

# マクロファージ細胞内輸送機構の解明

土井健史 (大阪大学薬学部教授)

マクロファージスカベンジャー受容体は、主にマクロファージでその発現が認められ、変性 LDL の取り込みや細胞接着に重要な役割を果たしている受容体であり、動脈硬化発症に大きく関与している。本研究では、この受容体の細胞質領域の構造と機能を解析することにより、マクロファージの動脈硬化発症における分子機構を明らかにし、新規治療法の新たな標的を探索するものである。

キーワード：スカベンジャー受容体，細胞質内領域，Two hybrid system.

## A. 研究目的

我々は、動脈硬化発症に大きく関与するマクロファージスカベンジャー受容体に着目し、その細胞質領域内の機能配列を分子生物学的手法を用い解析した結果、この領域内のN末端より21番目から28番目のアミノ酸配列が、効率の良いレセプターメディアエーティッドエンドサイトーシスに、またその内21番目から24番目の配列については、受容体の細胞表面への発現にも関与することを明らかにした。そこで、この受容体の細胞質領域と相互作用する因子を探究することとした。

## B. 研究方式

受容体の細胞質領域と相互作用する因子を検索するため、次の手法を用いた。1) Yeast の Two hybrid system を用いた単離法、2) 細胞質領域の合成ペプチド分子を用いた単離法。

## C. 研究結果

1) では、CDC10、CIG49、RIG-G、Ferritin などが相互作用できることが示唆された。

2) では、1本鎖の分子、及びこれらをリンカーを介して結合させた3本鎖分子の合成を行った。これら分子の構造を分光学的に調べたが、いずれもこれら単独では明確な3次構造を形成しないことが判明した。

## D. 考察

1) では、CDC10、CIG49、RIG-G、Ferritin などが相互作用し得ることが示唆されたが、さらに多くの陽性クローンが得られ、この方法によって得られた陽性クローンの中には機能的に意味の無いものも含まれる可能性があり、本手法以外の方法によるアプローチが必要と考えられた。

## E. 結論

現在、1) については、別のアプローチとして免疫沈降法による相互作用因子の探索を行っている。すなわち、天然型スカベンジャー受容体と機能部位を欠失した受容体の両者に抗体認識部位を付加し、これらの受容体を発現した細胞を用いて免疫沈降を行う方法で、天然型の受容体の場合のみ共沈してくる因子を単離すれば、機能配列と相互作用する分子のみを検出できると

考えられる。2) については、これら合成したペプチド分子を用いてアフィニティカラムを作成し、相互作用する分子の単離を試みている。

#### F. 引用文献

1. Ohno, H., Poy, G., Fournier, M. C. and Bonifacino, J. S. *J. Biol. Chem.* 271:29009-29015(1996)
2. Boll, W., Ohno, H., Songyang, Z., Rapoport, I., Cantley, L. C., Bonifacino, J. S. and Kirchhausen, T. *EMBO J.* 21:5789-5795(1996)
3. Foti, M., Mangasarian, A., Piguet, V., Lew, D. P., Krause, K. H., Trono, D. and Carpentier, J. L. *J. Cell. Biol.* 139:37-47(1997)
4. Grzesiek, S., Stahl, S. J., Wingfield, P. T. and Bax, A. *Biochemistry* 35:10256-10261(1996)

#### G. 研究発表

- 1) Immunohistochemical evidence for a macrophage scavenger receptor in Mato cells and reactive microglia of ischemia and Alzheimer's disease. M.Honda, H.Akiyama, Y.Yamada, H.Kondo, Y.Kawabe, M.Takeya, K.Takahashi, H.Suzuki, T.Doi, A.Sakamoto, S.Ookawara, M.Mato, P.J.Gough, D.R.Greaves, S.Gordon, T.Kodama, & M.Matsushita. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 245, 734-740 (1998)
- 2) Stability and structural features of the duplexes containing nucleoside analogues with a fixed N-type conformation, 2'-O,4'-C-methylenerybonucleosides. S.Obika, D.Nanbu, Y.Hari, J.Andoh, K.Morio, T.Doi, & T.Imanishi. *Tetrahedron Letters*, 39, 5401-5404 (1998)
- 3) Both Ets-1 and GATA-1 are essential for positive regulation of platelet factor 4 gene expression. T.Minami, K.Tachibana, T.Imanishi, & T.Doi *Eur. J. Biochem.* 258, 879-889 (1998)
- 4) Scavenger receptor family proteins: roles for atherosclerosis, host defence and disorders of the

central nervous system. Y.Yamada, T.Doi, T.Hamakubo, & T.Kodama. *Cell. Mol. Life Sci.*, 54, 628-640 (1998)

# スカベンジャー受容体による細菌性抗原処理機構の研究

内藤 眞 (新潟大学医学部教授)

スカベンジャー受容体は変性LDLに対する受容体であるのみならず、ウイルスや細菌性抗原を認識することが知られてきた。本研究では種々細菌性抗原によるスカベンジャー受容体ファミリーの発現誘導機構を検討した。また、スカベンジャー受容体欠損マウスを用いて、スカベンジャー受容体がLPS受容体の一つとして機能すること、スカベンジャー受容体を介する細胞内シグナルはサイトカインやケモカインの産生制御に関与することを明らかにした。

キーワード：マクロファージ。

## A. 研究目的

スカベンジャー受容体は見玉によって1990年に化学修飾リポ蛋白の取り込みを司る受容体として発見された。その後幾つかの類似受容体がクローニングされ、スカベンジャー受容体ファミリー(Class A, Class B, Class C)が形成された。スカベンジャー受容体class Aには1型、2型とそれにきわめて近似した構造を有する受容体 *macrophage receptor with collagenous structure*(MARCO)がある。MARCOは脾の濾胞辺縁帯に局在する特異なマクロファージ亜群にのみ発現し、ある種の細菌性多糖類を認識する。スカベンジャー受容体class A I型もグラム陽性および陰性細菌の抗原を認識する。しかし、これら受容体が生体防御においてどのような役割を果たしているかはほとんど解明されていない。本研究では、種々細菌性抗原の投与によってスカベンジャー受容体ファミリーの発現機構をBALB/cマウス、スカベンジャー受容体Class Aノックアウトマウスと野生型マウスを用いて検討し、細菌性抗原処理機構における本受容体ファミリーの役割の解明を目的とする。

## B. 研究方法

BALB/c マウスにLPS、zymosan, BCG, listeriaを投与して種々の臓器を採取し、PLP固定後凍結切片を作成して抗マクロファージ抗体(BM8/F4/80)、抗辺縁帯マクロファージ抗体(ER-TR9)、抗marginal metallophilic macrophage抗体(MOMA-1)、抗MSR-A抗体(2F8)、抗MARCO抗体を用いた免疫染色を行った。またRT-PCRにより肝における各種サイトカイン、レセプターの発現を検討した。op/opマウス及びその正常同腹マウスに対してもLPSとBCGを経静脈投与し、同様に検討した。また、脾組織について免疫染色と結核菌染色の二重染色を行った。

次に、7~12週令の雄のスカベンジャー受容体ノックアウトマウスと対照マウスに200 $\mu$ gのLPSを腹腔投与し、経時的に肝組織を採取、ホルマリンまたはPLP固定し、抗マクロファージ抗体(F4/80)、抗CD14抗体、抗マクロファージコロニー刺激因子受容体(c-fms)抗体、抗リンパ球抗体などを用いて免疫染色を行った。エステラーゼ染色による好中球の同定も行った。また、RNAを抽出

し、RT-PCRで各種サイトカインの発現を観察した。一部マウスには200 $\mu$ gの大量投与を行った。さらに腹腔マクロファージへのFITC 標識LPSの取り込みをFACSを用いin vitroで検討した。

### C. 研究結果

#### 1. スカベンジャー受容体class A (I型およびII型 (MSR-A)とMARCO) の発現

MSR-Aは種々の組織マクロファージに常に発現し、MARCOは無刺激状態では脾臓の辺縁帯マクロファージとリンパ節の辺縁洞構成細胞にのみ発現した。LPS、zymosan、BCG、*L. monocytogenes*の投与後、肝脾のマクロファージのMSR-A発現は増加した。一方、MARCOは一過性に発現し、BCG、*listeria*投与マウスでは肉芽腫構成細胞にも発現していた。マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)産生を欠損するop/opマウスではLPS投与後のMSR-AとMARCOの発現は同腹マウスに比較して弱く、MSR-AとMARCOの発現にM-CSFが関与する可能性が示唆された。免疫電顕ではMSR-AとMARCOはマクロファージの細胞膜と取込み空胞の膜に局在していた。

op/opマウスの脾臓においてはER-TR9陽性の辺縁帯マクロファージとMOMA-1陽性のmarginal metallophilic macrophageは存在しない。しかし、op/opマウスでもMARCO陽性の辺縁帯マクロファージは存在し、ER-TR9と抗MARCO抗体を用いた二重染色で同腹正常マウスにはER-TR9陽性、ER-TR9およびMARCO陽性、MARCO陽性の3つの脾辺縁帯マクロファージ群が認められた。BCG投与後、同腹マウスではER-TR9およびMARCOを発現している辺縁帯マクロファージとmarginal metallophilic macrophageにBCG菌の著しい集積がみられ、op/opマウスではMARCOを発現している辺縁帯マクロファージに一致してBCGが取り込まれていたことから、MARCOは細菌性抗原の認識と取込みに関与すると考えられた。

#### 2. LPS誘発肝障害におけるスカベンジャー受容体の役割

LPS投与後肝の好中球浸潤は野生型マウスに比較してノックアウトマウスに多かった。F4/80陽性マクロファージは両群とも一過性に増加していた。CD14、c-fmsの陽性細胞とmRNAの発現は野生型の方が多かった。T、Bリンパ球の浸潤は両群に有意差はなかった。M-CSF、TNF- $\alpha$ 、MIP-1 $\alpha$ のmRNAの発現も野生型の方が多かったが、MIP-2mRNAの発現はノックアウトマウスが多かった。MARCO、iNOSの発現は大差がなかったが、血清中のIL-1濃度はノックアウトマウスが有意に高かった。また、200 $\mu$ gのLPS投与により、LD50はノックアウトマウスが高く、IL-1 receptor antagonistの投与により死亡率は低下した。腹腔マクロファージを用いた実験ではノックアウトマウスマクロファージのFITC 標識LPSの取り込みは野生型マウスマクロファージに比較して少なかった。

### D. 考察

実験1の成績から、種々の細菌性抗原によってMSR-AとMARCOの発現が増強する事、MARCOは特異なマクロファージ群に発現するのみでなく、種々の細菌性抗原によって発現誘導されることが明らかにされた。機能的にはMARCOは細菌性抗原に対する生体防御において重要な役割を果たしていることが推測された。さらに脾の辺縁帯マクロファージにはphenotypeの上で多様性があることが示された。

実験2の結果から、スカベンジャー受容体欠損マウスではLPS刺激によるCD14、c-fmsなどの受容体、および種々のサイトカインの発現が減弱したが、好中球の反応は亢進しており、MIP-2の発現増強との関連が示唆された。ノックアウトマウスは高い感受性を示し、IL-1血中濃度の上昇、IL-1 receptor antagonistの投与による死亡率の低下から

スカベンジャー受容体を介する細胞内シグナル伝達はIL-1産生系と関与するものと思われた。さらに、ノックアウトマウスマクロファージのLPS結合能の低下がin vitroの実験から証明され、スカベンジャー受容体はLPS受容体の一つとして機能していると考えられた。

#### E. 結論

本研究からスカベンジャー受容体class Aは細菌性抗原によって発現が誘導、増強され、それらの取り込みに重要な受容体とみなされた。さらに、ノックアウトマウスの成績から、スカベンジャー受容体を介するシグナルはサイトカインやケモカインの産生の制御に関与し、生体防御に有利に機能するものと考えられた。

#### G. 研究発表

##### <論文発表>

1. Hasegawa G, Kyaw Y, Takatsuka H, Naito M: Production of macrophage colony-stimulating factor and expression of its receptor in the murine uteroplacental unit. *Lymphoreticular Cells and Diseases. Proceedings of the Fifth Korean-Japanese Lymphoreticular Workshop* Eds. Kim, S-H., Takahashi, K., Hematopoietic-Lymphoreticular Study Group, Seoul, Korea, p. 49-56, 1997
2. Takatsuka H, Kyaw Y, Ito S, Umezu H, Naito M: CD14 and scavenger receptor expression in BCG-induced hepatic granulomas. *Lymphoreticular Cells and Diseases. Proceedings of the Fifth Korean-Japanese Lymphoreticular Workshop* Eds. Kim, S-H., Takahashi, K., Hematopoietic-Lymphoreticular Study Group, Seoul, Korea, p. 63-71, 1997
3. Ito S, Kyaw Y, Umezu H, Naito M, Kodama T, Tryggvason K: Expression of scavenger receptor and MARCO in lipopolysaccharide-induced liver injury. *Lymphoreticular Cells and Diseases. Proceedings of the Fifth Korean-Japanese Lymphoreticular Workshop*

Eds. Kim, S-H., Takahashi, K., Hematopoietic-Lymphoreticular Study Group, Seoul, Korea, p. 142-150, 1997

4. Umezu H, Hasegawa G, Takatsuka H, Ebe Y, Naito M, Shultz LD: Bone changes and crystal storage in macrophages in osteopetrosis (op) mice lacking macrophage colony-stimulating factor activity. *Lymphoreticular Cells and Diseases. Proceedings of the Fifth Korean-Japanese Lymphoreticular Workshop* Eds. Kim, S-H., Takahashi, K., Hematopoietic-Lymphoreticular Study Group, Seoul, Korea, p. 18-23, 1997
5. Takatsuka H, Umezu H, Hasegawa G, Usuda H, Ebe Y, Naito M, Shultz LD: Bone remodeling and macrophage differentiation in osteopetrosis (op) mutant mice defective in the production of macrophage colony-stimulating factor. *J Submicr Cytol Pathol* 30: 239-247, 1998
6. 内藤 眞、薄田 浩幸、梅津 哉: 破骨細胞、病理と臨床 16:1082-1088, 1998
7. Naito M, Hasegawa G, Ebe Y, Mitsuyama M: Development, differentiation, and host defense function of Kupffer cells. In *Liver Diseases and Hepatic Sinusoidal Cells*, eds. K. Tanigawa, M. Ueno, Springer-Verlag, Tokyo, p.66-75, 1998
8. Kyaw Y, Hasegawa G, Takatsuka H, Shimada-Hiratsuka M, Umezu H, Arakawa M, Naito M: Expression of macrophage colony-stimulating factor and scavenger receptors in pregnant uterus of mice. *Arch Histol Cytol* 61(5):383-393, 1998

##### <学会発表>

1. Naito M: Expression of scavenger receptors and MARCO in lipopolysaccharide-induced tissue injury. 第2回国際マクロファージ・動脈硬化シンポジウム、東京、1997.2.14
2. Umezu H, Hasegawa G, Takatsuka H, Ebe Y, Naito M, Shultz LD: Bone changes and crystal storage

- in macrophages in osteopetrosis (op) mice lacking macrophage colony-stimulating factor activity. The Fifth Korean-Japanese Lymphoreticular Workshop, Seoul, Korea, 1997. 4. 24-27
3. Hasegawa G, Kyaw Y, Takatsuka H, Naito M: Production of macrophage colony-stimulating factor and expression of its receptor in the murine utero-placental unit. The Fifth Korean-Japanese Lymphoreticular Workshop, Seoul, Korea, 1997. 4.24-27
  4. Takatsuka H, Kyaw Y, Ito S, Umezumi H, Naito M: CD14 and scavenger receptor expression in BCG induced hepatic granulomas. Lymphoreticular Cells and Diseases. The Fifth Korean-Japanese Lymphoreticular Workshop, Seoul, Korea, 1997. 4.24-27
  5. Ito S, Kyaw Y, Umezumi H, Naito M, Kodama T, Tryggvason K: Expression of scavenger receptor and MARCO in lipopolysaccharide-induced liver injury. The Fifth Korean-Japanese Lymphoreticular Workshop, Seoul, Korea, 1997. 4.24-27
  6. Naito M: A role of macrophage colony stimulating factor in differentiation of macrophages in milky spots and omentum. With International Symposium on the molecular Cell Biology of Macrophages. 東京、1997.5.22-23
  7. 伊藤重雄、内藤 眞：マウスLPS肝障害におけるスカベンジャー受容体とMARCOの発現。第37回日本リンパ網内系学会総会東京1997.6.10-11
  8. 竹石利之、梅津 哉、内藤 眞：肝再生におけるマクロファージの分化と増殖因子の検討。第37回日本リンパ網内系学会総会、東京、1997.6.10-11
  9. ヤデナー・キャウ、長谷川剛、高塚尚和、内藤 眞：マウス妊娠子宮におけるマクロファージコロニー刺激因子とその受容体およびスカベンジャー受容体の発現。第37回日本リンパ網内系学会総会、東京、1997.6.10-11
  10. Naito M: Development and differentiation of Kupffer cells. 第11回肝類洞壁細胞研究会、久留米、1997.12.18
  11. 梅津 哉、内藤 眞、LD Shultz : Flaky skin マウスの免疫機構の検討。第87回日本病理学会総会、広島、1998.4.14-16
  12. 平塚素子、ヤデナー・キャウ、長谷川剛、内藤眞：マウス性周期におけるマクロファージコロニー刺激因子の産生と子宮内膜の変化。第38回日本リンパ網内系学会総会、熊本、1998.5.21-22
  13. 江部祐輔、内藤眞、光山正雄：マクロファージ除去マウスにおけるListeria感染機序。第38回日本リンパ網内系学会総会、熊本、1998.5.21-22
  14. 小林義昭、伊藤重雄、内藤 眞：スカベンジャー受容体ノックアウトマウスにおけるLPS肝障害。第38回日本リンパ網内系学会総会、熊本、1998.5.21-22
  15. 小林義昭、内藤眞、児玉龍彦、他：BCG感染におけるスカベンジャー受容体の役割。第38回日本リンパ網内系学会総会、熊本、1998.5.21-22
  16. Ebe Y, Naito M: The protective role of Kupffer cells against a primary infection with Listeria monocytogenes. The 9th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid, Christchurch, Newzealand, 1998.9.27-10.1
  17. Kobayashi Y, Naito M: Granuloma formation in scavenger receptor-deficient mice in response to BCG infection. The 9th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid, Christchurch, Newzealand, 1998.9.27-10.1
  18. 小林義昭、内藤 眞、児玉龍彦、他：LPS肝障害におけるスカベンジャー受容体の機能解析。第12回肝類洞壁細胞研究会、新潟、1998.12.17-18
  19. Jian Shuying、高塚尚和、貝津智佳子、内藤眞：大理石病マウス(op/op)におけるLPS肝障害。第12回肝類洞壁細胞研究会、新潟、1998.12.17-18

20. 竹石利之、高塚尚和、他：肝再生における  
Kupffer細胞の役割。第12回肝類洞壁細胞研究  
会、新潟、1998.12.17-18

# 単球と血管内皮細胞の接着とその制御について

田中良哉（産業医科大学医学部第一内科）

動脈硬化の病態は、脂質代謝の異常に加え、血管障害に対する修復反応に単球を初めとする炎症性細胞の集積による慢性炎症の要因が加わったものである。かかる炎症性細胞の集積は、血管内から組織内へ大量に遊出した結果であり、組織学的に、単球の浸潤は動脈硬化部の動脈周囲よりも内膜新生小血管周囲に著明である。前年度に示した通り、ケモカインMCP-1や酸化LDLは、単球のインテグリンを活性化し、インテグリン依存性の微小血管由来の内皮細胞との単球の接着を誘導するので、今回酸化LDLによる単球のインテグリン活性化の機構を検討した。

キーワード：単球，酸化LDL，インテグリン。

## A. 研究目的

動脈硬化の病態は、脂質代謝の異常に加え、血管障害に対する修復反応に単球を初めとする炎症性細胞の集積による慢性炎症の要因が加わったものであると理解される。かかる炎症性細胞の集積は、血管内から組織内へ大量に遊出した結果であり、組織学的に、単球の浸潤は動脈硬化部の動脈周囲よりも内膜新生小血管周囲に著明である事を認めた。更に前年度には、ケモカインMCP-1や酸化LDLは、単球のインテグリンを活性化し、インテグリン依存性の微小血管由来の内皮細胞との単球の接着を誘導することを認めた。

今回、酸化LDLによる単球のインテグリン活性化の機構を検討した。

## B. 研究方法

エルトリエータを用いて健常人末梢血より単球を無刺激状態で抽出し、酸化LDLによる単球のインテグリン活性化の機構を検討した。

## C. 研究結果

動脈硬化の病態形成に重要なリポ蛋白である酸化LDL (0.1 mg/ml) は、単球のインテグリン依存性の

微小血管由来内皮細胞、ICAM-1発現COS細胞やVCAM-1発現COS細胞との接着を誘導したが、アセチル化LDLやnative LDLは殆ど接着を誘導しなかった。また、酸化LDLによって誘導された単球の接着は、MCP-1 (10ng/ml) を添加することによって更に増強した。さらに、酸化LDL刺激によって1分以内に単球細胞内骨格線維F-actinの著明な重合化を認めたこと、酸化LDL刺激によりインテグリンLFA-1 $\alpha$ 鎖のCa依存性活性化エピトープを認識するNKI-L16抗体との結合が著明に増強した。

## D. 考察

以上の知見を総合的に解釈すると、酸化LDLは単球表面に発現するインテグリンの立体構造の変化や多量体化を引き起こして、接着性を誘導するものと考えられた。また、酸化LDLやMCP-1は、単球の経内皮細胞間の潜り込みをも誘導することが認められ、動脈硬化部への単球の集積に重要な役割を担うことが示唆された。

一方、動脈硬化病変においては様々な増殖因子が産生され、血管内皮細胞や平滑筋細胞の増殖、



及び病態の進展をもたらすとされる。今回興味深いことに、動脈硬化部で産生されるとされるHGFやVEGF等の増殖因子も、単球に直接作用してインテグリン依存性の内皮細胞との接着と経内皮細胞間の潜り込みを誘導することが明らかとなった。

#### E. 結論

以上より、動脈硬化病変は、炎症性サイトカインのみならず酸化LDLや増殖因子を始め多彩な因子が、"inside-out"のシグナルを介して接着分子の発現増強と接着性の誘導をもたらす事により、単球と内皮細胞との接着と病変部への浸潤が促進される部位であると考えられる。今後、これらの機構を更に詳細に解析すると共に、各種薬剤などによってインテグリンの活性を制御することによって単球の血管内から動脈硬化組織内への遊出と、動脈硬化病変の形成を抑制する可能性について検討を加える。

#### G. 研究発表

- 1) Fujii, K., Tanaka, Y., Hubscher, S., Saito, K., Ota, T., Eto, S.: Crosslinking of CD44 on rheumatoid synovial Cells upregulates VCAM-1. *J.Immunol.* (in press)
- 2) Liu, Z.-J., Tanaka, Y., Mine, S., Morinobu, A., Yagita, H., Okumura, K., Taniguchi, T., Yamamura, Y., and Minami, Y.: Functional co-operation of cyclin C and c-Myc in mediating homotypic cell adhesion via VLA-4 activation and VCAM-1 induction. *Blood* (in press)
- 3) \* Mine, S., Tanaka, Y., Suematsu, M., Aso, M., Fujisaki, T., Yamada, S., Eto, S.: (1998) Hepatocyte Growth Factor is a potent trigger of neutrophil adhesion through rapid activation of lymphocyte function-associated antigen-1. *Lab. Invest.* 78: 1395-1404.
- 4) \* Tanaka, Y., Mine, S., Hanagiri, T., Hiraga, T.,

- Morimoto, I., Figdor, C. G., van Kooyk, Y. Ozawa, H., Nakamura, T., Yasumoto, K., Eto, S. (1998) Constitutive Up-regulation of Integrin-mediated Adhesion of Tumor-Infiltrating Lymphocytes to Osteoblasts and Bone Marrow-Derived Stromal Cells. *Cancer Res.* 58: 4138-4145.
- 5) \* Tanaka, Y., Fujii, K., Hubscher, S., Aso, M., Takazawa, A., Saito, K., Ota, T., Eto, S.: (1998) Heparan sulfate proteoglycan on endothelium efficiently induces integrin-mediated T cell adhesion by immobilizing chemokines in rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum.* 41: 1365-1377.
- 6) Okada, Y., Morimoto, I., Ura, K., Nakano, Y., Tanaka, Y., Nishida, S., Nakamura, T., Eto, S.: (1998) Short-term treatment of recombinant murine interleukin-4 rapidly inhibits bone formation in normal and ovariectomized mice. *Bone* 22: 361-365.
- 7) Liu, Z.-J., Ueda, T., Miyazaki, T., Tanaka, N., Mine, S., Tanaka, Y., Taniguchi, T., Yamamura, H., Minami, Y.: (1998) A critical role for cyclin C in promotion of the hematopoietic cell cycle by co-operation with c-Myc. *Mol. Cell. Biol.* 18: 3445-3454.
- 8) \* Tanaka, Y., Mine, S., Figdor, C.G., Wake, A., Hirano, H., Tsukada, J., Aso, M., Fujii, K., Saito, K., van Kooyk, Y., Eto, S.: (1998) Constitutive chemokine production results in activation of LFA-1 on adult T cell leukemia cells. *Blood* 91: 3909-3919.
- 9) \* Tanaka, Y., Kimata, K., Adams, D. H., Eto, S.: (1998) Modulation of cytokine function by heparan sulfate proteoglycans: sophisticated models for the regulation of cellular responses to cytokines. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 110: 118-125.
- 10) Tanaka, Y., Aso, M.: (1998) Chemokine and cellular adhesion in the context of heparan sulfate proteoglycan. *Trend. Glycosci. Glycotech.* 10: 153-

160.

11) Zeki, K., Tanaka, Y., Morimoto, I., Kimura, A., Eto, S.: (1998) : Induction of the expression of MHC class II antigens on cultured thyrocytes by wild-type p53 in human thyroid carcinoma. *Int. J. Cancer* 75: 391-395.

和書論文

1. 田中良哉. (1998) 細胞移動と接着分子. *臨床免疫*. 30 (suppl 18): 90-98.
2. 田中良哉. (1998) インテグリンー接着のメカニズムー. *医学のあゆみ*. 187: 3-10.
3. 田中良哉. (1998) 慢性関節リウマチにおけるケモカインと細胞接着分子. *THE CELL*. 30: 396-399.
4. 田中良哉. (1998) ケモカイン・ヘパラン硫酸複合体とインテグリンの活性化. *炎症*. 18: 279-286.
5. 田中良哉. (1998) 接着分子と骨粗鬆症の分子生物学. *実験医学*. 16: 1406-1411.
6. 田中良哉. (1998) ケモカインと細胞接着分子. *細胞工学*. 17: 1038-1045.
7. 平野英保, 麻生めぐみ, 田中良哉, 丸山剛, 新井安芸彦, 平野雄. (1998) 医療・学術レベル向上のための腫瘍マーカーDATA-base. *北九医工誌*. 9: 41-44.
8. 田中良哉, 麻生めぐみ. (1998) ケモカインと細胞接着の機能発現におけるヘパラン硫酸プロテオグリカンの役割. *Trends. Glycosci. Glycotech*. 10: 153-160.
9. 田中良哉. (1998) 細胞接着とケモカイン. *血液・免疫・腫瘍*. 3: 17-24.
10. 田中良哉. (1998) 血液疾患と骨粗鬆症. *骨粗鬆症財団会報*. 20: 2.
11. 田中良哉. (1998) ケモカインとヘパラン硫酸プロテオグリカン. *最新医学*. 53: 933-940.

12. 田中良哉. (1998) 炎症反応とケモカイン・接着分子. *臨床医*. 24: 90-95.

13. 田中良哉. (1998) サイトカイン及びその他の生理活性物質. *日本骨代謝学会雑誌*.

15: 221-222.