

慢性関節リウマチ患者の HLA-DRB 1 遺伝子型と  
鶏軟骨スープを用いた II 型コラーゲンによる  
経口トレランスの関連性について

戸田 佳孝

竹村 清介・森本 忠信・小川 亮恵

*Jpn. J. Clin. Immun.*, 20 (1) : 44~51, 1997.

**Relationship between HLA-DRB 1 genotypes and efficacy of oral  
type II collagen treatment using chicken cartilage  
soup in rheumatoid arthritis**

Yoshitaka Toda, Seisuke Takemura,  
Tadanobu Morimoto and Ryoukei Ogawa

*Department of Orthopedic Surgery, Kansai Medical University*

**【Summary】**

The correlation between the efficacy of type II collagen (C II) treatment of the rheumatoid arthritis (RA) and the existence of HLA-DRB 1 \* 0405 allele was investigated in two groups of patients ; the first group had HLA-DRB 1 \* 0405 allele (the 0405 group) and the second had no such allele (the non-0405 group). Thirty-eight RA patients were given a chicken cartilage soup containing heat degenerated C II (the CII group) or a placebo soup (the placebo group) for three months. The 38 cases were composed of 11 cases in the 0405/C II group, 9 in the 0405/placebo group, 11 in the non-0405/C II group, 9 cases in the non-0405/placebo group. In the C II group, there was a significant increase in the anti-human C II IgA antibody serum titers ( $p=0.003$ ) and significant decrease in the anti-human C II IgG titer ( $p<0.0001$ ).

The differences in the number of swollen and tender joints were statistically significant between the 0405/C II and 0405/placebo groups ( $p$  of the swollen joints= $0.03$ , and  $p$  of the tender joints= $0.03$ ), and between the 0405/C II and non-0405/C II groups ( $p=0.006$  and  $0.01$ , respectively).

We concluded that oral C II could have a therapeutic efficacy in RA patients with HLA-DRB 1 \* 0405 allele.

**Key words :** collagen,  
immunogenetics,  
rheumatoid Arthritis

## 【概 要】

慢性関節リウマチ（以下、RA）患者に対する経口II型コラーゲン（以下、CII）の効果をHLA-DRB 1 \* 0405 遺伝子を有する群（0405群）とそれを有しない群（非0405群）に分類して評価した。38例のRA患者を1日32mgのCIIを含む鶏軟骨スープを3カ月間投与した群（CII群）と、プラセボスープを投与した群（placebo群）に分類した。0405/CII群は11例、0405/placebo群は11例、非0405/CII群は9例、非0405/placebo群は9例であった。CII群では、placebo群に比べて、有意に抗ヒトCII IgG抗体値が低下し（ $p < 0.0001$ ）、抗ヒトCII IgA抗体値が有意に増加した（ $p = 0.003$ ）。腫脹および疼痛関節数の変化は、0405/CII群と0405/placebo群間（腫脹関節数 $p = 0.03$ 、疼痛 $p = 0.03$ ）、0405/CII群と非0405群/CII群間（腫脹 $p = 0.006$ 、疼痛 $p = 0.01$ ）に有意差があったため、HLA-DRB 1 \* 0405 遺伝子陽性の症例では経口CII療法が有効であると結論した。

## I. 緒 言

慢性関節リウマチ（以下、RA）は未だ明白な原因抗原が同定されていない関節破壊性の自己免疫疾患である。しかし動物実験では異種のII型コラーゲン（以下、CII）を注射する事により、Collagen induced arthritis（以下、CIA）というRAに類似した関節炎を引き起こす事が可能である<sup>1,2)</sup>。マウスにCIAが起る前に精製されたCIIやそのフラグメント（CB-11）を投与すると、逆にCIA発症が抑えられる事が知られている<sup>3-5)</sup>。このように、CIIには関節炎を誘導する働きと抑制する働きがある。

Trenthamらは炎症活動性が高度なRA患者に対して、精製されたCII（5mg/日）を3カ月間経口投与したところ、プラセボ群のRA患者には認められなかった腫脹関節数や疼痛関節数の減少が観察されたため、RAでもCIIによる経口トレランス療法が可能であると報告した<sup>6)</sup>。

一方、Cookらは、抗ヒトCII IgG抗体（IgG h-CII）の出現は、RAの活動性と関連し、HLA-DRB 1 遺伝子の susceptible allele（日本人での代表的 susceptible allele は、HLA-DRB 1 \* 0405）を有する症例では、IgG h-CIIが消失しやすいと報告した<sup>7)</sup>。Teratoらは、血清中の各種動物のCIIに対するIgG抗体値とIgA抗体値の変動は逆相関関係を示すと述べた<sup>8)</sup>。

これらの報告から我々は、RA患者に経口投与されたCIIの効果はHLA-DRB 1 遺伝子型や抗CII抗体

値の変動に左右されるのではないかと考え、調査を行った。

なお、我々はCIIの臨床効果を報告したTrenthamやSiperらの論文で使用された精製CIIを米国より輸入し、患者に投与しようとしたが、製造社からの契約書に「実験動物にしか絶対使用しない事。もし、人体に使用して事故が生じても当社は関与しない。」と、明記されていたため、その使用を断念し、鶏軟骨スープを用いた熱変性CIIを用いる事とした<sup>6,9)</sup>。

## II. 対象および方法

対象は1987年のアメリカリウマチ協会（ARA）の分類基準によってRAと診断された外来患者38例である<sup>10)</sup>。食事による分類は誕生日が偶数日の者にはCIIを含む鶏軟骨スープを、奇数日の者はCIIを含まないプラセボスープを投与する事とし、CII群とplacebo群に分類した。CIIスープは細かく砕いた鶏助軟骨100gを、プラセボスープは鶏腿肉50gを160mlの水とともに10分間煮沸した後、食塩1gとショウガ少々で味付けした。

スープ中のCII濃度の測定は日本食品分析センターに依頼して、SDS-polyacrilamide電気泳動法で行った<sup>11,12)</sup>。スープの投与量は1日1回160mlとし、3カ月間継続投与した。患者の来院時に320ml（2日分）を1袋としたレトルトパックを、通常10パック（20日分）持ち帰らせ、自宅の冷蔵庫で管理させ、36度以下で服用させた（図1）。なお、調査中は投薬内容などスープ以外の治療法は変更しない事とした。

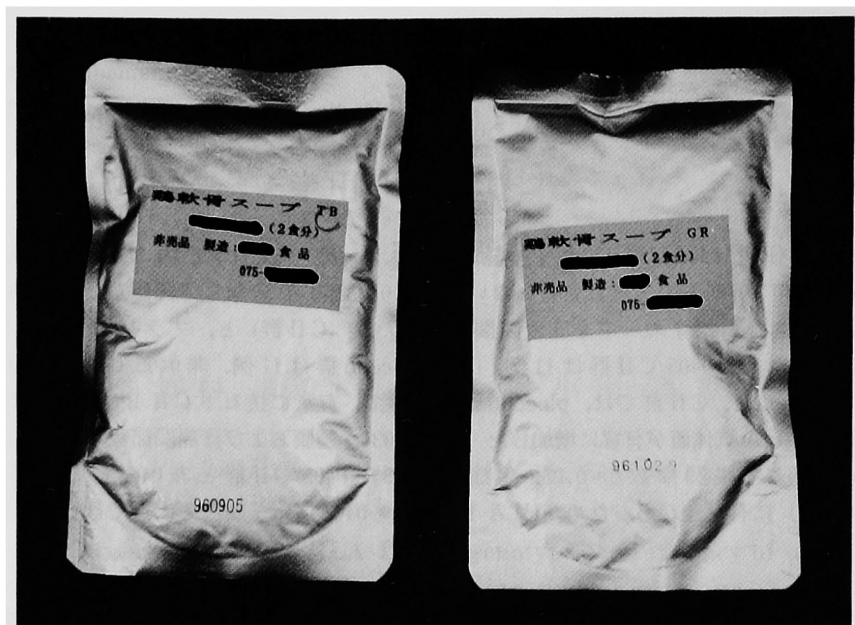


図 1 外来患者に処方したスープ

左側が placebo スープ, 右側が C II スープである。保存が可能であるようにレトルトパックとし、一回に 20 日分 (1 パック 2 日分の 10 パック) を処方した。

抗体値の測定は、米国の検査会社 Chondrex (Seattle, Washington) に注文し、Terato らの方法に準じた ELISA 法を用いて、鶏 (c-C II), 牛 (b-C II), 豚 (p-C II) およびヒト (h-C II) の C II に対する IgG 抗体値および IgA 抗体値を測定した<sup>13)</sup>。このようにして得られた各抗体のスープ投与前値から 3 カ月投与後の各抗体値を差し引いた値 (以下、抗体値の増減と表現する。) を観察した。

HLA-DRB 1 遺伝子の検査は、DNA ゲノムを患者血液中の単核球より抽出し、PCR 法により HLA-DRB 1 遺伝子を増幅した。次いで、各 HLA-DRB 1 対立遺伝子型に特異的な DNA プローブを用いて reverse dot blotting 法で hybridization し、HLA-DRB 1 対立遺伝子型を決定した<sup>14)</sup>。HLA-DRB 1 遺伝子型による分類は、HLA-DRB 1 \* 0405 を有する患者を 0405 群、この遺伝子を有さない患者を非 0405 群と分類した。

臨床評価項目は、C-reactive protein 値 (以下、CRP 値)、赤沈値、リウマトイド因子値 (以下、RF 値)、腫脹関節数および疼痛関節数とし、スープ投与前と比較した 3 カ月投与後の増減を観察した。なお、腫脹および疼痛関節数の計測は HLA-DRB 1 遺伝子型および投与されているスープの種類を知らされてい

ない同一の医師が同一の診断基準で行った。

統計学的検定には、治療前後の増減の幅を 2 群間で比較する時には Wilcoxon 検定を、2 項目の治療前後の増減の相関を検定する時には、Pearson 検定を用いた。

### III. 結 果

0405/C II 群は 11 例、非 0405/C II 群は 8 例、0405/placebo 群は 11 例、非 0405/placebo 群は 8 例であった。調査開始時の性、年齢、罹患年数は 4 群中のいずれの群の間にも有意差はなかった。0405 群では、非 0405 群に比べて調査開始時の赤沈値が高い傾向があったが、CRP 値、RF 値および赤沈値には各群の間で有意差が観察されなかった。使用薬剤および調査開始前 3 カ月以内にプレドニゾロンや抗リウマチ薬 (DMARD) が追加された症例の割合も各群の間で有意差はなかった (表 1)。

脱脂操作を行った後の鶏軟骨スープの電気泳動パターンは標準品とした精製された c-C II (高研、東京) のそれと相似形であり、このスープには c-C II 以外の蛋白質は含まれていない事がこの波形から確認された。c-C II 濃度は標準品から推測すると 0.02%、つまり、160 ml 中 32 mg の熱変性 c-C II が含まれてい

表 1 患者背景

	性 [例]	年齢 [歳]	罹患年数 [mg/dl]	CRP 値 [mg/dl]	赤沈値 [mm/1hr]	RF 値 [IU/ml]	疼痛関節 数 [数]	腫脹関節 数 [数]	使用薬剤 [例] N : NSAID, D : DMARD, P : Prednisolone	3 カ月以内に 薬剤を追加 投与した 症例数 [例]
0405/ C II 群 (n=11)	男: 4 女: 7	54.9±9.6 (中央値: 60)	5.5±5.4 (4)	3.6±1.2 (3.4)	51.3±31.8 (58)	98.4±73.1 (90)	9.7±4.8 (10)	7.5±4.5 (7)	ND: 1, NP: 3 NPD: 7	D: 1
非 0405/ C II 群 (n=8)	男: 2 女: 6	68.2±3.5 (中央値: 64)	7.3±4.1 (4)	3.3±3.1 (4.0)	40.0±21.4 (49)	135.0±121.5 (121)	6.6±4.8 (7)	5.3±4.1 (7)	ND: 3 NPD: 5	P: 2
0405/ placebo 群 (n=11)	男: 2 女: 9	57.4±14.3 (67)	9.2±8.2 (5.5)	3.6±3.3 (3.2)	57.3±32.2 (62)	138.1±104.0 (111)	8.6±3.4 (9)	6.5±3.6 (6)	ND: 2, NP: 2 NPD: 7	P: 1 D: 1
非 0405/ placebo 群 (n=8)	男: 2 女: 6	52.9±8.7 (52)	5.4±2.5 (4)	2.9±2.4 (3.5)	36.6±15.7 (37)	98.9±113.8 (109)	8.6±3.9 (8)	6.0±3.9 (6)	ND: 3, NP: 2 NPD: 3	P: 2

( ) 内の値は中央値を示す

P(Prednisolone) : 5 mg/1 日経口投与, D(DMARD) : auranofin 6 mg/1 日 もしくは bucillamine 200 mg/1 日経口投与, N(NSAID) : acetaminophen 30 mg/1 日経口投与 もしくは indomethacin 50 mg(坐薬)/1 日投与.

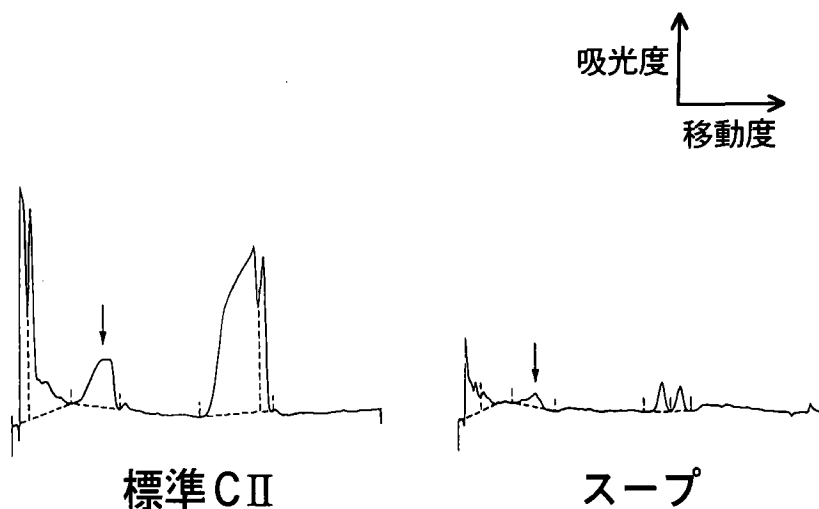


図 2 精製された c-C II (標準品) と鶏軟骨スープの電気泳動パターン

吸光度においても移動度においても標準 c-C II と鶏軟骨スープ電気泳動パターンは相似形であった。↓の波形の積分値を比較する事によって鶏軟骨スープ内の c-C II 濃度が推測された。

ると推測された (図 2)。腿肉スープの電気泳動パターンは c-C II の標準品のそれとは全く異なっていた。なお、異なった期日に製造された 4 つのスープにおける c-C II 濃度のロット差は、1 つのスープで 0.03% であったが、残りの 3 つはすべて 0.02% であったため、本論文では投与した c-C II は 32 mg で統一する

事とする。

スープ開始前と投与終了後の各種動物 C II に対する IgG, IgA 抗体値の増減では、placebo 群に比べて、C II 群では、IgA h-C II 値が有意に増加しており (p=0.003), IgG h-C II 群値が有意に低下していた (p<0.0001)。このように、今回投与された鶏軟骨ス

表 2 食事群の差による治療前後の抗II型コラーゲン抗体値の増減

	IgA c-C II 値 の変動 [U/ml]	IgA b-C II 値 の変動 [U/ml]	IgA p-C II 値 [U/ml]	IgA h-C II 値 [U/ml]	IgG c-C II 値 [U/ml]	IgG b-C II 値 [U/ml]	IgG p-C II 値 [U/ml]	IgG h-C II 値 [U/ml]
C II 群 (n=19)	-16.1±159.5 (中央値: +2)	-14.3±166.9 (+1)	-3.1±109.0 (+2)	-7.6±143.8 (+8)	+68.9±323 (-14)	-128.1±254.9 (-50)	26.1±108.6 (0)	30.3±168.0 (-12)
placebo 群 (n=19)	-25.4±119.7 (中央値: -11)	-62.6±243.3 (-2)	-31.8±111.1 (-3)	-70.9±187.9 (-55)	+191±907.3 (-15)	-9.9±338.7 (-10)	67.3±349.4 (+15)	-14.8±225.1 (+20)

治療開始前値に比べた治療3ヵ月後の各種動物抗II型コラーゲン抗体値を示した。

\* $p < 0.05$

ープによって、C II に対する免疫系に変化が生じていた (表 2)。

異種動物の C II に対する IgA 値の変化では、IgA c-C II と IgA h-C II ( $p=0.0123$ ,  $r=0.4129$ ), IgA c-C II と p-C II ( $p<0.0001$ ,  $r=0.7963$ ), IgA c-C II と b-C II ( $p<0.001$ ,  $r=0.6410$ ), IgA b-C II と h-C II ( $p=0.0073$ ,  $r=0.4394$ ), IgA p-C II と h-C II ( $p<0.0001$ ,  $r=0.7417$ ), IgA c-C II と p-C II ( $p<0.0001$ ,  $r=0.7424$ ) のすべての組み合わせで有意な正の相関関係が得られた。同様に、異種の C II に対する IgG 値の変化では、IgG c-C II と IgG p-C II ( $p<0.0001$ ,  $r=0.6798$ ), IgG b-C II と p-C II ( $p<0.0001$ ,  $r=0.7181$ ), IgG p-C II と h-C II ( $p=0.001$ ,  $r=0.5236$ ) で有意な正の相関関係が得られた。つまり、各種動物の C II に対する IgA および IgG 抗体値の変化は、同じサブクラスで連動していた。

ついで、治療前後の臨床評価項目の増減と、各種動物 C II に対する IgG, IgA 抗体値の増減との関係を調査した。有意な正の相関関係が得られたのは、腫脹関節数の増減と IgG p-C II 値の増減 ( $p=0.0440$ ,  $r=0.3376$ ), IgG c-C II と赤沈値の増減 ( $p=0.0025$ ,  $r=0.4888$ ), IgG p-C II と赤沈値の増減 ( $p=0.0003$ ,  $r=0.3742$ ), IgG c-C II と CRP 値の増減 ( $p=0.0001$ ,  $r=0.6718$ ) であった。このように、各種動物の C II に対する IgG 抗体値の増加と炎症マーカーの増加とは正の相関があり、各種 C II に対する IgG 抗体値が高まると炎症度が高まる事が示唆された (図 3)。

最後に、HLA-DRB 1 遺伝子型と C II 投与の効果について検討した (表 3)。CRP 値、赤沈値および RF 値は 0405/C II 群では、非 0405/C II 群や 0405/

placebo 群に比べて、軽快する傾向があったが、統計学的有意差はなかった。腫脹関節数および疼痛関節数の変化において、0405/C II 群は、非 0405/C II 群との間 (腫脹関節数の  $p$  値=0.0343, 疼痛関節数の  $p$  値=0.0266) および、0405/placebo 群との間 (腫脹  $p$  値=0.0062, 疼痛  $p$  値=0.0101) に有意差が観察されたが、非 0405/placebo 群との間 (腫脹  $p$  値=0.0553, 疼痛  $p$  値=0.1331) では有意差がなかった。つまり、0405 群中では、C II を服用した者の方が placebo を服用した者より、また C II 群中では、HLA-DRB 1 \* 0405 を有する者の方がその遺伝子を有さない者より有意に腫脹関節数や疼痛関節数が減少していた。

#### IV. 考 察

今回の観察では、スープ投与前に比べて3ヵ月投与後の時点で、C II 群では、placebo 群に比べて、IgG h-C II 値がより低下し、IgA h-C II がより増加していた。また、この変化と連動したヒト以外の各種動物 C II に対する IgA および IgG 抗体値の増減が観察された。この点について、Terato らは、各種 C II に対する抗体の中で最も強い逆相関関係は、h-C II に対する IgG と IgA 値の間で観察された。RA における血清抗体は広く h-C II, c-C II, b-C II, p-C II にもおよぶ共通した epitope を認識するため、特定の種の C II に対する反応は週単位でその他の種の同じサブクラスの抗体への波及すると、述べている<sup>8,13)</sup>。

また、今回は、各種動物の C II に対する IgG 抗体値の変化と各種炎症マーカーの変化が正の相関を示していた。これは、Cook らの報告と同様、C II に対する IgG 抗体値の上昇が、RA の炎症活動性の高まりを伴う事を示している<sup>7)</sup>。逆に、この IgG 抗体値とは逆

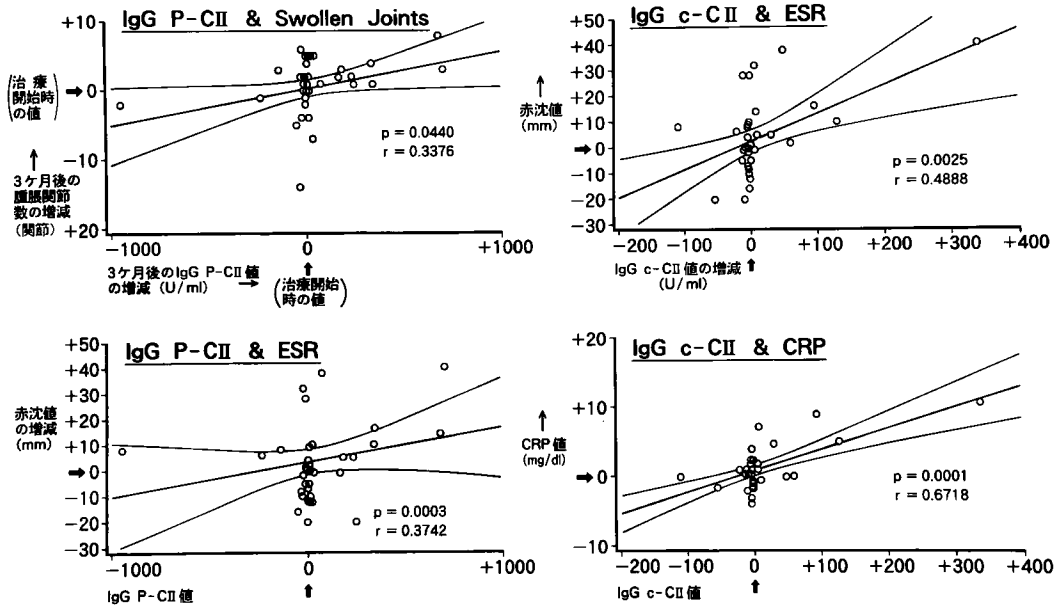


図3 有意な正の相関があった抗II型コラーゲン抗体値と炎症マーカー  
0(↓)を治療前値とし、縦軸および横軸に治療3カ月後の増(+)減(-)を示した。一見、0点(治療前後で変動なし)に症例が集中しているように見えるが、それは絶対値が最大の症例にスケールを合わせ、作図したためである。

表3 炎症マーカーの増減とHLA-DRB1遺伝子型

	CRP値 [mg/dl]	赤沈値 [mm/1hr]	RF値 [IU/ml]	疼痛関節数 [数]	腫脹関節数 [数]
0405/C II群 (n=11)	-0.2±2.1 (中央値:-2.0)	+0.3±17.1 (-)	-8.8±33.0 (-)	-3.6±6.3 (-3)	-2.9±5.4 (-2)
非0405/C II群 (n=8)	+0.9±3.2 (中央値:0)	+4.9±16.9 (0)	+43.4±127.1 (+2)	+1.4±1.5 (+1)	+0.9±1.0 (+1)
0405/placebo群 (n=11)	+2.0±3.6 (+0.8)	8.2±14.5 (+4)	+11.7±30.0 (+1)	+2.5±1.9 (+3)	+2.5±1.9 (+2)
非0405/placebo群 (n=8)	+1.4±3.1 (0)	+0.4±10.4 (+5)	+7.4±12.5 (+4)	+2.0±4.1 (-1)	+2.0±4.1 (+2)

各群の治療前値から3カ月治療後の値を差し引いた値を示した。

\* $p < 0.05$

の相関関係にあるCIIに対するIgA抗体値の上昇は、炎症活動性の鎮静化と関連性があると考えられる。このメカニズムについて、我々は、既に経口トレランスが報告されている疾患の場合と同様に、RAでも消化管より吸収された抗原(この場合、c-CII)がII型ヘルパーT細胞の活性化によるIgA型反応を引き起こし、逆にIgGの産生を抑制するのではないかと、考察した<sup>15,16)</sup>。

日本人の代表的 susceptible allele である HLA-

DRB1 \* 0405 遺伝子の存在と腫脹および疼痛関節数の変化に関連性が今回の観察で見いだされた。この点につき、Cookらは、susceptible alleleを有する症例ではその他の遺伝子型の症例に比べて、RA罹患早期から高い率でIgG h-CIIが陽性で、RAの炎症活動性や骨破壊進行度がより急速であったと、報告している。過去に著者らも、HLA-DRB1 \* 0405 遺伝子を有するRA患者ではその他の遺伝子型のRA患者に比べ骨破壊進行度が急速であったと報告した<sup>17,18)</sup>。以

上より、HLA-DRB 1 \* 0405 陽性の症例では、その他の症例に比べて、C II に対する免疫反応が活発であり、炎症反応が増強しやすいが、逆に C II による経口トランスも成立しやすいという特性があるのではないかと、考察した。

一方、CRP 値や赤沈値の変化には、HLA-DRB 1 \* 0405 遺伝子を有する患者ではより軽快する傾向にあったが、有意差はなかった。この結果は Trentham らの結果と同様であるが、C II 投与によって赤沈値の変化は腫脹関節数の変化と同じく IgG p-C II 値の変化と有意な正の相関を示し、赤沈値の変化と同じく CRP 値の変化も IgG c-C II 値の変化と相関していた<sup>9)</sup>。また、c-C II 投与によって IgG h-C II 値は、有意に減少し、IgG p-C II 値の変化は IgG h-C II 値の変化に正の相関を示したため、今後、更に c-C II の投与方法に工夫を加えれば、c-C II 投与によって 0405 群では、CRP 値や赤沈値も有意に低下する可能性がある。

今回のもう一つの新しい知見は、精製した C II ではなく鶏軟骨スープを用いても RA 患者の炎症関節数が軽減する事を明かにした事である。C II 分子の中で、トランスを引き起こすのは、そのフラグメントである CB-11 であるという報告がある<sup>3)</sup>。つまり、熱変性した C II であってもその一次構造が保たれていれば、精製された C II と同じようにトランスを引き起こす事が可能である。但し、熱変性した C II は三次構造が破壊されている事が多いため、プロテアーゼなどの分解を受け易い。このため、今回の研究では精製された C II を用いた報告 ( $\mu\text{g}$  単位で有効) よ

り多量である熱変性 c-C II 32 mg/日を要した。この量が適量であるか否かは今後検討する必要があるものの、実際に、C II 群では、placebo 群に比べて、炎症反応が鎮静化するような IgA h-C II 値の上昇および IgG h-C II 値の低下という現象が観察された。つまり、熱変性 c-C II 32 mg が免疫系に合目的な作用をもたらしているという証明になったと、我々は考えている。精製した C II と我々の作製した鶏軟骨スープが同じように RA に効果があるならば、今回示した方法は、精製した c-C II に比べて副作用検定を行う必要性が少ない、価格が安いなどの臨床応用に、より優れた点がある。

最後に、本研究結果が誤解を招くかもしれない危険性について言及する。それは、「RA に鶏軟骨スープは有効である。」という点だけが理解された際の RA 患者および社会に与える影響である。今回の観察は対象症例も少なく、観察期間も短く、疼痛、腫脹関節数のみに統計学的有意差が観察された事から、本療法の有用性の結論には今後の追加検討が必要であろう。更に我々が本論文で明かにした事は、RA に対する熱変性 C II 経口投与は、全ての患者に有効なわけではなく、HLA-DRB 1 \* 0405 を有するといった限られた症例に有効であるという事である。無論、その有効例の選別には、医師の診断を要し、むやみに RA 患者が自宅で鶏軟骨スープを作製し服用したり、商業目的で「RA 発症を予防する目的で」などと称して健康人に熱変性 II 型コラーゲンを販売するための資料として本論文が取り扱われるのは、我々の意志に反する事を強調しておきたい。

## 文 献

- 1) Trentham, D.E., Townes, A.S., Kang, A.H. : Autoimmunity to type II collagen : an experimental model of arthritis. *J. Exp. Med.*, 146 : 857~868, 1977.
- 2) Courtenay, J.S., Dallman, M.J., Dayan, A.D. : Immunization aging heterologous type II collagen induced arthritis in mice. *Nature*, 283 : 666~667, 1980.
- 3) Kobayashi, S., Terato, K., Yoshida, H. et al. : Suppression of type II collagen-induced arthritis by monoclonal antibodies. *Arthritis Rheum.*, 34 : 48~54, 1991.
- 4) Staines, N.A., Hardingham, T., Smith, M. et al. : Collagen-induced arthritis in rat : modification of immune and arthritic responses by free collagen and immune anti-collagen antiserum. *Immunology*, 44 : 737~744, 1981.
- 5) Englet, M.E., Landes, M.J., Oronsky, A.L. et al. : Suppression of type II collagen-induced arthritis by the intravenous administration of type II collagen or its constituent peptide  $\alpha$ -1 (II) CB 10. *Cell Immunol.*, 87 : 357~365, 1984.
- 6) Trentham, D.E., Dynesius-Trentham, R.A.,

- Ovav, E.J. et al. : Effect of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science*, 261 : 1727~1730, 1993.
- 7) Cook, A.D., Rowley, M.J., Mackay I. et al. : Antibodies to type II collagen in early rheumatoid arthritis. Correlation with disease progression. *Arthritis Rheum.* 39 : 1720~1727, 1996.
- 8) Terato, K., DeArme, D.A., Ye, X.J. et al. : The mechanism of autoantibody formation to cartilage in rheumatoid arthritis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 79 : 142~154, 1996.
- 9) Sieper, J., Kary, S., Sorensen, H. et al. : Oral type II collagen treatment in early rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 39 : 41~51, 1996.
- 10) Arnett, F.C., Edworthy, S.M., Bloch, D.A. et al. : The American rheumatism association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31 : 315~324, 1988.
- 11) Weber, K., Osborn, M. : The reliability of molecular weight determination by dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *J. Bio. Chem.*, 244 : 4406~4412, 1969.
- 12) Laemmli, U.K. : Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage. *Nature*, 227 : 680~685, 1970.
- 13) Terato, K., Shimozuru, Y., Katayama, K. et al. : Specificity of antibodies to type II collagen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 33 : 1493~1500, 1990.
- 14) Kaneshige, H., Murayama, T., Hirasawa, M. et al. : Rapid and practical HLA class II genotyping by reverse dot blotting. *Transplant. Proc.*, 25 : 194~198, 1993.
- 15) Higgins, P.J., Weiner, H.L. : Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by oral administration of myelin basic protein and its fragments. *J. Immunol.*, 140 : 445~450, 1988.
- 16) Nussenblatt, R.B., Caspi, R.R., Mahdi, R. et al. : Inhibition of Santigen induced experimental autoimmune uveoretinitis by oral induction of tolerance with S-antigen. *J. Immunol.*, 144 : 1689~1695, 1990.
- 17) Toda, Y., Minamikawa, Y., Akagi, S. et al. : Rheumatoid susceptible allele of HLA-DRB 1 are genetically recessive to non-susceptible alleles in the progression of bone destruction in the wrists and fingers of patients with RA. *Ann. Rheum. Dis.*, 53 : 587~592, 1994.
- 18) 戸田佳孝・森 良樹・杉野義信・他 : 慢性関節リウマチ患者の HLA-DRB 1 対立遺伝子の組み合わせと骨破壊進行度との関連性について. *リウマチ*, 35 : 514~520, 1995.
-