

14. 大野重昭、蕪城俊克、北市伸義、後藤浩、南場研一、水木信久、飛鳥田有里、坂本俊哉、渋谷悦子、藤野雄次郎、目黒明、横井克俊. Behçet 病（ベーチェット病）眼病変診療ガイドライン. 日眼会誌. 116:394-426, 2012

猪子英俊：

1. Horie Y, Meguro A, Kitaichi N, Lee EB, Kanda A, Noda K, Song YW, Park KS, Namba K, Ota M, Inoko H, Mizuki N, Ishida S, Ohno S. Replication of a microsatellite genome-wide association study of Behçet's disease in a Korean population. *Rheumatology (Oxford)* 51(6) 983-6. 2012.
2. Meguro A, Ideta H, Ota M, Ito N, Ideta R, Yonemoto J, Takeuchi M, Uemoto R, Nishide T, Iijima Y, Kawagoe T, Okada E, Shiota T, Hagihara Y, Oka A, Inoko H, Mizuki N. Common variants in the COL4A4 gene confer susceptibility to lattice degeneration of the retina. *Plos One* 7(6) e39300 2012.
3. Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, Inoko H. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol* 39 231-241 2012.
4. Sakuyama K, Meguro A, Ota M, Ishihara M, Uemoto R, Ito H, Okada E, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Yuasa T, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Lack of association between IL10 polymorphisms and sarcoidosis in Japanese patients. *Mol Vis* 18 512-

518 2012.

5. Mitsunaga S, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Narita A, Kashiwase K, Okudaira Y, Inoue I, Kulski JK, Inoko H. Associations between six classical HLA loci and rheumatoid arthritis: a comprehensive analysis. *Tissue Antigens* 80 16-25 2012.
6. Shiina T, Suzuki S, Ozaki Y, Taira H, Kikkawa E, Shigenari A, Oka A, Umemura T, Joshita S, Takahashi O, Hayashi Y, Paumen M, Katsuyama Y, Mitsunaga S, Ota M, Kulski JK, Inoko H. Super high resolution for single molecule-sequence -based typing of classical HLA loci at the 8-digit level using next generation sequencers. *Tissue Antigens* 80 305-316 2012.
7. Suzuki H, Ota M, Meguro A, Katsuyama Y, Kawagoe T, Ishihara M, Asukata Y, Takeuchi M, Ito N, Shibuya E, Nomura E, Uemoto R, Nishide T, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Nakamura J, Saeki K, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Genetic characterization and susceptibility for sarcoidosis in Japanese patients: risk factors of BTNL2 gene polymorphisms and HLA class II alleles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 7109-7115 2012.

岩渕和也：

1. Andoh Y, Ogura H, Sato M, Shimano K, Okuno H, Fujii S, Ishimori N,

- Eshima K, Tamauchi H, Otani T, Nakai Y, Van Kaer L, Tsutsui H, Ono K, Iwabuchi K. 2012. Natural killer T cells are required for lipopolysaccharide-mediated enhancement of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Immunobiol* 2012 Jul 27.
2. Sobirin MA, Kinugawa S, Takahashi M, Fukushima A, Homma T, Ono T, Hirabayashi K, Suga T, Azalia P, Takada S, Taniguchi M, Nakayama T, Ishimori N, Iwabuchi K, Tsutsui H. 2012. The Activation of Natural Killer T Cells Ameliorates Post-Infarct Cardiac Remodeling and Failure in Mice. *Cir Res* 111 (8): 1037-47, 2012.
 3. Koji Eshima, Sayuri Chiba, Harumi Suzuki, Kenichiro Kokubo, Hirosuke Kobayashi, Misao Iizuka, Kazuya Iwabuchi, Nobukata Shinohara. Ectopic expression of eomesodermin renders CD4+ Th cells cytotoxic by activating both perforin- and FasL pathway. *Immunol Lett* 144 (1-2): 7-15, 2012.
 4. Tiwananthagorn S, Iwabuchi K, Ato M, Sakurai T, Kato H, Katakura K. 2012. Involvement of CD4+ Foxp3+ Regulatory T Cells in Persistence of *Leishmania donovani* in the Liver of Alymphoplastic aly/aly Mice. *PLoS Neg Trop Dis* 6 (8): e1798, 2012.
 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* 7 (2): e30568, 2012.
 6. 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* 217: 464-454, 2012.
 7. 岩渕和也：NKT細胞の分化と機能-後編-. *北里医学* 42(1): 19-31, 2012.
 8. 岩渕和也：自己免疫性ぶどう膜炎の発症とオステオポンチン. *臨床免疫・アレルギー科* 58 (1): 38-45, 2012.
 9. 佐藤 雅, 岩渕和也：Type II NKT細胞と肥満. *医学のあゆみ* 243 (4): 322-3, 2012.
- 鈴木 登：
1. Shimizu J, Izumi T, Arimitsu N, Fujiwara N, Ueda Y, Wakisaka S, Yoshikawa H, Kaneko F, Suzuki T, Takai K, Suzuki N. Skewed TGF β /Smad signaling pathway of T cells in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 in press
 2. Kurokawa MS, Suzuki N. Behçet's Disease. *Current Research in Immunology* in press
 3. 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 interleukin-17 and interferon- γ in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol*. 2012; 168: 68-74.

4. Shimizu J, Izumi T, Suzuki N. Aberrant activation of Heat Shock Protein 60/65 reactive T cells in patients with Behcet's Disease. *Autoimmune Dis.* 2012. in press.

桑名正隆：

1. 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.* 2012; 22(3): 405-413.

水木信久：

1. Nakasato-Sonn H, Uemoto R, Meguro A, Mizuki N. Modification of Swan-Jacobs lens for iridocorneal angle surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012 Dec 222. Ando K, Ishihara M, Kusumoto Y, Shibuya E, Nakamura S, Mizuki N. A Case of Corneal Endotheliitis with Mumps Virus RNA in Aqueous Humor Detected by RT-PCR. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012 Dec 19.
3. Nakasato H, Uemoto R, Kawagoe T, Okada E, Mizuki N. Authors' response: immediate removal of posteriorly dislocated lens fragments through sclerocorneal incision during cataract surgery. *Br J Ophthalmol.* 2012 Nov 30.
4. Uemoto R, Nakasato-Sonn H, Meguro A, Ito N, Yazama F, Mizuki N. Staining internal limiting membrane with a mixture of BBG and sodium hyaluronate. *Br J Ophthalmol.* 2012

Nov 30.

5. Omoto S, Kuroiwa Y, Otsuka S, Wang C, Mizuki N, Nagatani H, Hirayama Y. Modulation of human visual evoked potentials in 3-dimensional perception after stimuli produced with an integral imaging method. *Clin EEG Neurosci.* 2012;43(4):303-11.
6. Iwahashi-Shima C, Azumi A, Ohguro N, Okada AA, Kaburaki T, Goto H, Sonoda KH, Namba K, Mizuki N, Mochizuki M. Acute retinal necrosis: factors associated with anatomic and visual outcomes. *Jpn J Ophthalmol.* 2012 Nov 2.
7. Lee YJ, Horie Y, Wallace GR, Choi YS, Park JA, Song R, Kang YM, Kang SW, Baek HJ, Kitaichi N, Meguro A, Mizuki N, Namba K, Ishida S, Kim J, Niemczek E, Lee EY, Song YW, Ohno S, Lee EB. Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2012 Oct 6.
8. Suzuki H, Ota M, Meguro A, Katsuyama Y, Kawagoe T, Ishihara M, Asukata Y, Takeuchi M, Ito N, Shibuya E, Nomura E, Uemoto R, Nishide T, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Nakamura J, Saeki K, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Genetic characterization and susceptibility for sarcoidosis in Japanese patients: risk factors of BTNL2 gene polymorphisms and HLA class II

- alleles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(11):7109-15.
9. Mizuki N. HLA and susceptibility to adverse drug reactions. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2012;116(6):543-5.
 10. Meguro A, Ideta H, Ota M, Ito N, Ideta R, Yonemoto J, Takeuchi M, Uemoto R, Nishide T, Iijima Y, Kawagoe T, Okada E, Shiota T, Hagihara Y, Oka A, Inoko H, Mizuki N. Common variants in the COL4A4 gene confer susceptibility to lattice degeneration of the retina. *PLoS One*. 2012;7(6):e39300.
 11. Nakasato H, Uemoto R, Mizuki N. Treatment of pterygium by ligation and bevacizumab injection. *Cornea*. 2012;31(11):1339-41.
 12. Fan Q, Barathi VA, Cheng CY, Zhou X, Meguro A, Nakata I, Khor CC, Goh LK, Li YJ, Lim W, Ho CE, Hawthorne F, Zheng Y, Chua D, Inoko H, Yamashiro K, Ohno-Matsui K, Matsuo K, Matsuda F, Vithana E, Seielstad M, Mizuki N, Beuerman RW, Tai ES, Yoshimura N, Aung T, Young TL, Wong TY, Teo YY, Saw SM. Genetic variants on chromosome 1q41 influence ocular axial length and high myopia. *PLoS Genet*. 2012;8(6):e1002753.
 13. Nakasato H, Uemoto R, Kawagoe T, Okada E, Mizuki N. Immediate removal of posteriorly dislocated lens fragments through sclerocorneal incision during cataract surgery. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(8):1058-62.
 14. Takeuchi M, Asukata Y, Kawagoe T, Ito N, Nishide T, Mizuki N. Infliximab monotherapy versus infliximab and colchicine combination therapy in patients with Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20(3):193-7.
 15. Sakuyama K, Meguro A, Ota M, Ishihara M, Uemoto R, Ito H, Okada E, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Yuasa T, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Lack of association between IL10 polymorphisms and sarcoidosis in Japanese patients. *Mol Vis*. 2012;18:512-8.
 16. Kawase K, Allingham RR, Meguro A, Mizuki N, Roos B, Solivan-Timpe FM, Robin AL, Ritch R, Fingert JH. Confirmation of TBK1 duplication in normal tension glaucoma. *Exp Eye Res*. 2012;96(1):178-80.
 17. Kurihara Y, Arie Y, Iketani M, Ito H, Nishiyama K, Sato Y, Nakamura F, Mizuki N, Goshima Y, Takei K. The carboxyl-terminal region of Crta1B/LOTUS acts as a functional domain in endogenous antagonism to Nogo receptor-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;418(2):390-5.
 18. Uemoto R, Nakasato-Sonn H, Kawagoe T, Akira M, Okada E, Mizuki N. Factors associated with enlargement of chorioretinal atrophy after intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(7):989-97.
 19. Horie Y, Meguro A, Kitaichi N, Lee

- EB, Kanda A, Noda K, Song YW, Park KS, Namba K, Ota M, Inoko H, Mizuki N, Ishida S, Ohno S. Replication of a microsatellite genome-wide association study of Behcet's disease in a Korean population. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):983-6.
20. Nakasato S, Uemoto R, Mizuki N. Thermocautery for inferior conjunctivochalasis. *Cornea*. 2012;31(5):514-9.
21. Suzuki M, Suzuki T, Nagano A, Hirasawa M, Sakuyama K, Mizuki N. Cyclooxygenase inhibitor improved an exudative lesion of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(3):495-8.
- 廣畑俊成：
1. Hirohata S, Kikuchi H: The change in biomarkers focused on the difference of disease course or treatment in neuro-Behçet's disease. *Intern Med*. 2012(in press).
 2. 廣畑俊成：血管 Behcet 病を見逃さない. *Heart View* 16: 122-126, 2012
 3. 廣畑俊成：慢性疾患患者への最新薬物療法の鉄則. VII. 膠原病および類縁疾患 Behcet 病. *診断と治療* 100: 338-342, 2012
 4. 廣畑俊成：膠原病主要疾患の实地診療 2012 Update -Behcet 病. *成人病と生活習慣病* 42: 987-990, 2012
 5. 廣畑俊成、菊地弘敏、沢田哲治、永瀧裕子、桑名正隆、岳野光洋、石ヶ坪 良明：神経ベーチェット病の診断予備基準 平成 20 ? 2 2 年厚生労働科学研究（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班（班長：石ヶ坪 良明）平成 22 年 1 2 月
6. 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*. 22: 405-13, 2012.
- 黒沢美智子：
1. Kurosawa M, Takagi A, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Yokoyama K, Kitajima Y, Aoyama Y, Iwatsuki K, Ikeda S : Epidemiology and clinical characteristics of bullous congenital ichthyosiform erythroderma (keratinolytic ichthyosis) in Japan: Results from a nationwide survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2012 (in printing).
 2. Sugiyama K, Sada KE, Kurosawa M, Wada J, Makino H. Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Jul 5.(in printing)
 3. Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M, Aleksic B, Ozaki N. The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: the first case-control study in Asia. *Vaccine*. 2012 Jun 13; 30 (28):4292-8.
- 蕪城俊克：

1. Okada A, Goto H, Ohno S, Mochizuki M, Kitaichi N, Namba K, Keino H, Watanabe T, Ishibashi T, Ito T, Sonoda K, Nakai K, Ohguro N, Sugita S, Kezuka T, Kaburaki T, Takamoto M, Mizuki N. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behcet's disease. Arch Ophthalmol. 2012;130(5):592-598
2. 大野 重昭, 蕪城 俊克, 北市 伸義, 後藤 浩, 南場 研一, 水木 信久, 飛鳥田 有里, 坂本 俊哉, 渋谷 悦子, 藤野 雄次郎, 目黒 明, 横井 克俊, ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会. ベーチェット病)眼病変診療ガイドライン. 日本眼科学会雑誌 2012; 116(4):394-426,
3. 蕪城 俊克, 相原 一. ぶどう膜炎による続発緑内障に対する外科療法. 眼科手術 2012; 25(2):211-216.

後藤浩 :

1. Okada AA, Goto H ,Ohno S, Mochizuki M, Ocular Behçet's Disease Research Group Of Japan. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. Arch Ophthalmol.2012;130: 592-598
2. 後藤 浩 : 日本におけるぶどう膜炎(内眼炎)の現状. 日本の眼科 11:1494-1503, 2012.
3. 後藤 浩 : 第7章 ぶどう膜疾患. 現代の眼科学 改訂版11版:120-149, 2012.
4. 後藤 浩 : 3.検査 病理検査. 専門医のための眼科診療クオリファイ 13. ぶどう膜炎を斬る ! : 90-93, 2012.

中村晃一郎 :

1. Kaneko F, Togashi A, Nomura E, Nakamura K, Isogai E, Yokota K, Oguma K. Role of heat shock protein derived from streptococcus sanguinis in Behcet's disease. J Medical Microbiology & Diagnosis. ISSN: 2161-0703, 2012
2. 中村晃一郎. 樹状細胞、Langerhans細胞。1冊でわかる皮膚アレルギー。編集：塩原哲夫。文光堂。13-17, 2012 (02)

岳野光洋 :

1. 岳野光洋、石ヶ坪良明. 【RA診療におけるエビデンス-ガイドライン、推奨、提言など】EULAR ベーチェット病診療 recommendation(解説/特集). リウマチ科 48(1):75-79, 2012
2. 岳野光洋、水木信久、石ヶ坪良明. ベーチェット病の免疫異常と治療の進歩(総説). 日本脊椎関節炎学会誌 4(1): 13-18, 2012

(2.学会発表)

研究代表者

石ヶ坪良明 :

1. 石ヶ坪良明 ベーチェット病 第27回 日本臨床リウマチ学会 教育講演 2012年11月23日 神戸
2. 岳野光洋, 寺内佳余, 渡邊玲光, 上原武晃, 吉見竜介, 渋谷悦子, 水木信久, 石ヶ坪良明 ベーチェット病ぶどう膜炎に対する抗TNF抗体の効果減弱とその対策 第27回日本臨床リウマチ学会 2012年11月23日~11月24日 神戸
3. 寺内佳余, 岳野光洋, 石ヶ坪良明 他 ベーチェット病の眼病変に対するインフリキシマブ投与の有効性と安全性 第56回 日本リウマチ学会 2012年4月26日~28日

4. 渡邊玲光、岳野光洋、石ヶ坪良明 他
血管ベーチェットの臨床実態：厚労省ベー
チェット病班 多施設共同研究 第56回
日本リウマチ学会 2012年4月26日
～28日 東京
5. 岳野光洋、菊地弘敏、石ヶ坪良明 他
腸管ベーチェット病ガイドラインの改定
案 第56回 日本リウマチ学会 2012
年4月26日～28日 東京
6. 出口治子、岳野光洋、石ヶ坪良明 他
ベーチェット病患者消化器病変の解析
第56回 日本リウマチ学会 2012年4
月26日～28日 東京
7. 岳野 光洋、寺内 佳余、石ヶ坪 良明.
他 ベーチェット病に対する抗TNF抗
体治療の有効性と問題点 第33回 日本
炎症・再生医学会 2012年7月5日 福
岡
8. 岳野 光洋. 治療からみたベーチェット病
の免疫異常. 第5回 自己炎症研究会.平
成24年7月6日
9. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda
A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Evolution
of clinical manifestations in patients
with Behçet's disease. ICORD 2012,
Tokyo, Japan, 2012 2/5
10. Kayo T, Takeno M, Shibuya E,
Mizuki N, Ishigatsubo Y. Infliximab
therapy is effective and safety for
uveitis in Behçet's disease. ICORD
2012, Tokyo, Japan, 2012 2/5
11. Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Ueda
A, Ohno S, Ishigatsubo Y.
Neurological manifestations of
Japanese patients with Behçet's dis-
ease. ICORD 2012, Tokyo, Japan, 2012
2/5
12. Watanabe R, Takeno M, Nagahori M,
Kurosawa M, Uehara R, Nagai M,
Saito K, Ishigatsubo Y. The retro-
spective study of infliximab therapy
for intestinal Behçet's disease in
Japan. ICORD 2012, Tokyo, Japan,
2012 2/5
13. Ideguchi H, Suda A, Watanabe R),
Kuwana M, Kikuchi H, Nagafuchi H,
Saito K, Hirohata S Takeno M,
Ishigatsubo Y. Clinical features of
Vasculo- Behçet's disease in Japan 15
th International Conference on
Behçet's Disease, Yokohama, Japan
2012. 7/13-15
14. Kayo T, Takeno M, Shibuya E,
Mizuki N, Ishigatsubo Y. Infliximab
therapy for uveitis in Behçet's disease.
15th International Conference on
Behçet's Disease, Yokohama, Japan
2012. 7/13-15
15. Watanabe R, Takeno M, Nagahori M,
Kurosawa M, Uehara R, Nagai M,
Ishigatsubo Y. The efficacy of
Infliximab therapy for intestinal
Behcet's disease -The retrospective
study in Japan-. 15th International
Conference on Behçet's Disease,
Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
16. Watanabe R, Takeno M, Ueda A,
Ihata A, Yoshimi R, Obata M,
Ishigatsubo. Y. Favorable responses
to Infliximab after endovascular in-
tervention in a Behcet's disease pa-
tient with inflammatory aneurysm in
subclavian artery. 15th International
Conference on Behçet's Disease,
Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
17. Takeno M. Assessment of the disease

(Epidemiology). Overview. 15 th International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15

研究分担者
大野重昭 :

1. Kitaichi N, Lennikov A, Namba K, Noda K, Kanda A, Ando R, Dong Z, Fukuhara J, Kinoshita S, Ohno S, Ishida S. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with an IkappaB kinase beta inhibitor, 8 th International Symposium on Uveitis: Sani, Greece; 2012/10/19-22
2. Kitaichi N, Dong Z, Iwata D, Takeuchi M, Namba K, Noda K, Kanda A, Iwabuchi K, Yamagishi S, Ohno S, Ishida S. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by inhibition of Glyceraldehyde-derived AGEs formation, 15 th International Conference on Behçet's Disease : Yokohama, Japan; 2012/7/ 13-15
3. Lennikov A, Kitaichi N, Noda K, Ando R, Dong Z, Namba K, Ohno S, Ishida S. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with IMD-0354, an IkappaB inhibitor, 15 th International Conference on Behçet's Disease : Yokohama, Japan; 2012/7/ 13-15
4. Namba K, Iwata D, Mizuuchi K, Kitaichi N, Kase S, Takemoto Y, Ohno S, Ishida S. Correlation between development of antinuclear antibody titre and decreased therapeutic

efficacy in the treatment of Behçet's disease with infliximab. 15 th International Conference on Behçet's Disease : Yokohama, Japan; 2012/7/ 13-15

5. Takemoto Y, Namba K, Kitaichi N, Mizuuchi K, Ohno S, Ishida S. Effects of Infliximab Therapy in Behçet's disease, 15 th International Conference on Behçet's Disease : Yokohama, Japan; 2012/7/ 13-15
6. Namba K, Iwata D, Mizuuchi K, Kitaichi N, Kase S, Takemoto Y, Ohno S, Ishida S. Correlation between development of antinuclear antibody titre and decreased therapeutic efficacy in the treatment of Behçet's disease with infliximab. 5 th International Conference on Behçet's Disease : Yokohama, Japan; 2012/7/ 13-15
7. Isogai E, Kuroda K, Seki S, Kitaichi N, Namba K, Ohno S, Yoneyama H, Isogi H. Serum and salivary levels of bioactive antimicrobial peptide LL-37 in Behçet's disease and other ocular inflammatory diseases, 3 rd International Symposium on Antimicrobial Peptides: Lille, France; 2012/6/13-15
8. Lennikov A, Kitaichi N, Noda K, Ando R, Dong Z, Namba K, Ohno S, Ishida S. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with an IKK kinase inhibitor, IMD-0354 in rats, ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting: Fort Lauderdale, USA;

- 2012/5/6-10
9. Ohno S. Dry eye disorders and ocular allergy. 1st Indo-China Intraocular Inflammation / Uveitis Meeting: Siem Reap, Cambodia; 2012/12/7
 10. Ohno S. From autoimmunity to autoinflammation in the immunopathogenesis of Behcet's disease. 2012 Seoul National-Hokkaido University Joint Symposium in Ophthalmology: Sapporo, Japan; 2012/11/19
 11. Ohno S. Epidemiology and genetics. Symposium; International Symposium on Uveitis: Halkidiki, Greece; 2012/10/19
 12. Ohno S. Silk route disease: epidemiology and genetics. International meeting of collaborative studies on Behcet's disease and other uveitis entities: Rome, Italy; 2012/10/16
 13. Ohno S. Diagnosis and treatment of allergic conjunctivitis. 16th Afro Asian Congress of Ophthalmology: Istanbul, Turkey; 2012/6/15
 14. Ohno S. Ocular lesions in Behcet's disease. 16th Afro Asian Congress of Ophthalmology: Istanbul, Turkey; 2012/6/13
 15. Ohno S. Behcet's disease. Genetics of Ocular Inflammatory Disorders. World Ophthalmology Congress (WOC): Abu Dhabi, United Arab Emirates; 2012/2/18
 16. 竹本裕子、南場研一、水内一臣、橋本勇希、宇野友絵、北市伸義、大野重昭、石田 晋. Vogt-小柳-原田病の前眼部炎症再発時における脈絡膜循環障害 / Decrease of chroidal circulation in the anterior segment relapse of VKH disease VKH 再発時の脈絡膜循環障害 第 66 回日本臨床眼科学会、京都、2012/10/25-28
 17. 水内一臣、南場研一、齋藤 航、堀内一宏、加納崇裕、竹本裕子、北市伸義、大野重昭、石田 晋. 多発性脳神経炎の治療中に急性網膜壊死を発症した 1 例第 66 回日本臨床眼科学会、京都、2012/10/25-28 田川義晃、南場研一、水内一臣、竹本裕子、北市伸義、大野重昭、石田 晋. 網膜色素上皮裂孔および漿液性網膜剥離を伴ったぶどう膜炎第 46 回 眼炎症学会、横浜、2012/7/14-16
 18. 竹本裕子、南場研一、齋藤 航、水内一臣、北市伸義、大野重昭、石田 晋. Relentless placoid chorioretinitis の 1 例第 46 回 眼炎症学会、横浜、2012/7/14-16
 19. 長谷敬太郎、南場研一、竹本裕子、齋藤 航、中村佳代子、今野 哲、網島 優、大野重昭、石田 晋. 肺粟粒結核に伴う結核性眼内炎の 1 例第 46 回 眼炎症学会、横浜、2012/7/14-16
 20. 目黒 明、石原麻美、南場研一、蕪城俊克、高瀬 博、後藤 浩、望月 学、大野重昭、水木信久. サルコイドーシスのゲノムワイド関連解析 第 46 回 眼炎症学会、横浜、2012/7/14-16
 21. 水内一臣、南場研一、北市伸義、堀江幸弘、岩田大樹、石田 晋、大野重昭. Vogt-小柳-原田病における隅角色素脱失（大野徴候）の検討第 116 回 日本眼科学会、東京、2012/4/5-8
 22. 大野重昭. 総括：アレルギー性結膜疾患診療. ランチョンセミナー 3. 第 46 回日

本眼炎症学会（2012年7月15日、横浜）

猪子英俊：

1. 猪子英俊. ベーチェット病と関節リウマチの遺伝子解析. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム「リウマチ性疾患の疾患感受性遺伝子」. 2012
2. 倉田里穂、中岡博史、田嶋敦、米沢朋、猪子英俊. HLA 領域に位置する新規ベーチェット病感受性遺伝子の炎症応答に関する機能解析. 第21回日本組織適合性学会. 2012

岩渕和也：

1. Iwabuchi K, Iwata D, Satoh M, Ohno S, Ishida S, Uede T, Onó K. Osteopontin blockade ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis model in mice. Scientific session 2 - Immunology and Genetics. 15th International Conference on Behçet's Disease (Yokohama). 2012.7.
2. Satoh M, Namba K-I, Kitaichi N, Ohno S, Ishida S, Onó K, Taniguchi M, Yamamura T, Van Kaer L, Sonoda K-H, Iwabuchi K. The preventive effect of a novel ligand for natural killer T cells in the development of experimental autoimmune uveoretinitis. 15th International Conference on Behçet's Disease (Yokohama). 2012.7.15.
3. 岩渕和也. MR1欠損はApoEノックアウトマウスの動脈硬化症の病巣進展を促進する. 第101回日本病理学会総会（東京）. 2012.4.28.
4. 岩渕和也. 食餌誘導性肥満の進展におけるNKT細胞の促進的役割. 第52回日本

リンパ網内系学会総会（福島）. 2012.6.16.

5. 江島耕二, 篠原信賢, 岩渕和也. NF- κ B-inducing kinase in non-hematopoietic cells is required for maintenance of normal number of T cells in periphery. 第22回京都Tセルカンファレンス（京都）. 2012. 7.7.
6. 竹内恵美子, 竹内康雄, 江島耕二, 篠原信賢, 岩渕和也. TCR/MHC interactionを介したT細胞による自己反応性B細胞の監視. 第22回京都Tセルカンファレンス（京都）. 2012. 7.7.
7. 岩渕和也. ベーチェット病モデル動物の免疫異常とその制御. 第40回日本臨床免疫学会総会（東京）. 2012.9.28.
8. Eshima K, Shinohara N, Iwabuchi K. Spontaneous increase of Gr-1+/CD11b+ cells in lymphoplasia mouse lacking functional NF- κ B-inducing kinase. 第41回日本免疫学会総会・学術総会（神戸）. 2012.12.5.
9. Satoh M, Eshima K, Tamauchi H, Takeuchi E, Iwabuchi K. Characterization of non-invariant NKT cells in visceral adipose tissue. 第41回日本免疫学会総会・学術総会（神戸）. 2012.12.7.
10. Takeuchi E, Takeuchi Y, Shinohara N, Iwabuchi K. Dysfunction of selective suppression of auto-antibody production in SLE mice and reconstruction of this mechanism by induction of bone-marrow chimerism. 第41回日本免疫学会総会・学術総会（神戸）. 2012.12.7.

桑名正隆：

1. 安岡秀剛、竹内勤、桑名正隆: ベーチェット病の病変形成には Th 17 と Th 1/Th 17 の療法のサブセットが関与している. 第 56 回日本リウマチ学会総会 (東京). 2012. 4. (ワークショップ 85: ベーチェット病)
2. Yasuoka H, Chen Z, Takeuchi T, Kuwana M: Mechanism of the recruitment of Th 17 in the pathogenic process of Behçet's disease. 15 th International Conference on Behçet's Disease (Yokohama). 2012. 7.
3. Kuwana M: Roles of T lymphocytes in pathogenesis of Behçet's disease. 15 th International Conference on Behçet's Disease (Yokohama). 2012. 7.
4. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Cyclosporine-related and cyclosporine-unrelated acute neurological events in Behçet's disease. 15 th International Conference on Behçet's Disease (Yokohama). 2012. 7.
5. Ideguchi H, Suda A, Watanabe R, Kuwana M, Kikuchi H, Nagafuchi H, Saito K, Hirohata S, Takeno M, Ishigatsubo Y: Clinical features of Vasculo-Behçet's disease in Japan. 15 th International Conference on Behçet's Disease (Yokohama). 2012. 7.

廣畑俊成 :

1. Hirohata S et al: Cyclosporine-related and cyclosporine-unrelated acute neurological events in Behçet's disease. 15 th ICBBD, Yokohama, 2012.7.14
2. Hirohata S: Recalcitrant complications in Behçet's disease. 13 th Korean Society of Behçet's Disease Meeting,

Seoul, 2012.11.30

3. 廣畑俊成ほか: 急性型神経ベーチェット病とシクロスポリンの関係についての検討 第 53 回に本神経学会総会、東京、2012.5.23

黒沢美智子 :

1. Kurosawa M., Inaba Y., Ishigatsubo Y., Takeno M., Yokoyama K.: One-year prognosis (severity and disease type) of Behçet disease in Japan using a clinical database of patients receiving financial aid for treatment. 15 th International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, 7/13-15, 2012
2. Watanabe R, Takeno M, Nagahori M, Kurosawa M, Uehara R, Nagai M, Ishigatsubo Y.: The efficacy of Infliximab therapy for intestinal Behçet's disease: the retrospective study in Japan. 15 th International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, 7/13-15, 2012
3. 黒沢美智子、稲葉裕、石ヶ坪良明、岳野光洋、横山和仁: ベーチェット病新規患者の 1 年後の予後に関連する要因 - 臨床調査個人票を用いて、第 23 回日本疫学会総会、大阪、2013/1/24~26.

蕪城俊克 :

1. 「Changes of fluorescein angiography findings after infliximab therapy in Behçet's uveoretinitis」 Toshikatsu Kaburaki M.D 2012 年 7 月 14 日 (土) 第 15 回国際ベーチェット病会議 ポスター発表
2. 「網膜抗原気管内投与による実験的ぶどう膜炎の抑制」 蕪城 俊克、高本 光

子、中原 久恵、松田 順子、譚 佳梁
(東京大)、金 相元、内山 雅照、新見
正則(帝京大・外科) 2012年7月14
日 日本眼炎症学会

3. 眼炎症性疾患は硝子体手術で治るか？
「非感染性ぶどう膜炎は薬剤療法で治療する！」 蕪城 俊克 .2012年7月14日
日本眼炎症学会 シンポジウム 1)
4. 「炎症性眼疾患治療における分子標的治療」 蕪城 俊克 2012年9月29日(土)
第22回日本脊椎関節炎学会スポンサー
ドシンポジウム「脊椎関節炎関連疾患の
基礎から臨床まで」
5. 「ベーチェット病ぶどう膜炎の続発緑内障に対する初回MMC併用線維柱帯切除術の成績」小前 恵子(河北病院)、蕪城 俊克、高本 光子、中原 久恵、相原 一、新家 眞(関東中央)、藤野 雄次郎(東京厚生年金)、沼賀 二郎(東京健康長寿医療)、天野 史郎(東京大) 2012年10月25日 第66回日本臨床眼科学会

齋藤和義：

1. Saito K, Miyagawa I, Iwata S, Yamaoka K, Hirata S, Nawata M, Tanaka Y
Study on the safety and efficacy of Infliximab (IFX), an anti-TNF- α antibody, in patients with refractory intestinal-Behçet's disease (BD) 第13回 欧州リウマチ学会(EULAR) 2012年6月6-9日 Berlin(MESSE BERLIN South Entrance)
2. Saito K, Miyagawa I, Iwata S, Nawata M, Tanaka Y
Study on the safety and efficacy of Infliximab (IFX), an anti-TNF-alpha

antibody, in patients with refractory intestinal-Behçet's disease (BD)

15th International Conference on Behçet's Disease 2012年7月13-15日
横浜

岳野光洋：

1. 岳野光洋、菊地弘敏、石ヶ坪良明 他
腸管ベーチェット病ガイドラインの改定案 第56回 日本リウマチ学会 2012年4月26日~28日
2. 岳野 光洋、寺内 佳余、石ヶ坪 良明、
他 ベーチェット病に対する抗TNF抗体治療の有効性と問題点 第33回 日本
2012年7月5日
3. 岳野 光洋. 治療からみたベーチェット病の免疫異常. 第5回 自己炎症研究会.平成24年7月6日
4. 岳野光洋, 寺内佳余, 渡邊玲光, 上原武晃, 吉見竜介, 澁谷悦子, 水木信久, 石ヶ坪良明 ベーチェット病ぶどう膜炎に対する抗TNF抗体の効果減弱とその対策 第27回日本臨床リウマチ学会 2012年11月23日~11月24日 神戸
5. Takeno M. Assessment of the disease (Epidemiology). Overview. 15th International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15

G. 知的財産権の出願、登録状況
特になし

Ⅲ 分担研究報告

平成 24 年度 厚生労働省難治性疾患克服事業
ベーチェット病に関する調査研究
平成 24 年度研究分担報告書

研究分担課題名: 新規 HLA-B 51 トランスジェニックマウスの開発

研究分担者名・役職名: 水木信久・主任教授

研究要旨:

A. 研究目的

ベーチェット病は再発を繰り返す難治性の全身性疾患である。治療にはコルヒチン、ステロイド、免疫抑制剤等が使われてきた。近年になり炎症性サイトカインである TNF α に対する抗体医薬が開発され、ベーチェット病に使われ始めている。抗 TNF α 抗体は、他の治療薬で効果不十分であった難治性ベーチェット病患者にたいしても、その 9 割に有効であるという結果が出ており、劇的に患者 QOL を向上させることがわかった。しかしながら、投薬の中断により眼発作の再燃が多発すること、B 型肝炎や非定型抗酸菌症といった感染症を合併しているときには使用できないこと、抗 TNF α 抗体の効果が弱い症例が存在することなどから、新たな機序による治療法が必要とされている。

ベーチェット病は、人種を越えて、ヒトの主要組織適合抗原である HLA (human leukocyte antigen) の特定のタイプ、HLA-B 51 と顕著に相関していることが知られている。日本における HLA-B 51 の陽性頻度は、健常者群 13.8% に対しベーチェット病患者群で 58.9% と有意に高いということが報告されている (Mizuki *et al. Tissue Antigens*. 2001;58(3):181-4.)。そこで本研究課題では、HLA-B 51 に関して、新しい手法を用いることにより、マウスの体内で効率的に機能する

HLA トランスジェニックマウスを作製し解析することにより、ベーチェット病を HLA-B 51 の観点から解明していき、新規治療法に結び付けていく。

B. 研究方法 (倫理面の配慮)

HLA class 1 分子のマウス体内における過剰発現は今まで多くの施設で行われてきた。しかし、HLA 発現に成功しても、効率的に抗原提示をできないことも多いということが報告されている (Pascolo *et al. Expert Opin Biol Ther*. 2005;5(7):919-38.)。そこで本研究では、最新の手法により、機能発現の高いトランスジェニックマウスの作製をまず試みる。実際には、抗原収容溝を形成する $\alpha 1$ $\alpha 2$ ドメインをヒト由来とし、補助受容体であるマウス CD 8 との会合を強固にするために $\alpha 3$ ドメインをマウス由来とする。また HLA の発現安定のために $\beta 2$ ミクログロブリンをヒト由来とするマウスを作製する。さらに、マウス MHC クラス 1 分子である H 2-D^b, H 2-K^b を 2 重欠損した背景で HLA を発現させ、より導入した HLA がマウス体内でドミナントに機能するように工夫をする。

(倫理面への配慮)

本研究は、すでにクローニングされデータベース上に公開されている遺伝子配列を用いており、また HLA-B 51 は稀なアリルでは

ないため、個人情報として取り扱う必要はないと考えられる。遺伝子改変マウスについては、カルタヘナ法に基づき取り扱っている。

動物実験に関しては、3Rの理念のもと、文部科学省の「研究機関などにおける動物実験などの実施に関する基本指針」に沿って、横浜市大医学部倫理委員会での審査承認を得て行っている。

C. 研究結果

HLA-B 51 トランスジェン陽性のファウンダーマウス、2匹の雄と1匹の雌が得られた。これらをC57/BL6と交配し、3匹全例においてgermline transmissionを認めている。

D. 考察

今後、HLA-B 51 特異的の刺激に対して、実際にHLA-B 51が抗原提示細胞上に発現することを、フローサイトメトリーで確認し、機能することが分かった段階で、特異的ペプチドの探索やHLA-B 51 特異的に機能を抑制するような薬剤スクリーニングに応用していく。

E. 結論

第3世代のHLA-B 51 トランスジェニックマウスを順調に作製できている。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

(論文発表)

Kirino Y, Bertias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli FS, Erer B, Inoko H, Emrence Z, Cakar A, Abaci N, Ustek D, Satorius C, Ueda A, Takeno M, Kim Y,

Wood GM, Ombrello MJ, Meguro A, Gül A, Remmers EF, Kastner DL. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet.*45(2):202-7,2013.

Lee YJ, Horie Y, Wallace GR, Choi YS, Park JA, Song R, Kang YM, Kang SW, Baek HJ, Kitaichi N, Meguro A, Mizuki N, Namba K, Ishida S, Kim J, Niemczek E, Lee EY, Song YW, Ohno S, Lee EB. Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2012.

Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M; Ocular Behçet's Disease Research Group Of Japan. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. *Arch Ophthalmol.* 130(5):592-8,2012.

Takeuchi M, Asukata Y, Kawagoe T, Ito N, Nishide T, Mizuki N. Infliximab monotherapy versus infliximab and colchicine combination therapy in patients with Behçet's disease. *OculImmunolInflamm.* 20(3):193-7,2012.

Horie Y, Meguro A, Kitaichi N, Lee EB, Kanda A, Noda K, Song YW, Park KS, Namba K, Ota M, Inoko H, Mizuki N, Ishida S, Ohno S. Replication of a microsatellite genome-wide association study of Behçet's disease in a Korean population. *Rheumatology (Oxford).*

51(6):983-6,2012.

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

「マウス実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU) モデルの免疫病態解析 による新規治療標的の探索」—NKT 細胞を治療標的とした試み—

研究分担者：岩渕和也・北里大学医学部免疫学教授

共同研究者：佐藤 雅 (北里大学医学部免疫学)、南場研一・石田 晋 (北大大学院医学研究科眼科学講座)、北市伸義 (北海道医療大学個体差医療科学センター)、上出利光 (北大遺伝子病制御研究所分子免疫分野)、大野重昭 (北大大学院医学研究科炎症眼科学講座) 谷口 克 (RCAI)

研究要旨:

A. 研究目的

ベーチェット病は、近年の生活環境要因の変化や本研究班も関わった生物製剤の使用によって、失明に至る眼症状の重症化は抑制される傾向にある。しかし、特殊病型をはじめとして未だに難治疾患であり、その克服に繋がる有効な治療標的の探索は急務である。

我々は、昨年度 EAU において NKT 細胞が新規 NKT 細胞リガンドの投与で炎症・免疫制御細胞として機能する可能性を検討した。以前の検討から NKT 細胞欠損マウス (CD1d^{-/-}・J α 18^{-/-}) では、野生型に比較して EAU が重症化することから NKT 細胞 (J α 18^{-/-}でも重症化するので type I NKT 細胞) が EAU に対して抑制的に作用すると考えた。そこで、通常の type I NKT 細胞リガンド (α -galactosylceramide; α -GC など) で NKT 細胞を刺激して EAU が軽症化するかどうかを検討したが、そのような効果は認められないという矛盾した結果を得ていた。そこで、EAU の基本的病態である Th 17 免疫偏倚を是正する可能性がある、新規リガンドである RCAI-56 (α -carba-GC)¹ を感作時に使用 (予防的投与) したところ、病理スコアの軽症化が認められた。本研究ではまず、予防的投与による奏効メカニズムを明らかにするとともに、投与を発症期に (治療的投与) した場合にも同様の効果が得られるかどうかを検

討した。

B. 研究方法

(1) EAU の誘導と評価法: 6 週齢 B6 μ 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²。3 週間後、眼球はグルター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 (以下、病理スコア: 0~4)³ を行った。各スコアの内容は、0: 病理学的変化なし; 0.5: 脈絡膜・毛様体・網膜の局所的非肉芽腫性単球浸潤; 1: 網膜の血管周囲、硝子体内への単核球浸潤; 2: 網膜・ぶどう膜内での肉芽腫形成、漿液性網膜剥離、光受容器の消失、閉塞性網膜血管炎; 3: 網膜色素上皮層レベルの肉芽腫形成、網膜下における血管新生-スコア 3 より病変数・広がりが大; 4: 網膜出血である。RCAI-56 の投与: 予防的投与では、実験群は RCAI-56 (2 μ g/20 μ l/匹)、対照群は vehicle のみ同量を、IRBP/CFA 乳剤と混合して、感作時に皮下に投与した。治療的投与では IRBP/CFA 皮下投与後 9 日目 (眼炎症が初発する時期) に 2 μ g/100 μ l/匹で静

脈内投与した。サイトカイン測定：RCAI-56 を経静脈投与 (*i.v.*) 後、経時的に採血して得た血清、また所属リンパ節 T 細胞を分離し、X 線照射脾細胞・hIRBP₁₋₂₀ ペプチドと培養した上清、のサイトカインはビーズとフローサイトメトリーを用いて測定した (FlowCytomix™：eBioscience)。NKT 細胞のフローサイトメトリー解析：RCAI-56 あるいは vehicle を投与後、所属リンパ節の細胞浮遊液を調整し、 α -GC-CD1d-dimer/anti-mIgG₁-PE/抗 TCR β -FITC/抗 NK1.1-APC (BD Bioscience; BioLegend) で染色し、フローサイトメーター (FACS Aria) で解析した。

(2) 倫理面への配慮：動物実験は北里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 (許可番号#2011-106)。3R の原則に則り、実験に使用するマウス数は統計学的検討に不都合を生じない数まで減じた。

C. 研究結果

まず type I NKT 細胞の新規リガンドである RCAI-56 の投与効果について、昨年の結果を追試した。RCAI-56 を抗原感作時に同時投与すると、誘導される EAU の病理スコアは vehicle 投与 (対照) 群に比して有意に軽症化することが、改めて確認された。RCAI-56 のみをマウスに *i.v.* 投与し、経時的に血清中のサイトカイン濃度について、特に 4 時間値 (多くは NKT 細胞由来と考えられる) を α -GC 投与群と測定・比較すると、IFN- γ 産生では RCAI-56 $>$ α -GC、IL-22 産生では RCAI-56 $<$ α -GC、IL-6 産生では RCAI-56 $<$ α -GC であった。すなわち IL-22 産生においてリガンド間で大きな差があることが判明した。

次に、抗原特異的 T 細胞応答を EAU 惹起抗原の感作後 9 日目の所属リンパ節 T 細胞分画で調べたところ、hIRBP₁₋₂₀ ペプチド存在下における増殖反応 (³H-thymidine 取り込みで評価)、増殖能と関連すると考えられる培養上清中の IL-2 産生に関しては、RCAI-56 投与群と対照群間で差は認められなかった。しかし、培養上清中のその他のサイトカイン産生で見ると、RCAI-56 投与群では対照群と比較して IL-22、TNF- α 、IFN- γ 、IL-17 産生量が有意に低下し、また IL-6 も低下傾向にあった (図)。この抗原特異的 T 細胞の産生サイトカイン産生における差をもたらすメカニズムを探る目的で、抗原感作と同時に RCAI-56 あるいは vehicle 投与したマウスの所属リンパ節中での NKT 細胞について、フローサイトメトリーで解析した。その結果、感作後に両群の所属リンパ節で、通常は認められない NK1.1⁺TCR β ⁺ 細胞の増加を認めた。さらに RCAI-56 投与群で type I NKT (α -GC-CD1d dimer⁺/TCR β ⁺) 細胞の増加を認めたが、対照群においては type I NKT 細胞の割合は低かった。この傾向は、脾臓においても同様であった。

予防的投与では病理スコアの軽症化が認められたので、発症時付近で投与し、同スコアを比較したところ平均スコアで RCAI-56 群は 2.4 (0.5 - 4.0)、対照群は 1.0 (0 - 3) ($p < 0.01$) と RCAI-56 投与群で有意に高いスコアを呈した。対照群では認められないスコア 4 の網膜出血が 3 眼に認められており、特筆される。この結果は治療的投与では逆に症状を重症化させてしまう可能性を示している。

D. 考察

新規リガンド RCAI-56 は、通常 type I NKT 細胞リガンド (α -GC) と異なり、予

防的投与によってEAUの病理スコアの改善をもたらすことが出来た。この結果は、CaspiらのグループのTh1への免疫偏倚作用を有する α -C-GCが軽症化の効果を示したという報告⁴に合致している。今回の感作時のリガンド投与は、免疫局所の所属リンパ節におけるtype I NKT細胞の増加と、同時に抗原特異的T細胞応答の培養上清中のIL-22、TNF- α 、IFN- γ 、IL-17などのサイトカインの産生低下を誘導した。すなわち、所属リンパ節中のtype I NKT細胞は何らかのメカニズムによって、Th17、Th22、Th1細胞などの誘導や維持に影響を与え、最終的にEAUの軽症化と関連していると考えられた。RCAI-56刺激で産生されるサイトカイン産生プロフィール（高IFN- γ ；低IL-22）は、 α -GCによる産生プロフィールと比較してTh17やTh22等の誘導を抑制すると考えられるので、このことが奏効メカニズムの1つと想定される。IL-17およびIL-22がTh17由来か、それぞれがTh17あるいはTh22由来なのか（または両者の混合）は現在のところ不明であるが、今後細胞内サイトカイン染色で明らかにする予定である。IL-22はIL-10ファミリーに属するサイトカインで、CD4⁺T細胞（Th17の他最近ではTh22の存在も報告）の他、 $\gamma\delta$ T、NK、NKT細胞等からも産生され、炎症や感染の制御等に関わると考えられている⁵。病態との関わりでは、IL-22は乾癬では角化上皮細胞に作用して、好中球やCCR6⁺細胞（T・DC）を誘導するケモカイン（前者：CXCL1, 2, 3, 5, 8；後者：CCL20）の産生、LL-37などの抗菌ペプチド産生の他、表皮の肥厚や不全角化などを誘導する分子として機能していると考えられている⁶。一方、ベーチェット病においては寛解期に高く、病態を抑制する因子として機能している可能性が指摘され

ており（桑名班員）、RCAI-56の予防的投与によるEAUの軽症化とIL-22の関連については今後のさらなる検討が必要と考えられる。

一方RCAI-56の治療的投与は、予防的投与とは正反対の効果を惹起した。RCAI-56の投与ではIFN- γ の産生が強く誘導されるが、Th1/NK/NKTの活性化やIL-10の誘導抑制等、さまざまな系を介して炎症が増強されるものと考えられる⁷。メカニズムの解明には、発症時付近のRCAI-56投与群と対照群との抗原特異的T細胞増殖反応・サイトカイン産生の比較など、基礎的な検討を急ぎ、今後は投与の臨界期や経路について検討を加える。

E. 結論

新規NKT細胞リガンドRCAI-56によるぶどう膜炎の軽症化には投与の時期が重要である。

References:

1. Tashiro T, et al. *Int Immunol* 2010; 22: 319-28.
2. Tarrant TK et al. *J Immunol* 1998; 161: 122-7.
3. Caspi RR et al. *J Immunol* 1988; 140: 1490-5.
4. Gajewski RS, et al. *J Immunol* 2008; 181: 4791-7.
5. Sonnenberg GF, et al. *Nat Immunol* 2011; 12: 383-90.
6. 藤田英樹. *Jpn J Clin Immunol* 2012; 35 (3): 168-175.
7. Hu X, et al. *Immunity* 2006; 24: 563-574.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

英文原著

1. Eshima K, Chiba S, Suzuki H, Kokubo K, Kobayashi H, Iizuka M, Iwabuchi K, Shinohara N. Ectopic expression of eomesodermin renders CD 4⁺ Th cells cytotoxic by activating both perforin- and FasL pathway. *Immunol Lett* 144 (1-2): 7-15, 2012.
2. 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* 7 (2): e 30568, 2012.
3. 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* 217: 464-454, 2012.
4. Tiwananthagorn S, Iwabuchi K, Ato M, Sakurai T, Kato H, Katakura K. Involvement of CD 4⁺ Foxp 3⁺ regulatory T cells in persistence of *Leishmania donovani* in the liver of alymphoplastic *aly/aly* mice. *PLoS Neg Trop Dis* 6 (8): e 1798, 2012.
5. Sobirin MA, Kinugawa S, Takahashi M, Fukushima A, Homma T, Ono T, Hirabayashi K, Suga T, Azalia P, Takada S, Taniguchi M, Nakayama T, Ishimori N, Iwabuchi K, Tsutsui H. The Activation of natural killer T cells ameliorates post-infarct cardiac

remodeling and failure in mice. *Cir Res* 111 (8): 1037-47, 2012.

6. Andoh Y, Ogura H, Satoh M, Shimano K, Okuno H, Fujii S, Ishimori N, Eshima K, Tamauchi H, Otani T, Nakai Y, Van Kaer L, Tsutsui H, Onó K, Iwabuchi K. Natural killer T cells are required for lipopolysaccharide-mediated enhancement of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Immunobiol* (in press)
7. Iwabuchi K, Satoh M. Invariant NKT cell serves as a novel therapeutic target for control of obesity. *Clin Lipidol* (in press)

邦文総説

1. 岩渕和也：NKT細胞の分化と機能、北里医学 42(1): 19-31、2012.
2. 岩渕和也：自己免疫性ぶどう膜炎の発症とオステオポンチン、臨床免疫・アレルギー科 58 (1): 38-45、2012.
3. 佐藤 雅, 岩渕和也：Type II NKT細胞と肥満、医学のあゆみ 243 (4): 322-3、2012.

学会発表

国際学会

1. Iwabuchi K, Iwata D, Satoh M, Ohno S, Ishida S, Uede T, Onoe K. Osteopontin blockade ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis model in mice. Scientific session 2 - Immunology and Genetics. 15th International Conference on Behçet's Disease (Yokohama). 2012.7.
2. Satoh M, Namba K-I, Kitaichi N,