

臨床免疫学部門

Department of Clinical Immunology

この一年間の研究活動はおもに従来のものを継承したものが多く、膠原病および慢性関節リウマチ（RA）を中心とした疾患の臨床的研究や、これらの疾患の病因、病態、治療などを基盤にした基礎的研究および温泉研究などが主体であった。最近の研究の動向とあいまって、遺伝学的研究が増え、サイトカイン、接着分子、リウマトイド因子なども引き続き検討された。炎症細胞、滑膜細胞、軟骨細胞、血管内皮細胞、骨芽細胞、破骨細胞などの各種培養細胞のみならず動物モデルを用いた研究も盛んに行われた。

RAの病因論に関してはリウマトイド因子の遺伝子解析、動物モデルの研究が、病態については血清可溶性IL-2レセプターからみた早期RAの病態と早期診断、高齢発症RA、中国と日本におけるRAの比較、G-CSF投与の影響、サイトカイン・接着分子および蛋白分解酵素からみた骨・関節破壊機序、滑膜細胞のneutral aminopeptidase、RA患者におけるsialyl Lewis X、RAにおける補体プロフィール、B細胞表面免疫グロブリンなどが、また、RAの治療では抗リウマチ剤の作用機序、漢方薬の抗炎作用などが検討された。

膠原病に関しても、抗血管内皮細胞抗体の臨床的意義、補体の臨床的・遺伝学的検討、単球による補体蛋白産生、CD5+B細胞の細胞内情報伝達機構の解析、膠原病と重症筋無力症など他疾患合併例の検討や温泉治療学的研究が行われた。

人事面では6月、石田倫恵医員が、また、10月には西川 寛研修医が赴任した。3月、山本政弘助手が米国留学より帰国、同3月、塩川左斗志助手が米国に留学した。5月、木原亨研修医が九大第3内科へ帰学、6月国立別府病院へ古田栄一医員が外向、同、一番ヶ瀬義彦医員が帰任した。3月、橋本通研究生が、重度障害者センターより帰任、助手となり、山本政弘助手が、同センターに外向した。

A. 慢性関節リウマチの病因

a. 慢性関節リウマチに出現するリウマトイド因子の可変部遺伝子解析およびリアクタントのエピトープに関する研究（江崎一子、山本政弘、橋本通、神宮政男、延永正）

慢性関節リウマチ（RA）の病態に自己抗体の1つであるリウマトイド因子（RF）が重要な役割を果たしていることが挙げられるが、その機序はまだ十分に解明されていない。これまでRA患者B細胞から産生されるRFが自然抗体に用いられる抗体遺伝子から病原性のある抗体遺伝子に変化して作られるようになるのか、RAに特有のRFをコードする遺伝子がもともとそなわっているのかを明らかにすることを目的に生医研感染防御学部門の渡辺武教授の研究グループと共同でRF可変部（V）遺伝子の解析を行ってきた。

15年の病歴をもつ seropositiveRA 患者リンパ球から樹立した IgG 3 (λ)RF 産生クローンを解析した結果、H鎖は VH3 ファミリーに属し既報の胎児型遺伝子 60P2 と96%のホモロジーが認められ、germlineDN4の1部、JH4 が用いられていた。L鎖は Vλ2ファミリーに属し Jλ2 が用いられていた。既報の germline λ2.1と93.3%のホモロジーであったが、SLEリンパ球由来 V-2.DSと96%、抗インフルエンザ抗体 (JB21) と95%のホモロジーが認められこれらに共通した未知の germline 遺伝子を用いている可能性が考えられた。またこの IgGRF は自己凝集や補体結合性を示すことから生体内で病原性を持つと思われるが超可変部に集中的に変異が認められ、antigen-driven を介した親和性の成熟が病原性抗体の形成を促したと考えられた。これらの結果は RF の1部は自然抗体が異常なプロセスを経て病原性自己抗体となる可能性を示唆している。

いっぽう、RF のリアクタントのエピトープが RA や他の疾患の RF で異なるのか否かを明らかにするために変異導入リコンビナント IgG の発現を試みた。まず、渡辺武教授の研究グループと共同で単離した可変部遺伝子を遺伝子工学的手法で IgG 定常部遺伝子に連結することにより IgG として大量に発現させる系を確立した。さらに生医研、関口陸夫教授の研究グループと共同で CH3 ドメインに点変異や欠失を導入して変異 IgG を発現させた。それらの IgG を用いてモノクローナル RF および RA 患者の RF の反応性を検討した結果、RF によっては変異を起こした部位以外の部位をエピトープとして認識していることが明らかになった。

b. 動物モデルにおける関節炎発症機序、IL-6 移入マウスにおける IL-6 の役割 (神宮政男、江崎一子、延永 正、岡田全司)

スキッドマウスに RA 患者単核球を投与ないしはコラーゲン感作することにより関節炎発症機序を検討中である。IL-6 移入マウスでコラーゲン関節炎およびアミロイドーシス発症を検索することにより IL-6 の影響を検討中である。

B. 慢性関節リウマチの病態

a. 中華人民共和国漢民族と日本人との慢性関節リウマチ病像の差の検討 (末永康夫、安田正之、延永 正)

中華人民共和国の慢性関節リウマチ病像の特徴に関する確たるフィールドスタディーは未だに無い。ハルビン医科大学中医科・臨床免疫科と九州大学生体防御医学研究所臨床免疫学部門とで各々入院患者を対象にケースカードを作成し、両者を比較した。前者はより年齢が若く、罹病期間が短く、かつ多民族より構成されていた。したがって、前者を漢民族に限定し、年齢と罹病期間を日本人患者とマッチさせて再検討した。その結果 (表 B1)、前者は症状を強く訴えるが、炎症所見や骨変化はより軽度であった。調査前に使用された副腎皮質ステロイドの量が前者で有意に高いことが骨の変化を抑制することに関与したかも知れない。HLA などの

遺伝的背景の検討はなされておらず、今後の検討課題である。

表 B1 Comparison of disease activity in matched RA patients in PRC and Japan

	Chinese (n=96)	Japanese (n=96)	statistical significance ^a
Morning stiffness of hands (min)	96.2±125.4	197.8±345.9	p<0.01 (t=2.68)
Grip strength (mmHg)	68.2±47.0	129.0±68.6	p<0.001 (t=6.64)
Swollen joint count	12.6±10.1	5.3±5.0	p<0.001 (t=5.94)
Tender joint count	18.1±10.8	10.5±9.2	p<0.001 (t=5.02)
Nodule (positive:negative)	31.3% (30 : 66)	13.5% (13 : 83)	p<0.01 ($\chi^2=7.67$)
Global functional class I + II : III + IV	61 : 35	76 : 20	p<0.05 ($\chi^2=5.73$)
RF positive(%) (positive/negative)	82.6% (76 : 16)	89.5% (77 : 9)	n.s. ($\chi^2=1.76$)
ESR (mm at 60 min)	56.2±39.3	58.6±36.1	n.s. (t=0.43)
Radiographic change I + II : III + IV	64 : 32	41 : 55	p<0.01 ($\chi^2=14.7$)

^a : Statistical significance and either t value or χ^2 value are indicated.

b. 早期慢性関節リウマチ症例の臨床的特徴 (古田栄一, 安田正之, 延永 正)

慢性関節リウマチの予後は治療結果と強く関連している。したがって、発病後早期の慢性関節リウマチの病態を明確にし、治療方法や治療手技の選択にあたって客観的な根拠を与えることは強く望まれる。症例1年以内の患者(早期慢性関節リウマチ)と発症3年以上の患者の特徴を比較検討した。その結果(表B2)、両者間には炎症の程度に差はなかったが、RFの高さや肘関節や環軸関節への進展は後者でより強かった。薬物療法への反応は前者の方が良好であり、注射性金製剤(GST)が最も多く使用されていた。この検討は、治療への反応の予測が可能であることを示唆しており、治療方針の再検討の機会を与えると思われる。(表B3)

表 B2 早期 RA の臨床症状と検査成績の特徴

	early RA (≤1年) N=69	early RA (≤6ヵ月) N=44	established RA N=79
朝のこわばり			
60分以上	47 (68.2%)	28 (63.6%)	43 (54.4%)
リウマチ結節	14 (20.2%)	10 (22.7%)	12 (15.2%)
肘関節伸展障害	16 (23.1%)* **	9 (20.5%)* **	50 (63.2%)
頸椎亜脱臼	3 (4.3%)* **	1 (2.3%)* **	31 (39.2%)
ESR mm/h	53.7±29.3*	54.3±30.2	64.2±31.4
ESR>15mm/h	64 (92.8%)	40 (90.9%)	77 (97.4%)
活動指数 (%)	68.8±31.6	66.1±30.1*	78.8±31.1
CRP mg/dl	2.9±2.4	2.8±2.5	3.1±2.1
CRP 陽性	67 (97.1%)	43 (97.7%)	75 (94.9%)
RF IU/ml	200.3±191.8* **	224.9±207.1* **	439.2±625.5

表 B3 罹病期間別にみた治療効果の比較

	著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化	計
early RA	27 (39.1%)	34 (49.2%)	2 (2.9%)	5 (7.2%)	1 (1.4%)	69
established RA	13 (16.4%)	36 (45.6%)	11 (13.9%)	11 (13.9%)	8 (10.1%)	79

* 最終全般改善度で“著明改善”は、 $p < 0.001$ で有意差あり (χ^2 検定)

** 最終全般改善度で“著明改善”または“改善”は、 $p < 0.001$ で有意差あり (χ^2 検定)

c. 高齢発症慢性関節リウマチ症例の臨床的特徴 (和田哲也, 安田正之, 末永康夫, 野中史郎, 延永 正)

慢性関節リウマチの治療法の選択や予後の予測にとって、高齢発症慢性関節リウマチの特徴を知ることは有用であるので、その特徴を検討した。その結果 (表 B4)、高齢発症慢性関節リウマチは相対的に男性の比率が高く、関節外症状を呈する比率も高かった。また、RF や ESR が高く、副腎皮質ステロイド剤がより多く使用されたにも拘らず治療への反応は良くなかった。

表 B4 初発関節部位

	EORA (n=40)	YORA (n=39)
肩	8 (20%)	5 (12.8%)
肘	7 (17.5%)	0 (0%)
手首	8 (20%)	6 (15.4%)
股	0 (0%)	1 (2.6%)
膝	8 (20%)	11 (28.2%)
足首	4 (10%)	5 (12.8%)
MP, PIP	5 (12.5%)	11 (28.2%)

関節外症状と合併症

	EORA	YORA
肺線維症	*16	0
皮下結節	7	3
	EORA	YORA
糖尿病	6	2
陳旧性肺結核	4	0
高血圧	8	2
肺 癌	1	0
計	*19 (47.5%)	4 (10%)

*: $p < 0.01$ (χ^2 検定)

EORA : elderly-onset RA

YORA : younger-onset RA

d. RA の骨・関節破壊機序の検討

i) RA 患者破骨細胞の機能 (神宮政男, 橋本 通, 野中史郎, 江崎一子, 延永 正)

自発的に石灰化をきたす骨芽細胞を用い, これに RA 患者骨髄から得た破骨細胞を添加することにより破骨細胞の骨吸収活性を検討するとともに, IL-4, IL-6による骨吸収抑制機序を検討するため破骨細胞のマトロプロテアーゼ (MMP) 産生, TIMP-1産生活性を測定した. RA 患者から得た破骨細胞は非 RA 患者から得た破骨細胞に比べ, 高い骨吸収活性, MMP 産生活性を示した. IL-4, IL-6は MMP 産生を抑制し, さらに IL-1による MMP 産生増強作用を abolish した. 本細胞は種々のサイトカインや多量の IL-6を産生した. 以上より IL-4, IL-6は破骨細胞による骨吸収を抑制することが示唆された.

ii) 破骨細胞, 骨芽細胞の接着分子とサイトカイン, 接着分子単クローン抗体 (神宮政男, 橋本 通, 江崎一子, 延永 正)

破骨細胞を骨芽細胞に添加すると著明に接着した. Insertion を用い接着を阻止すると骨吸収は抑制されたことから破骨細胞による骨吸収には両細胞の直接接触が必要である.

破骨細胞による骨吸収時に ICAM-1単クローン抗体を添加しても骨吸収は抑制されなかったことから, その機序をみるため, 破骨細胞において ICAM-1単クローン抗体添加による各種接着分子発現に対する影響を検討した所, ICAM-1単クローン抗体添加により VCAM-1, PECAM-1, ELAM-1などの各種接着分子発現が著明に高まった. このことから, 一つの接着経路を抑えると, 他の接着経路がでてくるといふ, 一種のカスケードがあることが示唆された.

iii) 軟骨破壊に関与する因子とサイトカイン (神宮政男, 藤川陽祐, 延永 正)

IL-1による軟骨基質破壊は IL-4, IL-6添加により抑制される. その機序を検討した. ヒト軟骨細胞の MMP 産生は IL-1で著明に高まり, IL-4, IL-6で抑制された. IL-1による増強作用は IL-4により abolish された. IL-4, IL-6は MMP インヒビター (TIMP-1) 産生を著明に高めた. 軟骨細胞によるコンドロイチン硫酸異性体 (C4S, C6S) 産生は I サイトカインで影響を受け, IL-1は C4S を高め, C6S を抑制した. IL-4は C6S を高め, IL-1の C6S 産生抑制作用を abolish した. グルコサミノグリカン (GAG) 産生においても同様の結果が得られた. 従って, 軟骨でも IL-1の基質破壊作用に対し, IL-4, IL-6は防御することが示唆された.

e. 接着分子 (ICAM-1, VCAM-1, VLA-4, LFA-1) の可溶性型の産生機序と患者における定量 (橋本 通, 神宮政男, 江崎一子, 延永 正)

可溶性 ICAM-1は血管内皮細胞や滑膜細胞に対するリンパ球接着を抑制した. 可溶性 VLA-4, 可溶性 LFA-1については, 作成した ELISA キットを用い, サイトカイン添加滑膜細胞, 軟骨細胞, 血管内皮細胞培養上清, RA 患者血清で測定した. LFA-1に比べ, VLA-4は RA 患者関節

液で著明な高値を示したが培養上清では少量検出された。その臨床的意義および産生機序を検討中である。

f. 慢性関節リウマチの早期診断における soluble IL-2 receptor (sIL-2R) の意義 (末永康夫, 安田正之, 山本政弘, 延永 正)

1991年当初より1992年末の2年間, possible RA および probable RA 症例64例をエントリーし, 1年後と3年後にその診断を確定した。初診時と1年後の sIL-2R を測定し, 最終診断との関連性を検討した。その結果 (図 B1), sIL-2R 濃度の高値例 (≤ 100 pM/l) は, 骨関節破壊を生じ, definite RA や classical RA へと進展する確率が有意に高いことを示した。また, sIL-2R, CRP, RF の3者のうち2者の陽性例の慢性関節リウマチへの進展予測は, sensitivity 73%, specificity 96%であった。この criteria を用いれば, 骨病変を未だに有しない慢性関節リウマチ患者に対する intensive chemotherapy を行い, disease progression を阻止できると思われる。

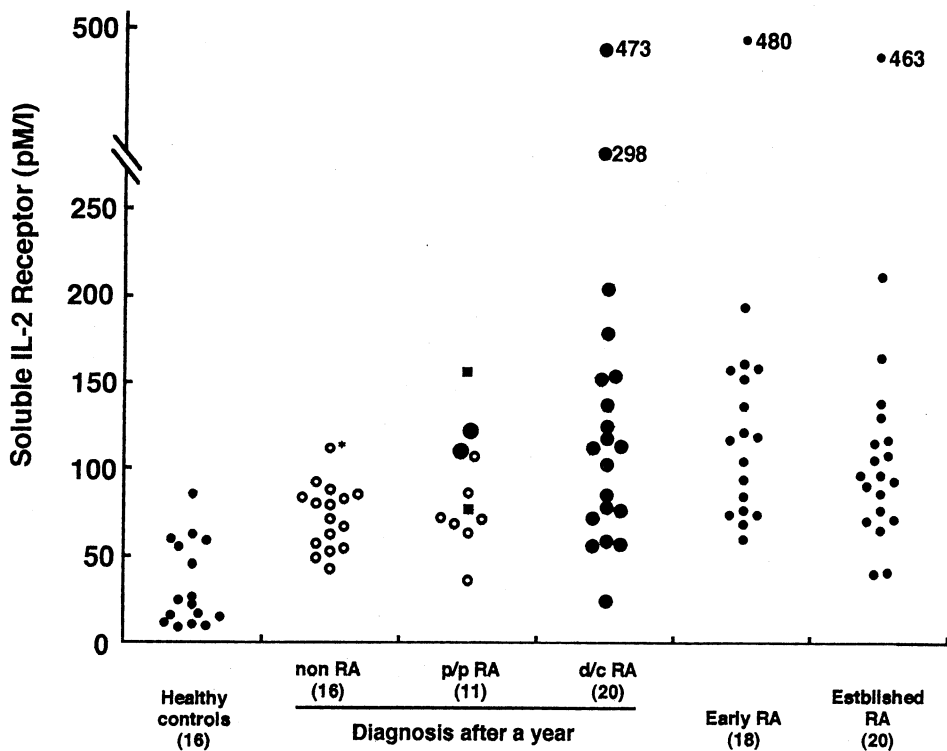


図 B1

g. 慢性関節リウマチの関節腫脹を生じる因子としての好中球・G-CSFの役割の検討 (安田正之, 延永 正)

Felty 症候群を呈した慢性関節リウマチ症例に対し, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) を投与した. 白血球数の増加とともに膝関節の腫脹と疼痛を生じ, G-CSF の投与と強い関連性が示された. G-CSF 投与前後の好中球による活性酸素の産生と chemotaxis を検討すると (表 B5), 両者は50-100%の増加を示した. これは, in vivo において好中球の活性化が関節炎を生じることを明している.

表 B5 Effects of recombinant G-CSF(rHuG-CSF) on the chemotaxis and superoxide production by PMN from a patient with Felty's syndrome*

	Hospital day									
	1	2	3	4	5	6	7	8	11	19
rHuG-CSF (μ g)	250	—	250	—	—	250	—	—	—	—
WBC ($\times 10^3 / \mu$ l)	1.2	4.1	1.9	9.0	5.1	2.1	28.7	—	1.7	1.1
Neutrophils ($\times 10^3 / \mu$ l)	0.21	—	—	7.2	2.6	0.9	26.7	—	0.73	0.53
CRP (mg/dl)	2.10	—	—	8.51	—	—	2.26	1.87	1.95	4.20
Chemotaxis (mean \pm SD% of normal)	12.5 \pm 3.7	—	—	63.5 \pm 5.8	—	—	—	171.5 \pm 8.1	41.6 \pm 20.8	—
Superoxide (nmoles/ 10^6 cells)	4.8	—	—	8.1	12.7	—	—	14.6	6.1	—
GM-CSF (pg/ml)	<5	—	—	7.0	—	—	7.0	5.0	—	7.0
SAA (% normal)	159	—	—	207	—	—	183	243	—	215

*The chemotactic activity of polymorphonuclear neutrophils(PMN) was examined using Boyden chambers and zymosan-activated serum (ata \times 150 dilution at which 50% of fully stimulated PMN from healthy controls migrated across the membrane between chambers), and expressed as the ratio of patient PMN to normal PMN. O_2^- generation was examined using $10^6 / \text{ml}$ PMN (normal 5-10 nmoles/ 10^6 PMN [ref. 10]). Hospital day 1 was December 4, 1992; these data were obtained before the first administration of rHuG-CSF. See Figure 1 for other definitions.

h. 慢性関節リウマチの補体プロフィールの形成に関与する補体活性化 (友岡和久, 安田正之, 末永康夫, 延永 正)

補体は組織障害と直接に関連する因子である. 血管炎を伴う慢性関節リウマチでは補体が血管病変の形成に強く関与することが示されている. しかしながら, 補体に異常がなく, 関節外症状のない慢性関節リウマチでの補体活性化については確たる報告を見ない. したがって, 関節外症状を伴わず, 正常から高補体価を示す慢性関節リウマチでの補体分解産物を測定した. その結果 (図 B2), split product/native protein ratio は高値を示した. このことは, alternative pathway (Bb/B) を介する活性化とともに classical pathway (C4b/C4) を介する活性化が存在することを示している. すなわち, 関節外症状や低補体価を示さないような通常の慢性関節リウマチでも補体活性化に関与する因子が存在することを示している.

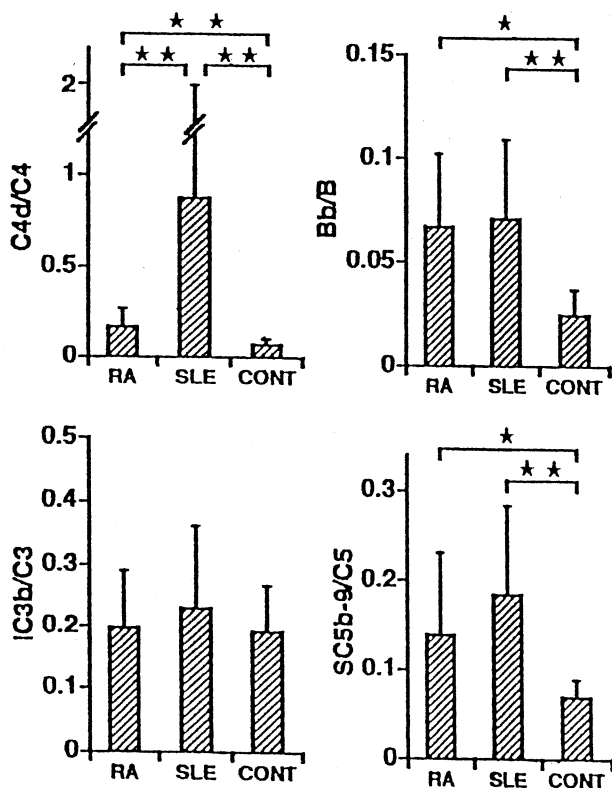


図 B2 The ratios of complement split products to parent molecules in the patients with RA. C4d/C4 of RA was lower than that of SLE, but Bb/B and SC5b-9/C5 of RA and SLE were not statistically different. Means \pm SD are indicated. Statistical significances are indicated by ** $P < 0.01$ and * $P < 0.05$.

i. サイトカインによるヒト滑膜細胞表面上の neutral endopeptidase, dipeptidyl peptidase IV, aminopeptidase N 発現の調節 (橋本 通, 神宮政男, 江崎一子, 延永 正)

慢性関節リウマチ患者由来滑膜細胞 (SC) 表面上の neutral endopeptidase (NEP), dipeptidyl peptidase IV (DPP), aminopeptidase N (AP) 発現を cell ELISA 法を用いて検討したところ, IL- β 刺激によって, NEP, DPP 発現量の低下ないし低下傾向が見られた. SC 上 AP 発現は IL-1 β 刺激後低下傾向を示して後, 3 日目に有意に増強した. IL-4 刺激にて DPP 発現は低下し, AP は 3 日後には用量依存性に発現増強した. IFN- γ 刺激下で DPP は表面発現量が有意に減少, NEP は低下傾向を示した. ヒト臍静脈由来血管内皮細胞 (EC) を対照として検討したところ, サイトカインに対する反応性はやや異なるが, EC 表面上にもこれらの酵素の発現が認められ, 生物活性ペプチド分解の制御を通して炎症の調節に与るものと思われる.

j. 慢性関節リウマチ患者関節液における sialyl Lewis X に関する検討 (橋本 通, 神宮政男, 江崎一子, 延末 正)

慢性関節リウマチ (RA) 患者, および変形性関節症 (OA) より得られた関節液中の sialyl Lewis X (SLX) を RIA 法で定量, 臨床的なパラメーターとの相関を検討した. RA 患者 (69.7 ± 26.2 U/ml) では OA 患者 (30.5 ± 8.5 U/ml) に比して SLX は有意に高価を呈し ($P < 0.001$), SLX と CH50 ($P < 0.01$) 間に逆相関が, SLX 関節液中の細胞数 ($P < 0.05$), IL-6 ($P < 0.1$), IL-8 ($P < 0.25$) の間に正相関が見られた. SLX は癌細胞や骨髄系細胞, 一部のリンパ球表面上に発現することが知られ, 腫瘍マーカーとしての有用性は既に確立しているが, 関節液中の SLX は関節炎症のマーカーとして有用であると思われる. さらに, 放出された SLX は selectin 系を介した接着分子の調節によって炎症の制御に与る可能性がある.

k. 自己免疫疾患患者末梢血 B 細胞表面免疫グロブリン発現に関する検討 (橋本 通, 神宮政男, 江崎一子, 保知戸和憲, 延永 正)

全身性エリテマトーデス (SLE), 慢性関節リウマチ (RA), シェーグレン症候群 (Sjs) 患者末梢血リンパ球の CD20, sIgM, IgD, IgG, IgA, κ , λ 発現について flow cytometry を施行したところ, 未治療 SLE では寛解時に比して sIgM ($13.3 \pm 0.6\%$ vs $5.3 \pm 1.5\%$) 陽性細胞が有意に増加したが, sIgD ($7.0 \pm 2.0\%$ vs $4.3 \pm 2.5\%$), SIgG, sIgA 発現率には有意差を認めなかった. RA 患者においては寛解時との比較で, sIgM ($10.3 \pm 3.6\%$ vs $7.0 \pm 2.8\%$), sIgD ($9.0 \pm 4.8\%$ vs $5.3 \pm 3.2\%$) 陽性細胞の有意な増加が見られた. 未治療 Sjs 患者でも CD20 陽性細胞は健常者に比して増加しており, sIgM ($12.4 \pm 7.0\%$), sIgD ($10.1 \pm 6.1\%$) 発現率は有意に高かった. 自己免疫疾患患者末梢血中に増加していた B 細胞サブセットは治療経過に伴い速やかに減少した. SLE では sIgM と sIgD 発現率の解離が大きく自己抗体産生ステップとの関わりなども想像される.

C. 慢性関節リウマチの治療

a. 抗リウマチ剤の作用 (和田哲也, 神宮政男, 野中史郎, 延永 正)

開発中ないしは市販中の抗リウマチ剤の作用機序を引続き検討中である. 各種抗リウマチ剤は滑膜細胞, 血管内皮細胞の ICAM-1 発現, VCAM-1 発現に対してはなんら作用は示さないようである. ヒアルロン酸は関節周辺部投与によりラットアジュバント関節炎を抑制し, 骨破壊を抑制した. 注射金剤は単核球の IL-1 receptor antagonist 産生を高めた.

b. アジュバント関節炎に対する漢方薬の効果 (任 路雪, 安田正之, 延永 正)

ヒト慢性関節リウマチにおいて, 薏苡任湯は抗炎症・抗リウマチ作用を有することが示唆されたので (安田正之ら, リウマチ科1992年), ラットアジュバント関節炎を作成し, 薏苡任湯

および雷公藤 (Tripterygiumwilfordii) 抽出物の効果を検討した。その結果、両薬剤ともラット後肢の腫脹を軽度ながら抑制し (図 C1)、骨・関節破壊の進展も抑制し得た (表 C1)。骨・関節破壊を抑制し得たことは極めて興味深いだが、臨床的有用性を認めるためには、実験動物やモデル、対照とする薬剤を変えて再検討することが必要である。

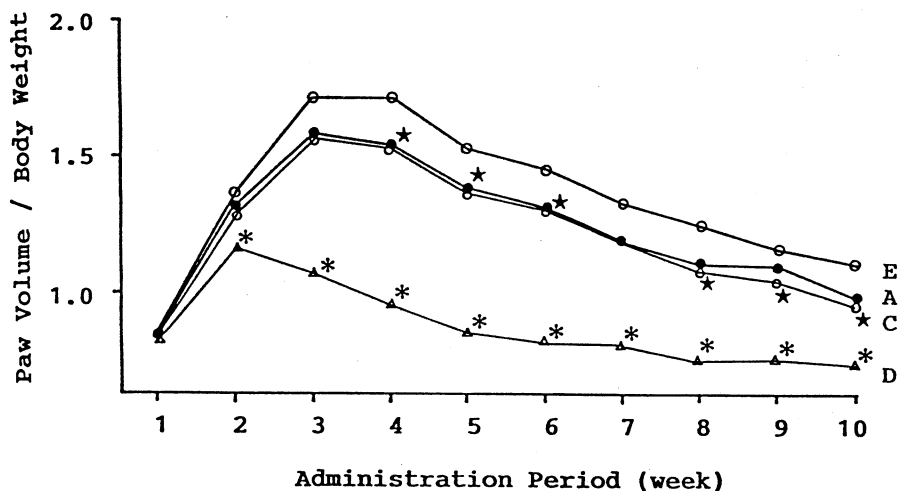


図 C1

足容積の体重に対する比率の変化に対する薬剤の効果

A: 薏苡仁湯投与ラット, C: 雷公藤投与ラット, D: インドメタシン投与ラット, E: 薬剤非投与ラット (コントロール).

コントロールに対して, Aは4-6週において, Cは8-10週において, Dは2-10週において有意に低値であった (* : $p < 0.01$, ★ : $p < 0.05$).

表 C1 足根骨・足関節変化に対する薬剤の影響

	X線分類					有意差 ^a
	I	II	III	IV	V	
A	0	0	10	8	2	$p < 0.05$
B	0	0	7	11	2	ns
C	0	0	11	8	1	$p < 0.05$
D	0	3	17	0	0	$p < 0.001$
E	0	0	4	15	1	

a: I-III/IV・V間の χ^2 検定によるE群との分布の差の検定 ns: 有意差無し

c. GST に対する薬剤耐性出現機序の解析 (一番ヶ瀬義彦, 山本政弘, 安田正之, 延永正)

注射性金剤 (GST) は抗リウマチ (DMARD) のうち最も多く使用される薬剤の一つである。Monocyte 由来の細胞株である THP-1 を GST 25 μ g/ml の存在下に長期間培養し, GST 耐性株を得た (THP1-r)。THP1-r (solid circle) は GST の influx (A) のみならず, efflux (B) においても wild type THP-1 (THP1-w) よりも緩徐であった (図 C2)。両細胞間には, p-glycoprotein の発現には著差はなく, metallothionein の誘導などのメカニズムが関与することが示唆された。

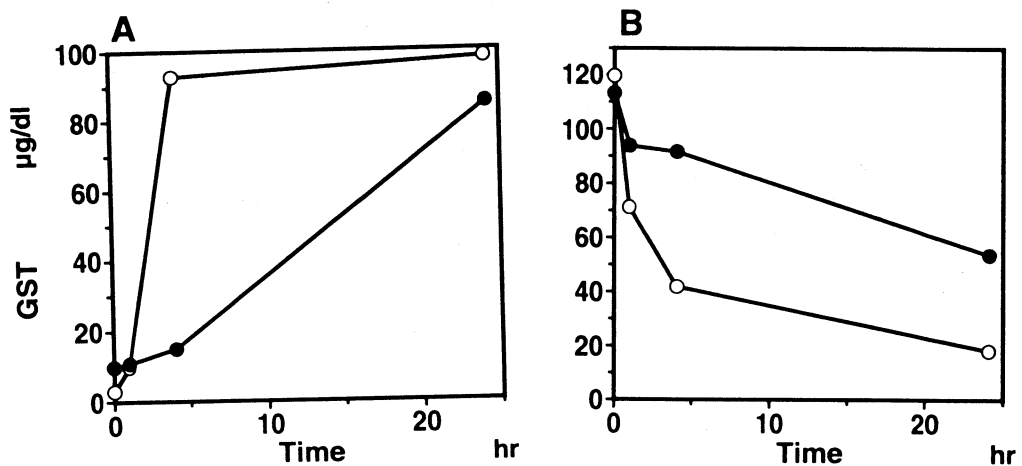


図 C2 GST 耐性 THP-1 における GST の Influx と Efflux

D. 膠原病に関する研究

a. 膠原病発症における遺伝子の関与 (塩川左斗志, 安田正之, 延永正)

Membrane cofactor protein (MCP) は, 活性化補体 C3b, C4b の不活化因子である 1 因子の cofactor である。MCP は, 電気泳動により MW58,000-68,000 と MW48,000-56,000 の 2 本のバンドを形成する。結果として, U (upper band predominant), E (equal band), L (lower band predominant) に分かれる。MCP の polymorphic Hind III site による RFLP 解析では, Hind III +/+ は U に, Hind III +/- は E に, Hind III -/- は L の phenotype に相当する。よって, 全身性エリテマトーデス (SLE) と慢性関節リウマチ (RA) の発症と MCP genotype との関連性を検討した。その結果 (表 D1), MCP genotype と SLE, RA の発症とは関連性がないことが示された。

表 D1 Distribution of the genotypes of membrane cofactor protein

Group*	Genotype			Total
	Hind III + / +	Hind III + / -	Rind III - / -	
Control	46	8	0	54
SLE	34	8	0	46
RA	49	17	12	67

*SLE=systemic lupus erythematosus ; RA=rteumatoid arthritis.

b. 膠原病における抗血管内皮細胞抗体（和田哲也，江崎一子，安田正之，神宮政男，延永 正）

膠原病の血管炎の原因として抗血管内皮細胞抗体（AECA）の関与が考えられている。膠原病患者の AECA をクラス別に測定した。つぎに，全身性エリテマトーデス（SLE）について疾患活動性や臨床検査値について検討した。IgG 型 AECA は正常者 19.6%，慢性関節リウマチ（RA）26.1%，悪性関節リウマチ（MRA）38.5%，SLE 50.3%，強皮症（PSS）29.4% であり，MRA，SLE，PSS は正常者と比較し有意に高値を示した（図 D1）。IgM 型 AECA は SLE と PSS において正常者と比較し有意に高値を示した。

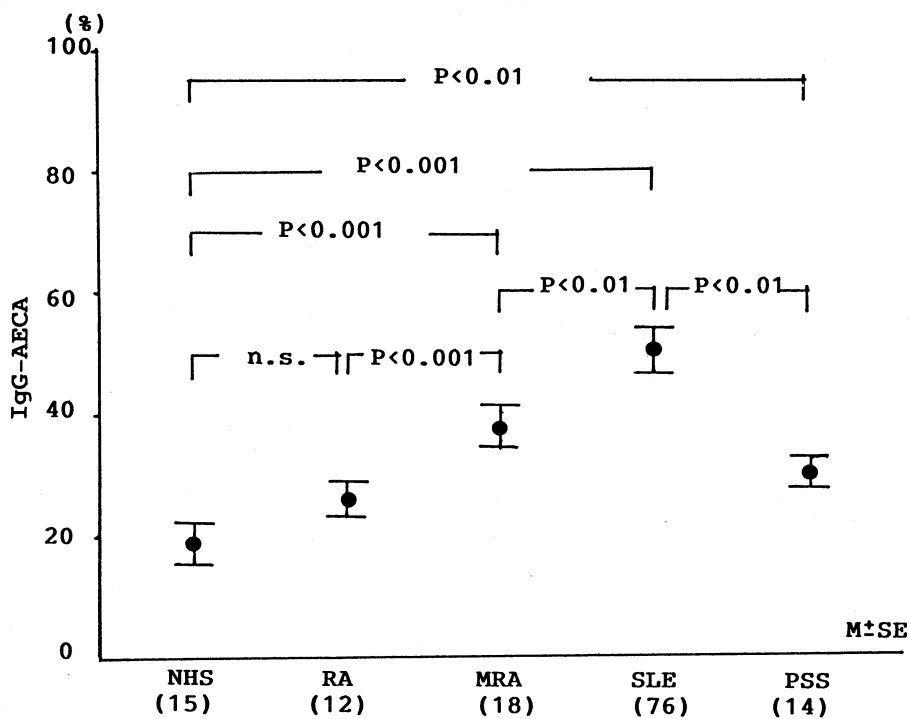
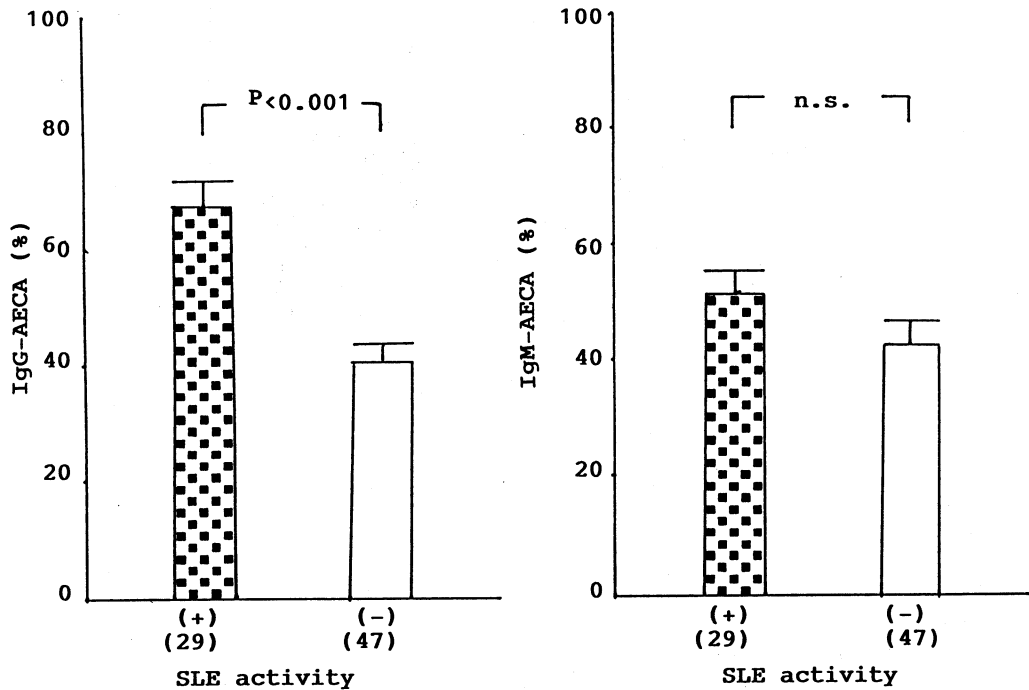


図 D1 膠原病患者の AECA

SLEにおいては疾患活動性を有する症例は有しない症例と比較してIgG型AECAは有意に高値を示したが、IgM型AECAは有意差はなかった。(図D2)。特に、疾患活動性があり蛋白尿を有する症例でIgG型AECAは最も高値を示した。つぎに、免疫複合体および抗カルジオリピン抗体陽性例は陰性例と比較しIgG型AECAは有意に高値を示したがIgM型AECAは有意差は示さなかった。以上よりIgG型AECAは膠原病(特にSLE)の血管障害の原因に関与していることが示唆された。



図D2 SLEにおけるAECAと疾患活動性との関連性

c. 全身性エリテマトーデス寛解症例における低補体血症の意義の検討(末永康夫, 安田正之, 山本政弘, 延永 正)

慢性関節リウマチでは、補体に異常がなくても補体の活性化が生じていることを示した。そこで、全身性エリテマトーデス(SLE)で補体(CH50, C3, C4)が低値でありながら臨床的に寛解状態である症例における補体の意義を検討した。その結果、C4d/C4, Bb/Bは高値であり、補体活性化が生じていることは慢性関節リウマチと同様であった。末梢血単球による補体の産生を検討すると、SLEでは無刺激時のC3の産生は正常者よりも高値であっても、インターフェロン γ (IFN- γ)による抑制率は高かった(図D3)。この抑制率は、末梢血中のCD4⁺T cellの数と逆相関した(図D4)。

このことは、SLEではIFN- γ の産生が低下しているために無刺激時のC3産生は高く、その一方で、加えられたIFN- γ に対してより良く反応するために、その産生がより強く抑制されると考えられる。

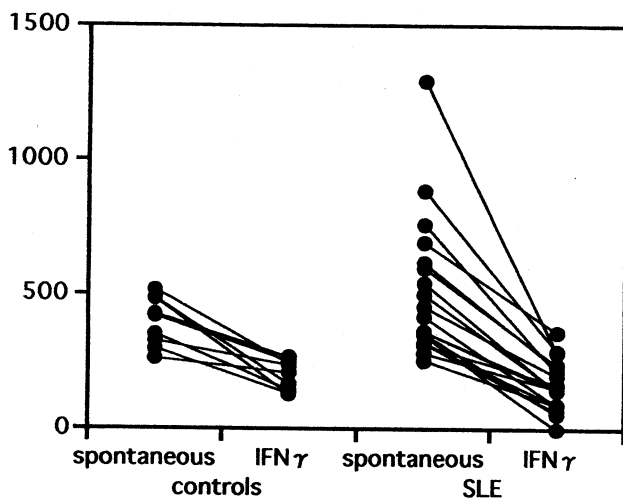


図 D3 Production by monocytes with IFN γ

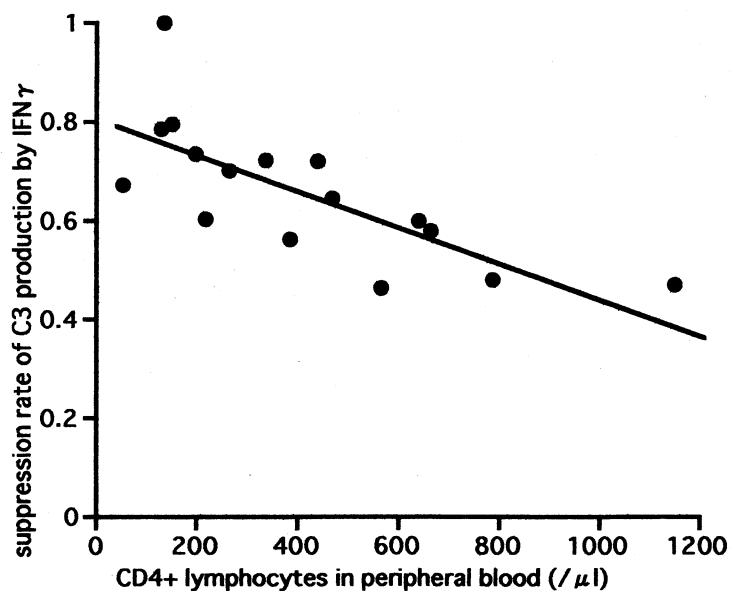


図 D4 correlation between suppression rate of C3 production by IFN γ and CD4+lymphocytes in peripheral blood.

d. CD5+B 細胞における細胞内情報伝達機構（山本政弘，安田正之，江崎一子，延永 正）

未熟 B 細胞の subset である CD5+B 細胞における細胞内情報伝達機構を検索した。約半数が CD5をもつ臍帯血中の B 細胞とその EB virus による transform B 細胞と大多数が CD5陰性である正常末梢血 B 細胞とを比較した。B 細胞は CD5の有無に関わらず，細胞膜表面のイムノグロブリン分子刺激により活性化する。この際，細胞内の種々の蛋白のチロシン残基のリン酸化が引き起こされる。このチロシンリン酸化はチロシンリン酸化酵素，lyn, bly, fyn 等が関与していると考えられる。CD5+B 細胞において CD5分子を刺激するとイムノグロブリン分子刺激時と同様な細胞内蛋白のチロシンリン酸化が刺激後数分以内に引き起こされた。この際イムノグロブリン分子刺激時の同様にチロシンリン酸化酵素 lyn の自己リン酸化が亢進することが認められ，T 細胞と同様，B 細胞においても CD5分子は主要抗原受容体複合体（B 細胞表面イムノグロブリン分子）と密接な関連を持ち，CD5+B 細胞の活性化において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。（図 D5，D6，D7）

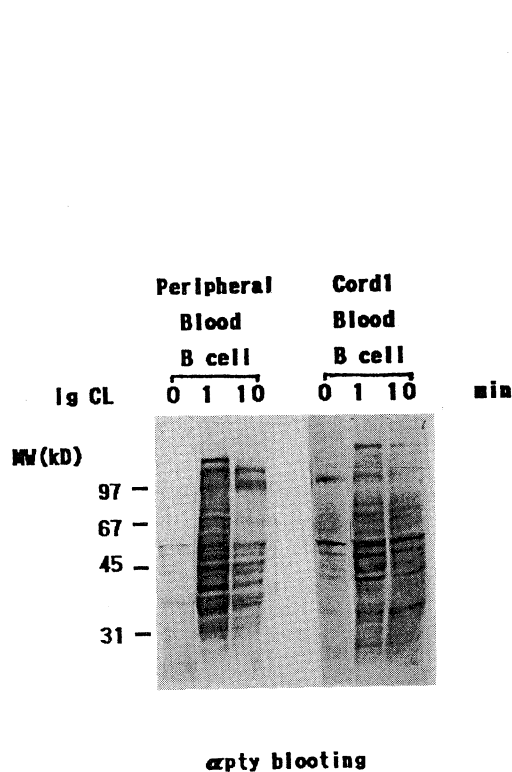


図 D5 イムノグロブリン分子刺激による細胞内蛋白のチロシンリン酸化

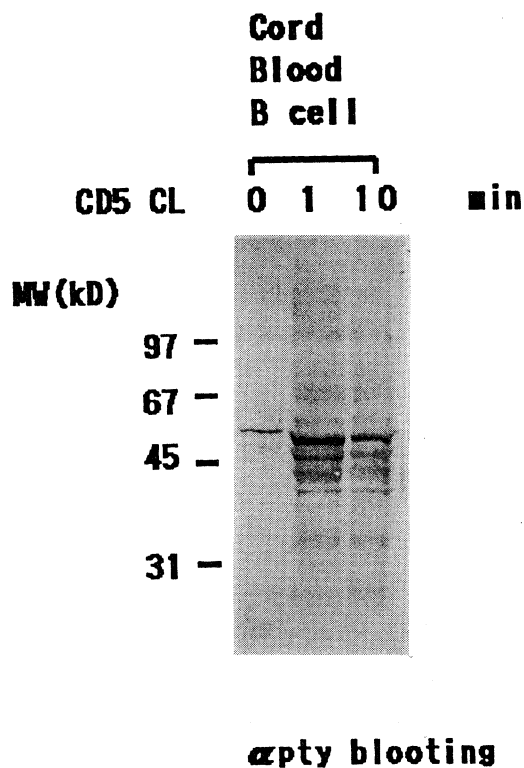
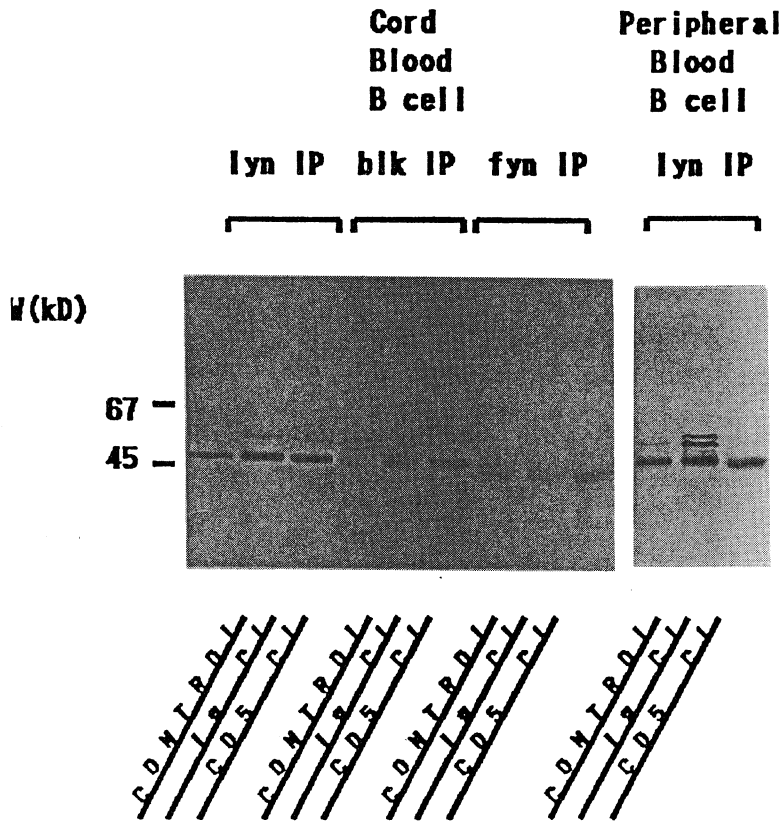


図 D6 CD5刺激による細胞内蛋白のチロシンリン酸化



α₂I glycosaminoglycan

図 D7 各種刺激によるチロシンリン酸化酵素の自己リン酸化

e. 膠原病における重症無力症の合併と Sjögren's syndrome との関連性 (安田正之, 延永 正)

膠原病において重症筋無力症 (MG) が合併することは余り知られていない。慢性関節リウマチではその合併は by chance とされている。全身性エリテマトーデス (SLE) では両者の合併には有意な関連性が示唆されている。混合性結合組織病 (MCTD) や全身性進行性硬化症例 (PSS) ではその症例は希有である。成因として、胸腺との関連性はよく考察されているが、Sjögren's syndrome (SjS) との関係は検討されていない。膠原病と SjS の合併率は極めて高く、SLE では 40-98%、PSS では 17-88%、MCTD では 7-48% とされている。SjS は polyclonal B-cell activation や adhesion molecule expression が亢進しており、各種の膠原病に合併する SjS は MG のみならず組織障害を形成するにあたって共通の病因を成していると考えられる (表 D8)

表 D8 Patients with an association of SjS and MG

No	Author	Year	M/F	Age	Disease	Thymus	Sicca	
							Subj	Obj
1.	Downes	'66	F	17	NG-TX-SjS 21	no tumor	+	+
2.	Whaley	'73	F	52	RA-MG-SjS 2	normal on X-ray film	+	+
3.	Whaley	'73	F	25	MG-TR-RA-SjS 14 2	nd	+	+
4.	Whaley	'73	F	63	MG-SjS-RA 1 2	nd	+	+
5.	Arimori	'73	M	40	MG-SjS 11	enlarged on X-ray film	+	+
6.	Saito	'75	M	48	SjS-MG-TX 5	benign tumor	+	+
7.	Yoshino	'82	F	20	MG-TR-RA-SjS 5	enlarged on X-ray film	-	+
8.	van Offel	'87	F	68	RA-DPC-MG.SjS 0.3	nd	nd	+
9.	Mizuno	'88	F	60	RA-SjS-MG-TX 13	hyperplasia	+	+
10.	Siden	'90	F	40	MG-SjS-TX 1	hyperplasia	+	-

Sial	Biop	Hyp	Diagonistic Items Fulfilled								
			SLE	PM/DM	PSS	RA		AcR	ANA	RF	D-PC
		γ G				Ar	Er				
nd	nd	+	2	0	0	+	+	nd	×200(SP)	+	nd
nd	nd	nd	1	0	0	+	+	nd	×100(h.sp)	+	nd
nd	nd	nd	1	0	0	+	+	nd	×400(h.sp)	+	nd
+	nd	nd	1	0	0	+	+	nd	×250(h)	+	nd
+	+	+	0	0	0	-	-	nd	-	+	nd
+	nd	-	0	0	0	-	-	nd	-	-	nd
nd	nd	+	2	0	0	+	+	+	×320(h.sp)	+	nd
+	+	nd	3	0	0	+	nd	+	×160	+	+
nd	nd	+	0	0	0	+	+	+	-	+	nd
nd	+	nd	1	0	0	nd	nd	+	-	+	nd

TX : thymectomy, TR : thymus irradiation

nd : not defined by authors.

E. 温泉治療学

a. 浴用剤の慢性関節リウマチに対する効果（古田栄一，一番ヶ瀬義彦，延永 正）

浴用剤（NY-008）は血管拡張・血流増加作用が認められるので，NY-008の単回浴・連浴の慢性関節リウマチに対する効果をプラセボを対照として2重盲検法で検討した．その結果，NY-008は20m歩行時間，握力，ランスバリー指数を改善しており，当浴剤の有用性が示唆された．

原著論文

1. Yasuda, M., Loo, M., Shiokawa, S., Wada, T., Suenaga, Y. and Nobunaga, M. 1993.
Mixed connective tissue disease presenting myasthenia gravis.
Internal Medicine 32, 633-637.
2. Shiokawa, S., Yasuda, M., Kikuchi, M., Yoshikawa, Y., Nobunaga, M. and Nagai, Y. 1993.
Mixed connective tissue disease associated with lupus lymphadenitis.
J. Rheumatol. 20, 147-150.
3. Shingu, M., Nagai, M., Isayama, T., Naono, T., Nobunaga, M. and Nagai, Y. 1993.
The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells.
Clin. Exp. Immunol. 94, 145-149.
4. 木原 亨, 和田哲也, 安田正之, 延永 正. 1993.
全身性エリテマトーデス (SLE) に合併した膀胱直腸障害.
大分県医学会誌, 11, 260-263.
5. 木原 亨, 安田正之, 和田哲也, 渡辺 広, 末永康夫, 塩川左斗志, 野中史郎, 鈴木友和, 延永 正. 1993.
アルカプトン尿性関節症と慢性関節リウマチの合併.
九州リウマチ, 13, 84-89.
6. Yasuda, M., Yasuda, D., Tomooka, K and Noubnaga, M. 1993.
Plasma concentration of human atrial natriuretic hormone in patients with connective tissue diseases.
Clin. Rheumatol. 12, 231-235.
7. 浅木 茂, 浅香正博, 藤野雅之, 早川 滉, 塩川優一, 延永 正, 斎藤輝信, 小川暢也, 1993.
NSAIDs投与RA患者の胃潰瘍.

- 消化器内視鏡, 5, 497-504.
8. 和田哲也, 盧 茂生, 安田正之, 延永 正. 1993.
顕微鏡的 PN が疑われた p-ANCA 陽性の 1 例.
Excepta Medica, 5, 4 - 5
 9. Shiokawa, S., Yasuda, M. and Nobunaga, M. 1993.
Restriction fragment length polymorphism of the membrane cofactor protein genes in patients with rheumatic diseases.
Clin. Rheumatol. 12, 286-287.
 10. 山本純己, 延永 正, 柏崎禎夫. 1993.
日本リウマチ学会による早期慢性関節リウマチの診断基準 - 1. ARA 診断基準による検討 -.
リウマチ, 33, 354-362.
 11. 延永 正, 杉岡洋一, 青木虎吉. 1993.
慢性関節リウマチに対するインドメタシンファルネシル200mg 軟カプセル剤の臨床評価.
診療と新薬, 30, 1309-1331.
 12. 吉岡和則, 神宮政男, 延永 正. 1993.
滑膜細胞からの酵素遊離および滑膜細胞障害に対するヒアルロン酸の影響.
リウマチ科, 9, 133-136.
 13. 和田哲也, 末永康夫, 野中史郎, 安田正之, 延永 正. 1993.
高齢発症慢性関節リウマチの特徴.
九州リウマチ, 13, 1-5.
 14. 野中史郎, 安田正之, 末永康夫, 和田哲也, 塩川左斗志, 橋本 通, 神宮政男, 延永 正. 1993.
慢性関節リウマチに対するメソトレキサート療法の検討.
九州リウマチ, 12, 138-142.
 15. Nonaka, S., Yasuda, M. and Mobunaga, M. 1993.
In vitro IgM rheumatoid factor production by peripheral blood mononuclear cells from patients with seronegative rheumatoid arthritis.
J. Rheumatol. 20, 1478-84.
 16. Rothstein, D.M., Dasilva, A.J., Sugita, K., Yamamoto, M., Prasad, K.V.S., Morimoto to.C., Schlossmann, S.F. and Rudd, C.E. 1993.
Human CD4/CD45RA⁺ and CD4/CD45RA⁻ T cell subsets express CD4-associated lipid kinases, TcR/CD3-p59^{f^ua} complex, and share similar tyrosine kinase substrates.
Int. Immunol. 5, 409-418.

17. 橋本 通, 野中史郎, 古田栄一, 和田哲也, 末永康夫, 安田正之, 神宮政男, 延永 正. 1993.
メキトレキセート療法が著効を呈したステロイド抵抗性全身性エリテマトーデスの2症例.
九州リウマチ, 13, 75-79.
18. Kuroki, T., Shingu.M., Koshihara, Y. and Nobunaga, M. 1994.
Effects of cytokines on alkaline phosphatase and osteocalcin production, calcification and calcium release by human osteoblastic cells.
British J Rheumatol, 13, 224-230.
19. 神宮政男, 和田哲也, 延末 正. 1993.
オーラノフィンの慢性関節リウマチ患者単核球リウマトイド因子およびサイトカイン産生抑制作用.
炎症, 14, 21-23.
20. 神宮政男, 延永 正, 竹下紀美代, 小友 進. 1993.
慢性関節リウマチ患者単核球の免疫グロブリンおよびクラス別リウマトイド因子産生に対する KE-298の影響.
炎症, 13, 289-291.
21. Shingu M. 1993.
Lobenzarit.
J. Rheumatol. 12, 81-84.

総 説

1. 神宮政男, 延永 正. 1993.
IL-1, IL-1レセプターとIL-1レセプターアンタゴニスト.
感染・炎症・免疫, 118, 19-29.
2. 延永 正. 1993.
慢性関節リウマチ.
臨床と研究, 71, 58-61.
3. 神宮政男. 1993.
活性酸素と関節破壊.
カレントセラピー, 11, 48-52.
4. 神宮政男. 1993.
慢性関節リウマチ.
Medicina, 30, 1858-1862.
5. 江崎一子, 延永 正. 1993.

- リウマチ・セミナー RF研究の進歩—RF遺伝子と関節炎。
Medical Practice, 10 1943-1946.
6. 江崎一子, 延永 正, 渡辺 武. 1993.
ヒト型リウマトイド因子遺伝子の細胞への導入と発現蛋白質の解析. Medical Topics Series.
リウマチ, 93, 50-56.
7. Rudd, C, E., Janssen, O., Prasad, K.V.S., Raab, M., DaSilva, A., Telfer, J.C., Yamamoto, M. 1993.
Src-related protein kinases and their surface receptors.
BBA, 1155, 239-266.
8. 延永 正. 1993.
血清反応陰性脊椎炎.
内科, 71, 474-477.
9. 延永 正. 1993.
健康温泉地の条件.
温泉, 61(2), 10-11
10. 延永 正. 1993.
リウマチ病の特徴と治療法—慢性関節リウマチ—.
からだの医学 (増刊), 19-23.
11. 延永 正. 1993.
RAのインフォームドコンセント.
Clinician, 40, 468-472.
12. 延永 正. 1993.
ミソプロストール.
カレントセラピー, 11, 1405-1408.
13. 延永 正, 末永康夫, 和田哲也, 木原 亨. 1993.
症例よりみたりウマチ性疾患—慢性関節リウマチ—.
リウマチ科, 9, 209-219.
14. 延永 正, D.Y.Graham, 斎藤輝信, 中村孝司, M.J. Shield. 1993.
非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) による消化管障害とその対策—関節炎治療を中心に—.
リウマチ科, 9, 279-292.
15. 延永 正. 1993.
抗炎症・抗リウマチ剤の臨床評価の国際性.
炎症を考える, 3, 1-6.

16. 延永 正. 1993.
留意すべき RA の合併症.
スズケンメディカル, 70, 35-40.
17. 延永 正. 1993.
気管支喘息と血管炎.
Allergy Update, 5(6), 1-3.
18. 延永 正. 1993.
NSAID 潰瘍の実態と治療.
医学のあゆみ, 167, 603.
19. 延永 正, 古田栄一, 橋本 通, 安田正之. 1993.
免疫調節剤 (DMARD) による治療法の戦略と実際.
Medical Practice, 10, 1997-1981.
20. 江崎一子, 延永 正. 1993.
RF 遺伝子と関節炎.
Medical Practice, 10, 1943-1946.
21. 延永 正. 1993.
私の治療法—慢性関節リウマチ—.
臨床科学, 29, 108-111.
22. 任 路雪. 1993.
リウマチ膠原病に対する現在中医治療の実態.
大分県医学会誌, 11, 201-205.
23. 江崎一子, 延永 正. 1993.
免疫グロブリン別リウマトイド因子.
リウマチ科, 10, 182-188.
24. 江崎一子, 延永 正, 渡辺 武. 1993.
ヒト型リウマトイド因子遺伝子の細胞への導入と蛋白質の解析.
リウマチ科, 4, 50-56.
25. 安田正之. 1993.
胎盤絨毛血管による補体の活性化.
大分県医学会雑誌, 12, 1-4.
26. 安田正之. 1993.
鉄剤投与が有効な貧血・無効な貧血.
大分県内科医会誌, 22, 27-29.
27. 安田正之. 1993.

G-CSF皮下注射による再生不良性貧血の治療.

Molecular Medicine. 30, 1585-1587.

著 書

1. 延永 正. 1993.
慢性関節リウマチ 非ステロイド性抗炎症薬.
最新内科学大系25, pp.163-174, 中山書店, 東京.
2. 延永 正. 1993.
慢性関節リウマチ.
からだの科学, pp.19-23, 日本評論社, 東京.
3. 延永 正, 神宮政男. 1993.
滑膜細胞実験法.
生物薬科学実験講座第12巻, 炎症とアレルギーⅡ, pp.411-42,
4. 江崎一子, 延永 正, 渡辺 武. 1993.
ヒト型リウマトイド因子遺伝子の細胞への導入と発現蛋白質の解析.
リウマチ'93, pp.50-56, メディカルレビュー社, 東京.
5. 延永 正. 1993.
慢性関節リウマチ.
今日の内科学(第3版)(宮本, 水島編), pp.2046-2054, 医歯薬出版, 東京
6. 延永 正. 1993.
慢性関節リウマチ.
膠原病ハンドブック, pp.26-32, 全国膠原病友の会, 東京.
7. 延永 正, 1993.
ソレトン, ペオン臨床試験(時の新薬19巻), pp, 19-20. メディカルレビュー, 大阪.
8. Nobunaga, M. and Yasuda, M., 1993.
Comparison of clinical effects of Bucillamine between additive combination and single administration studies in rheumatoid arthritis.
Variability in response to antirheumatic drugs, pp.105-109, Birkhäuser, Basel.

学会発表

1. 古田栄一, 木原 亨, 末永康夫, 橋本 通, 塩川左斗志, 和田哲也, 野中史郎, 安田正之, 神宮政男, 延永 正. (1993, 3/12~13).
D-penicillamineにより天疱瘡様の皮疹を来した一症例.
第5回日本リウマチ学会九州・沖縄支部学術講演会, 北九州.

2. 木原 亨, 和田哲也, 末永康夫, 塩川左斗志, 野中史郎, 安田正之, 延永 正. (1993, 3/12~13).
アルカプトン尿症性関節症と慢性関節リウマチ (RA) の合併.
第5回日本リウマチ学会九州・沖縄支部学術講演会, 北九州.
3. 橋本 通, 野中史郎, 古田栄一, 和田哲也, 末永康夫, 塩川左斗志, 安田正之, 神宮政男, 延永 正. (1993, 3/12~13)
メソトレキセート療法が著効を呈したステロイド抵抗性全身性エリテマトーデスの2症例.
第5回日本リウマチ学会九州・沖縄支部学術講演会, 北九州.
4. 和田哲也, 末永康夫, 安田正之, 延永 正. (1993, 3/12~13)
高齢発症の慢性関節リウマチの特徴.
第5回日本リウマチ学会九州・沖縄支部学術講演会, 北九州.
5. 延永 正, 古田栄一, 末永康夫, 安田正之. (1993, 4/2~4)
早期慢性関節リウマチの臨床的特徴.
第90回日本内科学会講演会, 岡山.
6. 末永康夫, 塩川左斗志, 安田正之, 古田栄一, 橋本 通, 延永 正. (1993, 5/8)
経過中血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を合併した全身性エリテマトーデス (SLE) の一例.
第221回日本内科学会九州地方会, 鹿児島.
7. 古田栄一, 末永康夫, 橋本 通, 他. (1993, 5/8)
上気道炎様症状に引き続いて発症した Wells 症候群の一例.
第221回日本内科学会九州地方会, 鹿児島.
8. 野中史郎, 安田正之, 末永康夫, 和田哲也, 塩川左斗志, 橋本 通, 神宮政男, 延永 正. (1993, 5/22~24).
慢性関節リウマチに対するメソトレキセート療法の検討.
第37回日本リウマチ学会総会, 名古屋.
9. 橋本 通, 神宮政男, 江崎一子, 諫山哲郎, 安武千恵, 保知戸和憲, 延永 正. (1993, 5/22~24)
慢性関節リウマチ患者における末梢血・骨髓単核球 LFA-1ならびに ICAM-1発現に関する検討.
第37回日本リウマチ学会総会, 名古屋.
10. 神宮政男, 橋本 通, 諫山哲郎, 腰原康子, 安武千恵, 直野 敬, 延永 正. (1993, 5/22~24)
慢性関節リウマチ患者の骨破壊における骨芽細胞・骨髓由来破骨細胞の接触分子.
第37回日本リウマチ学会総会, 名古屋.

11. 延永 正. (1993, 5/22~24)
新しい DMARDs 戦略. DMARDs の追加併用療法,
第37回日本リウマチ学会総会, 名古屋.
12. 安田正之, 野中史郎, 一番ヶ瀬義彦, 和田哲也, 山本政弘, 末永康夫, 延永 正. (1993,
5 /22~24)
DMARD の併用療法 (Additive Two DMARD Therapy : ATDT) による RA の療法.
第37回日本リウマチ学会総会, 名古屋.
13. 一番ヶ瀬義彦, 安田正之, 山本政弘, 吉岡和則, 塩川左斗志, 神宮政男, 延永 正. (1993,
5/22~24)
GST による RA 患者末梢血単核球への抑制効果の検討.
第37回日本リウマチ学会総会, 名古屋.
14. 末永康夫, 野中史郎, 和田哲也, 安田正之, 神宮政男, 延永 正. (1993, 5/22~24)
中華人民共和国における慢性関節リウマチの特徴—本邦との比較—第2報—
第37回日本リウマチ学会総会, 名古屋.
15. 古田栄一, 末永康夫, 橋本 通, 塩川左斗志, 野中史郎, 和田哲也, 安田正之, 神宮政男,
延永 正. (1993, 5/22~24)
慢性関節リウマチ (RA) における検尿異常の臨床的検討.
第37回日本リウマチ学会総会, 名古屋.
16. 安田正之, 木原 亨, 和田哲也, 吉岡和則, 野中史郎, 塩川左斗志, 末永康夫, 延永 正.
(1993, 5/22~24)
G-CSF 投与による好中球機能の亢進と関節炎の増強.
第37回日本リウマチ学会総会, 名古屋.
17. 和田哲也, 江崎一子, 神宮政男, 延永 正. (1993, 5/22~24)
慢性関節リウマチにおける抗血管内皮細胞抗体のクラスと障害活性.
第37回日本リウマチ学会総会, 名古屋.
18. 延永 正, 神宮政男, 安田正之, 末永康夫. (1993, 5/22~24)
明かな臨床症状を呈さない免疫異常 (subclinical immunopathy) について.
第37回日本リウマチ学会総会, 名古屋.
19. 橋本 通, 神宮政男, 江崎一子, 延永 正. (1993, 5/22~24)
慢性関節リウマチ患者関節液における Sialyl Lewis^x に関する検討.
第37回日本リウマチ学会総会, 名古屋.
20. 神宮政男, 橋本 通, 安武千恵, 諫山哲郎, 延永 正. (1993, 5/22~24)
慢性関節リウマチ患者単核球培養上清の IL-1 β 及び IL-1 recetor antagonist,
第37回日本リウマチ学会総会, 名古屋.

21. 江崎一子, 古田栄一, 和田哲也, 野中史郎, 神宮政男, 延永 正. (1993, 5/22~24)
膠原病患者ポリクローナルリウマトイド因子の各種抗原と反応性について.
第37回日本リウマチ学会総会, 名古屋.
22. 延永 正. (1993, 5/22~24)
慢性関節リウマチと消化管傷害. サール・サテライトシンポジウム.
第37回日本リウマチ学会総会, 名古屋.
23. 延永 正, 立川啓二, 石井公展, 吉田史郎. (1993, 6/3-4)
寒の地獄泉研究補遺.
第58回日本温泉気候物理医学会総会, 札幌.
24. 延永 正. (1993, 6/5-6)
日本における温泉・気候保養地の研究動向.
保養地に関する洞爺湖国際シンポジウム, 札幌.
25. 神宮政男, 橋本 通, 安武千恵, 諫山哲郎, 和田哲也, 延永 正. (1993, 6/24-25)
慢性関節リウマチ患者由来破骨細胞の骨吸収作用における接着因子の役割.
第14回日本炎症学会, 岐阜.
26. 神宮政男, 橋本 通, 和田哲也, 延永 正. (1993, 6/24~25)
単核球のサイトカイン, リウマトイド因子産性に対する抗悪性腫瘍剤の影響.
第14回日本炎症学会, 岐阜.
27. 和田哲也, 神宮政男, 江崎一子, 橋本 通, 延永 正. (1993, 6/24~25)
慢性関節リウマチ単核球による IL-8, 可溶性 CD23 および可溶性 ICAM-1 産生に対する DMARDs の影響.
第14回日本炎症学会, 岐阜.
28. 吉岡和則, 織部元廣, 神宮政男, 和田哲也, 延永 正. (1993, 6/24~25)
ヒト滑膜細胞および軟骨細胞のアルカリ性リボヌクレアーゼ (AI-RNase) 産生に対するサイトカインの影響.
第14回日本炎症学会, 岐阜.
29. 橋本 通, 神宮政男, 江崎一子, 保知戸和憲, 延永 正. (1993, 6/24~25)
自己免疫疾患患者末梢血 B 細胞表面免疫グロブリン発現に関する検討.
第14回日本炎症学会, 岐阜.
30. Ezaki, I., Shingu, M., Hashimoto, M., Watanabe, T., Nobunaga, M. (1993, 7/4-9)
Nucleotide sequences of the heavy chain variable regions of two rheumatoid factors produced from human-mouse heterohybridoma derived from patients with rheumatoid arthritis.
第18回国際リウマチ学会, Barcelona, Spain.

31. 末永康夫, 和田哲也, 野中史郎, 安田正之, 神宮政男, 延永 正. (1993, 8/4)
慢性関節リウマチにシェーグレン症候群を合併し, さらに原発性胆汁性肝硬変が疑われた1例.
第222回日本内科学会九州地方会, 佐賀.
32. 橋本 通, 田原 亨, 藤井郁夫, 一番ヶ瀬義彦, 和田哲也, 野中史郎, 安田正之, 神宮政男, 延永 正. (1993, 8/4)
慢性関節リウマチに皮膚筋炎とシェーグレン症候群を合併した2症例.
第222回日本内科学会九州地方会, 佐賀.
33. 江崎一子, 神田秀俊, 塩川左斗志, 神宮政男, 渡辺 武, 延永 正. (1993, 9/8-10)
自己抗原の構造-慢性関節リウマチ患者由来のIgG型リウマトイド因子可変部の遺伝子解析.
第12回日本臨床免疫学会, ワークショップ, 札幌.
34. 橋本 通, 神宮政男, 江崎一子, 延永 正. (1993, 9/8~10)
慢性関節リウマチ患者血清中エリスロポエチン・G-CSF濃度に関する検討.
第12回日本臨床免疫学会, ワークショップ, 札幌.
35. 神宮政男, 鳥巢岳彦, 橋本 通, 和田哲也, 安武千恵, 後藤 真, 延永 正. (1993, 9/8~10)
慢性関節リウマチ患者滑膜細胞のIL-1 receptor antagonist産生.
第12回日本臨床免疫学会, ワークショップ, 札幌.
36. 任 路雪. (1993, 9/8~10)
SLEにおける抗カルジオリピン抗体の臨床的意義.
第12回日本臨床免疫学会, ワークショップ, 札幌.
37. 和田哲也, 江崎一子, 安田正之, 神宮政男, 延永 正. (1993, 9/8~10)
膠原病における抗血管内皮細胞抗体.
第12回日本臨床免疫学会, ワークショップ, 札幌.
38. 安田正之, 木原 亨, 和田哲也, 野中史郎, 塩川左斗志, 末永康夫, 延永 正, 吉岡和則. (1993, 9/11-12)
Felty症候群に認められたG-CSF投与による好中球機能の亢進と関節炎の増強との関連性.
第6回日本リウマチ学会九州・沖縄支部学術講演会, 久留米.
39. 末永康夫, 和田哲也, 野中史郎, 安田正之, 神宮政男, 延永 正. (1993, 9/11~12)
慢性関節リウマチにシェーグレン症候群および原発性胆汁肝硬変の合併が疑われた1症例.
第6回日本リウマチ学会九州・沖縄支部学術講演会, 久留米.
40. 橋本 通, 田原 亨, 藤井郁夫, 一番ヶ瀬義彦, 和田哲也, 野中史郎, 安田正之, 神宮政男, 延永 正. (1993, 9/11~12)

慢性関節リウマチに皮膚筋炎とシェーグレン症候群を合併した2症例。

第6回日本リウマチ学会九州・沖縄支部学術講演会，久留米。

41. 安田正之，野中史郎，和田哲也，山本政弘，末永康夫，延永 正。(1993, 9/11~12)
DMARDの追加併用療法によるRAの治療-Additive Two DMARD Therapy(ATDT).
第6回日本リウマチ学会九州・沖縄支部学術講演会，久留米。
42. 橋本 通，石田倫恵，野中史郎，安田正之，神宮政男，延永 正。(1993, 10/31)
全身性エリテマトーデス様の臨床所見を呈した idiopathic plasmacytic lymphadenopathy
with polyclonal hyperimmunoglobulinemia の1症例。
第56回大分県医学会，大分。
43. 和田哲也，盧 茂生，石田倫恵，安田正之，延永 正。(1993, 10/31)
好中球細胞質抗体を認めた結節性多発動脈炎の2例。
第56回大分県医学会，大分。
44. 和田哲也，塩川左斗志，延永 正。(1993, 11/6)
リウマチ熱に続発した膠原病の3例。
第223回日本内科学会九州地方会，福岡。
45. 橋本 通，石田倫恵，野中史郎，安田正之，神宮政男，延永 正。(1993, 10/31)
SLE様の臨床所見を呈したIPLの1症例。
第223回日本内科学会九州地方会，福岡。
46. Shingu, M., Torisu, T., Fujikawa., Yasutake, C., Nobunaga, M. (1993, 11/10)
Enhanced production of IL-1 receptor antagonist(IL-1ra)by synovial cells(SC)from
patients with rheumatoid arthritis(RA)and the effects of remission inducing drugs
(RID).
57th Annual Meeting of American College of Rheumatology, San Antonio. U.S.A.
47. Shingu M., Hashimoto, M., Nobunaga, M. (1993, 11/10)
The effects of intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)monoclonal antibody (MAB)
on the expression adhesion molecules in synovial cells(SC).
57th Annual Meeting of American College of Rheumatology, San Antonio. U.S.A.
48. Shingu, M., Yasutake, C., Nobunaga, M. (1993, 11/10)
Requirement of synovial cells(SC)-chondrocytes(CH) adhesion for cartilage matrix
degradation(CMD)and the role of stromelysin.
57th Annual Meeting of American College of Rheumatology, San Antonio. U.S.A.
49. 安田正之，赤嶺康夫，大塚英一，緒方正男，金城葉子，織部元廣，菊池 博，蔵田孝雄，
坂本啓二，佐分利能生，末廣朋来，高田三千尋，津田 薫，坪山明寛，樋園和仁，
天田浩司，豊田貫雄，中山俊之，廣田清司，細川隆文。(1993, 11/10-12)

再生不良性貧血およびMDSに対するG-CSFの効果.

第35回日本臨床血液学会, 広島.

50. 江崎一子, 神宮正男, 橋本 通, 延永 正, 渡辺 武. (1993, 11/17-19)
慢性関節リウマチ患者由来のIgG型リウマトイド因子可変部の遺伝子解析.
第23回日本免疫学会総会・学術集会, 仙台.
51. 神宮正男, 橋本 通, 江崎一子, 延永 正. (1993, 11/17~19)
ICAM-1単クローン抗体による滑膜細胞接着分子発現増強.
第23回日本免疫学会総会・学術集会, 仙台.
52. 橋本 通, 神宮正男, 江崎一子, 延永 正. (1993, 11/17~19)
ヒト滑膜細胞表面上 neutral endopeptidase, aminopeptidase, dipeptidyl peptidase IV 発現
に関する interleukin-1 β の影響.
第23回日本免疫学会総会・学術集会, 仙台.

研究会

1. 和田哲也, 末永康夫, 安田正之 (1993, 1/2)
血管炎によると思われる腎障害の一例.
第2回大分膠原病・腎炎研究会, 大分.
2. 和田哲也, 末永康夫, 安田正之, 延永 正 (1993, 5/29)
「Lipo PGE₁ 散布療法が有効であったSLEに伴う皮膚潰瘍の1例.
第6回MMC研究会, 福岡.
3. 神宮政男 (1993, 7/31)
単核球に対する抗悪性腫瘍剤の影響.
第3回免疫化学療法研究会, 神戸.
4. 石田倫恵, 古田栄一, 一番ヶ瀬義彦, 末永康夫, 和田哲也, 神宮政男, 延永 正
(1993, 8/19)
Bacterial pleuritisとLupus pleuritisとの鑑別困難だったSLEの一例.
第13回大分感染症研究会, 大分.
5. 江崎一子, 神田秀俊, 塩川左斗志, 神宮政男, 渡辺 武, 延永 正 (1993, 8/26)
慢性関節リウマチ患者由来のIgG型リウマトイド因子可変部の遺伝子解析.
第8回AA.IC研究会, 東京.
6. 和田哲也, 神宮政男, 江崎一子, 延永 正 (1993, 8/28)
健常者, 慢性関節リウマチ患者単核球の免疫グロブリン産生およびリウマトイド因子産生
に対するDMARDsの影響.
第8回AA.IC研究会, 東京.

7. 神宮政男 (1993, 9/11)

骨破壊における接着分子の役割.

第5回炎症と免疫研究会, 神戸.

8. 一番ヶ瀬義彦, 木原 亨, 和田哲也, 野中史郎, 安田正之, 渡辺 広, 鈴木友和, 延永正 (1993, 11/6)

アルカプトン尿症性関節症と慢性関節リウマチの合併.

第3回日本AS研究会, 東京.

大分県温泉調査研究会報告

1. 延永 正, 立川啓二, 吉田史郎, 1993.

慢性関節リウマチに対する温泉の作用機序—冷泉浴の免疫系に及ぼす影響—.

大分県温泉調査研究会報告, 44: 47-52.