

平成 21 年 3 月 30 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007-2008

課題番号：19591186

研究課題名 (和文)HMGB 蛋白質とその自己抗体の生理的ならびに病理的意義の基盤解析

研究課題名 (英文) Analysis of the physiological and pathological significance of HMGB protein

研究代表者

尾崎 承一 (OZAKI SHOICHI)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号:00231233

研究成果の概要：自己免疫疾患、特に全身性エリテマトーデス (SLE) の病態における抗 HMGB1 抗体の役割を明らかにする目的で、血清中の抗 HMGB1 抗体のエピトープの解析を行い、その特徴と疾患活動性との関連を調べた。SLE において抗 HMGB1 抗体が高頻度に検出され、抗 HMGB1 抗体と SLEDAI との相関を認めた。エピトープ解析では抗 HMGB1 抗体は親水性で機能的な領域である boxA および joiner 領域を主に認識した。また、joiner 領域中の配列 AKGKPD に様々な病原微生物の蛋白と分子相同性を認めた。一方、HMGB1 分子は SLE や筋炎、成人 Still 病などの自己免疫疾患や顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、Wegener 肉芽腫 (WG) の患者血清で上昇を認め、HMGB1 が自己免疫の病態に関与していることが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・膠原病・アレルギー・内科学

キーワード：High Mobility Group (HMG), 自己抗体, エピトープ, HMGB 1

## 1. 研究開始当初の背景

High Mobility Group (HMG) 蛋白質は真核細胞に遍く存在する非ヒストン核蛋白質であり、HMG ファミリーを形成する一連の蛋白質である。HMG ファミリーには HMGI/HMG2、HMGI4/HMG17、HMGI1/HMGY/HMGIC の 3 つのメンバーが知られてきたが、これらは新しい命名法により、それぞれ HMGB 蛋白質 (HMGB1/HMGB2)、HMGN 蛋白質 (HMGN1/HMGN2)、HMGA 蛋白質 (HMGA1a/HMGA1b/HMGA2) と呼ばれるようになった。このうち主成分である HMGB1/HMGB2 は分子内に HMG box を 2 つ有す

るという共通点があり、HMGB1 と HMGB2 の間には約 80% のホモロジーがある。HMGB1 および HMGB2 は転写制御やリンパ球の抗原受容体遺伝子の組み換え、核内受容体の DNA 結合促進などに関与し、各々の種間のホモロジーは約 99% と高度に保存される重要な蛋白質である。国外では HMGB1 および HMGB2 の各々のノックアウトマウスが作製され、HMGB1 ノックアウトマウスは低血糖により生後 24 時間以内に全例死亡したが (Nat Genet 22:276, 1999)、HMGB2 のノックアウトマウスでは雄の不妊が認められたのみであった。

一方、1998年にHMGB1がTNF- $\alpha$ などの刺激によりマクロファージから分泌され、敗血症性ショックのメディエーターとして機能することが報告された (Science 285:248, 1998)。また、細胞の壊死に伴い受動的に細胞外に放出されるHMGB1も可溶性HMGB1として機能する。このような可溶性HMGB1が中枢神経、肺、消化器、関節など全身の諸臓器の炎症性病態に関連することが次々と明らかにされてきた (総説:Trends Immunol 26: 381, 2005)。元来、核蛋白質としてのみ知られていたHMGB1が可溶性蛋白質として全身に炎症性障害作用を発揮することから、HMGB1を“nuclear weapon” (核兵器) として解析する研究者もいる (Nat Rev 5:331, 2005)。しかし、細胞壊死に際しHMGB1とともに放出されるHMGB2に関しては報告がない。

申請者らは抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) の対応抗原のひとつとしてHMGB1とHMGB2を同定し、ウシHMGB1/HMGB2混合物を用いたELISAにて、種々の自己免疫疾患における抗HMGB1/HMGB2抗体の臨床的意義を解析してきた (Clin Exp Immunol 105:120, 1996; 同 107:135, 1997; 同 111:402, 1998; J Rheumatol 25:703, 1998; Gut 44:867, 1999)。その過程で、ヒト潰瘍性大腸炎患者血清中の抗HMGB1/HMGB2抗体の中に、精製したHMGB1とHMGB2を用いたウエスタンブロッティングでリンパ球由来のHMGB1とは結合したが好中球由来のHMGB1とは結合しない抗体の存在を見出していた。これと同じ現象が、マウスにブタHMGB1を免疫して得られたモノクローナル抗体 (FBH7) でも認められた。リコンビナント蛋白質断片および random peptide libraryを用いたマッピングにより、FBH7のエピトープはHMGB1 Box Aのアミノ酸52-56で構成される三次元構造にマップされた (J Biochem 136:155, 2004)。さらに、好中球由来HMGB1では翻訳後修飾のためにこの立体構造に変化が生じてFBH7との結合が出来ない状態になっていることが明らかとなった (未発表データ)。このようなHMGB1エピトープの解析システムの充実に伴い患者血清中の自己抗体、さらには健康者で検出される自己抗体のエピトープマッピングが極めて容易となった。

一方、申請者らはHMGB1のT細胞エピトープの解析も進めてきた。HLA-A2.1のトランスフェクタント (T2変異細胞) を用い、コンピュータ解析でHLA-A2.1結合モチーフを有する部位 (アミノ酸残基12-20、および、128-136の9-mer) の実際のHLA-A2.1結合活性をT2-binding assayにて解析した。その結果、アミノ酸残基12-20の9-mer (KMSSYAFFV) に強い結合活性を認め、その親和性は既知のHIVエピトープp17-WT (SLYNTVATL) とほぼ同等であった。この結果はCD8陽性T細胞のエピトープの可能性を示す部位であり、CD4陽性T細胞のエピトープについても同様の解析が期待できた。一方、可溶性HMGB1の簡便

な測定系を樹立して、致死的な多臓器不全患者の血中HMGB1レベルの上昇を報告した (日救急医学会誌 14:723, 2003)。この測定法を用いた種々の状態のヒト血清の解析から、生理的ならびに病的な可溶性HMGB1レベルの変動が観察された (未発表データ)。このように、生体にとって harmful な核由来の蛋白質HMGB1分子には何らかの制御機構が存在することが推定される。そのひとつは、可溶性HMGB1蛋白質の体内からの迅速なクリアランスであるが、これまで、その意義および機序には注意が向けられず、また、HMGB1に対する防御的自己抗体 (自然抗体) に関する研究は進んでいない。従って、体液中の可溶性HMGB1蛋白質の生理的変動および病的変動の解析、健康者および患者において検出される自己抗体、および、その抗体産生を制御する抗原特異的T細胞の解析、さらに、それら相互作用や免疫応答の制御機構を明らかにすることが求められてきている。また、HMGB1と80%のホモロジーをもつHMGB2の可溶性分子についても未解明のまま残された問題である。

## 2. 研究の目的

High Mobility Group (HMG) 蛋白質HMGB1/HMGB2は真核細胞に遍く存在する非ヒストン核蛋白質であるが、HMGB1は可溶性蛋白質として全身に炎症性障害作用を発揮することが知られている。しかしその制御機構は未解明である。本研究では、体液中の可溶性HMGB1蛋白質の病的変動を詳細に解析すると共に、患者において検出される抗HMGB1抗体およびHMGB1特異的T細胞のエピトープを解析して、それら相互作用やHMGB1免疫応答の制御機構の一端を明らかにする。具体的には、HMGB1に対する病的自己抗体のエピトープの同定、ならびに、可溶性HMGB1測定系を用いた体液での病的変動を解析し、抗体変動と抗原 (HMGB1) 変動および各病態の相互関係を詳細に調べる。

## 3. 研究の方法

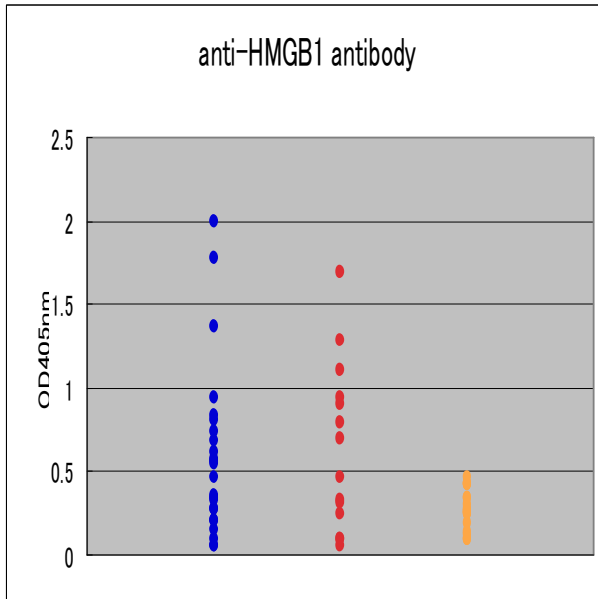
(1) 自己抗体のエピトープ解析: これまでに選定された各疾患の高抗体価血清を用いてエピトープマッピングを行なう。具体的にはヒトHMGB1全分子の7種類のpeptide断片を用いてウエスタンブロッティングによるマッピングをする。自己免疫疾患における抗HMGB1抗体のエピトープについて、種々の患者病態とエピトープとの関連性、経時的に保存された患者血清におけるエピトープの変動について解析を行なう。

(2) 可溶性HMGB1の生理的変動解析: 可溶性HMGB1定量システムを用いて、ヒト血液その他の体液におけるHMGB1の動態を詳細に解析する。対象として (a) 健康人の血清、(b) 各種炎症性疾患患者の血清、体液 (髄液、胸水、腹水) におけるHMGB1の動態を詳細に解析する。これにより、体液中のHMGB1の病的

変動を明らかにするとともに、記録されている病態との関連性を解析する。

#### 4. 研究成果

(1) 自己抗体のエピトープ解析：抗 HMGB1/2 測定 ELISA キット(MBL)によるスクリーニングの結果、自己免疫疾患患者 180 名中 57 名 (31.6%)で抗 HMGB1/2 抗体が陽性であった。陽性者は SLE で 51%、PM/DM で 36%と多く認められた。さらに、ブタの胸腺より HMGB1 を精製し、抗 HMGB1 抗体を ELISA 法により測定した。



	SLE	PM/DM	control
n	14/24	7/14	0/17
陽性率 (%)	58.3	50	0

図 1 SLE と PM/DM 患者における抗 HMGB1 抗体価の上昇

健常者の平均+2SD 以上を陽性とした。抗 HMGB1/2 抗体陽性の血清 57 名中、抗 HMGB1 抗体は 31 名 (54.4%)で陽性であった。抗 HMGB1/2 抗体陽性の SLE 患者血清の 58.3%、PM/DM 患者血清の 50%で抗 HMGB1 抗体が陽性で、健常者では全て陰性であった (図 1)。SLE および筋炎の血清で、健常者に比較し有意に抗体価および陽性率が高いという結果が得られた。

次に SLE 患者での抗 HMGB1 抗体と SLE の疾患活動性との相関を SLEDAI を用いて検討した。抗 HMGB1 抗体陽性群と陰性群での SLEDAI の比較を行ったところ、陽性群では中央値が 15、陰性群では 6 と、抗 HMGB1 抗体陽性群で有意に SLEDAI が高く、疾患活動性が高いという結果が得られ、抗 HMGB1 抗体の存在が SLE の疾患活動性と関連している可能性が示唆された。

抗 HMGB1 抗体と検査値の比較を行ったところ、抗 HMGB1 抗体陽性群と陰性群の血小板値の中央値がそれぞれ 16 万および 24 万と、抗 HMGB1 抗体陽性群で有意に血小板数が少ないという結果が得られた ( $P<0.05$ )。

また 3 例の SLE 患者の抗 HMGB1 抗体価を治療経過とともに追跡したところ、エンドキサンパルス療法およびステロイド治療により SLEDAI の低下とともに抗 HMGB1 抗体価の低下がみられ、抗 HMGB1 抗体が SLE 患者の臨床経過における病勢と関連していることが示唆された。

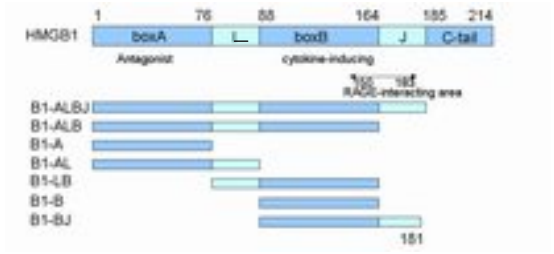


図 2 HMGB1 のドメインペプチド

次に抗 HMGB1 抗体のエピトープを調べるために、pTrcHisA-プラスミドを大腸菌株 JM109 にトランスフェクトし、図 2 のように 7 種類の HMGB1 ドメイン peptide を精製し、患者血清と 7 種類の peptide との反応を ELISA および Western Blot 法で解析した。

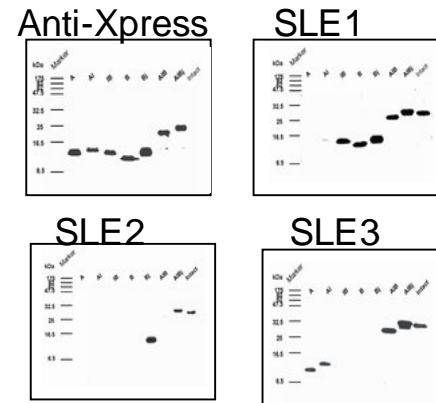


図 3 SLE 患者血清中の抗 HMGB1 抗体のエピトープ解析

Western Blot 法の結果の例を図 3 に示す。2 人の SLE 患者血清は、血清量が少なく、調べるができなかったため、抗 HMGB1 抗体陽性血清 14 人の血清のうち 12 人の血清でエピトープの解析を行った。ELISA と Western Blot の結果はほぼ一致していた。Western Blot には 2-メルカプトエタノール処理をし、立体構造を破壊した peptide を用いている為に、SLE 患者血清の抗体は linear epitope を認識すると推測された。個々の血清の抗体中のエピトープの特異性は競合法で確認した。SLE 患者血清において、抗 HMGB1 抗体に複数のエピトープが存在し、特に、12 例中 8 例で boxA を認識し、boxA を認識する血清が多く認められた。また、SLE では boxB を認識せずに BJ を認識する血清が多く、このことより joiner 領域にもエピトープが存在することが示唆された。

そこで、joiner 領域が SLE 血清に特異的なエピトープかを明らかにするため、joiner 領域を含む peptide J (aa165-184) を合成し、SLE および PM/DM 患者血清との反応を ELISA および Dot Blot 法で解析した。まず peptide J との結合の特異性は競合阻害試験により確認した。

12 例中 9 例の SLE 血清が peptide J と反応したのに対し、7 例中 1 例しか PM/DM では反応せず、筋炎に比較して SLE で、peptide J を認識する血清が有意に多く認められた ( $P < 0.01$ )。健常者では全てで陰性であった。DotBlot でも同様の結果が得られた。抗 peptide J 抗体と SLE 患者の疾患活動性や臨床症状との相関は認めなかったが、今後症例数を増やした更なる検討を要する。

さらに peptide J と、病原微生物の蛋白との相同性を調べたところ (Swiss Prot bank)、joiner 領域中の AKGKPD という配列と、様々な病原微生物の蛋白の一部との相同性が認められ、感染を契機に分子相同性より HMGB1 に対する交差反応が生じ、自己免疫反応が引き起こされる可能性が示唆された。

(2) 可溶性 HMGB1 の生理的変動解析：可溶性 HMGB1 定量システムを用いて、ヒト血液その他の体液における HMGB1 の動態を詳細に解析した。健常者血清での HMGB1 濃度は  $3.69 \pm 6.00 \text{ ng/ml}$  ( $m \pm 2 \text{ SD}$ ) であった。

各種自己免疫疾患患者血清での HMGB1 濃度を表 1 に示す。

表 1 各疾患における血清 HMGB1 濃度

疾患 (n)	HMGB1 (ng/ml) $m \pm 2 \text{ SD}$	P*
関節リウマチ (88)	$9.5 \pm 36.5$	$< 0.01$
筋炎 (PM/DM) (63)	$6.6 \pm 15.2$	$< 0.05$
SLE (94)	$7.2 \pm 18.8$	$< 0.01$
MCTD (17)	$6.1 \pm 10.4$	N. S.
Behçet 病 (15)	$8.6 \pm 25.6$	N. S.
強皮症 (15)	$10.7 \pm 28.9$	N. S.
成人 Still 病 (15)	$12.9 \pm 25.2$	$< 0.05$
MPA (43)	$11.7 \pm 24.4$	$< 0.01$
Wegener 肉芽腫 (19)	$3.2 \pm 17.8$	$< 0.01$
AGA (9)	$8.6 \pm 25.6$	N. S.
高安動脈炎 (10)	$7.6 \pm 15.4$	N. S.

MCTD：混合性結合組織病

MPA：顕微鏡的多発血管炎

AGA：アレルギー性肉芽種性血管炎

\*健常人コントロールとの比較

N. S.：not significant

関節リウマチ (RA) における HMGB1 はこれまで多くの報告があり、滑膜炎において HMGB1 が関与していることが報告されている。これまでの報告と同様に関節リウマチ患者血清において健常者に比べ HMGB1 は有意に

増加していた ( $p < 0.01$ )。

筋炎 (PM/DM) や SLE 患者での血清 HMGB1 の増加が認められた。疾患活動性と血清 HMGB1 の相関を SLEDAI を用いて検討した結果では  $r = 0.327$  とやや相関関係を認めた。

筋炎患者の筋生検の組織で炎症部位に HMGB1 の発現が亢進している報告があり、その病態に HMGB1 が関与していることが示唆されている。

また、これまで HMGB1 と DNA は複合体を形成し、この複合体が TLR9 と receptors for advanced glycation end products (RAGE) の結合を引き起こすことが報告されている。さらに SLE において HMGB1 は DNA を含む免疫複合体の中に存在し、この免疫複合体により自己反応性 B 細胞の活性化が生じ、また DNA を含む免疫複合体が HMGB1 の受容体である RAGE 依存性に I 型 IFN 遺伝子の誘導刺激に作用することが報告され、SLE の病態に HMGB1 は重要な関与をしている (Nature Immunology 8:487, 2007)。さらに SLE 患者の皮膚病変部で HMGB1 の発現が亢進しているとの報告もある。また先に解析したように SLE では抗 HMGB1 抗体が存在しており、血清中では HMGB1 はこの抗体や DNA と複合体を形成している可能性がある。ELISA の結果を Western Blot 法で確認することが必要である。

成人 Still 病でも有意に ( $p < 0.05$ ) HMGB1 の増加を認めた。成人 Still 病はサイトカインストームを起こす病態で知られており、HMGB1 もその病態に関与していることが示唆された。強皮症では腎クリーゼを起こした症例で高値であった。Behçet 病患者では HMGB1 の有意な増加は認めなかったが症例数が少なく、さらなる検討を要する。

各種血管炎患者血清での HMGB1 濃度は顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 患者血清や Wegener 肉芽腫患者血清での HMGB1 の増加を認めた。また経過を追えた MPA の一症例では治療後に血清 HMGB1 レベルの低下を認めた。MPA 患者において疾患活動性と血清 HMGB1 の相関を Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) を用いて検討した結果では  $r = 0.546$  と強い相関関係を認めた。

アレルギー性肉芽腫性血管炎の患者血清で HMGB1 の増加の報告があるが、今回の検討では有意な増加は認めなかった。HMGB1 分子は血管の炎症性疾患である動脈硬化や血管新生への関与や血管内皮細胞の炎症への関与が報告されている。血管炎患者血清において認められた HMGB1 の増加が血管炎の病態にどう関与しているのかが、今後の検討課題である。

最後に体液 (胸水、腹水、髄液) 中の HMGB1 についての検討を行った。検討した症例数が少ないため症例の経過と HMGB1 の測定結果を表 2 にまとめて提示する。

表2 体液中のHMGB1濃度

症例	疾患	性	年齢	体液	HMGB1 (ng/ml)
1	MCTD	F	41	胸水	20.93
2	SSc	M	67	胸水	27.09
3	RA	F	56	胸水	39.81
4	RA	M	78	胸水	感度以下
5	SLE	F	73	腹水	12.40
6	SLE, SSc	F	55	髄液	0.83
7	SLE	F	35	髄液	9.22
				血清	22.35
8	SLE	M	29	髄液	感度以下
9	SLE	F	22	髄液	17.41
10	SLE	F	44	髄液	感度以下
11	MCTD	F	19	髄液	2.89
12	BD	F	22	髄液	感度以下

BD : Behçet 病

SSc : 強皮症

胸水、腹水でのHMGB1の上昇は数例で認められた。しかし活動性胸膜炎でも胸水中のHMGB1の上昇は血清に比べ、それほど高度ではなかった。症例8、10は臨床的にCNSループスと診断され、特に症例8は髄液IL-6の上昇を認めたがHMGB1の上昇は認められなかった。また症例12は神経ベーチェットの患者で髄液IL-6の上昇を認めたが、HMGB1の上昇は認められなかった。これらは少数例での検討のため、さらに症例を重ねる必要がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

- Hayashi A, Nagafuchi H, Ito I, Hirota K, Yoshida M, Ozaki S. Lupus antibodies to the HMGB1 chromosomal protein: epitope mapping and association with disease activity. *Mod Rheumatol.* 2009. 査読有 [Epub ahead of print]
- Ooka S, Maeda A, Ito H, Omata M, Yamada H, Ozaki S. Treatment of refractory retrobulbar granuloma with rituximab in a patient with ANCA-negative Wegener's granulomatosis: a case report. *Mod Rheumatol.* 19(1):80-3, 2009. 査読有
- Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, Yamamoto Y, Nakabayashi K, Ozaki S, Furukawa F. Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria. *Arch Dermatol Res.* 301(1):117-21, 2009. 査読有
- Taniguchi Y, Kumon Y, Hashimoto K, Ozaki S. Clinical images: latency of polyarteritis nodosa until a critical occurrence. *Arthritis Rheum.* 58(7):2141, 2008. 査読有
- Mamegano K., Kuroki K., Miyashita R.,

- Kusaoi M., Kobayashi S., Matsuta K., Maenaka K., Colonna M., Ozaki S., Hashimoto H., Takasaki Y., Tokunaga K. and Tsuchiya N: Association of LILRA2(ILT1,LIR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangitis. *Genes and Immunity* 9:214-223, 2008. 査読有
- Joh K., Masu E., Shigematsu H., Nose M., Nagata M., Arimura Y., Yumura W., Wada T., Nitta K., Makino H., Taguma Y., Kaneoka H., Suzuki Y., Kobayashi M., Koyama A., Usui J., Hashimoto H., Ozaki S., Tomino Y. and Yamagata K.: Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 12:277-291, 2008. 査読有
  - 秋山唯、柴田朋彦、前田聡彦、船窪正勝、中野弘雅、大岡正道、尾崎承一: 高用量ステロイド投与中に生じた内腸骨動脈瘤破裂に経皮的動脈塞栓術が奏功した結節性多発動脈炎の1例。臨床リウマチ 20(2): 151-155, 2008. 査読有
  - 中野弘雅、吉田彩子、高桑由希子、岡寛、岡崎寛子、柴田朋彦、前田聡彦、尾崎承一: 腸管囊腫様気腫、縦隔気腫を同時期に発症した多発性筋炎の一例。臨床リウマチ 20(1):41-46, 2008. 査読有
  - Matsushita T., Hasegawa M., Fujimoto M., Hamaguchi Y., Komura K., Hirano T., Horikawa M., Kondo M., Orito H., Kaji K., Saito Y., Matsushita Y., Kawara S., Yasui M., Seishima M., Ozaki S., Kuwana M., Ogawa F., Sato S. and Takehara K.: Clinical evaluation of anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 34(5):1012-1018, 2007. 査読有
  - Nozaki T., Takahashi K., Ishii O., Endo S., Hioki K., Mori T., Kikukawa T., Dimitrios T. Boumpas, Ozaki S. and Yamada H.: Development of an Ex Vivo Cellular Model of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 56(9):2875-2885, 2007. 査読有
  - Suzuki K., Kobayashi S., Yamazaki K., Gondo M., Tomizawa K., Arimura Y., Nakabayashi K., Ozaki S., Yoshida M., Yoshida T., Tsusaka N., Muso E., Okazaki T. and Hashimoto H.: Analysis of risk epitopes of anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in vasculitis in Japanese population. *Microbiol. Immunol.* 51(12):1215-1220, 2007. 査読有

[学会発表] (計 8 件)

1. Tong Xiaopeng, Tanaka M., Ozaki S., Sawaki T., Kawanami T., Jin Zhe xiong, Masaki Y. and Umehara H.: Prevalence and Relevance to Disease Manifestation of Autoantibodies to RBP1-like Protein (Rbik) in rheumatoid arthritis. Proceedings of the Japanese Society for Immunology. 2008.12.1-3. Kyoto. Japan.
2. Maeda A., Okazaki T., Inoue M., Kitazono T. and Ozaki S.: Angiotensin II type 1 receptor (AT1R) inhibitor has an immunosuppressive effect on CTLs in mice. Proceedings of the Japanese Society for Immunology. 2008.12.1-3. Kyoto. Japan.
3. Ozaki S.: Recent advance in ANCA-associated vasculitis. 2nd International conference on cutaneous lupus erythematosus. 2008.5.11-13. Kyoto, Japan.
4. 林彩子、永淵裕子、伊藤一明、廣田浩一、吉田充輝、尾崎承一: 全身性エリテマトーデス (SLE) における抗 HMGB1 (High mobility group box 1) 抗体の関与。第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008 年 4 月 20-23 日。札幌。
5. Ozaki S.: Evidence in ANCA-associated vasculitis in Japan. International symposium on primary systemic vasculitides September 29, 2007. Tokyo, Japan.
6. 尾崎承一: 血管炎: マーカーの見方、治療法の選択。「シンポジウム 10: 膠原病治療の現状と評価」第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会。2007 年 6 月 10-12 日。横浜。
7. Ozaki S., Yamada H., Nagafuchi H., Ooka S., Maeda A., Itoh H: Rituximab treatment in patients with Wegener's granulomatosis resistant to or intolerant of cyclophosphamide. The 2nd East Asian Group of Rheumatology Meeting. 2007.5.19 Seoul, Korea.
8. 林彩子、永淵裕子、廣田浩一、尾崎承一、吉田充輝、伊藤一明: 自己免疫疾患患者における抗 HMGB1 抗体のエピトープの分析。第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2007 年 4 月 26-29 日。横浜。

[図書] (計 3 件)

1. 尾崎承一: 血管炎症候群。「新臨床内科学第 9 版」(高久 史麿、尾形 悦郎、黒川 清、矢崎 義雄他) 医学書院(東京) 1455-1474, 2009.
2. 豊島聰、田坂捷雄、尾崎承一: 第 II 部臨床免疫学。医学・薬学のための免疫学第 2 版 東京化学同人 (東京) 85-194 2008.
3. 尾崎承一: ANCA 関連血管炎。「わかりやすい内科学第 3 版」文光堂 (東京) p404-409

2008.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 自己免疫疾患の被験者に対する治療効果の予測方法

発明者: 尾崎承一、石津明洋、外丸詩野、吉木敬、村井太一

権利者: 学校法人聖マリアンナ医科大学、国立大学法人北海道大学、株式会社ジェネテックラボ

種類: 特許権

番号: 2007-253402、2008-240155

出願年月日: 2007.9.28

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾崎 承一 (Ozaki Shoichi)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号: 00231233

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし