋藤（産業医大）、菊地

（帝京大）、長堀（東京医歯大）、井上（慶応大）、石ヶ坪（横浜市大）が担当。

昨年度、診療ガイドライン平成21年度案に関して、その周知度、有用度、問題点を全国アンケート調査で解析し、「原因不明の小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班」との共同研究で改訂を進めた。

また、中心に産業医大をインフリキシマブ使用例の長期予後についても解析した。

③ 神経BD

廣畑（北里大）、永淵（聖マリアンナ医大）、菊地（帝京大）、沢田（東京医大）、岳野、石ヶ坪（横浜市大）が担当。

過去20年間の各施設における神経BD患者142例のデータを検討し、その中からシクロスポリン関連の神経症状を解析した。また、昨年度、公開した診断基準案に対する全国アンケート調査を施行した。

④ 血管BD

石ヶ坪、岳野（横浜市大）、黒沢（順天堂大）、廣畑（北里大）、永淵（聖マリアンナ医大）、菊地（帝京大）、が担当。

班内施設より血管BD患者 105例の臨床像について、診療録ベースに後方視的解析を行った。

⑤ インブリキシマブ治療の現状と課題

岳野、水木、石ヶ坪（横浜市大）。

眼病変に対するインフリキシマブ治療患者18例の視力推移、眼発作、合併症について解析し、発作頻発者における投与期間短縮の効果を検討した。

2) 疫学統計・臨床一般

① 臨床調査個人票データを用いた新規受給者の予後の解析

黒沢（順天堂大）、岳野、石ヶ坪（横浜市大）が担当。

2004年新規380例について、2005年および

2009年のStageの推移を解析した。

2. 病因・病態研究（基礎研究分科会）

1) 遺伝素因

水木（横浜市大）、大野（北大）、猪子（東海大）、太田（信州大）、石ヶ坪（横浜市大）が担当。

これまでにGWASで同定したHLA-B*51、HLA-A*26、IL10、IL23R-IL12RB2、などの疾患感受性遺伝子の臨床像に与える影響やTRIM39の自然免疫系における役割を検討した。

2) 環境因子

中村（埼玉医大）、金子（南東北病院）

*Staphylococcus sanguinis*にかわり、自家唾液を用いたプリックテストの診断的意義を検討した。

3) 免疫異常の解析

① 自己免疫異常

桑名（慶応大）鈴木（聖マリアンナ医大）
後藤（東京医大）

患者検体を用いて、Th1/Th17細胞や補助シグナルICOSの病態への関与を検討した。

② 自己炎症としての側面

石ヶ坪、水木、岳野（横浜市大）

好中球機能異常に関与するpyrin（MEFV遺伝子）と β ミクログロビンとの結合性を解析した。

③ 動物実験モデル

NKT細胞の新規リガンド(RCAI-56)の実験的ぶどう膜炎（EAU）への効果を検討した。

（倫理面への配慮）

臨床調査研究においてはすべての研究参加施設で倫理委員会の承認を受け、被検者同意の上で、守秘義務を遵守に配慮しつつ実施する。

患者からの採血、生検など、採取検体を使用する研究においては、研究ごとに各施設の倫理委員会の承認を受け、文書同意を得た上で

実施する。

動物実験においては、詳細に計画を立案し、最小限の動物を用いることとし、動物に余分な苦痛を与えないように注意する。

B. 研究結果および D. 考察

1. 臨床的研究（臨床分科会）

1) 診療ガイドラインの作成

① 眼病変

a. 国際調査（大野・北市）

14ヵ国を対象とした国際疫学調査の結果、ベーチェット病ぶどう膜炎に対する第一選択薬は、

コルヒチン：日本、インド、チュニジア、トルコ

プレドニゾロン：イギリス、イタリア、ギリシャ、サウジアラビア

シクロフォスファミド・メドトレキサート：イラン

であった。

これらの検討結果も踏まえ、「ベーチェット病眼病変診療ガイドライン」の英訳、「ぶどう膜炎診療ガイドライン」の作成が進行中である。

b. 日本における臨床像の経年的変化（蕪城）

1990年代以降の患者数の減少、軽症化傾向は2000年以降も継続しており、虹彩毛様体型の増加、特殊病型合併例の増加、経口ステロイド、インフリキシマブ使用例の増加、シクロホスファミド使用例の減少、白内障、緑内障手術の増加、視力予後の改善などが観察されている。これらには治療の進歩以外に医療体系の変化などの要因も関与すると考えられている。

② 腸管BD

昨年度公開した診療ガイドライン平成21年度案に対する全国アンケート調査を施行した

結果、59施設より回答があった。周知度75%、参考になるとの回答が79%であった。概ねステートに適切との評価であったが、顆粒球除去療法については「エビデンスに乏しい」「症例レベルの報告も少ない」などの理由で評価が低かった。また、21年度案でオプション治療と位置づけられた抗TNF抗体治療については「保険の問題」を指摘する意見がある一方、クローン病のように「治療の中心」とする考えも見られたが、一番多数を占めた意見は、ステロイドおよび免疫抑制薬抵抗例に適応となる標準治とすべきという意見であった。疑い例、境界例の扱い、重症度評価に対応した治療指針の記載など、今後の改訂に生かせる意見が多く聴取できた。現在、「原因不明の小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班」との共同研究で改訂を進めている。

また、産業医大では他治療に抵抗する腸管ベーチェット病患者18例にインフリキシマブ治療を施行しており、本治療が長期にわたり認容性が高い有効な治療であることを示した。

③ 神経BD

急性型神経ベーチェット病76例中26例はシクロスポリン使用例であり、同剤中止あるいはステロイド投与により改善した。再発はシクロスポリンの関連しない急性型症例より優位に少なく、同剤継続あるいは再投与例に限られた。

④ 血管BD

2009年に施行した血管型の疫学調査結果は横浜市大二病院、帝京大学との成績と大きく異なり、動脈病変の手術例が主体を占め、日本の血管ベーチェット病症例についての十分な情報が得られたとは言い難い点があった。そこで、あらためて当班のリウマチ内科系の研究分担者・協力者の施設の血管ベーチェット病患者の全例105例の解析を行った。静脈

病変71%と優位で、手術例17%であった。EULARのベーチェット病患者血栓症に対して使用が推奨されていない抗凝固・抗血小板療法が79%に使用されていたが、重篤な出血合併症はなかった。また、45例の動脈瘤手術のうち7例に再手術を要した。EULARの推奨を踏まえながら、日本の実情にあったガイドラインを作成する必要がある。

⑤ インブリキシマブ治療の現状と課題

眼発作（/6か月）は投与前2.6回から0.4回に減少し、治療中の発作は次回IFX投与前平均1.5週に観察され、投与期間短縮により減少した。観察終了時の視力は改善18眼、不変7眼、悪化5眼で、眼発作の出現が増悪因子であった。眼手術は安全に施行され、副作用としては5例に投与時反応が見られ、2例アドリムマブへの変更を要した。

2) 疫学統計・臨床一般

① 臨床調査個人票データを用いた新規受給者の予後の解析

不明を除く2004年新規データ363例のうち、5年後のStage不変は102例(28.1%)、悪化21例(5.8%)、軽快45例(12.4%)、不明32例(8.8%)であった。受給非継続は163例(44.9%)で、その頻度はStageⅢで高く、軽症あるいは重症では低かった。この結果はStage I・0は軽快者へ変更、Stage IV・Vは死亡によるものと思われた。

2. 病因・病態研究（基礎研究分科会）

1) 遺伝素因

*IL10*のリスクアレル(rs1800872_A)が他の遺伝要因に比して、ベーチェット病の病態修飾に強く関与することが示唆されたが、今回解析した感受性遺伝子でインフリキシマブ反応性と関連するものは見いだされなかった。

2) 環境因子

BD病患者では自家唾液プリックテストに対して高率に陽性反応を示し、補助診断とし

ての有用性が期待されるとともに、口腔内常在菌の病態への関与が改めて示唆された。

3) 免疫異常の解析

① 自己免疫異常

BD患者末梢血ではTh17細胞比率が増加し、活動期にはTh1およびTh17サブセットが病変局所に動員されている可能性が示唆された。また、IL-17とIFN- γ をともに産生する細胞が増加しており、Th1、Th17の双方のサブセットが病態に寄与している可能性が示唆された。

また、T細胞活性化の補助分子であるICOSは眼病変を有するベーチェット病活動期に発現増強していた。また、ConAあるいはIRBP刺激患者由来単核細胞のIFN- γ 、IL-17産生能は抗ICOS抗体により抑制され、ICOS/B7RP-1経路が治療標的となる可能性が示唆された。

② 自己炎症としての側面

pyrin は変異好発部位であるC末端B30.2領域でcaspase-1/p20と拮抗的に β ミクログロビンと結合する。ベーチェット病および家族性地中海熱の治療薬であるコルヒチンの作用点である可能性につき検討を重ねている。

c. 動物実験モデル

NKT細胞の新規リガンド(RCAI-56)はNKT細胞を選択的に活性化させ、IFN- γ 誘導能を有し、EAUを抑制した。

E. 結論

1. 昨年度までに公開した眼病変、腸管型の診療ガイドライン、神経型の診断ガイドライン(案)の評価を受け、国際化、改訂などの準備を行うとともに、血管型についても日本での現状を調査した。
2. GWASで同定したIL10、IL23R/IL12RB2の疾患感受性遺伝子のうち、IL10は症状発現に関連していたが、インフリキシ

マブの治療反応性と関連するものはなかった。

3. Th1/Th17が病態形成に重要であり、その活性化を制御するICOS分子が治療標的となる可能性がある。
4. 実験モデルEAUはNKT細胞の選択的な活性化により制御される。

なお、研究代表者石ヶ坪良明が会長となり、2012年7/13-15の日程で第15回国際ベーチェット病会議を横浜にて開催予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

研究代表者

石ヶ坪良明:

1. Takase K, Ohno S, Takeno M, Hama M, Kirino Y, Ihata A, Ideguchi H, Mochida Y, Tateishi U, Shizukuishi K, Nagashima Y, Aoki I, Ishigatsubo Y. Simultaneous evaluation of long-lasting knee synovitis in patients undergoing arthroplasty by power Doppler ultrasonography and contrast-enhanced MRI in comparison with histopathology. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jan 27.
2. Takahashi H, Tomita N, Yokoyama M, Tsunoda S, Yano T, Murayama K, Hashimoto C, Tamura K, Sato K, Ishigatsubo Y. Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer*. 2011 Dec 27.
3. Tanaka M, Kobayashi S, Numata A, Tachibana T, Takasaki H, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H. The impact of the dose of natural killer cells

- in the graft on severe acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *Leuk Res.* 2011 Dec 13.
4. Suematsu R, Ohta A, Matsuura E, Takahashi H, Fujii T, Horiuchi T, Minota S, Ishigatsubo Y, Ota T, Takei S, Soejima S, Inoue H, Koarada S, Tada Y, Nagasawa K. Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. *Mod Rheumatol.* 2011 Dec 9.
 5. Tachibana T, Tanaka M, Takasaki H, Numata A, Fujisawa S, Maruta A, Harada H, Mori H, Ishigatsubo Y, Kanamori H. Successful treatment with gemtuzumab ozogamicin and donor lymphocyte infusion for acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2011 Dec;94(6):580-2.
 6. Hama M, Kirino Y, Takeno M, Takase K, Miyazaki T, Yoshimi R, Ueda A, Itoh-Nakadai A, Muto A, Igarashi K, Ishigatsubo Y. Bach1 regulates osteoclastogenesis via both heme oxygenase-1 dependent and independent pathways. *Arthritis Rheum.* 2011 Nov 29.
 7. Woo T, Saito H, Yamakawa Y, Komatsu S, Onuma S, Okudela K, Nozawa A, Aihara M, Ikezawa Z, Ishigatsubo Y. Severe obliterative bronchitis associated with Stevens-Johnson syndrome. *Intern Med.* 2011;50(22):2823-7.
 8. Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, Watanabe R, Shimazu Y, Masaki Y, Tsunoda S, Hashimoto C, Murayama K, Yano T, Okamoto R, Kikuchi A, Tamura K, Sato K, Sunami K, Shibayama H, Takimoto R, Ohshima R, Hatta Y, Moriuchi Y, Kinoshita T, Yamamoto M, Numata A, Ishigatsubo Y, Takeuchi K. Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci.* 2011 Nov 2.
 9. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jul-Aug;29 (4 Suppl 67):S47-53.
 10. Inoue S, Watanuki Y, Kaneko T, Sato T, Miyazawa N, Kaneko T, Ishigatsubo Y, Morita S, Natsumeda Y, Mizushima S. Heterogeneity of the efficacy of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine caused by various underlying conditions of chronic pulmonary disease in older patients: prospective cohort study. *BMJ Open.* 2011 Jan 1;1(1)
 11. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Clinical characteristics of neuro-Behcet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol.* 2011 Sep 21.
 12. Watanabe K, Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Nozaki A, Ishigatsubo Y. Reactivation of hepatitis B virus in a hepatitis B surface antigen-negative

- patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Mod Rheumatol*. 2011 Sep 8
13. Tachibana T, Tanaka M, Numata A, Takasaki H, Ito S, Ohshima R, Hagihara M, Yamazaki E, Tomita N, Fujimaki K, Taguchi J, Sakai R, Fujita H, Fujisawa S, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H. Pretransplant serum ferritin has a prognostic influence on allogeneic transplantation regardless of disease risk. *Leuk Lymphoma*. 2011 Sep 2.
 14. Hama M, Takase K, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Challenges to expanding the clinical application of musculoskeletal ultrasonography (MSUS) among rheumatologists: from a second survey in Japan. *Mod Rheumatol*. 2011 Aug 27.
 15. Nishida T, Shibuya E, Asukata Y, Nakamura S, Ishihara M, Hayashi K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N. Clinical Course before and after Cataract and Glaucoma Surgery under Systemic Infliximab Therapy in Patients with Behçet's Disease. *Case Report Ophthalmol*. 2011 May;2(2): 189-92.
 16. Tanaka M, Tachibana T, Numata A, Takasaki H, Matsumoto K, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H. A prognostic score with pretransplant serum ferritin and disease status predicts outcome following reduced-intensity SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Jun 6.
 17. Ito M, Kaneko T, Goto H, Yamaguchi N, Fujisawa S, Ono S, Morita S, Miyazawa N, Kanamori H, Watanuki Y, Ishigatsubo Y. Clinical efficacy of carbapenems on hospital-acquired pneumonia in accordance with the Japanese Respiratory Society Guidelines for management of HAP. *J Infect Chemother*. 2011 May 17;1-6.
 18. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Tohma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatsubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Harigai M. Incidence and Risk Factors for Serious Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol*. 2011 Jul 7;38:1258-1234.
 19. Tachibana T, Numata A, Tanaka M, Motohashi K, Fujisawa S, Fujita H, Sakai R, Tomita N, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H. Successful treatment with dasatinib and allogeneic peripheral blood stem cell transplant for imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia relapsing after bone marrow transplant and donor lymphocyte infusion. *Leuk Lymphoma*. 2011 Mar 25;1-4.
 20. Miyashita K, Tomita N, Oshiro H, Matsumoto C, Nakajima Y, Ito S,

- Matsumoto K, Fujita H, Ishigatsubo Y. Primary hepatic peripheral T-cell lymphoma treated with corticosteroid. *Intern Med.* 2011;50(6):617-20.
21. Ideguchi H, Ohno S, Uehara T, Ishigatsubo Y. Pregnancy Outcomes in Japanese Patients with SLE: Retrospective Review of 55 Pregnancies at a University Hospital. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011 Mar 11;1-8.
22. Tachibana T, Tomita N, Furuya M, Yamanaka S, Takeuchi K, Nakamura N, Fujita H, Ishigatsubo Y. Aberrant CD20 expression in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Intern Med.* 2011;50(5):495-9.
23. 石ヶ坪良明
早期に腸管ベーチェット病を疑い、各種検査や内科への転科措置を採るべき義務違反の有無について 医療判例解説 2011;35:2-21.
24. 石ヶ坪良明、寒川 整
自己炎症疾患としてのベーチェット病 日本臨床免疫学会会誌 2011;34(5):408-419.
25. 石ヶ坪良明
ベーチェット病の診断と治療の現状 日本医事新報 2011;4565.82-86.
26. 浜 真麻、石ヶ坪良明
【リウマチ診療における画像革命】関節エコー画像vs MRI画像 分子リウマチ治療 2011;4(3):135-140.
27. 久松理一、石ヶ坪良明、園田康平
ベーチェット病 (Behcet's disease;BD) *Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology* 2011.;5(2):85-97
- 研究分担者
大野重昭：
1. 南場研一、北市伸義、大野重昭
Behcet病 臨眼 2010;64(5):630-636
 2. 北市伸義、石田晋、大野重昭
サケ、イクラ、エビ、カニ (アスタキサンチン) あたらしい眼科 2010;27(1):43-46
 3. Sada T, Ota M, Katsuyama Y, Meguro A, Nomura E, Uemoto R, Nishide T, Okada E, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Association analysis of toll-like receptor 7 gene polymorphisms and Behcet's disease in Japanese patients. *Hum Immunol.* 2011;72(3):269-272
 4. Chin S, Nitta T, Shinmei Y, Aoyagi M, Nitta A, Ohno S, Ishida S, Yoshida K. Reduction of intraocular pressure using a modified 360-degree suture trabeculotomy technique in primary and secondary open-angle glaucoma: A pilot study. *J Glaucoma.* 2011.
- 猪子英俊：
1. Kulski JK, Shigenari A, Inoko H: Genetic variation and hitchhiking between structurally polymorphic Alu insertions and HLA-A, -B, and -C alleles and other retroelements within the MHC class I region. *Tissue Antigens.* 78:359-377, 2011.
 2. Mitsunaga S, Homma Y, Narita A, Kashiwase K, Okudaira Y, Shiina Y, Inoue I, Inoko H: Particular human leukocyte antigen alleles are associated with biochemical traits in the Japanese population. *Hum Immunol.* 72:566-570, 2011

3. Mitsunaga S, Okudaira Y, Kunii N, Cui T, Hosomichi K, Oka A, Suzuki Y, Homma Y, Sato S, Inoue I, Inoko H: Exact break point of a 50 kb deletion 8 kb centromeric of the HLA-A locus with HLA-A*24:02: the same deletion observed in other A*24 alleles and A*23:01 allele. *Immunogenetics* 63:467-474, 2011.
 4. Taniguchi Y, Tanaka O, Sekiguchi M, Takekoshi S, Tsukamoto H, Kimura M, Imai K, Inoko H: Enforced expression of the transcription factor HOXD3 under the control of the Wnt1 regulatory element modulates cell adhesion properties in the developing mouse neural tube. *J Anat* 219:589-600, 2011.
 5. Sada T, Ota M, Katsuyama Y, Meguro A, Nomura E, Uemoto R, Nishide T, Okada E, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Association analysis of Toll-like receptor 7 gene polymorphisms and Behçet's disease in Japanese patients. *Hum Immunol* 72:269-272, 2011
- J.CSF-1-dependent red pulp macrophages regulate CD4 T cell responses. *J Immunol.* 2011;186(4):2229-2237.
 3. 岩渕和也
ナチュラルキラーT細胞の分化と機能
北里医学 2011;41(2):99-109.
 4. Tamauchi H, Amoh Y, Ito M, Terashima M, Masuzawa M, Habu S, Katsuoka K, Iwabuchi K. GATA-3 regulates contact hyperresponsiveness in a murine model of allergic dermatitis. *Immunobiol.* in press.
 5. Satoh M, Andoh Y, Clingan CS, Ogura H, Fujii S, Eshima K, Nakayama T, Taniguchi M, Hirata N, Ishimori N, Tsutsui H, Onoe K, Iwabuchi K. Type II NKT cells stimulate diet-induced obesity by mediating adipose tissue inflammation, steatohepatitis and insulin resistance. *PLoS ONE.* in press.

鈴木 登 :

岩渕和也 :

1. 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.* 2011;266(2):165-171.
 2. Kurotaki D, Kon S, Bae K, Ito K, Matsui Y, Nakayama Y, Kanayama M, Kimura C, Narita Y, Nishimura T, Iwabuchi K, Mack M, van Rooijen N, Sakaguchi S, Uede T, Morimoto
1. Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Yoshikawa H, Kaneko F, Suzuki T, Suzuki N. Excessive CD4+T cells co-expressing IL-17 and IFN γ in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol.* In press.
 2. Shimizu J, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Yoshikawa H, Kaneko F, Suzuki T, Takai K, Suzuki N. Skewed TGF β /Smad signaling pathway in T cells in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Rheum.* Revising.

桑名正隆 :

1. Kobayashi I, Okura Y, Yamada M, Kawamura N, Kuwana M, and Ariga T. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody is a diagnostic and predictive marker for interstitial lung diseases associated with juvenile dermatomyositis. *J. Pediatr.* 2011;158(4):675-677.
2. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, Hasegawa M, Kaji K, Matsushita T, Komura K, Nakamura M, Kodera M, Suga N, Higashi A, Ogusu K, Tsutusi 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, and Fujimoto M. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multi-centre, cross-sectional study. *Arch. Dermatol.* 2011;147(4):391-398.
3. Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, and Takeuchi T. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology.* 2011;50(7):1268-1274.
4. Hoshino K, Satoh T, Kawaguchi Y, and Kuwana M. Association of Hepatocyte Growth Factor promoter polymorphism with severity of interstitial lung disease in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2465-2472.
5. Suzuki S, Utsugisawa K, Iwasa K, Satoh T, Nagane Y, Yoshikawa H, Kuwana M, and Suzuki N. Autoimmunity to endoplasmic reticulum chaperone GRP94 in myasthenia gravis. *J. Neuroimmunol.* 2011;237(1-2):87-92.
6. Takahashi H, Kouno M, Nagao K, Wada N, Hata T, Nishimoto S, Iwakura Y, Yoshimura A, Yamada T, Kuwana M, Fujii H, Koyasu S, and Amagai M. Desmoglein 3-specific CD4+T cells induce pemphigus vulgaris and interface dermatitis in mice. *J. Clin. Invest.* 2011;121(9):3677-3688.
7. Ikeda N, Takahashi K, Yamaguchi Y, Inasaka M, Kuwana M, and Ikezawa Z. Analysis of dermatomyositis-specific autoantibodies and clinical characteristics in Japanese patients. *J. Dermatol.* 2011;38(10):973-979.
8. Furuya Y, and Kuwana M. Effect of bosentan on systemic sclerosis-associated interstitial lung disease ineligible for cyclophosphamide therapy: a prospective open-label study. *J. Rheumatol.* 2011;38(10):2186-2192.
9. 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, and Sato S. Dermatomyositis with anti-OJ antibody. *Rheumatol. Int.* 2011;31(12):1673-1675
10. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana

- M, Muro Y, Ogawa F, Tanaka S, Takehara K, and Sato S. Investigation of prognostic factors for skin sclerosis and lung function in Japanese patients with early systemic sclerosis: a multicenter prospective observational study. *Rheumatology*. 2012.;51(1):129-133.
11. Seta N, and Kuwana M. Potential involvement of human circulating CD14+ monocytes in tissue repair and regeneration. *Inflam. Regen*. 2012; 32(1):1-7.
 12. Hattori H, Suzuki S, Okazaki Y, Suzuki N, and Kuwana M. Intracranial transplantation of monocyte-derived multipotential cells enhances recovery after ischemic stroke in rats. *J. Neurosci. Res*. 2012;90(2):479-488.
 13. 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, and 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.
 14. Nakajima A, Yoshino K, Soejima M, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, and Yamanaka H. High Frequencies and co-existing of myositis-specific autoantibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathies overlapped to rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int*. In press.
 15. Suzuki S, Hayashi Y, Kuwana M, Tsuburaya R, Suzuki N, and Nishino I. Anti-signal recognition particle myopathy: disease progression and neurological outcome. *Arch. Neurol*. In press.
 16. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, and Ishigatsubo Y. Clinical characteristics of neuro-Behcet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. *Mod. Rheumatol*. In press.
 17. Koga T, Fujikawa K, Horai Y, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Ishimatsu Y, Mukae H, Kuwana M, Kohno S, Eguchi K, and Kawakami A. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with dermatomyositis. *Rheumatology*. In press.
 18. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Hasegawa M, Tanino Y, Inokoshi Y, Kawai K, Kanekura T, Habuchi M, Igarashi A, Sogame R, Hashimoto T, Koga T, Nishino A, Ishiguro N, Sugimoto N, Aoki R, Ando N, Abe T, Kanda T, Kuwana M, Takehara K, and Fujimoto M. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with