

ことが明らかになったが、これは IL-3 が破骨細胞による骨吸収の亢進が原因となる疾患、例えば骨粗鬆症や関節リウマチにおける関節破壊の治療に応用できる可能性を示唆している。

E. 結論

Stat5 は破骨細胞において Dusp1 および Dusp2 の発現調節を介して骨吸収活性を負に制御していることが示唆された。また、破骨細胞における Stat5 の活性化は IL-3 の刺激により誘導されている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shinohara M, Nakamura M, Masuda H, Hirose J, Kadono Y, Iwasawa M, Nagase Y, Ueki K, Kadowaki T, Sasaki T, Kato S, Nakamura H, Tanaka S, Takayanagi H. Class IA phosphatidylinositol 3-kinase regulates osteoclastic bone resorption through Akt-mediated vesicle transport. *J Bone Miner Res.* 2012 Jul 13. doi: 10.1002/jbmr.1703. [Epub ahead of print]
2. Miyazaki T, Iwasawa M, Nakashima T, Mori S, Shigemoto K, Nakamura H, Katagiri H, Takayanagi H, Tanaka S. Intracellular and extracellular ATP coordinately regulate the inverse correlation between osteoclast survival and bone resorption. *J Biol Chem.* 2012 Sep 17. [Epub ahead of print]
3. Mochizuki A, Takami M, Miyamoto Y, Nakamaki T, Tomoyasu S, Kadono Y, Tanaka S, Inoue T, Kamijo R. Cell Adhesion Signaling Regulates RANK Expression in Osteoclast Precursors. *PLoS One.* 2012;7(11):e48795. doi: 10.1371/journal.pone.0048795. Epub 2012 Nov 6.
4. Matsumoto T, Nagase Y, Hirose J, Tokuyama N, Yasui T, Kadono Y, Ueki K, Kadowaki T, Nakamura K, Tanaka S. Regulation of bone-resorption and sealing zone formation in osteoclasts occurs through Akt-mediated microtubule stabilization. *J Bone Miner Res.*

2012 Dec 13. doi: 10.1002/jbmr.1844. [Epub ahead of print]

5. Tanaka S. Regulation of bone destruction in rheumatoid arthritis through RANKL-RANK pathways. *World J Orthop.* 2013 Jan 18;4(1):1-6. doi: 10.5312/wjo.v4.i1.1. PMID: 23362468 [PubMed - in process]

2. 学会発表

第 30 回日本骨代謝学会 2012 年 7 月 21 日
ASBMR annual meeting 2012 2012 年 10 月 1 日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

インターロイキン6受容体抗体（MR16-1）投与が骨格筋再生における及ぼす影響 に関する研究

研究分担者 大平充宣 大阪大学大学院医学系研究科 適応生理学教室 教授
研究協力者 藤田 諒 大阪大学大学院医学系研究科 適応生理学教室 大学院生

研究要旨

Interleukin-6 (IL-6)受容体抗体であるMR16-1の投与により骨格筋再生が促進されるか否かを検討することを目的とした。MR16-1が骨格筋損傷後に浸潤するCD68陽性細胞におけるSTAT3のリン酸化を阻害し、線維化に関わる遺伝子であるIL-10やarginaseを抑制することがわかった。さらにMR16-1投与による線維化の抑制によってmyogenin+/desmin+細胞数の増加が観察され、骨格筋再生が助長される可能性が示唆された。これらのことから、MR16-1は骨格筋再生を促進する可能性があることがわかった。

A. 研究目的

本研究はanti-mouse interleukin-6 receptor antibody (MR16-1)の治療効果を詳細に検討し、筋損傷や筋ジストロフィー等の治療に応用することを目標に実施した。MR16-1の筋内での局在および残存時間等に着眼した上で、IL-6シグナルの抑制がどのように筋再生に影響を与えるのかを検討した。

B. 研究方法

筋損傷は0.03% cardiotoxin (CTX)を8週齢のマウス(C57/BL6)のtibialis anterior (TA)に注入し誘発した。反対足を正常対象群とした。MR16-1は損傷直後に腹腔内に2mg/body投与し、損傷後3および7日目にTAを摘出した。

（倫理面への配慮）

本研究におけるすべての動物実験は、大阪大学動物実験委員会の規定に基づいて実施された。

C. 研究結果

損傷後7日目の骨格筋内では筋再生のマーカーとなるmyogeninやdesminが発現す

る細胞が観察された。MR16-1投与によりそれらのマーカーの発現が有意に上昇したことから、MR16-1投与は筋損傷からの回復に何らかのポジティブな影響を与える可能性が示唆された。

またMR16-1の効果を詳細に検討するため、筋損傷後のIL-6Rの発現レベル及び発現パターンを検討した。IL-6R発現は損傷後3日目に上昇し、損傷後7日には3日後と比べ有意に減少した。また、免疫染色によりIL-6Rが特異的に発現している細胞の同定を行った結果、壊死筋線維と炎症系細胞に顕著なシグナルが確認された。

さらに、腹腔内投与したrat IgGであるMR16-1が骨格筋に運ばれ、残存していることを証明するため、western blottingとproximity ligation assay (PLA)により骨格筋内のrat IgGを検出した。その結果、MR16-1の残存は損傷筋特異的に検出され、非損傷筋には残存していないことが明らかになった。同様の結果がPLAにおいても確認された。これらのことから、MR16-1は壊死筋線維と炎症系細胞に結合していることが示唆された。

次に、MR16-1が骨格筋内でIL-6シグナルを抑制しているか否かを検討するため、IL-6R

の下流シグナルである STAT3 のリン酸化レベルを測定した。MR16-1 投与によって、STAT3 のリン酸化が損傷後 3 日目で有意に抑制されることが観察された。また免疫染色によって損傷筋に浸潤している炎症系細胞の同定を行った結果、損傷後 3 日目に浸潤している炎症系細胞のほとんどが CD68 陽性のマクロファージであることがわかった。さらにこれらの細胞内での STAT3 のリン酸化レベルが、MR16-1 投与群において有意に減少していることも明らかになった。

これまで証明してきた MR16-1 の残存部位等の結果から、CD68 陽性マクロファージを laser capture micro dissection (LMD) によって分離し、遺伝子発現を測定した。MR16-1 を投与された骨格筋内マクロファージは、線維化に関与すると考えられている IL-10 や arginase の発現が有意に低値であった。また、IL-6 欠損マウスを用いた実験においても、損傷後 3 日目のマクロファージ内で、MR16-1 投与と同様に IL-10 および arginase の発現が抑制される傾向にあった。

D. 考察

損傷後に誘発される線維化や線維化を促進する因子は筋再生を抑制することが知られている。従って、MR16-1 投与により損傷後に浸潤した IL-6R を強発現している CD68 陽性マクロファージにおける IL-6 シグナルを抑えることによって、線維化に関わる環境を抑制したことが、MR16-1 の筋再生促進メカニズムの一つと考えられる。さらに本研究結果により、MR16-1 が損傷筋特異的に残存し、またその特異性は IL-6 R の発現に左右される可能性が示唆された。この知見は全身投与による副作用が少ないことを意味するため、臨床的にも重要であると考えられる。またこれらの結果は、心筋や呼吸筋の重篤な線維化によって死に至る筋ジストロフィーの治療等に応用できる可能性も示唆するものである。

E. 結論

IL-6 受容体抗体である MR16-1 を投与することにより、損傷筋の再生を促進する可能性があることが示唆された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

1. 骨格筋再生における IL-6 受容体阻害剤 (MR16-1) 及び温熱刺激効果の検討. 第 55 回日本宇宙航空環境医学会大会, 40, 岐阜, 2009 年 11 月.
2. Effects of IL-6 receptor inhibition and/or heat treatment on the regeneration of injured mouse skeletal muscle. *Experimental Biology*, BB-989.10, Anaheim, CA, USA, (April, 2010).

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

関節リウマチにおける軟骨・滑膜の病態と細胞間相互作用の解析

研究分担者 吉川秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 教授
研究協力者 中田研 大阪大学大学院医学系研究科 講師

研究要旨

関節リウマチの罹患組織である関節を構成する骨・軟骨・滑膜の力学負荷に対する生体応答を解明することは、RA における病態、治療ターゲットを考える上で重要と考える。本研究では、RA 患者関節組織由来の細胞より確立した三次元培養組織に力学刺激環境下における細胞応答を、正常関節組織と比較検討することを目的に研究を行った。三次元力学刺激培養システムにて、ヒト滑膜細胞より作成した三次元組織に、繰返し力学刺激（0.5Hz, 40kPa, 1時間）を与えると、IL-6, IL-8, PGE2, MMP-1, MMP-2, MMP-3, ADAMTS-4 のマトリックス分解酵素の遺伝子、蛋白の発現亢進を認め、力学負荷による関節炎発症や関節破壊の病態が示された。三次元培養組織への力学負荷は COX-2 を介した PGE2 産生を誘導し、ステロイド、NSAIDs により PGE2 産生抑制がみられ、また、これら薬剤とヒアルロン酸は MMP-3, ADAMTS4 の力学負荷による発現誘導を抑制する効果を持つものもあり、関節リウマチにおける関節破壊抑制の効果の可能性を示唆する。

A. 研究目的

関節リウマチの罹患組織である関節を構成する骨・軟骨・滑膜の力学負荷に対する生体応答を解明することは、RA における病態、治療ターゲットを考える上で重要である。関節リウマチの罹患関節の構成体（骨・軟骨・滑膜）に対する力学負荷応答を解明し、RA の病態、治療ターゲットを検討する目的で、本研究では、関節組織由来細胞の三次元培養組織の力学負荷細胞応答と、関節治療薬剤効果（ステロイド、NSAIDs, ヒアルロン酸）を検討した。

B. 研究方法

ヒト滑膜培養細胞からアテロコラーゲンゲルとコラーゲンスキャフォールドを用いて三次元培養組織を作製し、力学刺激培養システムにて培養組織の力学刺激応答をマトリックス分解酵素 (MMPs, ADAMTSs), 炎症性サイトカイン (IL-6, IL-8, IL-1b, TNF-a, PGE2) 発現を、関節治療薬剤（ステロイド、NSAIDs, ヒアル

ロン酸) 添加下に解析した。

(倫理面への配慮)

ヒト組織の採取にあたっては、院内倫理委員会の承認のもと、患者より事前に説明し、文書による同意を得て、研究を遂行した。

C. 研究結果

ヒト滑膜細胞由来三次元培養組織の繰返し力学負荷により IL-6, IL-8, PGE2 の発現上昇を認め、COX-2 タンパクの発現を認めた。また、MMP-1, MMP-2, MMP-3, ADAMTS-4 のマトリックス分解酵素の遺伝子発現の亢進を認めた。ステロイド(1・M 以上)添加により IL-6, IL-8, PGE2 の発現抑制がみられ、COX2 選択的阻害剤 (0.1・M 以上) で PGE2 発現は抑制されたが、IL-6, IL-8 発現は不変であった。COX-2 阻害剤(100nM 以上)存在下では力学負荷による PGE2 濃度上昇は抑制された。ヒアルロン酸添加により PGE2 は不変であったが、MMP-3, ADAMTS4 の遺伝子発現は、高分子 (270 万 Da 以上) ヒアルロン酸にて抑制効果を認めた。

D. 考察

関節組織を構成する骨・軟骨・滑膜などの細胞より三次元培養組織を作製し、力学刺激培養にて生体内の力学負荷環境を近似した培養を行うことが可能となり、ヒト滑膜細胞由来三次元培養組織では、繰返し力学負荷によりマトリックス分解、炎症性サイトカイン発現など生体内細胞応答がみられた。三次元培養組織への力学負荷は COX-2 を介した PGE2 産生を誘導し、ステロイド、NSAIDs により PGE2 産生抑制がみられ、また、これら薬剤とヒアルロン酸は MMP-3, ADAMTS4 の力学負荷による発現誘導を抑制する効果を持つものもあり、関節リウマチにおける関節破壊抑制の効果の可能性を示唆する。

E. 結論

三次元力学負荷は IL-6, IL-8 の発現, COX-2 を介した PGE2 産生を誘導し、さらにマトリックス分解酵素 (MMP-1, MMP-2, MMP-3, ADAMTS-4 など) の発現を誘導した。また、関節疾患治療薬 (ステロイド, NSAIDs, ヒアルロン酸) は、力学負荷による MMP-3, ADAMTS4 発現を抑制するものがあつた。この三次元力学刺激培養システムを用いた力学応答の分子レベルでの解析は、関節リウマチにおける運動負荷下の関節炎、関節破壊のメカニズムの解明、および、治療法の評価、開発の新たなツールとなり、従来の研究方法では明らかにできない、分子メカニズム、治療法の解明につながると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Akamine Y, Kakudo K, Kondo M, Ota K, Muroi Y, Yoshikawa H, Nakata K Prolonged matrix metalloproteinase-3 high expression after cyclic compressive load on human synovial cells in three-dimensional cultured tissue. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41(7):874-81 2012

2. 学会発表

- 1) 宮本 諭, 吉川秀樹, 中田研 器官培養モデルにおける力学刺激が骨・軟骨の成長に与える影響 日本結合組織学会 第 44 回日本結合組織学会 2012 年 6 月 東京
- 2) 中田研 関節の繰返し力学負荷による生物学的応答と薬物効果: 関節炎, 関節破壊と薬効メカニズム 第 32 回日本歯科薬物療法学会 特別講演 2012 年 6 月 大阪
- 3) 金銅真世, 北圭介, 室井悠里, 太田啓, 赤峯勇哲, 中田研, 吉川秀樹, 覚道健治 繰返し圧縮負荷によるヒト滑膜由来三次元培養組織滑膜炎モデルにおける各種 NSAIDs のマトリックス破壊抑制および抗炎症効果 第 32 回日本歯科薬物療法学会 特別講演 2012 年 6 月 大阪
- 4) 太田啓介, 北圭介, 下村和範, 松尾知彦, 宮本諭, 金銅真世, 室井悠里, 前達雄, 覚道健治, 吉川秀樹, 中田研 至適な繰返し圧縮負荷は、三次元培養組織における骨芽細胞分化を促進する 第 30 回日本骨代謝学会 2012 年 7 月 東京
- 5) 中田研, 金銅真世, 北圭介, 松尾知彦, 橘優太, 米谷泰一, 前達雄, 吉川秀樹 ヒアルロン酸がヒト滑膜細胞三次元培養メカニカルストレス下に軟骨に対する catabolic & anabolic 効果 第 3 回ヒアルロン酸研究会 2012 年 10 月 名古屋
- 6) 金銅真世, 室井悠里, 北圭介, 太田啓介, 赤峯勇哲, 中田研, 吉川秀樹, 覚道健治 ヒト滑膜三次元培養組織の繰返し圧迫力学刺激におけるヒアルロン酸のマトリックス破壊抑制および疼痛緩和機序の解析 第 25 回日本顎関節学会 2012 年 7 月 札幌
- 7) 金銅真世, 室井悠里, 太田啓介, 赤峯勇哲, 中田研, 吉川秀樹, 覚道健治 第 57 回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会 2012 年 10 月 横浜
- 8) Mayo Kondo¹, Keisuke Kita², Yuri Muroi³,

Keisuke Ota¹, Yutetsu Akamine³, Ken
Nakata², Kenji Kakudo³
Chondro-protective effects of NSAIDs on
mechanical stress-induced arthritis by
cyclic compressive loading on 3-D
cultured human synovial cells Asia
Oral Maxiofacial Surgery Society 2012
年 10 月 バリ島 インドネシア

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

関節リウマチの病態に対するアディポネクチンの作用—補体に対するアディポネクチンの機能解析

研究分担者 下村伊一郎 大阪大学内分泌代謝内科学（教授）

研究要旨

アディポネクチンはマクロファージや血管内皮に対して抗炎症作用を有する。本研究ではアディポネクチンが補体 C1q、および補体経路に及ぼす作用を解析した。アディポネクチンKOマウスの血清を用いた補体活性測定ではコントロールマウスと比較して差を認めなかった。しかし、組換え蛋白を用いた結合実験では、C1q とアディポネクチンは濃度依存性に結合した。また、血中においても両者の結合を確認した。したがって、アディポネクチンは C1q への結合によって何らかの補体機能に影響を及ぼす可能性がある。

A. 研究目的

脂肪組織分泌因子であるアディポネクチンはマクロファージや血管内皮に対して抗炎症作用を有することが報告されている。本研究ではアディポネクチンが補体 C1q、および補体経路に及ぼす作用を解析する

B. 研究方法

マウス血清を用いた羊赤血球溶血反応による補体測定系を構築し、アディポネクチン KOマウスとコントロールマウスにおける補体活性を測定した。

アディポネクチン組換え蛋白と補体 C1q 組換え蛋白を用いて、*in vitro* における直接的な結合を解析した。

アディポネクチン抗体および C1q 抗体を用いて血液からの免疫沈降を行い、両者の結合を解析した。

C. 研究結果

これまでに私どもはアデノウイルスによるアディポネクチンの過剰発現によって、コラーゲン誘導性関節炎モデルマウスにおける関節炎の重症化が抑制されることを見出している。本モデルマウスでは軟骨表面への補体の沈着が抑制されており、アディポネクチンが補体に及ぼす作用が示唆された。

アディポネクチンはN末端にコラーゲンドメイン、C末端にグロブライドメインを有し、補体C1qとドメイン構造が類似しており、両者が相互作用する可能性がある。

補体活性に対する作用を解析するためにマウス血清を用いた補体活性を行ったが、コントロールマウスとアディポネクチンKOマウスでは有意な差を示さなかった。

組換え蛋白を用いた結合実験では、C1q とアディポネクチンは濃度依存性に結合した。また、血中においても両者が結合していることを見出した。

アディポネクチン／補体C1q複合体の血中濃度測定系を立ち上げ、複合体／総アディポネクチン比が、心血管リスク数ならびにメタボリックシンドロームの予知に効果的である可能性を見いだした。

D. 考察

アディポネクチンが補体活性に及ぼす作用は認められなかったが、アディポネクチンと C1q が結合することが示された。両者の複合体を血中で測定することが有用である可能性がある。アディポネクチンが C1q と結合することで補体経路に及ぼす作用については、さらに検討する必要がある。

E. 結論

アディポネクチンは C1q と直接的に結合し、何らかの C1q の機能に影響を及ぼす可能性がある。

F. 健康危険情報

記載事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

記載事項なし

2. 学会発表

記載事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

記載事項なし

2. 実用新案登録

記載事項なし

3. その他

記載事項なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（平成24年度）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
Hirao M, Hashimoto J, <u>Nishimoto N</u> .	Anti-cytokine agents to combat oxidative stress.	Alcaraz MJ, Gualillo D, Sánchez-Pernaute, O.	Springer	in press
		Studies on Arthritis and Joint Diseases.		
<u>Nishimoto N</u> , Murakami M, Matsutani T.	IL-6 blocker.	Maurizio Cutolo.	the Future Science Group E-Books.	2012
		Addressing Unmet Medical Needs in RA.		
森石武史、小守壽文	骨細胞ネットワークによる骨量制御	小守壽文	医薬ジャーナル社	2012
		CLINICAL CALCIUM	大阪	105-112
松尾 光一	骨免疫から見た老化制御	小川純人、大内尉義編	医薬ジャーナル社	2013
		Clinical Calcium	大阪	59-64

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, Shidara K, Sato E, Kitahama M, Seto Y, Tanaka E, Urano W, Ichikawa N, Koseki Y, Momohara S, Taniguchi A, <u>Nishimoto N</u> , Yamanaka H.	Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab.	Mod Rheumatol	22	122-7	2012
Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa MS, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, <u>Nishimoto N</u> , Suka M, Tomino Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W.	Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study.	Mod Rheumatol	22	394-404	2012
Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, Yajima H, Ishigami K, Shimizu Y, Obara M, Suzuki C, Yamashita K, Yamamoto H, Hayashi T, Sasaki S, Sugaya T, Ishida T, Takano KI, Himi T, Suzuki Y, <u>Nishimoto N</u> , Honda S, Takahashi H, Imai K, Shinomura Y.	Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases.	Mod Rheumatol	22	419-25	2012
Mori S, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mimori A, <u>Nishimoto N</u> , Tasaka S, Hatta K, Matsushima H, Kaise S, Kaneko A, Makino S, Minota S, Yamada T, Akagawa S, Kurashima A; and the NTM-BIORA (NTM infection in Biologic-treated RA patients) Study Investigators.	Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan.	Mod Rheumatol	22	727-37	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, Ishii T, Okamoto A, Fujio K, Hirakata M, Amano H, Kondo Y, Ito S, Takada K, Mimori A, Saito K, Kamachi M, Kawaguchi Y, Ikari K, Mohammed OW, Matsuda K, Terao C, Ohmura K, Myouzen K, Hosono N, Tsunoda T, <u>Nishimoto N</u> , Mimori T, Matsuda F, Tanaka Y, Sumida T, Yamanaka H, Takasaki Y, Koike T, Horiuchi T, Hayashi K, Kubo M, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K.	A Genome-Wide Association Study Identified AFF1 as a Susceptibility Locus for Systemic Lupus Erythematosus in Japanese.	PLoS Genet	8	e1002455	2012
Terada M, Kawano F, Ohira T, Nakai N, <u>Nishimoto N</u> , Ohira Y.	Effects of Mechanical Over-loading on the Properties of Soleus Muscle Fibers, with or without Damage, in Wild Type and Mdx Mice.	PLoS ONE	7	e34557	2012
Murakami M, Tomiita M, <u>Nishimoto N</u> .	Tocilizumab in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis.	Open Access Rheumatology: Research and Reviews.	4	71-79	2012
Ogata T, Yamazaki H, Teshima T, Tsuchiya T, <u>Nishimoto N</u> , Matsuura N.	Anti-IL-6 receptor antibody does not ameliorate radiation pneumonia in mice.	Exp Ther Med.	4	273-276	2012
Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Gabay C, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Jones G, Kvien TK, Murakami M, <u>Nishimoto N</u> , Smolen JS.	Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement.	Ann Rheum Dis.	Epub ahead of print		2012
Smolen JS, Schoels MM, <u>Nishimoto N</u> , Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Gabay C, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Jones G, Kvien TK, Murakami M, Betteridge N, Bingham C 3rd, Bykerk V, Choy EH, Combe B, Cutolo M, Graninger W, Lanan A, Martin-Mola E, Montecucco C, Ostergaard M, Pavelka K, Rubbert-Roth A, Sattar N, Scholte-Voshaar M, Tanaka Y, Trauner M, Valentini G, Winthrop KL, de Wit M, van der Heijde D.	Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions.	Ann Rheum Dis	Epub ahead of print		2012
Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, <u>Nishimoto N</u> , Kishimoto T.	Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan.	Ann Rheum Dis	Epub ahead of print		2012
村上美帆, 西本憲弘.	IL-6阻害薬.	医薬ジャーナル	48	75-80	2012
村上美帆, 西本憲弘.	IL-6を標的としたRA関節破壊の制御.	医学のあゆみ	242	764-769	2012
西本憲弘, 村上美帆.	抗体を用いた医療-血清療法から抗体医薬まで-「抗IL-6抗体」	臨床と微生物	39	445-450	2012
村上美帆, 西本憲弘.	炎症性サイトカインと関節リウマチ.	CLINICAL CALCIUM	22	107-116	2012
西本憲弘, 村上美帆	炎症性自己免疫疾患における治療標的としてのIL-6.	日本臨床増刊号「血管炎」	71	623-629	2013
西本憲弘.	IL-6標的薬.	特集/関節リウマチ治療における分子標的薬の進歩. 臨床薬理	44	9-14	2013
<u>Kuwana M</u> , and Okazaki Y	Quantification of circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: a direct comparison of protocols	Ann Rheum Dis	71(4)	617-620	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mitsunaga S, Suzuki Y, <u>Kuwana M</u> , Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Narita A, Kashiwase K, Okudaira Y, Inoue T, Kulski JK, and Inoko H	Associations between six classical HLA loci and rheumatoid arthritis: a comprehensive analysis	Tissue Antigens	80(1)	16-25	2012
Nakajima A, Yoshino K, Soejima M, Kawaguchi Y, Satoh T, <u>Kuwana M</u> , and Yamanaka H	High Frequencies and co-existing of myositis-specific autoantibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathies overlapped to rheumatoid arthritis	Rheumatol Int	37(2)	2057-2061	2012
Seta N, Okazaki Y, Izumi K, Miyazaki H, Kato T, and <u>Kuwana M</u>	Fibronectin binding is required for human circulating monocytes to acquire the mesenchymal/endothelial differentiation potential	Clin Dev Immunol	2012	820827	2012
Yamaguchi Y, and <u>Kuwana M</u>	Proangiogenic hematopoietic cells of monocytic origin: roles in vascular regeneration and pathogenic processes of systemic sclerosis	Histol Histopathol	28(2)	175-183	2013
Mitsunaga S, Hosomichi K, Okudaira Y, Nakaoka H, Kunii N, Suzuki Y, <u>Kuwana M</u> , Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Kashiwase K, Kulski JK, Inoue T, and Inoko H	Exome-sequencing identifies novel rheumatoid arthritis-susceptible variants in the BTNL2	J Hum Genet	in press		
桑名正隆	関節リウマチの薬物療法; 治療効果と副作用のモニタリング	からだの科学	273	79-83	2012
桑名正隆	間質性肺炎と臨床検査; 生物学的製剤による間質性肺炎	臨床検査	56(9)	1001-1006	2012
Sakai H., Okafuji I., Nishikomori R., Abe J., Izawa K., Kambe N., Yasumi T., <u>Nakahata T.</u> , Heike T.	The CD40-CD40L axis and INF-g play critical roles in Langerhans giant cell formation.	Int. Immunol.	24	5-15	2012
Izawa K., Hijikata A., Tanaka N., Kawai T., Saito M.K., Goldbach-Mansky R., Aksentijevich I., Yasumi T., <u>Nakahata T.</u> , Heike T., Nishikomori R., Ohara O.	Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing.	DNA Res.	9	143-152	2012
Hiejima E., Komatsu H., Takeda Y., Sogo T., Inui A., Okafuji I., Nishikomori R., <u>Nakahata T.</u> , Fujisawa T.	Acute liver failure in young children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis without macrophage activation syndrome: Report of two cases.	J. Pediatr. Child Health	48	E122-125	2012
Kawai T., Nishikomori R., Izawa K., Murata Y., Tanaka N., Sakai H., Saito M., Yasumi T., Takaoka Y., <u>Nakahata T.</u> , Mizukami T., Nunoi H., Kiyohara Y., Yoden A., Mutara T., Sasaki S., Ito E., Akutagawa H., Kawai T., Imai C., Okada S., Kobayashi M., Heike T.	Frequent somatic mosaicism of NEMO in T cells of patients with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency.	Blood	119	5458-5466	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsumura M., Okada S., Sakai H., Yasunaga S., Ohtsubo M., Murata T., Obata H., Yasumi T., Kong X., Abhyankar A., Heike T., <u>Nakahata T.</u> , Nishikomori R., Al-Muhsen S., Boisson-Dupuis S., Casanova J., AlZahrani M., Shehri MA., ElGhazali G., Takihara Y., Kobayashi M.	Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease.	Human Mutation	33	1377-1387	2012
Tanaka T., Takahashi K., Yamane M., Tomida S., Nakamura S., Oshima K., Niwa A., Nishikomori R., Kambe N., Hara H., Mitsuyama M., Morone N., Heuse J.E., Yamamoto T., Watanabe A., Sato-Otsubo A., Ozawa S., Asaka I., Heike T., Yamanaka S., <u>Nakahata T.</u> , Saito M.K.	Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic mosaicism and drug discovery.	Blood	120	1299-1308	2012
Kawai T., Saito M., Nishikomori R., Yasumi T., Izawa K., Murakami T., Okamoto N., Mori Y., Nakagawa N., Imai K., Nonoyama S., Wada T., Yatie A., Oomori K., <u>Nakahata T.</u> , Heike T.	Multiple reversions of an IL2RG mutation restore combined immunodeficiency patient.	J. Clin. Immunol.	32	690-697	2012
Morishima T., Nomura A., Saida S., Watanabe K., Yagi H., Matsumoto M., Fujimura Y., Heike T., <u>Nakahata T.</u> , Adachi S.	Pediatric idiopathic TTP diagnosed with decreased ADAMTS13 activity.	Pediatr. Int.	54	422-423	2012
Nakazawa Y., Saito S., Yanagisawa R., Suzuki T., Toshiro Ito T., Ishida F., Muramatsu H., Matsumoto K., Kato K., Ishida H., Umeda K., Souichi Adachi S., <u>Nakahata T.</u> , Koike K.	Recipient seropositivity for adenovirus type 11 is highly predictive of the development of hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant.		in press	
Saida S., Watanabe K., Sato-Otsubo A., Terui K., Yoshida K., Okuno Y., Toki T., Wang RN., Shiraishi Y., Miyano S., Kato I., Morishima T., Fujino H., Umeda K., Hiramatsu H., Adachi S., Ito E., Ogawa S., Ito M., <u>Nakahata T.</u> , Heike T.	Clonal selection in xenografted TAM recapitulates the evolutionary process of myeloid leukemia in Down syndrome.	Blood		in press	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
齋藤潤、中畑龍俊	疾患特異的iPS細胞	再生医療	12	19-32	2013
<u>Komori T</u>	Function of the osteocyte network in the regulation of bone mass.	Cell Tissue Res.	in press		
Moriishi T, Fukuyama R, Ito M, Miyazaki T, Maeno T, Kawai Y, Komori H, <u>Komori T.</u>	Osteocyte network; a negative regulatory system for bone mass augmented by the induction of Rankl in osteoblasts and Sost in osteocytes at unloading.	PLoS One	7(6)	e40143	2012
Masuyama R, Mizuno A, Komori H, Kajiyama H, Uekawa A, Kitaura H, Okabe K, Ohshima K, <u>Komori T.</u>	Calcium/calmodulin-signaling supports TRPV4 activation in osteoclasts and regulates bone mass.	J Bone Miner Res.	27(8)	1708-1721	2012
Oikawa T, Oyama M, Kozuka-Hata H, Uehara S, Udagawa N, Saya H, and <u>Matsuo K.</u>	Tks5-dependent formation of circumferential podosomes/invadopodia mediates cell-cell fusion	J Cell Biol	197	553-568	2012
Kuroda Y, Hisatsune C, Mizutani A, Ogawa N, <u>Matsuo K.</u> , Mikoshiba K.	Cot Kinase promotes Ca ²⁺ oscillation/calcineurin-independent osteoclastogenesis by stabilizing NFATc1 protein	Mol Cell Biol	32	2954-2963	2012
Valverde-Franco G, Pelletier JP, Fahmi H, Hum D, <u>Matsuo K.</u> , Lussier B, Kapoor M, Martel-Pelletier J.	In vivo bone-specific EphB4 overexpression in mice protects both subchondral bone and cartilage during osteoarthritis	Arthritis Rheum	64	3614-3625	2012
<u>Tanaka S</u>	Regulation of bone destruction in rheumatoid arthritis through RANKL-RANK pathways.	World J Orthop.	18;4(1)	1-6	2013
Matsumoto T, Nagase Y, Hirose J, Tokuyama N, Yasui T, Kadono Y, Ueki K, Kadowaki T, Nakamura K, <u>Tanaka S.</u>	Regulation of bone-resorption and sealing zone formation in osteoclasts occurs through Akt-mediated microtubule stabilization.	J Bone Miner Res.	in press		
Miyazaki T, Iwasawa M, Nakashima T, Mori S, Shigemoto K, Nakamura H, Katagiri H, Takayanagi H, <u>Tanaka S.</u>	Intracellular and extracellular ATP coordinately regulate the inverse correlation between osteoclast survival and bone resorption	J Biol Chem.	287 (45)	37808-23	2012
Akamine Y, Kakudo K, Kondo M, Ota K, Muroi Y, <u>Yoshikawa H.</u> Nakata K	Prolonged matrix metalloproteinase-3 high expression after cyclic compressive load on human synovial cells in three-dimensional cultured tissue.	Int J Oral Maxillofac Surg	41	874-81	2012

