

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第2分野

生体機能調節等の解明に関する研究

目 次

文献No	課題番号			
20000937A	21008	血管壁細胞の抗血栓性機能の制御機構の解明と新規抗血栓薬の開発	加藤 久雄	1
938A	21019	組織内脂肪蓄積の予防及びGLUT4の発現増加を目指したインスリン抵抗性治療法の研究	江崎 治	14
939A	21045	慢性呼吸器疾患の発症機構の解明と医療への応用	斎藤 博久	18
940A	21052	閉経後骨粗鬆症の発症機構の解明とその予防と治療薬に関する研究	宮浦 千里	25
942A	21067	細菌感染に関与する病原遺伝子の発現機構の解明とその制御法の開発	渡辺 治雄	33
943A	21073	脳循環障害による神経細胞死の発症機序の解析と治療法の開発	内村 英幸	38
944A	21079	疾患モデルマウスを用いたβ-ガラクトシドシスの病態解析と治療への応用	松田潤一郎	46
945A	21081	精神疾患の分子メカニズムの解明と新しい診断・治療法の開発への応用	西川 徹	53
946A	21086	新しい生体防御調節物質の機能と作用の解析	鈴木 和男	60
948A	21089	感染症が誘発する自己免疫疾患病態の解明とその医療への応用に関する研究	大川原明子	68
949A	21092	生体膜脂質を介する細胞機能調節機構の解明とその医療への応用	西島 正弘	80
950A	21096	免疫・内分泌系による神経系の障害機構の解明とその制御	田平 武	88
951A	21102	移植免疫寛容とマイクロキメリズムに関する基礎的研究	木村 廣光	92
952A	21104	G蛋白質共役型受容体の個体レベルでのゲノム機能評価	辻本 豪三	98
953A	21107	難治性腎疾患の病態解明と医療への応用に関する研究	藤本純一郎	111
954A	21110	食細胞による感染防御機構の解明と医療への応用	網脇 祥子	118
955A	21121	抗酸化機能調節に及ぼす運動と栄養の影響に関する研究	樋口 満	126
956A	21130	神経変性疾患における神経細胞死の分子機構の解析	桃井 隆	134
957A	21142	C型肝炎ウイルスに対するインターフェロン(IFN)の治療効果を増強する新薬の開発研究	小長谷昌功	144
958A	21150	グリア細胞の機能調節による神経疾患治療法の開発	高坂 新一	149
959A	21166	新規破骨細胞形成抑制因子(OCIF)とそのリガンドである破骨細胞分化因子(ODF)の生理的役割の解明と医療への応用	高橋 直之	160
960A	21177	コレステロール代謝・動脈硬化関連遺伝子の発現調節因子の検索	松本 明世	167
961A	21179	血圧調節物質・動脈硬化起因物質などに関する分子生物学的、生化学的研究	南野 直人	178
964A	21215	アトピー性皮膚炎自然発症(NC)マウスを用いた皮膚掻痒症の発症機序の解明と新規治療薬の創製	廣田 直美	183
965A	21224	ヒト血液細胞情報伝達の解明とオリゴヌクレオチドを用いた治療法の開発	湯尾 明	193
966A	21225	癌化とウイルス感染を制御する細胞内情報伝達分子を標的とする薬剤の探索	松田 道行	200

20000969A	21228	細胞内シグナル伝達の解明による創薬シーズの探索	上原 至雅	……	204
968A	21234	スフィンゴ脂質の情報伝達の研究と抗血栓症薬開発	望月 直樹	……	208
969A	21279	中枢神経系におけるATP受容体の機能の解析と医療への応用	井上 和秀	……	213
941A	22055	宿主の防御機能動態と感染機構の解明と医療への応用	高津 聖志	……	221
949A	22088	ビタミンE欠乏性脊髄小脳失調症の病態解明と治療法の確立に関する研究	水澤 英洋	……	228
962A	22183	炎症・アレルギー性疾患の発症機構の解明と医療への応用	清水 孝雄	……	233
963A	22194	コレステロール代謝を標的とした抗動脈硬化薬開発のための基盤研究	新井 洋由	……	237

移植免疫寛容とマイクロキメリズムに関する基礎的研究

所属 国立小児病院・小児医療研究センター
実験外科・生体工学室
研究者 木村 廣光

分担研究者

- | | |
|----------------------------------|--------|
| (1) 京都大学大学院医学研究科・医学部・移植免疫学 | 田中 紘一 |
| (2) 浜松医科大学・解剖学第二講座 | 宮本 愛 |
| (3) 札幌医科大学医学部・病理学第二講座 | 小海 康夫 |
| (4) 藤田保健衛生大学医学部・総合医科学研究所・免疫学研究部門 | 黒澤 良和 |
| (5) 株式会社 藤沢薬品・薬理研究所 | 後藤 俊夫 |
| (6) 株式会社 バイエル薬品・中央研究所 | 小久保 利雄 |

要旨

移植免疫寛容とマイクロキメリズム現象の関係、特にマイクロキメリズムを構成する細胞の細胞動態、その起源、機能を解析する為、新たな分子生物学的手法を導入。その免疫生物学的意義を明らかにし、移植医療を包括する、各種アレルギー性難治性疾患に対する、新たな臨床診断並びに治療指針・応用を目指した、基礎・臨床研究を行った。

1. 研究目的

近年の分子遺伝学に於ける技術開発、特に Polymerase Chain Reaction (PCR) 法の発展と普及に伴い、これまで不可能であった遺伝子情報の検出が、容易に行えるようになり、特に一般臨床移植外科領域に於いても、遺伝子特異的プライマーとPCR法を用いる事により、Microchimerism ミクロキメリズムと表現される極めて重要な概念が提唱されている。Microchimerism とは、ドナーの遺伝子に特異的なプライマーとPCR法を用いる事により、移植臓器に由来した極少数の細胞がレシピエントの末梢リンパ組織、一般循環血液中、皮膚を含む他臓器に見い出される状態を指している。古くは、passenger leukocyte と呼ばれ、各種臓器を循環しながら、血管外に遊走し、組織内に定着した細胞で、移植臓器の免疫原性を決定しているとみなされてきた重要な細胞群をも含んでいる。Pittsburgh 大学、Thomas E Starzl 等を中心として、免疫抑制剤を用いた種々の臓器移植例を集計し、免疫抑制剤から解放され、長期に生存している、移植患者の血液中や組織を移植ドナー遺伝子に特異的プライマーを用いたPCR法にて検索し、患者のさまざまな臓器に存在している、極少数のドナーに由来する細胞の存在を明らかにし、現在、移植臓器の生着のメカニズム、即ち、移植免疫寛容の重要なメカニズムとして、マイクロキメリズムと言う概念を提唱し、今日に至っている。

しかしながら、マイクロキメリズムを構成する細胞の起源とその細胞動態、並びに機能の解析は、未だ未解決のままである。その一番大きな問題点は、ラット・マウスを用いた実験系が確立されていなかった事が一番の原因であるが、またドナー遺伝子特異的プライマーとして、Y染色体上の性決定遺伝子を標的遺伝子とする際の、同じくY染色体上の弱い組織適合抗原H-Y抗原をコードする遺伝子H-Y遺伝子座(現在SMCYと同定)の抗原性によるところが大きい。

本研究は、これら未解決の問題を解決し、移植免疫寛容現象とマイクロキメリズムの関係に焦点をあてながら、マイクロキメリズムを構成する細胞の細胞動態、その起源、機能に関する解析を進めながら、新たに分子生物学的手法を導入して、移植臓器生着の免疫寛容機構とマイクロキメリズムの関係、その免疫生物学的意義を明らかにし、本研究が、臨床診断並びに治療指針の一助になる事を期して研究を行った。

2. 研究方法

1) 各種近交系マウス (C57BL/6, Balb/c, Scid, Rag-2)・ラット (LEW, DA, PVG, LEW.1A, LEW.1W, LEW.1N, PVG.1A, PVG.1U, PVG.R8, LEWnu+/nu+, DA nu+/nu+), 各種 transgenic mouse (human G-CSF, anti H-Y TcR, enhanced green fluorescence protein) を飼育維持, これを実験に供与

2) ラット・マウスに於ける同所性・異所性臓器移植モデル (皮膚・心・肝・全膵十二指腸) 胸管リンパ排導法を使用

3) PCR 法を中心とする, 定性・定量的遺伝子解析 (PRISM 7700 Systems)

4) 各種遺伝子の分離, 同定, 導入法 (トランスジェニックマウスの作成)

5) 臨床生体肝移植, 臨床生体小腸移植

3. 研究成果

木村研究班は, 主にラット・マウスを用いた, 各種臓器移植モデルを応用. 臓器移植後に起こるマイクロキメリズム現象を構成するマイクロキメラ細胞群の内, 特に末梢血においてマイクロキメリズム現象を起こす細胞群は, 放射線感受性を有す, リンパ球様細胞群であり, この中に, 臓器生着を促進する細胞群があることをラット肝臓移植モデル, 膵十二指腸移植モデルに於いて見いだした.

田中研究班は, 臨床生体肝移植, 臨床生体小腸移植, 並びに実験的ラット小腸移植の解析をすすめ, 臨床生体肝移植では, 免疫抑制剤からの積極的な離脱の為の指針の確立すべく, 400例を越す症例に関して, 解析を行い, マイクロキメリズムと移植免疫寛容の関連性について, また, 移植患者のドナー抗原に対する反応性に対する, 解析をリンパ球混合培養法によって, 反応するリンパ球のサイトカイン産生の解析を行った. また, ラット小腸移植に於けるドナー型骨髄細胞の DST (donor specific transfusion) の応用性に関する解析を行った.

宮本研究班は, これまで不可能であった, ラット胸管長期ドレナージ法を確立し, 排導胸管リンパ細胞を, 種々のモノクローナル抗体を用いて解析し, クラスII 抗原陽性 (Ia+) T 細胞 (CD3+) の存在を明らかにした. また, 胸管ドレナージ休止後の GvH 反応活性回復実験と短期胸管ドレナージ後のドナー骨髄移植による寛容導入実験により, 胸管ドレナージ後の移植免疫能の早期回復に胸腺の存在が重要であることを明らかにした.

小海研究班は, humann G-CSF transgenic マウスに見られる, NK 細胞の機能的変化, 特に NK 活性の低下に関して更に解析を行い, 胸腺非依存性・髄外リンパ球増殖, 特に肝臓内での, NK/T 細胞の分化増殖に於ける調節作用を明らかにした.

黒沢研究班は, マウス・ラット同種・異種肝臓移植モデルを確立, 移植免疫寛容導入法の確立とマイクロキメリズム解析を進める一方, ファージディスプレイ法によるヒト抗体遺伝子ライブラリーを確立, 抗体を用いた移植免疫反応調節を目指した基礎的研究を行った.

後藤研究班は, 免疫抑制剤 FK506 (タクロリムズ) の供与, 並びにタクロリムズの薬物動態解析を行った

小久保研究班は, ヒト・マウス・ラット血液幹細胞からの樹状細胞の増殖・分化因子の同定を目指して, 基礎的解析を行い, Flt3/Flk2 リガンドと IL-6 の相乗効果を見いだした. また, 従来の GM-CSF に依存しない樹状細胞の増殖・分化の課程を見いだした.

4. 考察

従来, 移植免疫寛容とマイクロキメリズム現象の概念が, 臨床例を中心とする提唱され, マイクロキメリズムを構成する細胞の免疫・生理学的意義と問題点, 特にその細胞群の起源・細胞動態・機能に関する情報は全く得られていないという状況であった. 各種近交系の動物, 特にマウス・ラットで解析を行う事の有用性は明らかである. 我々は Y 染色体上の性決定遺伝子, SRY を標的遺伝子とする, マイクロキメリズム解析方法を採用し, また SRY とは異なる, Y 染色体遺伝子上の弱い組織適合抗原をコードするとされる SMCY 遺伝子産物, H-Y 抗原を免疫反応の指標に, H-Y 抗原に対する免疫応答とマイクロキメリズムの関係を検討する事により, より直接, マイクロキメリズムと移植免疫寛容に関する解析を可能としてきた. これまでの実験データから, 各種近交系ラットでは, 雌動物は, 何らかの免疫操作なくしては, 同種同系の雄からの移植皮膚片を含む, あらゆる移植臓器を拒絶する事がないことを報告してきたが, 同時に, 従来の Y 染色体上の性決定遺伝子, SRY を標的遺伝子とする, マイクロキメリズム解析が, 必ずしもマイクロキメラ細胞の細胞動態を正確に捉えることが出来ないことを報告してきた. 更に, H-Y 抗原に対し, 無反応を示すラットの系を用い

て、我々は、心移植・肝移植後、レシピエント末梢血中に現れるマイクロキメリズムを長期にわたって成立させている細胞群は、主として、移植臓器中に存在する、骨髄幹細胞を起源するものであることを報告してきた。本実験では、それを更に一歩進め、あらたな定量的PCR法を導入し、マイクロキメラ細胞の免疫生理学的側面に関し更に解析を進める事ができたと確信している。

本実験で明らかになった極めて重要な事は、主として二点に要約される。その一つは、従来、ラット肝臓移植モデルで報告されたきた、所謂、非拒絶系と称するラットの移植モデルで提唱されてきた、肝臓の特殊な免疫寛容誘導機能に関してである。肝臓移植は他の移植臓器に比べて、明らかに、移植臓器そのものの免疫寛容誘導能、tolerogenicity が優っている事が知られており、その一因として、特に肝臓由来の特殊な液性因子の存在がKamada等により提唱されてきた。また一方、肝臓が発生的に、血液造血組織であったことから、肝臓組織が潜在的に有しているかもしれない、これら血液幹細胞保有ポテンシャル、特に、肝臓由来、樹状細胞を含むマクロファージ細胞群がその寛容誘導能に大きく関与しているのではないかという仮説がStarzl等によって提唱されている。本研究では、特にT細胞免疫不全動物をドナーに用いた、同所性肝臓移植モデルを用い、肝臓移植にみられる免疫寛容誘導能に関して解析を行った結果、これまでの報告と異なり、所謂非拒絶系のラットの肝臓移植の組み合わせでも、50日を越えて、生存を示す動物は観察されなかった。恐らく末梢血マイクロキメラ細胞を構成するリンパ球細胞群の中でも、特にT細胞の移植免疫応答の調節機能を強く示唆する所見である。

もう一点は、Enhanced Green Fluorescence Protein (EGFP)-transgenic mouse (EGFPマウス)のマイクロキメリズム解析応用の際の注意点である。本研究では、EGFPマウスをドナーとする移植臓器・組織を用いる事により、マイクロキメラ細胞の局在を同定できるものと考え、そのための基礎実験を行ったきた。本研究で明らかな様に、正常C57BL/6マウスは、EGFP transgene に対して、全く無反応を示すものではない事が明らかとなった。この事は、マイクロキメラ細胞の生理学的な細胞動態を解析するには、大いなる障害であり、従来のSRVをトレイサーにしたマイクロキメリズム解析を越えるものとはなり得ない。また、組織検索の上で、Enhanced Green Fluorescence Protein そのものが、これまでのホルマリン等の固定液により、蛍光度を完全に失活する事も、大いなる障害点と考えられる。こうした点を考慮すると、さらに優れた reporter gene の開発ないしは、reporter gene に対し無反応を示すマウス系統に検索が、さらに必要であると考えられた。

5. 結論

- 1) ラット・マウス心臓・肝臓・膵十二指腸移植モデルに於けるマイクロキメリズム解析のための定性的・定量的PCR法を確立し、更に、同種同系ラットの腸管、全膵十二指腸移植モデル、ラット→ハムスター、ラットマウス異種肝臓移植モデルを確立して、HvG/GvH反応、マクロ・マイクロキメリズムの解析方法を確立した。
- 2) マイクロキメリズム解析への Green Fluorescence Protein - Transgenic mouse の応用に関する基礎的研究を行い、従来の遺伝子マーカーSRVとの比較検討を行った。
- 3) 外科的手法を用いて作成された免疫不全動物、即ち古典的胸管リンパ液排導法を用いて、これをさらに改善し、20日以上長期胸管リンパ排導法を確立、皮膚移植のみによる移植免疫寛容動物の作成に成功。さらに免疫寛容とマイクロキメリズムの関連について解析を行い、移植片そのものが移植免疫寛容の導入と維持に中心的な役割を果たしている事を明らかにした。またこれに関連して、免疫不全状態にあるレシピエントに於いては、未だ不明のメカニズムにより、自然増殖するリンパ球群がある事を見いだした。
- 4) マイクロキメリズム現象が移植免疫寛容の原因か結果かという本質的は問題に関して、少なくとも、末梢血マイクロキメリズムが、移植免疫寛容の原因あるいは結果として観察される場合とされない場合がある事を示した。
- 5) 臨床生体肝移植の400例を超える症例に関して、移植後、免疫抑制剤療法から積極的に離脱を試み、これに成功した症例、あるいは移植後免疫抑制剤投与の中止を余儀なくされた症例に関して報告を行った。
- 6) 血液幹細胞に由来する、樹状細胞の培養法に関して、その増殖因子・分化因子に関してサイトカインの検討を行い、GM-CSFが必ずしも必須な増殖・分化因子ではない事を明らかにした。
- 7) 臨床的に免疫抑制の極めて困難な全膵十二指腸移植モデルにおける、タクロリムス並びに、新規免疫抑制剤FTY720との比較検討を行った。
- 8) G-CSF transgenic mouse における、胸腺非依存性のNK/T細胞の増殖と、NK細胞の細胞障害活性の抑制機構に関する解析を行った。

6 . 研究発表

Kensuke Adachi, Akihiko Tamura, Atsushi Sugioka, Miwa Morita, Hua Yan,, Xiao-K. Li, Yusuke Kitazawa, Hiroshi Amemiya, Seiichi Suzuki, Michio Miyata,, Hiromitsu Kimura

Evidence of regulatory T lymphocytes that constitute peropheral blood microchimerism following rat liver transplantation

Transplantation Proceedings; 32 (7) : 2297-2299 (2000)

Kensuke Adachi, Xiao-Kang Li, Lei Guo, Masayuki Fujino, Naoko Funeshima, Hiromitsu Kimura
Hiroshi Amemiya, Seiichi Suzuki

High efficacy of the gene transfer and expression using adenovirus

Transplantation Proceedings ; 32 (7) : 2514-2515 (2000)

Hiromitsu Kimura, Hua Yan, Toshio Goto, Toshio Kokubo, Hiroshi Amemiya, Seiichi Suzuki, Megumu Miyamoto,
Kohichi Tanaka

Microchimerism and allograft acceptance: Is it caused by microchimerism or graft antigens ?

Transplantation Proceedings ; 32 (7) : 2045-2046 (2000)

Yuhichi Hattori, Satoshi Baba, Hirotomo Ohtsuka, Yoshihiro Tsutsui, Hiromitsu Kimura, Megumu Miyamoto

Acquired tolerance is induced by MHC-incompatible test skin graft in adult thymectomized rats with chronic drainage of thoracic duct

Transplantation Proceedings ; 32 (7): 2047-2048.(2000)

Hajime Hikino, Tohko Miyagi, Yan Hua, Saito Hirohisa, Daniel P. Gold, Xiao-K. Li, Masayuki Fujino,, Taga Tetsuya,
Hiroshi Amemiya, Seiichi Suzuki, Robb L, Michio Miyata, Hiromitsu Kimura.

GM-CSF independent development of dendritic cell (DC) from bone marrow cells (BMC) in GM-CSF receptor deficient mouse

Transplantation Proceedings ; 32 (7) : 2458-2459 (2000)

Yukiyoshi Masaki, Kenji Suzuki, Hua Yan, Xiao-K. Li, Yusuke Kitazawa, Hiroshi Amemiya, Seiichi Suzuki, Hiromitsu Kimura

Evidence for radiosensitive regulatory T cells that constitute peripheral microchimerism following pancreatico-duodenal transplantation

Transplantation Proceedings; 32 (7) : 2481-2482 (2000)

Yukiyoshi Masaki, Kenji Suzuki, Hua Yan, Xio-Kang Li, Yusuke Kitazawa,, Hiroshi Amemiya, Seiichi Suzuki,
Toshio Goto, Hiromitsu Kimura

Quantitative aspects of microchimerism following rat small bowel and pancreatico-duodenal transplantation models

Transplantation Proceedings ; 32 (7) : 2483-2484 (2000)

Yan Hua, Tohko Miyagi, Saito Hirohisa, Daniel P. Gold, Xiao-K. Li, Masayuki Fujino, Taga Tetsuya, Hiroshi Amemiya,
Seiichi Suzuki, Toshio Kokubo, Hiromitsu Kimura.

Cytokine requirement for the development of rat dendritic cells (DC) by in vitro culturing of bone marrow cells

Transplantation Proceedings ; 32 (7) : 2078-2079 (2000)

Lei G, Amemiya H, Suzuki S, Goto T, Kokubo T, Miyamoto M, Kimura H

New immunosuppressive reagent, FTY 720, spares immunologic memory,

Transplantation Proceedings ; 32 (7): 1628-1628 (2000)

Uemoto S, Inomata Y, Sakurai T, Egawa H, Fujita S, Kiuchi T, Hayashi M, Yasutomi M, Yamabe H, Tanaka K

Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure
Transplantation 15;70:152-7 (2000)

Masuda S, Uemoto S, Hashida T, Inomata Y, Tanaka K, Inui K
Effect of intestinal P-glycoprotein on daily tacrolimus trough level in a
living-donor small bowel recipient
Clin Pharmacol Ther 68(1):98-103 (2000)

Yorifuji T, Muroi J, Uematsu A, Nakahata T, Egawa H, Tanaka K
Living-related liver transplantation for neonatal-onset propionic acidemia
J Pediatr 137(4):572-4 (2000)

Fujita S, Kim ID, Uryuhara K, Asonuma K, Egawa H, Kiuchi T, Hayashi M, Uemoto S,
Inomata Y, Tanaka K
Hepatic grafts from live donors: donor morbidity for 470 cases of live donation
Transpl Int 13(5):333-9 (2000)

Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H, Fujita S, Hayashi M, Uryuhara
K, Tanaka K
Evolution of living donor liver transplantation in adults: a single center
Experience
Transpl Int 13 Suppl 1:S134-5 (2000)

Fujimoto Y, Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Fujita S, Kawanami T, Tsuruyama T,
Hayashi M, Kiuchi T, Asonuma K, Tanaka K
Small bowel transplantation using grafts from living-related donors. Two case
reports.
Transpl Int 13 Suppl 1:S179-84 (2000)

Yasutomi M, Uemoto S, Inomata Y, Tanaka K
Liver failure following living donor liver transplantation for fulminant hepatic
failure.
Transplant Proc 32:2133 (2000)

Kiuchi T, Tanaka K
Living donor adult liver transplantation: status quo in Kyoto and perspectives
in the new millennium
Acta Chir Belg 100 :279-83 (2000)

Inomata Y, Nakamura T, Uemoto S, Tanaka K, Wakabayashi G, Shimazu M
Domino split-liver transplantation from a living donor: Case reports of in situ
and ex situ splitting.
Liver Transpl 7:150-3 (2001)

Kiuchi T, Ishiko T, Nakamura T, Egawa H, Uemoto S, Inomata Y, Tanaka K
Duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation.
Transplant Proc 33:1320-1 (2001)

Yasutomi M, Hayashi M, Sakamoto S, Ueda M, Kiuchi T, Egawa H, Uemoto S, Tanaka K
Necessity and risk of right lobe donor in living donor liver transplantation
Transplant Proc 33 :1506 (2001)

Yasutomi M, Egawa H, Kobayashi Y, Oike F, Tanaka K
Living donor liver transplantation for Budd-Chiari syndrome with inferior vena
cava obstruction and associated antiphospholipid antibody syndrome.
J Pediatr Surg 36(4):659-62 (2001)

Kurosawa, Y.
Comparison with calorimetry and stopped-flow.
Real-time analysis of biomolecular interactions (application of AIBcore),
Nagata, K. & Handa, H. eds, Springer Verlag, pp.207-213 (2000).

Kubota, T., Watanabe, N., Kaneko, T., Satake, F., Miura, K., Kurosawa, Y., Miyasaki, N. & Kanai,
Y.
Activation of autoreactive T cells that help nucleobindin-injected mice produce anti-DNA anti-
bodies.,
Immunol. Letters 75, 1110-115 (2001).

Yano Y., Hara M, Shibata K., Onitaska T., Miyahara T., Li X.-K., Amemiya H., Kimura H.
Microchimeric cells from the peripheral blood associated with cardiac grafts are bone marrow derived, long-lived
and maintain acquired tolerance to minor histocompatibility antigen H-Y
Transplantation (in press)

Li X-K, Fujino M, Sugioka A, Morita M, Okuyama T, Guo L, Funeshima N, Kimura H, Enosawa S,
Amemiya H, Suzuki S
Fulminant Hepatitis by Fas-Ligand Expression in MRL-lpr/lpr Mice Grafted with Fas-Positive
Livers and Wild-Type Mice with Fas-Mutant Livers.
Transplantation (in press)

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

第2分野

生体機能調節等の解明に関する研究

平成13年11月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社