

臨床免疫学部門 Department of Clinical Immunology

当部門では、自己免疫疾患、特に全身性自己免疫疾患を対象に、その病因、病態形成における抗原特異的免疫反応の役割、トレランス破綻のメカニズムの解明を中心に研究を行ってきました。

人事移動は以下のとおりです。

1997年4月1日、山本一彦教授が東京大学物療内科教授併任となりました。5月15日、太田聡が研修を終え、5月16日小島瑞穂が研修医として入局しました。1998年4月1日、西村純二教授が新教授として就任しました。

A. サルコイドーシスにおけるT細胞クローナリティの解析（澤部俊之、塩川左斗志、山本一彦）

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫性疾患であるが、未知抗原を認識するT細胞が肉芽腫形成に何らかの役割を果たしている可能性がある。RT-PCR-SSCP法を用いた筋肉内肉芽腫に集積するT細胞のクローナリティの解析では、肉芽腫内の離れた部位に同一のT細胞クローンが集積しており、抗原特異的T細胞が肉芽腫形成に役割を果たしている可能性がある。また同一患者の肺病変、前斜角筋リンパ節病変にもやはり同じT細胞クローンが存在しており、このT細胞クローンは筋肉内肉芽腫だけでなく、全身のサルコイドーシス病変形成に関与している可能性も示唆された。また病因としての可能性が指摘されている、いくつかの抗原と患者の末梢血を *in vitro* で培養し RT-PCR-SSCP 法で解析したところ、肉芽腫内の離れた部位に存在する同一のT細胞クローンの一部は *P. acnes* を認識している可能性があることが明らかになった。

B. B細胞クローナリティの新しい解析法の開発（塩川左斗志、山本一彦）

免疫グロブリンL鎖CDR3領域は多様な配列をもつが、長さが均一であり、また適当なコンセンサス配列が明らかでなかったため、クローナリティ解析には用いられてこなかった。われわれはL鎖FR3領域にコンセンサスプライマーをデザインし、L鎖CDR3領域の多様性をRT-PCR-SSCP法を用いて解析することにより、B細胞クローナリティの解析が可能であることを示した。本法とH鎖CDR3領域の解析を併せて行うことにより、B細胞系腫瘍などの腫瘍クローンの検出率はH鎖だけのときの70%から90%以上に高まることが明らかになった。

C. 自己免疫疾患における抗原特異的B細胞の役割

前述の免疫グロブリンH鎖，L鎖 CDR3領域の RT-PCR-SSCP 法による解析を用い，慢性関節リウマチ（RA）組織，全身性エリテマトーデス（SLE），シェーグレン症候群（SjS）の末梢血の解析を行った．RA 滑膜ではオリゴクローナルに増殖するB細胞がみられたが，その一部は滑膜の離れた部位に共通に存在しており，何らかの抗原を認識するB細胞が関節内で増殖している可能性が示唆された．これらのB細胞クローンは末梢血，骨髄には見られなかった．SLE，SjS の末梢血には健常人に比し，オリゴクローナルなB細胞の増殖がみられる頻度が高かった．

D. 間質性肺炎の発症メカニズムに関する研究（宮崎吉孝，山本一彦）

a. 呼吸上皮特異的に卵白アルブミンを発現するトランスジェニックマウスを用いた研究

トランスジーンの作成を終了し，マイクロインジェクションを筑波大学高橋智博士に依頼した．高橋博士の手により，2系統のトランスジェニックマウスを得たが，そのうち1系統ではトランスジーンが子孫に伝達されなかった．他の1系統でトランスジェニックファミリーを樹立し，これまでいくつかの検討を行った．まず，RT-PCR 法，および免疫組織学法で肺におけるトランスジーンを発現を確認した．しかし，トランスジェニックマウスの肺において，特に有意な病変は確認されなかった．卵白アルブミンの発現自体では肺病変は生じないことが確認された．さらに，トランスジェニックマウスを卵白アルブミンで免疫し，卵白アルブミンに対する特異的免疫を誘導した．トランスジェニックマウス血清中において，野生型マウスと同等の抗卵白アルブミン抗体価の上昇を認めた．また，脾細胞を用いてチミジン取り込み法を行った結果でも，トランスジェニックマウスと野生型マウスで同等のリンパ球増殖反応を認めた．これらの結果より，トランスジェニックマウスにおいて，卵白アルブミンに対する免疫寛容が確立されていないことが確認された．ただし，今回の検討は1系統を用いた実験であるため，さらに複数の系統を樹立して再検討を行う予定である．

b. ヒト間質性肺炎患者の肺内におけるサーファクタントアポタンパクA特異的免疫反応の検討

マウスで得られた知見が，実際のヒトの患者でも通用するか否かを検討するため，ヒトの検体を用いた研究を行った．間質性肺炎患者の末梢血と肺組織を九州大学胸部疾患研究所の桑野和善博士から提供して頂いた．肺特異的抗原として，サーファクタントアポタンパクAを選定し，札幌医大生化学の黒木由夫博士より提供して頂いた．患者末梢血から単核球を分離し，サーファクタントアポタンパクA存在下に培養を行い，サーファクタントアポタンパクA特異的T細胞クローンを樹立した．肺の2カ所以上の部分からRNAを抽出し，サーファクタントアポタンパクA特異的T細胞のRNAとともにRT-PCR/SSCPを行った．その結果，肺内における

サーファクタントアポタンパク A 特異的 T 細胞の集積が明らかとなった。

c. 早期肺がん症例の検討

間質性肺炎の病因は依然として不明であり、感染症なのか、自己免疫疾患なのか、あるいは腫瘍様病変なのかさえも明確ではない。間質性肺炎からは高率に肺がんが発生することが知られており、また肺胞上皮置換型の腺癌には間質性肺炎とよく似た病理像を呈する症例も含まれている。現在、国立がんセンター東病院呼吸器科（西脇裕部長、柿沼龍太郎医長）の肺がん症例2000例を対象とし、胸部単純正面写真で不可視の肺がん症例の抽出を行い、その病理画像的な特徴について解析を行っているところである。

E. 全身性自己免疫疾患における自己抗原反応性 T 細胞の役割（三崎義堅、川畑仁人、瀬戸口京吾、恒川伸二、山本一彦）

自己免疫疾患、特に全身性自己免疫疾患における自己免疫現象の出現機序とその制御機構の解明を、獲得免疫系の中心的存在である T 細胞の役割に注目して研究している。具体的には、全身性に発現している自己抗原に対する自己抗体産生などの自己免疫現象における自己反応性 T 細胞と病態との関わり、自己抗原特異的 T 細胞の生体内での制御メカニズム、などを解明することを目的としている。

a. 全身性発現核内自己抗原に対する免疫応答の制御機構

自己抗原トランスジェニックマウスを用いて自己抗原反応性 T 細胞と免疫寛容の関わりを検討している。MCTD や SLE など特徴的に出現する nRNP 抗体の主要な標的であるヒト U1snRNP-A 抗原トランスジェニックマウスを作成し、活性化自己抗原特異的 T 細胞を移入することにより、免疫寛容を一度破綻させた場合の *in vivo* での制御機構を解析している。U1snRNP-A 抗原は、核内で RNP 複合体を形成できる、生理的に核内自己抗原として生理的な振る舞いが期待される抗原である。トランスジェニックマウスでも、自己抗原反応性 T 細胞を介した自己抗体産生は移入可能である。しかしメモリー反応を惹起すると抗原特異的な抑制が観察できる。従って自己に対する免疫寛容機構は、自己に対する反応の強度と状況によって明らかになると考えている。このメカニズムの分子レベルでの解析、さらに一つの核内自己抗原に対する免疫応答が、どのように病像形成に関係し、あるいは制御され、また他の自己成分の免疫寛容破綻につながるのかという点についてさらに検討中である。

b. 全身性自己免疫疾患での自己抗原反応性 T 細胞のサイトカイン発現プロフィール

MCTD や SLE などの全身性自己免疫疾患患者末梢血リンパ球中には、自己抗原に反応する T 細胞が存在することが知られており、これらの T 細胞が自己抗体産生を制御しているのではないかと考えられている。抗原特異的ヘルパー T 細胞はサイトカイン産生パターンにより分類

が可能であり、その異常が自己免疫疾患成立上果たす役割が指摘されている。そこでこれらの T 細胞がどのようなサイトカイン遺伝子発現パターンを示すかを、U1-A 自己抗原のシステムを例として検討した。U1-A 自己抗原反応性 T 細胞は末梢に 3000-10000 個に 1 個程度の頻度でしか存在しないと予想されているので、その反応を RT-PCR を用いて解析した。ヒト末梢血より分離した PBMC を精製リコンビナント U1-A 蛋白で刺激培養し、発現している mRNA を 32P-dCTP ラベル法と PCR-ELISA 法とを用いて定量化した。抗 U1-A 自己抗体陽性患者の PBMC は、抗 U1-A 抗体陰性患者 PBMC と比べて有意に U1-A 自己抗原刺激で IL-2 産生を増強した。それ以外のサイトカインは有意な上昇はみられなかった。自己抗原刺激でも、マイトゲン刺激でも、SLE 患者 PBMC は殆ど IL-4 を産生せず、少なくとも SLE では従来想定されてきた如く Th2 優位ではないことが確認された。今後さらに in situ 法の導入など、また新しい抗原刺激測定系の開発などが検討されていかねばならないと考える。

c. 新しい T 細胞免疫応答のアッセイシステムの開発

上述の如く、全身性自己免疫疾患患者における自己抗原に対する T 細胞応答を観察する事は重要である。特に、自己抗原反応性 T 細胞が自己抗原上のどのエピトープを認識するのか、あるいは自己反応性 T 細胞の認識する未知の抗原を同定することは、現在提唱されているような変異ペプチドやブロッキングペプチドなどの抗原特異的な治療法の可能性を探る上でも重要である。しかし特に SLE などの全身性自己免疫疾患患者 T 細胞は、機能的に低下しているといわれており、従来のサイミジン法などで、T 細胞機能を評価するのは難しいと考えられる。そこで、我々は、こうした従来の方法に変わる方法を確立しようとしている。細胞増殖に関わる幾つかの分子の mRNA 動態を把握することにより細胞周期の変化から T 細胞応答を評価しようというものである。

F. コラーゲン誘導関節炎マウスの病態形成機構に関する検討（江崎一子，塩川左斗志，三崎義堅，山本一彦）

動物に II 型コラーゲンを免疫して誘導される関節炎（CIA）は、慢性関節リウマチのモデルと考えられている。CIA の病態形成機構を明らかにするために、関節炎局所に集積している T 細胞のクロナリティを RT-PCR/SSCP 法を用いて検討し、関節炎局所にオリゴクローナルな T 細胞の集積が認められ、同一のクローンが異なる関節部位や、トランスファーした SCID 関節炎局所にも存在することを明らかにした。従ってこれら T 細胞クローンは病変形成に関与していると考えられる。我々は、CIA における T 細胞の役割を解明するために、CII 特異的な T 細胞株（line）を作成した。今回、IL-4 を産生し、IFN- γ は産生しないコラーゲン特異 T 細胞株の移入により、CIA における炎症がどのように調節されるかを検討した。CIA マウスの流入リンパ節細胞を CII および同系 X 線照射脾細胞と共に刺激培養と休止培養を繰り返して IL-4 産生

CII 特異 T 細胞株を作成した。この細胞株を、同様に免疫したマウスに腹腔内移入し、関節炎の経過観察を行った。さらに、関節組織から RNA を抽出し、RT-PCR 法により T 細胞レセプター V β 鎖 CDR3 領域遺伝子を増幅したのち、SSCP 法にて展開し、クロノタイプを検出した。同時に、移入 T 細胞株のみを同様の解析を行い、炎症局所に集積したクローンと比較検討した。Day 22 に誘導抗原特異的な T 細胞株を移入した群で、コントロール群に比べ CIA の発症が約 2 週間遅延した。マウスの炎症局所にはもとの培養 T 細胞株と共通のクローンが存在していたことから、発症の遅延は関節局所に集積した IL-4 産生 CII 特異 T 細胞による可能性が示唆された。

G. 自然発症関節炎モデル動物の基礎的研究（江崎一子，坂口志文，山本一彦）

本邦で独自に新しく樹立され、慢性関節リウマチに酷似した自然発症関節炎モデルマウス (SKG) を用いて関節炎発症初期の T リンパ球の動態を研究した。今回、SKG マウスにおける原因抗原を明らかにすることと、関節炎特異的な T リンパ球クローンの動態を詳細に解析して病態形成に関与する T リンパ球の分子機構を解明することを目的に研究を行った。2 カ月令、3 カ月令、4.5 カ月令、8 カ月令、9 カ月令マウスについて解析した結果、月令が高くなるにつれ病変部に集積した T 細胞クローンは、より選択されたクローンのみが強いシグナルを示すバンドとして検出された。各マウスの脾臓細胞、リンパ節細胞を刺激抗原（II 型コラーゲン、プロテオグリカン、変性 IgG、同種マウス関節組織抽出液）とともに *in vitro* で培養後、同一マウスの病変部位から得たサンプルと同一ゲル上で SSCP 法を行った結果、組織の一部のクローンについてはそれぞれの抗原特異的クローンと同じ移動度を示した。しかし、それらはいずれも、強いシグナルを示すバンドではなかった。また、それらの脾臓細胞は抗原との刺激培養でも、弱い増殖反応しか示さなかった。これらの結果から、関節炎形成時には未知のある特異的な抗原を認識する T 細胞が病変部で優勢に増殖し、長期に渡って病態形成にかかわっていることが示唆された。よく増殖した強いシグナルを示すクローンは、用いた 4 種の抗原とは異なる抗原を認識している可能性が高い。

H. ADA 遺伝子治療患児の遺伝子導入 T 細胞の経時的変動に関する研究（江崎一子，崎山幸雄，山本一彦）

本邦で始めて行われたアデノシンデアミナーゼ欠損症患児に対する遺伝子治療後の患児の T 細胞クローンの経時的解析を RT-PCR/SSCP 法を用いて行った。今回の検討で、遺伝子導入された T 細胞が、1 年半経過したのちも生体内でクローナに安定して生存していることが証明された。導入遺伝子のマーカーである G418 で *in vitro* 培養して選択されたクローンと生体内に存在するクローンが SSCP ゲル上で一致したことから、遺伝子導入された T 細胞は生体内でクローナに長期に安定して存在していると考えられた。遺伝子導入細胞中のマイナーなポピュ

レーションのものも in vivo の条件下では、よく増殖してくるものがあった。これらの結果から、遺伝子導入されたT細胞は生体内でオリゴクローナルに安定して存在するものと、その他の hetero なT細胞として存在するものがあると考えられた。一部のT細胞については途中で消滅したと考えらるものもあった。以上の知見は、今後の患者の免疫能（抗原特異性など）を考える上で、重要な情報であると思われる。

1. 全身性エリテマトーデス患者における細胞死関連分子の遺伝子変異の解析（喜多宏人, 三崎義堅）

全身性エリテマトーデス（SLE）は代表的な全身性自己免疫疾患であり、その成因は依然不明である。アポトーシスは programmed cell death ととも呼ばれる積極的な細胞死の一形態で、免疫系の正常な分化のプロセスに必須である。SLE とアポトーシスに関し、多数の報告がみられ、アポトーシス異常と SLE 発症との深い関与が示唆されている。近年、アポトーシスに関与する膜蛋白や細胞内情報伝達分子が次々と同定されている。これらの分子を規定する遺伝子の変異が SLE の病態形成に関与している可能性が高いと考えられるが、これらの細胞死関連分子と SLE との関連についてはこれまでほとんど解析されていない。現在、SLE 患者末梢血単核球に発現する細胞死関連分子の遺伝子変異を SSCP 法を用いて同定し、SLE の病因との関連を解析している。

業 績 目 録

原 著

1. Nakamura, M., Yamamoto, S. and Ishimura, K. 1997.
Subcellular localization of arachidonate 12-lipoxygenase and morphological effect of its overexpression on murine keratinocytes.
Cell Tissue Res. 288, 327-334.
2. Tomo, K., Takayama, H., Kaneko, Y., Fujita, J., Nakamura, M., Ueda, N., Yamamoto, S. and Okuma, M. 1997.
Qualitative platelet 12-lipoxygenase abnormality in a patient with essential thrombocythemia.
Thromb. Haemost. 77, 294-297.
3. Nakamura, M., Ueda, N., Yamamoto, S., Ishimura, K., Uchida, N. and Arase, S. 1997.
Tissue distribution and subcellular localization of platelet-type arachidonate 12-lipoxygenase.

- Advances in Experimental Medicine & Biology. 407, 15-20.
4. Yamamoto, S., Kishimoto, K., Arakawa, T., Suzuki, H., Nakamura, M., Yoshimoto, T., Takao, T., Shimonishi, Y. and Tanabe, T. 1997.
Arachidonate 12-lipoxygenases. Catalytic properties and regulation of the enzyme gene.
Advances in Experimental Medicine & Biology. 407, 191-196.
 5. Yamamoto, S., Takahashi, T., Hada, T., Hagiya, H., Suzuki, H., Reddy, G. R., Ueda, N., Arakawa, T., Nakamura, M., Mastuda, S., Taketani, Y., Yoshimoto, T., Azekawa, T., Morita, Y., Ishimura, K., Arase, S., Glasgow, W. C., Brash, A. R., Anton, M. and Kuhn, H. 1997.
Mammalian arachidonate 12-lipoxygenase.
Eicosanoids and Other bioactive lipids in cancer, inflammation, and radiation injury.
2, 127-131.
 6. Schroeder, H. W., Ippolito, G. C. and Shiokawa, S. 1998.
Regulation of the antibody repertoire through control of HCDR3 diversity.
Vaccine. 16, 1383-1390.
 7. Nakama, K., Miyazaki, Y. and Nasu, M. 1998.
Immunophenotyping of lymphocytes in the lung interstitium and expression of osteopontin and interleukin-2 mRNAs in two different murine models for pulmonary fibrosis.
Exp. Lung Res. 24, 57-70.
 8. Sueoka, N., Sueoka, E., Miyazaki, Y., Okabe, S., Kurosumi, M., Takayama, S. and Fujiki, H. 1998.
Molecular pathogenesis of interstitial pneumonia with TNF- α transgenic mice.
Cytokine. 10, 124-131.
 9. Garcia, I., Miyazaki, Y., Marchal, G., Lesslauer, W. and Vassalli, P.
High sensitivity of transgenic mice expressing soluble TNFR1 fusion protein to mycobacterial infections: synergistic action of TNF and IFN γ in the differentiation of protective granulomas.
Eur. J. Immunol., in press.
 10. Misaki, Y., Ezaki, I. and Yamamoto, K.
T cell clonality in the rheumatic diseases.
APLAR Journal of Rheumatology, in press.
 11. Miyamasu, M., Misaki, Y., Izumi, S., Takaishi, T. Morita, Y., Nakamura, H., Matsu shima, K., Kasahara, T. and Hirai, K. 1998.

- Glucocorticoids inhibit chemokine generation by human eosinophils.
J. Allergy Clin. Immunol. 101, 75-83.
12. Mato, T., Masuko, K., Misaki, Y., Hirose, N., Ito, K., Takemoto, Y., Izawa, K., Yamamori, S., Kato, T., Nishioka, K. and Yamamoto, K. 1997.
Correlation of clonal T cell expansion with disease activity in systemic lupus erythematosus.
Int. Immunol. 9, 547-554.
 13. Miyamasu, M., Misaki, Y., Hirai, K., Izumi, S., Takaishi, T., Matsushima, K., Morita, Y. and Kasahara, T. 1997.
Eosinophilopoietic factors prime eosinophils for increased interleukin-8 generation.
Allergy. 52, 317-322.
 14. Izumi, S., Hirai, K., Miyamasu, M., Takahashi, Y., Misaki, Y., Takaishi, T., Morita, Y., Matsushima, K., Ida, N., Nakamura, H., Kasahara T. and Ito, K. 1997.
Expression and regulation of monocyte chemoattractant protein-1 by human eosinophils.
Eur. J. Immunol. 27, 816-824.
 15. Yamada, H., Hirai, K., Miyamasu, M., Ikura, M., Misaki, Y., Shoji, S., Takaishi, T., Kasahara, T., Morita, Y. and Ito, K. 1997.
Eotaxin is a potent chemotaxin for human basophils.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 231, 365-368.
 16. 三崎義堅, 川畑仁人, 瀬戸口京吾, 中村教泰, 宮崎吉孝, 澤部俊之, 塩川左斗志, 山本一彦. 1998.
アザルフィジンによる薬剤アレルギーを発症した慢性関節リウマチの2症例.
九州リウマチ 17, 78-81.
 17. Hiroishi, K., Kita, H., Kojima, M., Okamoto, H., Moriyama, T., Kaneko, T., Ishikawa, T., Ohnishi, S., Aikawa, T., Tanaka, N., Yazaki, Y., Mitamura, Y. and Imawari, M. 1997.
Cytotoxic T lymphocyte response and viral load in hepatitis C virus infection.
Hepatology. 25, 705-712.
 18. Kaneko, T., Moriyama, T., Uda, K., Hiroishi, K., Kita, H., Okamoto, H., Yagita, H., Okumura, K. and Imawari, M. 1997.
Impaired induction of cytotoxic T lymphocytes by antagonism of a weak agonist epitope by a variant hepatitis C virus epitope.
Eur. J. Immunol. 27, 1782-1787.
 19. Höger, T. A., Jacobson, S., Kawanishi, T., Kato, T., Nishioka, K. and Yamamoto, K.

1997.

Accumulation of human T lymphotropic virus (HTLV)-I specific T cell clones in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients.

J. Immunol. 159, 2042-2048.

20. Xue, C., Takahashi, M., Hasunuma, T., Aono, H., Yamamoto, K., Yoshino, S., Sumida, T. and Nishioka, K. 1997.

Characterization of fibroblast-like cells in pannus lesions of patients with rheumatoid arthritis sharing properties of fibroblast and chondrocytes.

Ann. Rheum. Dis. 56, 262-267.

21. Tanaka, A., Iwabuchi, S., Takatori, M., Ohno, A., Yamada, H., Hashimoto, N., Ikeda, Y., Kato, T., Nishioka, K., Iino, S. and Yamamoto, K. 1997.

Clonotypic analysis of T cells in patients with autoimmune and viral hepatitis.

Hepatology. 25, 1070-1076.

22. Mato, T., Masuko, K., Misaki, Y., Hirose, N., Ito, T., Takemoto, Y., Izawa, K., Yamamori, S., Kato, T., Nishioka, K. and Yamamoto, K. 1997.

Correlation of clonal T cell expansion with disease activity in systemic lupus erythematosus.

Int. Immunol. 9, 547-554.

23. Yamamoto, K. 1997.

Significance of antigen-specific T cell clones in collagen diseases: Analyses with a novel T cell clonality evaluation system.

Internal Medicine. 36, 242-247.

24. Yamamoto, K. 1997.

Studies of T cell receptors in autoimmune diseases.

J. J. Rheumatol. 7, 13-21.

25. Hagihara, M., Kanai, N., Tsuchida, F., Kato, T., Hiraga, S., Masuko, K., Yamamoto, K. and Thuji, K. 1997.

T-Cell clonotype assay as immunological monitoring in renal and bone marrow transplantations.

Transpl. Proc. 29, 716-718.

26. Yoshii, T., Fukata-Yamazaki, Y., Yamamoto, K., Yanagihara, Y. and Okudaira, H.

A complex of histamine/mouse γ -globulin preferentially inhibits allergen-induced peritoneal accumulation of eosinophils but not neutrophils in mice.

J. Allergy Clin. Immunol., in press.

27. Kato, T., Kurokawa, M., Masuko-Hongo, K., Sasakawa, H., Sekine, T., Ueda, S., Yamamoto, K. and Nishioka, K. 1997.
T cell clonality in synovial fluid of a patient with rheumatoid arthritis: persistent but fluctuant oligoclonal T cell expansions.
J. Immunol. 159, 5143-5149.
28. Masuko-Hongo, K., Sekine, T., Ueda, S., Kobata, T., Yamamoto, K., Nishioka, K. and Kato, T. 1997.
Long term persistent accumulation of CD8⁺ T cells in synovial fluid of rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 56, 613-621.
29. Mori, A., Kaminuma, O., Suko, M., Mikami, T., Nishizaki, Y., Ohmura, T., Hoshino, A., Asakura, Y., Miyazawa, K., Ando, T., Okumura, Y., Yamamoto, K. and Okudaira, H. 1997.
Cellular and molecular mechanisms of IL-5 synthesis in atopic diseases : a study with allergen-specific human helper T cells.
J. Allergy Clin. Immunol. 100, S56-64.
30. Kita, Y., Kuroda, K., Mimori, T., Hashimoto, T., Yamamoto, K., Saito, Y., Iwamoto, I. and Sumida, T. 1998.
T cell receptor clonotypes in skin lesions from patients with systemic lupus erythematosus.
J. Invest Dermatol. 110, 41-46.
31. Iikura, M., Yamaguchi, M., Fujisawa, T., Miyamasu, M., Takaishi, T., Morita, Y., Iwase, T., Moro, I., Yamamoto, K. and Hirai, K.
Secretory IgA induces degranulation of IL-3-primed basophils.
J. Immunol., in press.
32. Miyazawa, K., Mori, A., Yamamoto, K. and Okudaira, H.
Transcriptional roles of C/EBP β , NF- κ B, and CBF/m interleukin-1 β -induced interleukin-6 synthesis by human rheumatoid fibroblast-line synoviocytes.
J. Biol. Chem., in press.
33. Miyazawa, K., Mori, A., Yamamoto, K. and Okudaira, H.
Constitutive transcription of the human IL-6 gene by rheumatoid synoviocytes spontaneous activation of NF- κ B and CBF1.
Am. J. Pathol., in press.
34. Furukawa, H., Yabe, T., Watanabe, K., Miyamoto, R., Akaza, T., Tadokoro, K.,

Tohma, S., Inoue, T., Yamamoto, K. and Juji, T.
An alternatively spliced form of the human CD94 gene.
Immunogenetics, in press.

総 説

1. 山本一彦. 1997.
自己免疫疾患とアポトーシス.
現代医療 (別冊) 29, 129-132.
2. 山本一彦. 1997.
自己免疫疾患とT細胞クロノタイプ.
医学のあゆみ 182, 428-429.
3. 山本一彦. 1997.
膠原病の病態解明と治療法の新しい展開.
内科, 80, 3-8.
4. 山本一彦. 1997.
自己免疫疾患におけるT細胞クローンの解析.
細胞科学, 8, 71-76.
5. 山本一彦. 1997.
1. 膠原病の考え方診かたの進歩 2. 免疫異常の新しい考え方.
日内会誌, 86, 1340-1345.
6. 村中正治, 永井 昇, 早川 満, 水落千家子, 石田房子, 山口正男, 山本一彦. 1998.
免疫・アレルギーの立場からみた多剤併用の実態.
薬事, 40, 371-379.
7. 山本一彦, 川畑仁人, 瀬戸口京吾, 三崎義堅. 1997.
リウマチ膠原病. 内科 (この一年の進歩).
内科, 80, 1123-1128.
8. 三崎義堅. 1997.
慢性関節リウマチ滑膜浸潤T細胞クロナリテイ.
医学の歩み, 182, 517-522.
9. 三崎義堅. 1997.
PCR とその応用.
炎症と免疫, 5, 110-115.
10. 三崎義堅. 1997.
真核細胞への遺伝子導入発現.

- 現代医療, 29, 1627-1632.
11. 三崎義堅, 川畑仁人. 1997.
核内自己抗原に対する自己抗体産生機序研究の展開.
日本臨床, 55, 1468-1474.
 12. 三崎義堅, 山本一彦. 1997.
新しい免疫抑制分子ープロテアーゼレセプターEPR-1を通じた抑制.
Bio Clinica. 12, 130-134.
 13. 三崎義堅. 1997.
自己免疫疾患におけるT細胞研究の展開.
実験医学増刊, 免疫の制御と疾患, 15, 1401-1407.
 14. 宮崎吉孝. 1997.
発生工学による疾病の成因と病態の解析: 呼吸器疾患.
現代医療, 29, 119-127.
 15. 宮崎吉孝. 1997.
トランスジェニックマウスを使った間質性肺炎発症メカニズムに関する研究.
呼吸, 16, 1179-1185.
 16. 宮崎吉孝. 1997.
遺伝子工学入門講座.
炎症と免疫, 5, 574-581.
 17. 宮崎吉孝, 山本一彦. 1997.
抗原特異的T細胞と自己抗原エピトープ解析研究の動向.
日本臨床, 55, 1403-1409.
 18. 宮崎吉孝. 1997.
間質性肺炎のモデル動物.
Mebio, 15, 97-101.
 19. 松田保秀, 青山浩幸, 佐藤滋美, 喜多宏人, 木村浩三, 友近 浩. 1997.
閉鎖・半閉鎖法の手技.
消化器外科, 20, 327-335.
 20. 喜多宏人. 1998.
食欲不振.
治療 増刊号 特集 患者のQOLを考慮した私の第一選択, 80, 298-299.
 21. 江崎一子. 1997.
リウマチ性疾患の病因と病態との関連. RA.
リウマチ科, 17, 119-126.

22. 江崎一子. 1997.
核酸配列の決定法.
現代医療, 29, 832-837.
23. 塩川左斗志. 1997.
抗接着分子抗体による慢性関節リウマチの治療.
医学のあゆみ, 182, 671-674.
24. 塩川左斗志, 山本一彦. 1997.
慢性関節リウマチ患者各組織におけるB細胞クロノタイプの解析.
日本臨床免疫学会会誌, 20, 497-498.
25. 塩川左斗志. 1997.
B細胞分化と免疫グロブリン.
Molecular Medicine. 34, 36-43.
26. 塩川左斗志, 山本一彦. 1997.
慢性関節リウマチ.
臨床と研究, 74, 1036-1039.
27. 塩川左斗志. 1997.
cDNA クローニング.
現代医療, 29, 1601-1606.
28. 塩川左斗志, 山本一彦. 1997.
リンパ球のクローナリティーと膠原病.
リウマチ科, 18, 66-74.
29. 塩川左斗志. 1997.
核酸と遺伝子.
炎症と免疫, 5, 110-113.
30. 塩川左斗志. 1997.
遺伝子クローニング.
炎症と免疫, 5, 214-218.

著 書

1. 山本一彦. 1997.
自己免疫疾患のメカニズム.
実験医学バイオサイエンス.
羊土社.
2. 塩川左斗志. 1997.

慢性関節リウマチにおけるモノクローナル抗体療法.

リウマチ性疾患治療の新展開 (宮坂信之編), 第1版, pp.193-206.

医薬ジャーナル社, 大阪.

3. 三崎義堅. 1997.

自己免疫疾患とT細胞.

最新内科学大系 プロGRESS 4 免疫アレルギー疾患, pp.39-55.

中山書店.

講演

1. 江崎一子 (1997, 3/13).

話題 RAと接着分子.

第43回大分県リウマチ懇話会, 大分.

2. 江崎一子 (1997, 12/18).

演題 老年期の感染症への対応.

泰生園, 別府.

学会発表

1. 石村和敬, 高橋勝己, 山本尚三, 中村教泰 (1997, 3/26-3/28).

マウス消化管における血小板型12-リポキシゲナーゼの局在.

第102回日本解剖学会総会, 愛知.

2. 中村教泰, 三崎義堅, 塩川左斗志, 瀬戸口京吾, 宮崎吉孝, 川畑仁人, 澤部俊之, 山本一彦 (1997, 3/29-30).

特徴的な前頭骨の変形と多関節の嚢胞性変化を伴う慢性関節リウマチの興味ある一症例.

第13回九州リウマチ学会, 鹿児島.

3. 宮崎吉孝, 江崎一子, 吉河康二, 仲間 薫, 山本一彦 (1997, 4/10-4/12).

間質性肺炎における呼吸上皮特異的免疫反応の存在.

第37回日本胸部疾患学会総会, 横浜市.

4. 宮崎吉孝, 塩川左斗志, 澤部俊之, 黒田芳信, 田中康一, 黒田由夫, 山本一彦.

家族性間質性肺炎患者の肺内における SP-A 特異的 T細胞クローンの集積.

同上.

5. 宮崎吉孝, 江崎一子, 吉河康二, 仲間 薫, 山本一彦.

間質性肺炎における呼吸上皮特異的免疫反応の存在.

同上.

6. Misaki, Y., Kawahata, K., Komagata, Y., Setoguchi, K., Tsunekawa, S., Miyazaki,

- J. and Yamamoto, K. (1997, 4/17).
The regulatory mechanism of immune response to intranuclear systemic autoantigen.
Keystone Symposia, Tolerance and Autoimmunity, Keystone.
7. 友近 浩, 喜多宏人, 青山浩幸, 木村浩三, 佐藤滋美, 松田保秀, 小沢享史 (1997, 4/17-4/19).
セロトニンの産生をともなった直腸亜有茎性カルチノイドの1例.
第53回日本内視鏡学会総会, 名古屋.
8. Sawabe, T., Shiokawa, S., Matsumoto, T., Sugisaki, K., Tsuda, T., Yamamoto, K. (1998, 4/24-4/29).
Clonal analysis of T cells accumulated in lesions of sarcoidosis.
ALA/ATS International Conference, Chicago.
9. 神宮政男, 塩川左斗志, 大塚栄治, 三崎義堅, 江崎一子, 山本一彦 (1997, 5/8-5/10).
シンポジウム1, NSAIDs: 将来の展望 COX-2を中心に.
第41回日本リウマチ学会総会, 名古屋.
10. 恒川伸二, 三崎義堅, 川畑仁人, 塩川左斗志, 瀬戸口京吾, 山本一彦.
新しいT細胞増殖応答解析システムを用いた自己抗原に対するT細胞応答の *in vitro* での解析.
同上.
11. 江崎一子, 宮崎吉孝, 塩川左斗志, 川畑仁人, 瀬戸口京吾, 恒川伸二, 中村教泰, 吉河康二, 三崎義堅, 山本一彦.
コラーゲン誘導関節炎モデルにおける病変惹起性主要ペプチド特異的T細胞クロノタイプの解析.
同上.
12. 山下 勉, 畑万里子, 立川裕史, 松田美登里, 石井宏治, 馬場嘉美, 堀田正一, 塩川左斗志, 山本一彦.
ミゾリビン長期投与中に2度の高尿酸血症を伴う腎障害を来したシェーグレン症候群を伴うRAの1例.
同上.
13. 瀬戸口京吾, 中村教泰, 川畑仁人, 宮崎吉孝, 塩川左斗志, 三崎義堅, 山本一彦.
MTX とステロイドパルス療法が奏功した高度骨粗鬆症合併高齢発症成人 Still 病の一例.
同上.
14. 塩川左斗志, 山本一彦.
慢性関節リウマチ患者各組織におけるB細胞クロノタイプの解析.
同上.

15. 中村教泰, 三崎義堅, 塩川左斗志, 川畑仁人, 瀬戸口京吾, 宮崎吉孝, 山本一彦.
顕著な高ガンマグロブリン血症と椎間板石灰化を伴う慢性関節リウマチの興味ある一症例.
同上.
16. 川畑仁人, 三崎義堅, 瀬戸口京吾, 恒川伸二, 山本一彦.
ヒト U1-A 蛋白発現トランスジェニックマウスによる核内抗原に対する自己免疫応答の解析.
同上.
17. 宮崎吉孝, 江崎一子, 吉河康二, 山本一彦.
間質性肺炎における呼吸上皮特異的免疫反応の存在.
同上.
18. Miyazaki, Y., Shiokawa, S., Misaki, Y., Kuroda, Y., Tanaka, K., Kuroki, Y. and Yamamoto, K. (1997, 5/17-5/21).
Accumulation of surfactant protein-A specific T cell clones in the lung tissue from a patient with familial idiopathic pulmonary fibrosis.
American Thoracic Society International Conference, Sanfrancisco.
19. Yamamoto, S., Suzuki, H., Kishimoto, K., Nakamura, M. and Ishimura K (1997, 5/21-5/24).
Arachidonate 12-lipoxygenase isozymes.
International Conference on Lipoxygenases and Their Products : Biological Functions, Malta.
20. 中村教泰, 宮崎吉孝, 川畑仁人, 塩川左斗志, 喜多宏人, 瀬戸口京吾, 澤部俊之, 小島瑞穂, 三崎義堅, 山本一彦 (1997, 9/6-9/7).
慢性関節リウマチ加療中に結晶性関節炎の合併により症状の悪化を認めた一症例.
第14回九州リウマチ学会, 福岡.
21. 澤部俊之, 塩川左斗志, 松本哲郎, 杉崎勝教, 津田富康, 山本一彦 (1997, 9/9-9/10).
サルコイドーシスの病変に集積している T細胞クロノタイプの解析.
第17回日本サルコイドーシス学会総会, 札幌.
22. 江崎一子, 三崎義堅, 川畑仁人, 瀬戸口京吾, 山本一彦 (1997, 9/17-9/19).
ワークショップ: IL-4を産生するコラーゲン特異 T細胞株の移入による誘導関節炎の制御.
第25回日本臨床免疫学会総会, 東京.
23. 江崎一子, 三崎義堅, 川畑仁人, 瀬戸口京吾, 山本一彦.
IL-4を産生するコラーゲン特異 T細胞株の移入による誘導関節炎の調節.
同上.
24. 佐々木匡理, 中村誠司, 大山順子, 篠原正徳, 江崎一子, 池辺朗子, 毛利武文, 嘉手納勉,

- 網分静香, 岸原健二, 山本一彦, 白砂兼光, 野本亀久雄 (1997, 10/29-10/31).
HTLV-1陽性シェーグレン症候群患者に浸潤するオリゴクローナルなT細胞の解析.
第27回日本免疫学会総会, 札幌.
25. 川畑仁人, 三崎義堅, 駒形嘉紀, 瀬戸口京吾, 恒川伸二, 宮崎純一, 山本一彦.
全身性自己抗原の免疫寛容成立における発現量の影響の解析.
同上.
26. 瀬戸口京吾, 川畑仁人, 恒川伸二, 三崎義堅, 山本一彦.
DNA免疫による免疫寛容破綻の誘導.
同上.
27. 宮崎吉孝, 江崎一子, 吉河康二, 仲間 薫, 山本一彦.
間質性肺炎における呼吸上皮抗原特異的T細胞の肺内への集積.
同上.
28. 塩川左斗志, 山本一彦.
B細胞系腫瘍における腫瘍クローンのRT-PCR-SSCP法を用いた解析.
同上.
29. 江崎一子, 宮崎吉孝, 塩川左斗志, 川畑仁人, 瀬戸口京吾, 吉河康二, 三崎義堅, 山本一彦.
コラーゲン誘導関節炎感受性マウスにおける関節炎惹起性ペプチド特異的T細胞クロノタイプ
の解析.
同上.
30. 宮崎吉孝, 江崎一子, 吉河康二, 仲間 薫, 山本一彦.
間質性肺炎における呼吸上皮特異的T細胞の肺内への集積.
同上.
31. Kawahata, K., Misaki, Y., Komagata, Y., Setoguchi, K., Tsunekawa, S., Miyazaki, J.
and Yamamoto, K. (1997, 11/7).
Altered expression level of systemic autoantigen determines the fate of immune
response to self.
Novel Perspectives on Systemic Lupus Erythematosus, Bethesda.
32. Kawahata, K., Misaki, Y., Komagata, Y., Setoguchi, K., Tsunekawa, S., Miyazaki, J.
and Yamamoto, K. (1997, 11/9).
Altered expression level of systemic autoantigen determines the fate of immune
response to self.
American College of Rheumatology, 1997 National Scientific Meeting, Washington, D.
C. (Arthritis Rheum. S108).

33. Kawahata, K., Misaki, Y., Setoguchi, K., Tsunekawa, S. and Yamamoto, K.
Tolerance breakdown to self U1-small nuclear ribonucleoprotein by immunization with naked plasmid DNA. (Arthritis Rheum. S108).
same as above.
34. Misaki, Y., Kawahata, K., Komagata, Y., Setoguchi, K., Tsunekawa, S., Miyazaki, J. and Yamamoto, K. (1997, 11/19).
The regulatory mechanism of immune response to systemic intranuclear autoantigen.
The 3rd World Congress on Inflammation, Symposium, Molecular mechanism of autoimmune diseases, Tokyo.
35. 中村教泰, 宮崎吉孝, 塩川左斗志, 喜多宏人, 瀬戸口京吾, 澤部俊之, 川畑仁人, 小島瑞穂, 三崎義堅, 山本一彦 (1997, 12/4-12/5).
DMARDs による腓障害を伴う薬剤性臓器障害を発症した慢性関節リウマチの 2 症例.
第12回日本臨床リウマチ学会, 福岡.

研究報告書

1. 山本一彦, 江崎一子, 三崎義堅, 塩川左斗志.
病変に集積している T 細胞クローンの抗原特異性の新しい決定法.
厚生省特定疾患に関する免疫研究班, 平成 8 年度 研究報告書 pp11-13.