

- Onoé, K., Day, N. K., Good, R. A., Taniguchi, N., and Ohno, H.: Uncoupling protein 2 plays an important role in nitric oxide production of lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 9392-9397, 2002
- 5) Onoé, K., Iwabuchi, K., Iwabuchi, C., Tone, S., Konishi, J., Kawakami, Y., Nishimura, M., and Onoé, K.: Enhanced complement sensitivity of NK-T cells in murine thymus and spleen associated with presence of serum immunoglobulin. *Immunobiology* 206:377-391, 2002
- 6) Onodera, S., Nishihara, K., Iwabuchi, K., Tanaka, S., and Minami, A.: Signaling pathways on the up-regulation of matrix metalloproteinase-13 in rat osteoblasts in response to macrophage migration inhibitory factor. *J. Biol. Chem.*, 277, 7865-7874, 2002
- 7) Izutsu, Y., Tochinal, S., Maeno, M., Iwabuchi, K., and Onoé, K.: Larval antigen molecules recognized by adult immune cells of inbred *Xenopus laevis*; Partial characterization and implication in metamorphosis. *Dev. Growth Differ.* 44: 477-488, 2002
- 8) Aranami, T., Iwabuchi, K., and Onoé, K.: Syngeneic mixed lymphocyte reaction (SMLR) with dendritic cells: Direct visualization of dividing T cell subsets in SMLR. *Cell. Immunol.* 217: 67-77, 2002
- 9) Kikuchi, K., Yanagawa, Y., Aranami, T., Iwabuchi, C., Iwabuchi, K., and Onoé, K.: TNF- $\alpha$  but not LPS enhances preference of murine dendritic cells for Th2 differentiation. *Immunology* 107: 1-7, 2003
- 10) Kitaichi, N., Koake, S., Morohashi, T., Onoé, K., Ohno, S., and Taylor, A.W.: Diminution of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in mice depleted of NK cells. *J. Leukoc. Biol.*, 72:1117-21, 2002
- 11) Yamada, H., Morikawa, M., Furuta, I., Kato-Hirayama, E., Shimada, S., Iwabuchi, K., and Mnakami, M.: Intravenous immunoglobulin treatment in women with recurrent abortions: Increased cytokine levels and reduced Th1/Th2 lymphocyte ratio in peripheral blood. *Am. J. Reprod. Immunol.* (in press)
- 12) Onoé, K., Gotohda, T., Nishihori, H., Aranami, T., Iwabuchi, C., Iclozan, C., Morohashi, T., Ogasawara, K., Good R, A., and Iwabuchi, K.: Positive and negative selection of T cell repertoires during differentiation in allogeneic bone marrow chimeras. *Transplant. Immunol.* (in press)
- 13) Shimada, S., Iwabuchi, K., Kato-

- Hirayama, E., Morikawa, M., Sakuragi, N., Onoé, K., Minakami, H., and Yamada, H.: No difference in natural-killer-T cell population, but Th2/Tc2 predominance in peripheral blood of recurrent aborters. *Am. J. Reprod. Immunol.* (in press)
- 14) Onoé, K., Kitaichi, N., Ohno, S., Iwabuchi, C., and Iwabuchi, K.: 「NK and NK-T cells possibly involved in behçet's disease」, "Immununology of Behçet's Disease." Swets & Zeitlinger, Lisse, The Netherlands (in press)
- 15) Zierhut, M., Mizuki, N., Ohno, S., Inoko, H, Gül, A., Onoé, K., and Isogai, M.: Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell. Mol. Life Sci.* (in press)
- 16) Shimada, S., Iwabuchi, K., Watano, K., Shimizu, H., Yamada, H., Minakami, H., and Onoé, K.: Expression of allograft inflammatory factor-1 in mouse uterus and poly (I: C)-induced fetal resorption. *Am. J. Repro. Immunol.* (in press)
- 17) Yanagawa, Y., and Onoé, K: CCR7 ligands induce rapid endocytosis in mature dendritic cells with concomitant upregulation of Cdc42 and Rac activities. *Blood* (in press)
2. 学会発表
- 1) 小野江和則, 岩渕和也: 同系樹状細胞に反応して増殖する T 細胞亜群の解析. 第 91 回日本病理学会総会, 2002. (於 東京)
- 2) 岩渕和也, 小野江和則: 単球走化蛋白 (MCP) -1 トランスジェニックマウスにおける実験的ぶどう膜炎モデルの解析. 第 91 回日本病理学会総会, 2002. (於 東京)
- 3) 柳川芳毅, 岩渕和也, 鈴木 元, 中田有紀子, 小野江和則: ケモカインによる胸腺 T 細胞遊走に対する細胞外マトリクスの影響. 第 21 回日本胸腺研究会, 2002. (於 長崎)
- 4) 中井之人, 石森直樹, 綿野敬子, 三島鉄也, 藤井 聡, 北畠 顕, 岩渕和也, 小野江和則: 骨髓細胞を用いた動脈硬化病巣進展の抑制. フォーラム高血圧と臓器障害, 2002 (於 東京)
- 5) 新野正明, 岩渕和也, 菊地誠志, 阿戸 学, 諸橋大樹, 緒方昭彦, 小野江和則, 田代邦雄: ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 特異的リガンド、troglitazone による実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) 抑制. 第 14 回日本神経免疫学会, 2002. (於 東京)
- 6) Kikuchi, K., Yanagawa, Y.,

- Iwabuchi, K., and Onoé, K.: Workshop. TNF-  $\alpha$  but not LPS enhances preference of murine DC for Th2 differentiation. The 3rd International Workshop of KTCC Meeting, 2002. (at Kyoto)
- 7) 三島鉄也、綿野敬子、中井之人、藤井 聡、北島 顕、岩渕和也、小野江和則：マウス異所性気管植え込みモデルにおけるアログラフト炎症因子の関与とその作用。第 6 回北海道移植フォーラム。(於 札幌)
- 8) 飯島則文、柳川芳毅、岩渕和也、小野江和則：Extracell signal-related kinase の活性化はマウス樹状細胞の分化および機能を負に調節する。第 29 回北海道免疫研究会、2002。於 札幌)
- 9) 柳川芳毅、飯島則文、岩渕和也、小野江和則：ワークショップ Extracellular signal-related kinase の活性化はマウス樹状細胞の分化および機能を負に調節する。第 42 回日本リンパ網内系学会。2002。(於：岡山)
- 10) 岩渕和也：特別講演 NKT 細胞分化と生体機能。-T 細胞分化との共通点と相違点。第 35 回北海道病理談話会。2000。(於 旭川)
- 11) 菊地一博、柳川芳毅、荒浪利昌、岩渕千雅子、岩渕和也、小野江和則：樹状細胞の Th1/2 化誘導に対する TNF-  $\alpha$  および LPS の影響。
- 12) 中井之人、岩渕和也、藤井 聡、石森直樹、三島鉄也、中山俊憲、谷口 克、Luc Van Kaer、小野江和則：マウス動脈硬化モデルにおいて NKT 細胞は動脈硬化促進性に寄与する。第 35 回北海道病理談話会。2002。(於 旭川)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）  
（分担）研究報告書

難治性内眼炎の発症機序解明と新しい免疫治療に関する研究  
（分担）研究者 石橋輝雄

研究要旨

リゾリン脂質はその機能が注目されている細胞外脂質メディエーターである。炎症におけるリゾリン脂質の役割を明らかにする一環で、リゾフォスファチジン酸（LPA）に着目し、各 LPA 受容体サブタイプ（ $lpa_1$ 、 $lpa_2$  および  $lpa_3$ ）を恒常的に発現する細胞株を作成した。今後、各 LPA 受容体を介した細胞反応および他の受容体とのクロストークの詳細なメカニズムを調べる予定である。

A. 研究目的

リゾリン脂質はその機能が注目されている細胞外脂質メディエーターである。リゾリン脂質は生理的に重要な役割を果たしているのみならず腫瘍、動脈硬化などの疾病の発症、進行に関わっていることが示唆されている (Fukushima et al., 2001)。近年この脂質がサイトカイン分泌および成長因子受容体発現を誘導することなどが示された (Cummings et al., 2002; Ediger et al., 2002; Huang et al., 2002; Idzko et al., 2002; Jin et al., 2003; Panther et al., 2002)。さらにこの脂質受容体とこれらの成長因子受容体が細胞内情報伝達経路においてクロストークをすることが報告されている (Daub et al., 1997; Gohla et al., 1998)。このことはリゾリン脂質がサイトカインおよび成長因子と協調的に作用し、炎症、細胞成長に深く関わっていることを示唆しているが、その詳細はいまだ不明な点が多い。例えば、リゾリン脂質受容体には複数のサブタイプがあるが (Fukushima et al., 2001)、上述のサイトカイン分泌、成長因子受容体遺伝子発現およびクロストークに関わる細胞内メカニズムの詳細は明らかではない。本研究では炎症における

リゾリン脂質の役割を明らかにする一環で、リゾフォスファチジン酸（LPA）に着目し、各 LPA 受容体サブタイプ（ $lpa_1$ 、 $lpa_2$  および  $lpa_3$ ）を恒常的に発現する細胞株を作成した。

B. 研究方法

細胞株；ラット脳由来の神経性腫瘍細胞（B103）を用いた (Fukushima et al., 1998)。細胞の維持には 10% 牛胎仔血清を含むダルベッコ改変イーグル培地を使用した。

レトロウイルス；各 LPA 受容体のげっ歯類指向性レトロウイルスベクターは既に論文で述べた通りである (Ishii et al., 2000)。これらはいずれもオープンリーディングフレームのアミノ末端側に FLAG タグを融合させたものである。また internal ribosomal entry site により緑色蛍光タンパク（green fluorescent protein/GFP）を受容体とともに同時発現させることができる。

細胞のクローニング；B103 細胞に各 LPA 受容体を発現するレトロウイルスベクターを感染させた。感染 2 日後に細胞を継代し低密度で培養した。GFP を発現しているコロニーを回収し、増殖させて各細胞クローンとした。

細胞染色；細胞を固定しブロッキングを行った。1次抗体には抗 FLAG 抗体あるいは抗 GFP 抗体を、2次抗体にはビオチン化抗マウス IgG あるいはビオチン化抗ウサギ IgG を用いた。結合した抗体は Alexa488 結合アビジンにより可視化した。

ウエスタンブロッティング；細胞を Laemmli バッファーで可溶化し、12% アクリルアミドゲル電気泳動にアプライした。分離したタンパク質を PVDF 膜に転写し、抗 GFP 抗体、パーオキシダーゼ結合抗ウサギ抗体と反応させた。検出には ECL-PLUS を用いた。

RT-PCR：細胞から Trizol を用いて全 RNA を抽出した。1  $\mu$ g の RNA を DNAase 処理し、OligodT プライマーおよびスパースクリプト II を用いて逆転写反応を行った。0.1  $\mu$ g 相当の cDNA を鋳型として各 LPA 受容体サブタイプ特異的プライマーを用いた PCR 反応を行った。条件は 94°C 1分、94°C 30秒-55°C 30秒-72°C 90秒の 25 サイクル、72°C 7分とした。プライマーの配列は次の通りであった；

lpa1：lpA1e3mh1（センス方向）TCTTCTGGGCCATTTTCAAC、lpA1e4mh1（アンチセンス方向）TGCCTGAAGGTGGCGCTCAT、生成物の長さ、349bp、  
lpa2：lpA2e2mh1（センス方向）CCTACCTCTTCCTCATGTTT、lpA2e3mh1（アンチセンス方向）TAAAGGGTGGAGTCCATCAG、生成物の長さ、798bp、  
lpa3：lpA3e1dmh（センス方向）GGAATTGCCTCTGCAACATCT、lpA3e2mh1（アンチセンス方向）GAGTAGATGATGGGGTTCA、生成物の長さ、382bp。

### C. 研究結果

B103 細胞に lpa<sub>1</sub>、lpa<sub>2</sub>、lpa<sub>3</sub> を発現するウイルスを感染させ、位相差蛍光

顕微鏡下における GFP 発現を指標に単一細胞に由来するクローンを単離した。得られたクローンはコントロールウイルス（S001AB）感染細胞より1クローン、lpa<sub>1</sub> ウイルス感染細胞より3クローン、lpa<sub>2</sub> ウイルス感染細胞より2クローン、lpa<sub>3</sub> ウイルス感染細胞より4クローンであった。最初にこれらクローンのすべての細胞が GFP を発現しているかどうかを免疫細胞化学的に調べた。また、このコントロールを除く LPA 受容体ウイルス感染クローンについて、全細胞で受容体が発現しているかどうかをタグである FLAG の免疫染色により調べた。結果は表1にまとめた通りである。S001AB 感染細胞では予想とは異なり GFP 発現が認められなかった。他のウイルス感染細胞では lpa<sub>1</sub>-1、lpa<sub>2</sub>-2 および lpa<sub>3</sub>-4 が100%の GFP および FLAG 陽性率を示した（図1）。しかしながら他のクローンでは100%の GFP および FLAG の発現が認められなかった。

得られたクローンのうちから、GFP および FLAG を100%発現している細胞（lpa<sub>1</sub>-1、lpa<sub>2</sub>-2 および lpa<sub>3</sub>-4）および S001AB 感染細胞を選んで増殖させ、GFP の発現をウエスタンブロッティングにより調べた。S001AB クローンは免疫染色の結果に一致して GFP を発現していなかったが、他のクローンでは明瞭な GFP 発現が認められた（図2）。一般に G タンパク共役型受容体の発現をウエスタンブロッティングにおいて検出することは困難であり、本研究では行わなかった。しかしながら各クローンより作製した RNA を用いた RT-PCR 解析から各クローンが対応する特定の LPA 受容体遺伝子が高発現していることを確認した（図3）。

lpa<sub>1</sub>-1 および lpa<sub>2</sub>-2 は著明な LPA 応答性（神経突起の退縮および細胞円形化）を示したが、lpa<sub>3</sub>-4 ではこのような反応は認められなかった（図4）。このようなサブタイプ特異的な LPA 細胞応答は既に示された結果とよく一致したものであった(Ishii et al., 2000)。

#### D. 考察

B103 細胞は LPA 受容体遺伝子を検出限界以下のレベルでしか発現しておらず、かつ LPA 応答性をまったく示さないことが知られている(Fukushima et al., 1998; Ishii et al., 2000)。これらのことから B103 細胞に各 LPA 受容体サブタイプを発現させることにした。今回作製したクローンのうち実験に使用できるものは各サブタイプについて1つづつであり、今後コントロールである S001AB クローンも含めさらに継続して新たに作成する必要がある。

これまで lpa<sub>1</sub> および lpa<sub>2</sub> は 3 種類に G タンパク質 (G<sub>i</sub>, G<sub>q</sub> および G<sub>12</sub> ファミリー) を活性化するが、lpa<sub>3</sub> はこのうち G<sub>i</sub> および G<sub>q</sub> のみと連関する(Fukushima et al., 2001)。さらに、各受容体と各 G タンパク質との連関（活性化）効率には違いがあり、どの受容体サブタイプがどの細胞内経路を利用し、どのような細胞反応（サイトカイン遺伝子発現など）を引き起こすのかについては不明である。また、上皮細胞成長因子受容体のようなチロシンキナーゼ型受容体との連関では G<sub>12</sub> ファミリーの関連が示唆されていることから、lpa<sub>1</sub> および lpa<sub>2</sub> のみがこの種のチロシンキナーゼと連関すると考えられる。今後、本研究で作製した細胞株を利用して、各 LPA 受容体を介した細胞反応および他の受容体とのクロストーク

の詳細なメカニズムを調べる予定である。

#### E. 結論

B103 細胞を利用して各 LPA 受容体サブタイプを恒常的に発現するクローンを作製した。今後、さらにクローンを作製するとともに、これらを用いて LPA 受容体を介したサイトカイン、成長因子の発現促進機構を調べる。また、LPA 受容体とサイトカイン、成長因子とのクロストーク機構の詳細を明らかにする。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

- Cummings, R.J., N.L. Parinandi, A. Zaiman, L. Wang, P.V. Usatyuk, J.G. Garcia, and V. Natarajan. 2002. Phospholipase D activation by sphingosine 1-phosphate regulates interleukin-8 secretion in human bronchial epithelial cells. *J Biol Chem*. 277:30227-30235.
- Daub, H., C. Wallasch, A. Lankenau, A. Herrlich, and A. Ullrich. 1997. Signal characteristics of G protein-transactivated EGF receptor. *Embo J*. 16:7032-7044.
- Ediger, T.L., B.L. Danforth, and M.L. Toews. 2002. Lysophosphatidic acid upregulates the epidermal growth factor receptor in human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 282:L91-98.
- Fukushima, N., I. Ishii, J.A. Contos, J.A. Weiner, and J. Chun. 2001. Lysophospholipid receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41:507-534.
- Fukushima, N., Y. Kimura, and J. Chun. 1998. A single receptor encoded by *vzg-1/lpa1/edg-2* couples to G proteins and mediates multiple cellular responses to lysophosphatidic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 95:6151-6156.
- Gohla, A., R. Harhammer, and G. Schultz. 1998. The G-protein G<sub>13</sub> but not G<sub>12</sub> mediates signaling from lysophosphatidic acid receptor via epidermal growth factor receptor to Rho. *J. Biol. Chem*. 273:4653-4659.
- Huang, M.C., M. Graeler, G. Shankar, J. Spencer, and E.J. Goetzl. 2002. Lysophospholipid mediators of immunity and neoplasia. *Biochim Biophys Acta*. 1582:161-167.
- Idzko, M., E. Panther, S. Corinti, A. Morelli, D. Ferrari, Y. Herouy, S. Dichmann, M. Mockenhaupt, P. Gebicke-Haerter, F. Di Virgilio, G. Girolomoni, and J. Norgauer. 2002. Sphingosine 1-phosphate induces chemotaxis of immature and modulates cytokine-release in mature human dendritic cells for emergence of Th2 immune responses. *Faseb J*. 16:625-627.
- Ishii, I., J.J. Contos, N. Fukushima, and J. Chun. 2000. Functional comparisons of the lysophosphatidic acid receptors, LP<sub>A1</sub>/VZG-1/EDG-2, LP<sub>A2</sub>/EDG-4, and LP<sub>A3</sub>/EDG-7 in neuronal cell lines using a retrovirus expression system. *Mol. Pharmacol.* 58:895-902.
- Jin, Y., E. Knudsen, L. Wang, Y. Bryceson, B. Damaj, S. Gessani, and A.A. Maghazachi. 2003. Sphingosine 1-phosphate is a novel inhibitor of T cell proliferation. *Blood*. 13:13.
- Panther, E., M. Idzko, S. Corinti, D. Ferrari, Y. Herouy, M. Mockenhaupt, S. Dichmann, P. Gebicke-Haerter, F. Di Virgilio, G. Girolomoni, and J. Norgauer. 2002. The influence of lysophosphatidic acid on the functions of human dendritic cells. *J Immunol*. 169:4129-4135.

表1 各クローンにおける GFP 発現細胞および FLAG 発現細胞の割合

クローン名	GFP 陽性細胞の割合 (%)	FLAG 陽性細胞の割合 (%)
S001AB-1	0	0
lpa <sub>1</sub> -1	100	100
lpa <sub>1</sub> -2	100	50-80
lpa <sub>1</sub> -3	0	1
lpa <sub>2</sub> -1	70	70
lpa <sub>2</sub> -2	100	100
lpa <sub>3</sub> -1	30	30
lpa <sub>3</sub> -2	50	50
lpa <sub>3</sub> -3	50	50
lpa <sub>3</sub> -4	100	100



## 図の説明

図 1 S001AB、lpa<sub>1</sub>-1、lpa<sub>2</sub>-2 および lpa<sub>3</sub>-4 の GFP および FLAG 免疫染色像。各クローンを固定し、GFP および FLAG に対する蛍光免疫染色を行った。

図 2 S001AB、lpa<sub>1</sub>-1、lpa<sub>2</sub>-2 および lpa<sub>3</sub>-4 における GFP 発現のウエスタンブロッティング解析。各クローンより細胞抽出液を作製し、抗 GFP 抗体を用いたウエスタンブロッティングを行った。

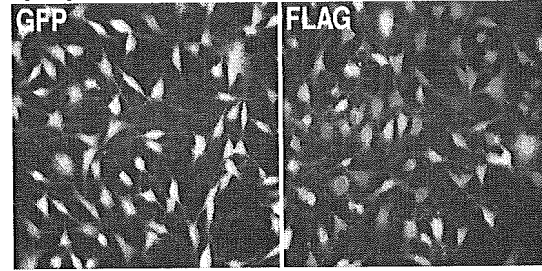
図 3 S001AB、lpa<sub>1</sub>-1、lpa<sub>2</sub>-2 および lpa<sub>3</sub>-4 における各 lpa 受容体遺伝子発現の RT-PCR 解析。各クローンより RNA を抽出し、サブタイプ特異的なプライマーを用いて RT-PCR を行った。

図 4 lpa<sub>1</sub>-1、lpa<sub>2</sub>-2 および lpa<sub>3</sub>-4 の LPA 応答性。各細胞クローンを無血清下で培養し LPA (1  $\mu$ M) を 15 分間添加した。細胞を固定後 FLAG に対する蛍光免疫染色を行った。

S001AB



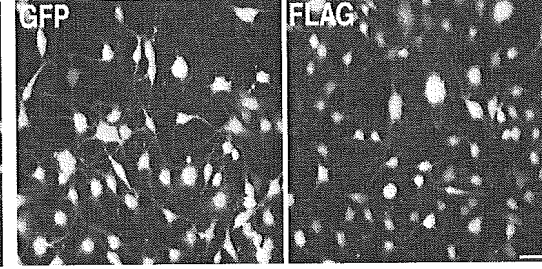
lpa1



lpa2



lpa3



☒ 1

S001AB   Ipa<sub>1</sub>-1   Ipa<sub>2</sub>-2   Ipa<sub>3</sub>-4

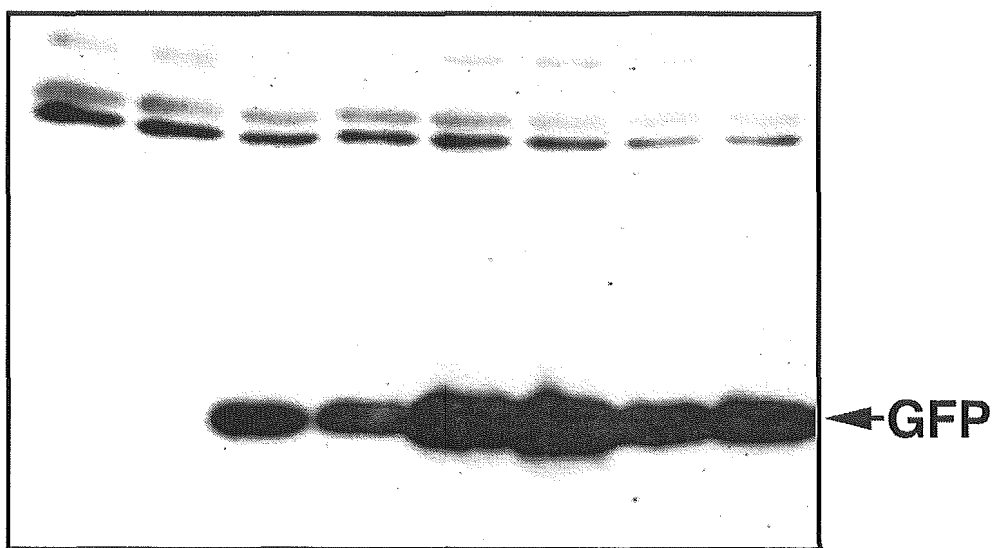
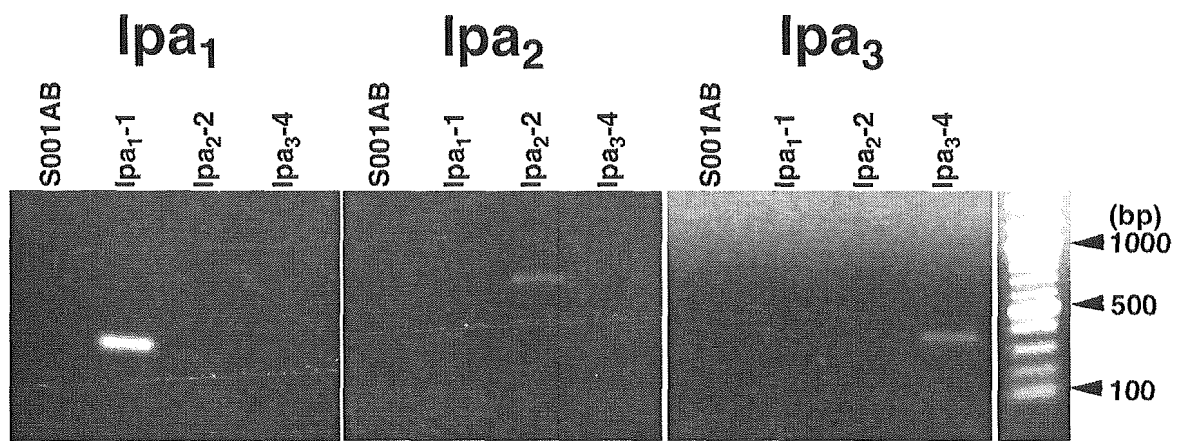


图 2



☒ 3

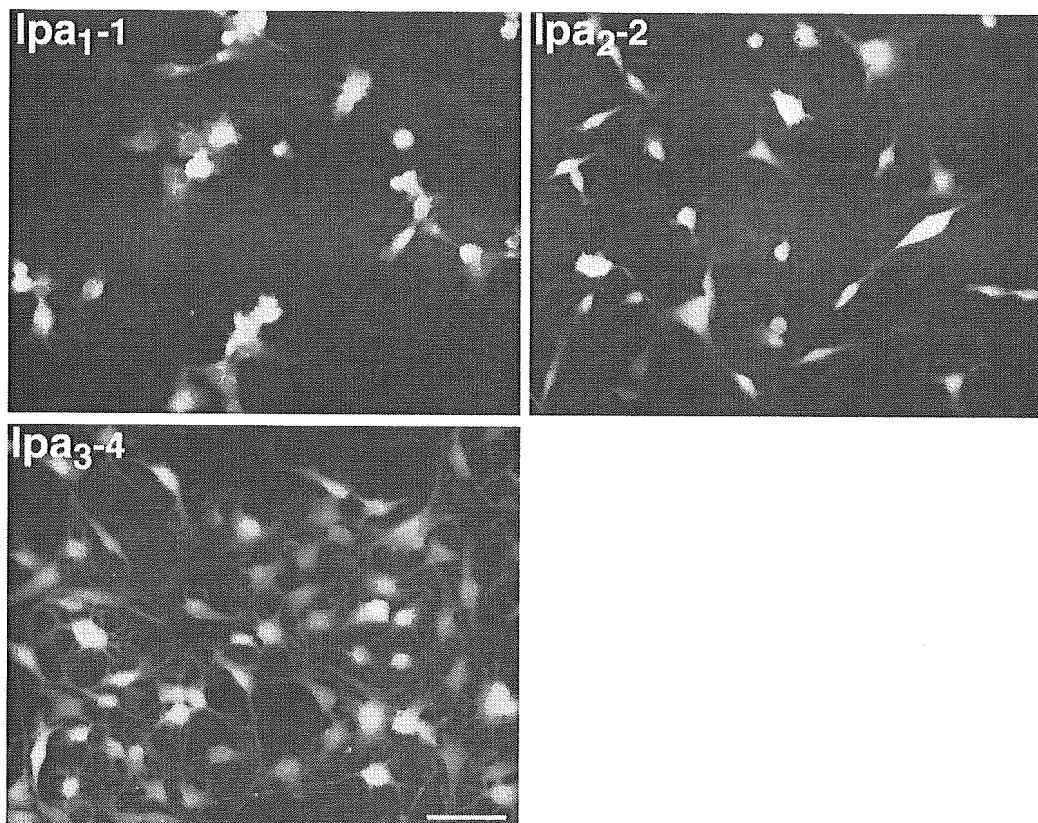


図 4

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Mizuki N, Yabuki K, Ota M, Katsuyama Y, Ando H, Nomura E, Funakoshi K, Davatchi F, Chams H, Nikbin B, Ghaderi A A, <b>Ohno S</b> , Inoko H	Analysis of microsatellite polymorphism around the HLA-B locus in Iranian patients with Behcet's disease.	Tissue Antigens	60	396-399	2002
Harada T, Harada C, Mitamura Y, Akazawa C, Ohtsuka K, <b>Ohno S</b> , Takeuchi S, Wada K	Neurotrophic factor receptors in epiretinal membranes after human diabetic retinopathy.	Diabetes Care	25	1060-1065	2002
Okamoto T, Yamagishi S, Inagaki Y, Amano S, Takeuchi M, Kikuchi S, <b>Ohno S</b> , Yoshimura A	Incadronate disodium inhibits advanced glycation end products-induced angiogenesis in vitro.	Biochem Biophys Res Commun	297	419-424	2002
Yazama F, Kadonosono K, Itoh N, <b>Ohno S</b>	Role of matrix metalloproteinase-7 in angiogenesis associated with age-related macular degeneration.	J Electron Microscopy	51	127-131	2002
Kitaichi N, Kotake S, Morohashi T, Onoe K, <b>Ohno S</b> , Taylor A W	Diminution of experimental autoimmune uveoretinitis(EAU) in mice depleted of NK cells.	Journal of Leukoc Biol	72	1117-1121	2002
Okamoto T, Yamagishi S, Inagaki Y, Amano S, Koga K, Abe R, Takeuchi M, <b>Ohno S</b> , Yoshimura A, Makita Z	Angiogenesis induced by advanced glycation end products and its prevention by cerivastatin.	The FASEB Journal	16	1928-1930	2002
Harada T, Harada C, Kohsaka S, Wada E, Yoshida K, <b>Ohno S</b> , Mamada H, Tanaka K, Parada L.F, Wada K	Microglia-Mu"ller glia cell interactions control neurotrophic factor production during light-induced retinal degeneration.	J Neurosci	22	9228-9236	2002
Yoshida K, Nakayama K, Nagahama H, Harada T, Harada C, Imaki J, Matsuda A, Yamamoto K, Ito M, <b>Ohno S</b> , Nakayama K I	Involvement of p27(KIP1) degradation by Skp2 in the regulation of proliferation in response to wounding of corneal epithelium.	Invest Ophthalmol Vis Sci	43	364-370	2002
Yoshida K, Behrens A, Le-Niculescu H, Wagner E F, Harada T, Imaki J, <b>Ohno S</b> , Karin M	Amino-terminal phosphorylation of c-Jun regulates apoptosis in the retinal ganglion cells by optic nerve transection.	Invest Ophthalmol Vis Sci	43	1631-1635	2002
Yoshida K, Kim J I, Imaki J, Hiromi I, Nishi S, Matsuda H, Harada T, Harada C, <b>Ohno S</b> , Sakai M	Proliferation in the posterior region of the lens of c-maf <sup>-/-</sup> mice.	Current Eye Research	23	116-119	2001
Kadonosono K, Yazama F, Itoh N, Uchio E, Nakamura S, Akura J, Sawada H, <b>Ohno S</b>	Treatment of retinal detachment resulting from myopic macular hole with internal limiting membrane removal.	Am J Ophthalmol	131	203-207	2001
Miyata N, Sugita M, Nakamura S, Isobe K, Matoba H, Tsuda K, Tanaka K, <b>Ohno S</b>	Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada's disease during pregnancy.	Jpn J Ophthalmol	45	177-180	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kadonosono K, Matsumoto S, Uchio E, Sugita M, Akura J, <b>Ohno S</b>	Iris neovascularization after vitrectomy combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation for proliferative diabetic retinopathy.	Ophthalmic Surgery and Lasers	32	19-24	2001
Imai Y, Sugita M, Nakamura S, Toriyama S, <b>Ohno S</b>	Cytokine production and helper T cell subsets in Vogt-Koyanagi-Harada's disease.	Current Eye Research	22	312-318	2001
Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Nomura E, <b>Ohno S</b> , Inoko H	HLA-B*51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B*5101 with Japanese patients with Behcet's disease.	Tissue Antigens	55	181-184	2001
Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Nikbin B, Davatchi F, Chams H, Ghaderi A A, <b>Ohno S</b> , Inoko H	HLA class I genotyping including HLA-B*51 allele typing in the Iranian patients with Behcet's disease.	Tissue Antigens	57	457-462	2001
Mizuki N, Yabuki K, Ota M, Verity D, Katsuyama Y, Ando H, Goto K, Nomura E, Imagawa Y, Madanat W, Fayyad F, Stanford M, <b>Ohno S</b> , Inoko H	Microsatellite mapping of a susceptibility locus within the HLA region for Behcet's disease using Jordanian patients.	Hum Immunol	62	186-190	2001
Yamada K, Senju S, Nakatsura T, Murata Y, Ishihara M, Nakamura S, <b>Ohno S</b> , Negi A, Nishimura Y	Identification of a novel Autoantigen UACA in patients with panuveitis.	Biochem Biophys Res Commun	280	1169-1176	2001
Saitoh-Inagawa W, Tanaka K, Uchio E, Itoh N, <b>Ohno S</b> , Aoki K	Genome typing of adenovirus type 34 isolated in two cases of conjunctivitis in Sapporo, Japan.	J Clin Microbiol	39	4187-4189	2001
Sano K, Yabuki K, Imagawa Y, Shiina T, Mizuki N, <b>Ohno S</b> , Kuiski JK, Inoko H	The absence of disease-specific polymorphisms within the HLA-B51 gene that is the susceptible locus for Bechet's disease.	Tissue Antigens	58	77-82	2001
Shimada, S., Iwabuchi, K., Kato-Hirayama, E., Morikawa, M., Sakuragi, N., <b>Onoé, K.</b> , Minakami, H., and Yamada, H.	No difference in natural-killer-T cell population, but Th2/Tc2 predominance in peripheral blood of recurrent abortes.	Am. J. Repro. Immunol			in press
Shimada, S., Iwabuchi, K., Watano, K., Shimizu, H., Yamada, H., Minakami, H., and <b>Onoé, K.</b>	Expression of allogeneic inflammatory factor-1 in mouse uterus and poly (I:C)-induced fetal resorption.	Am. J. Repro. Immunol.			in press
<b>Onoé, K.</b> , Gotohda, T., Nishihori, H., Aranami, T., Iwabuchi, C., Iclozan, C., Morohashi, T., Ogasawara, K., Good, R.A., and Iwabuchi, K	Positive and negative selection of T cell repertoires during differentiation in allogeneic bone marrow chimeras.	Transplant Immunol			in press



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kikuchi, K., Yanagawa, Y., Aranami, T., Iwabuchi, C., Iwabuchi, K., and <b>Onoé, K.</b>	TNF- $\alpha$ but not LPS enhances preference of murine dendritic cells for Th2 differentiation.	Immunology			in press
Zierhut, M., Mizuki, N., <b>Ohno, S.</b> , Inoko, H., Gül, A., <b>Onoé, K.</b> , and Isogai, E	Immunology and functional genomics of Behçet's disease.	Cell. Mol. Life Sci.			in press
Kitaichi, N., Kotake, S., Morohashi, T., <b>Onoé, K.</b> , <b>Ohno, S.</b> , and Taylor, A.W.	Diminution of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in mice depleted of NK cells.	J. Leukocyte Biol.	72	1117-1121	2002
Aranami, T., Iwabuchi, K., and <b>Onoé, K.</b>	Syngeneic mixed lymphocyte reaction (SMLR) with dendritic cells: Direct visualization of dividing T cell subsets in SMLR.	Cell. Immunol.	217	67-77	2002
Izutsu, Y., Tochinai, S., Maeno, M., Iwabuchi, K., and <b>Onoé, K.</b>	Larval antigen molecules recognized by adult immune cells of inbred <i>Xenopus laevis</i> ; Partial characterization and implication in metamorphosis.	Dev. Growth Differ	44	477-488	2002
Onoé, K., Iwabuchi, K., Iwabuchi, C., Tone, S., Konishi, J., Kawakami, Y., Nishimura, M., and <b>Onoé, K.</b>	Enhanced complement specificity of NK-T cells in murine thymus and spleen associated with presence of serum immunoglobulin.	Immunobiology	206	377-391	2002
Kizaki, T., Suzuki, K., Hitomi, Y., <b>Onoé, K.</b> , Noorbibi, K.D., Good, R.A., and Ohno, H.	Uncoupling protein 2 plays an important role in nitric oxide production of lipopolysaccharide-stimulated macrophages.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	99	9392-9397	2002
Kikuchi, S., Shinpo, K., Niino, M., Tsuji, S., Iwabuchi, K., <b>Onoé, K.</b> , and Tashiro, K.	Prostaglandin E (1) protects cultured spinal neurons against the effects of nitric oxide toxicity.	Neuropharmacology	42	714-723	2002
Yanagawa, Y., and <b>Onoé, K.</b>	CCL19 induces rapid dendritic extension of murine dendritic cells.	Blood	100	1948-1956	2002
Ato, M., Iwabuchi, K., Shimada, S., Mukaida, N., and <b>Onoé, K.</b>	Augmented expression of TNF- $\alpha$ induced by lipopolysaccharide (LPS) in spleen of human monocyte chemoattractant protein-1 transgenic mouse enhances sensitivity of the marginal zone macrophages to the LPS.	Immunology	106	554-563	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Yanagawa, Y., Iijima, N., Iwabuchi, K., and <b>Onoé, K.</b>	Activation of extracellular signal-related kinase by TNF- $\alpha$ controls the maturation and function of murine dendritic cells.	J. Leukocyte Biol.	71	125-132	2002
Ohwatari, R., Iwabuchi, K., Iwabuchi, C., Morohashi, T., Sawa, H., Hioki, K., Kobayashi, K., Fukuda, S., Inuyama, Y., and <b>Onoé, K.</b>	Developmental and functional analyses of CD8 $^+$ NK1.1 $^+$ T cells in the class I restricted TCR transgenic mice.	Cell. Immunol.	213	24-33	2001
Mizumoto, N., Iwabuchi, K., Nakamura, H., Ato, M., Shibaki, A., Kawashima, T., Kobayashi, H., Iwabuchi, C., Ohkawara, A., and <b>Onoé, K.</b>	Enhanced contact hypersensitivity in human monocyte chemoattractant protein-1 transgenic mouse.	Immunobiology	204	477-493	2001
Nagata, J., Higashiuesato, Y., Maeda, G., Chinen, I., Saito, M., Iwabuchi, K., and <b>Onoé, K.</b>	Effects of water-soluble hemicellulose from soybean hull on serum antibody levels and activation of macrophages in rats.	J. Agr. Food. Chem	49	4965-4970	2001
Kizaki, T., Suzuki, K., Hitomi, Y., Iwabuchi, K., <b>Onoé, K.</b> , Haga, S., Ishida, H., Ookawara, T., Suzuki, K., and Ohno, H.	Negative regulation of LPS-stimulated expression of inducible nitric oxide synthase by AP-1 in macrophage cell line J774A.1.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	289	1031-1038	2001
Watano, K., Iwabuchi, K., Fujii, S., Ishimori, N., Mitsuhashi, S., Ato, M., Kitabatake, A. and <b>Onoé, K.</b>	Allograft inflammatory factor-1 augments productions of interleukin-6, -10 and -12 by a mouse macrophage line.	Immunology	104	307-316	2001
Yanagawa, Y., Iwabuchi, K., and <b>Onoé, K.</b>	Enhancement of stromal cell-derived factor-1 $\alpha$ -induced chemotaxis for CD4/8 double positive thymocytes by fibronectin and laminin in mice.	Immunology	104	43-49	2001
Kizaki, T., Suzuki, K., Hitomi, Y., Iwabuchi, K., <b>Onoé, K.</b> , Ishida, H., Izawa, T., Ji, L.L., and Ohno, H.	Immunomodulation by acute cold stress: activation and apoptosis of murine peritoneal macrophages.	Biochem. Biophys. Res. Commun	283	700-706	2001
Niino, M., Iwabuchi, K., Kikuchi, S., Ato, M., Morohashi, T., Ogata, A., Tashiro, K., and <b>Onoé, K.</b>	Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice by an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-g.	J. Neuroimmunol	116	40-48	2001
Mishima, M., Hirano, M., Morohashi, T., Arase, H., Shisa, H., Hiai, H., Ato, M., and <b>Onoé, K.</b>	Tolerogen-producing cells in allogeneic bone marrow chimeras established with spontaneously leukemia-prone mice.	J. Clin. Exp. Hemathopathol	41	61-68	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Ishimori, N., Iwabuchi, K., Fujii, S., Watano, K., Iwabuchi, C., Ato, M., Chiba, H., Kitabatake, A., and <b>Onoé, K.</b>	Mixed allogeneic chimerism with wild-type strains ameliorated atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice.	J. Leukocyte Biol.	69	732-740	2001
Ohwatari, R., Fukuda, S., Iwabuchi, K., Mizue, Y., Nakamaru, Y., Maguchi, S., Inuyama, T., <b>Onoé, K.</b> , and Nishihira, J.	Serum level of macrophage migration inhibitory factor as a useful parameter of clinical course in patients with Wegener's granulomatosis and relapsing polychondritis.	Ann. Oto. Rhino. Laryn.	110	1035-1040	2001
Iwabuchi, K., Iwabuchi, C., Tone, S., Itoh, D., Tosa, N., Negishi, I., Ogasawara, K., Uede, T., and <b>Onoé, K.</b>	Defective development of NK1.1+ T cell antigen receptor ab+ cells in zeta-associated protein 70 null mice with an accumulation of NK1.1+ CD3- NK-like cells in the thymus.	Blood	97	1765-1775	2001
Tachikawa, H., Igarashi, M. and <b>Ishibashi, T.</b>	Ab-initio molecular dynamics (MD) calculations of hyperfine coupling constants of methyl radical.	Chem. Phys. Lett.	352	113-119	2002
Simizu, T., Nishihira, J., Misue, Y., Nakamura, H., Abe, R., Watanabe, H., <b>Ishibashi, T.</b> and Shimizu, H.	Histochemical analysis of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in psoriasis vulgaris	Histochem. Cell Biol.	118	251-257	2002
Igarashi, M., <b>Ishibashi, T.</b> and Tachikawa, H.	A direct ab initio molecular dynamics (MD) study of the finite temperature effects on the hyperfine coupling constant of methyl radical-water complexes.	J. Mol. Struct. (THEOCHEM)	594	61-69	2002
Tachikawa, H., Igarashi, M. and <b>Ishibashi, T.</b>	A direct ab initio trajectory study on the gas-phase SN2 reaction $\text{OH}^- + \text{CH}_3\text{Cl} \rightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{Cl}^-$	J. Phys. Chem.	A106	10977-10984	2002
Tachikawa, H., Igarashi, M. and <b>Ishibashi, T.</b>	Direct ab initio trajectory study on a microsolvated SN2 reaction $\text{F}^- (\text{H}_2\text{O}) + \text{CH}_3\text{Cl}$ at hyperthermal collision energy.	Chem. Phys. Lett.	363	355-361	2002

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大野 重昭	V 特定疾患別解説	疾病対策研究会	難病対策ガイドブック	現代社会 保険		2002	28
Yamada K, Senju S, Nakatsuura T, Ishihara M, Nakamura S, Ohno S, Negi A, Mishimura Y	Identification of a novel autoantigen UACA in patient with panuveitis		Biochem Biophys Res Commun			2001	1169- 1176
Uchio E, Itoh N, Nakagawa H, Hinokuma R, Asato Y, Aoki K, Ohno S	Multicenter trial of rapid diagnosis kit of adenoviral conjunctivitis(Adenochek)		Proceedings of 17th Congress of the Asia- Pasific Academy of Ophthalmology	Mosman aommunica tions, Inc.		2001	432-435