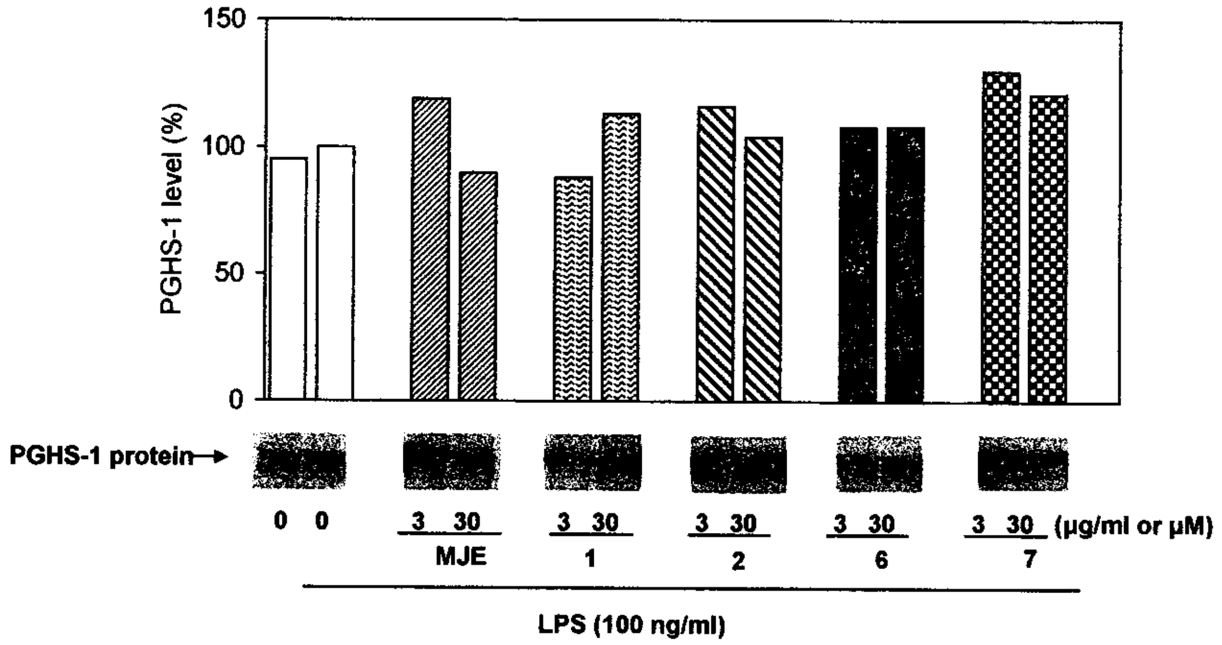


Fig. 5. Effects of MJE and its phloroglucinol derivatives on PGHS-1 protein level. Cells were treated with MJE, compounds 1, 2, 6, or 7 in the presence of 100 ng/ml LPS for 16 h, and then cell lysates were prepared and assayed as described in the text. The amounts of the PGHS-1 protein were calculated from the radioactivity of the bands corresponding to PGHS-1 protein. The results are expressed relative to the amount of PGHS-1 in 60 μg of the control cell (100%: treated with LPS, but MJE of other compounds not added).

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担研究報告書

マスト細胞の活性化機構並びに活性化抑制物質に関する研究

分担研究者　羅　智靖
日本大学医学部先進医学総合研究センター分子細胞免疫・アレルギー学講座教授

研究要旨
アレルギー炎症の局所ではIgE-FcεRI-マスト細胞枢軸を巡るアレルギー増悪回路が形成され，炎症のコンダクターとしてのマスト細胞が中心的な，しかも多彩な役割を果すことを明らかにして来た．さらに自然免疫を担う細胞のひとつとして，マスト細胞は細菌成分に反応して活性化されることを見出し，そのアレルギー疾患や慢性炎症への関与を明らかにした．

A. 研究目的
我々は，アレルギー炎症の局所では，IgE-FcεRI-マスト細胞枢軸を巡るアレルギー増悪回路が形成され，炎症のコンダクターとしてのマスト細胞が中心的な，しかも多彩な役割を果すことを明らかにして来た．さらに自然免疫を担う細胞のひとつとして，マスト細胞は細菌成分に反応して活性化されることを見出し，そのアレルギー疾患や慢性炎症への関与を明らかにした．この IgE の系と非 IgE の系におけるマスト細胞活性化の分子的メカニズムを先ず明らかにし，生薬抽出物質などから見出されたアレルギー抑制物質の作用機構を検討し，さらに強力な抑制物質の探索，創出を目的とする．

B. 方法
1. 高親和性 IgE レセプター（FcεRI）を介したマスト細胞活性化における FcεRI β鎖の役割
β鎖はシグナルを増幅しかつα鎖の成熟化と膜への輸送を促進することによってアレルギー反応の強度を決定する大きな要因になっている．ヒトマスト細胞株 KU812 を宿主細胞として用いて，β鎖遺伝子断片にルシフェラーゼ遺伝子を連結したレポーターアッセイにより，FcεRI β鎖の全遺伝子領域からβ鎖遺伝子発現を調節するシスエレメントの探索を行なった．
2. マスト細胞に発現する TLR4 を介したシグナル伝達
ラットマスト細胞株，RBL2H3 細胞の TLR4 発現を RT-PCR 法で解析した．LPS による TLR4 を介した NF-kB の活性化を，NF-kB のレポーター遺伝子を用いてルシフェラーゼ法で解析した．

C.結果
1. 第 4 イントロンを含む遺伝子断片に転写抑制活性が検出されるので，欠失体の作製，部位特異的な変異の導入により詳細なマッピングを行なった．その結果，転写因子 MZF-1 の結合モチーフの相同配列が抑制活性に寄与していることが判明した．EMSA により，この配列に特異的に結合する因子の存在が明らかになった．大腸菌による組み換えヒト MZF-1 がこの配列に結合し，また KU812 細胞に MZF-1 のアンチセンスオリゴを導入するとβ鎖 mRNA 量が増加することから，MZF-1 が結合してβ鎖発現抑制に機能していることが判明した．
2. TLR4 の情報伝達に係わることが知られている IRAK 及び TRAF6 の dominant negative(D/N)体の過剰発現は，LPS 刺激による NF-kB 活性化を抑制した．しかし，その上流に位置する MyD88-D/N 体の過剰発現は顕著な抑制効果を示さなかった．一方，MyD88 非依存的な NF-kB の活性化経路として知られる PKR の D/N 体は NF-kB を有意に抑制し，また，PKR の阻害剤である 2-aminoprorine は LPS による NF-kB の活性化を抑制した．

D.考察ならびに結論
1. β鎖の遺伝子発現制御機構の解析では，既にプロモーター領域に Oct-1 の結合領域を同定し，Oct-1 による発現調節を報告している．今回はβ鎖遺伝子第 4 イントロンに MZF-1 結合モチーフを同定し，MZF-1 によりβ鎖の転写が抑制されることを証明した．アレルギー炎症現場のマスト細胞のβ鎖発現強度により，マスト細胞の IgE・抗原に対する反応（過敏性）が大きく規定されている可能性が強く，アレルギーの病態解明，治療法の開発に向けて，さらにβ鎖遺伝子全長に亘って発現制御領域の解析が必要である．
2.TLRs を介するシグナル伝達経路の共通分子として，アダプター分子のひとつである

MyD88が知られているが，TLR4を介するLPSによるシグナル伝達経路では，MyD88非依存性の経路の存在が知られている．今回，我々はPKR (dsRNA-activated protein kinase)を介した経路が，LPSによるMyD88を迂回するシグナル伝達に深く関与していることを明らかにした．FcεRIを介するシグナル伝達経路との相違，クロストークを明らかにし，脱顆粒反応との分岐点を検討することによって，アレルギー反応へと向かうマスト細胞の分子的基盤を解明したい．

E.研究発表

1．論文発表

1. Xiu Y, Nakamura K, Abe M, Li N, Wen XS, Jiang Y, Zhang D, Tsurui H, Matsuoka S, Hamano Y, Fujii H, Ono M, Takai T, Shimokawa T, Ra C, Shirai T, and Hirose S. Transcriptional regulation of Fcγr2b gene by polymorphic promoter region and its contribution to humoral immune responses. J Immunol. 169:4340-4346,2002.

2. Suzuki Y, Gomez-Guerrero C, Shirato I, Lopez-Franco O, Hernandez-Vargas P, Sanjuan G, Ruiz-Ortega M, Sugaya T, Okumura K, Tomino Y, Ra C and Egido J. Susceptibility to T cell-mediated injury in immune complex disease is linked to local activation of renin-angiotensin system: the role of NF-AT pathway. J Immunol.169:4136-4146,2002.

3. Suzuki Y, Yoshimaru T, Matsui T and Ra C. Silver Activates Calcium Signals in Rat Basophilic Leukemia-2H3 Mast Cells by a Mechanism That Differs from the FcepsilonRI-Activated Response. J Immunol. 169:3954-3962,2002.

4. Ebihara N, Okumura K, Nakayasu K, Kanai A and Ra C. High level of Fc epsilon receptor I-bindable immunoglobulin E in the tear fluid and increased immunoglobulin E-saturated cells in the giant papillae of vernal keratoconjunctivitis patients. Jpn J Ophthalmol.;46:357-63, 2002.

5. Takahashi K, Nishiyama C and Ra C. Transcriptional regulation of the human high affinity IgE receptor alpha-chain gene. Mol Immunol.;38:1193, 2002.

6. Sagara H, Okada T, Okumura K, Ogawa H, Ra C, Fukuda T and Nakao A. Activation of TGF-beta/Smad2 signaling is associated with airway remodeling in asthma. J Allergy Clin Immunol, 110:249-254, 2002.

7. Obara W, Kawa Y, Ra C, Nishioka K, Soma Y and Mizoguchi M. T cells and mast cells as a major source of interleukin-13 in atopic dermatitis.
Dermatology. 205:11-7, 2002.

8. Nishiyama,C., Takahashi,K., Ohtake,Y., Yokota,T., Okumura,K. and Ra,C. Anal ysis of transactivation region of Elf-1 by using a yeast one-hybrid system. Biosci Biotechnol Biochem. 66:1105-1107,2002.

9. Kanamaru,Y., Nakao,A., Shirato,I., Okumura,K., Ogawa,H., Tomino,Y. and Ra,C. Chronic Graft-versus-Host Autoimmune Disease in Fc Receptor gamma chain-deficient Mice Results in Lipoprotein Glomerulopathy. J Am Soc Nephrol. 13:1527-1533,2002.

10. Supajatura,V., Ushio,H., Nakao,A., Akira,S., Okumura,K., Ra,C. and Ogawa,H. Differential responses of mast cell Toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity. J Clin Invest. 109:1351-1359,2002.

11. Yoshimura,C., Yamaguchi,M., Iikura,M., Izumi,S., Kudo,K., Nagase,H., Ishii,A., Walls,AF., Ra,C., Iwata,T., Igarashi,T., Yamamoto,K. and Hirai,K. Activation markers of human basophils : CD69 expression is strongly and preferentially induced by IL-3. J Allergy Clin Immunol. 109:817-823,2002.

12. Nishiyama,C., Hasegawa,M., Nishiyama,M., Takahashi,K., Akizawa,Y., Yokota,T., Okumura,K., Ogawa,H. and Ra,C. Regulation of human Fc epsilon RI alpha-chain gene expression by multiple transcription factors. J Immunol. 168:4546-4552,2002.

13. Suzuki,R., Nakao,A., Kanamaru,Y., Okumura,K., Ogawa,H. and Ra,C. Localization of intestinal intraepithelial T lymphocytes involves regulation of

alpha(E)beta(7) expression by transforming growth factor-beta. Int Immunol. 14:339-345,2002.

14. Sumiyoshi,K., Nakao,A., Ushio,H., Mituishi,K., Okumura,K., Tsuboi,R., Ra,C. and Ogawa,H. Transfoming growth factor-beta suppresses atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. Clin Exp Allergy. 32:309-314,2002.

15. Supajatura,V., Ushio,H., Wada,A., Yahiro,K., Okumura,K., Ogawa,H. Hirayama,T. and Ra,C. Cutting edge:VacA, a vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori, directly activates mast cells for migration and production of proinflammatory cytokines. J Immunol. 168:2603-2607,2002.

16. Konishi,H., Katoh,Y., Takaya,N., Kashiwakura,Y., Itoh,S., Ra,C. and Daida,H. Platelets activated by collagen through immunoreceptor tyrosine-based activation motif play pivotal role in initiation and generation of neointimal hyperplasia after vascular injury. Circulation. 105:912-916,2002.

17. Unno,T., Suto,H., Yoshiike,T., Ogawa,H. and Ra,C. [Induction of atopic dermatitis-like skin lesion in NC/Nga mice—the influence of the skin barrier destroying solution to the induction of dermatitis] Arerugi. 50:1152-1162,2001. Japanese.

18. Wakahara,S., Fujii,Y., Nakao,T., Tsuritani,K., Hara,T., Saito,H. and Ra,C. Gene expression profiles for Fc epsilon RI, cytokines and chemokines upon Fc epsilon RI activation in human cultured mast cells derived from peripheral blood. Cytokine. 16:143-152,2002.

19. Kobayashi,N., Suzuki,Y., Tsuge,T., Okumura,K., Ra,C. and Tomino,Y. FcRn-mediated transcytosis of immunoglobulin G in human renal proximal tubular epithelial cells. Am J Physiol Renal Physiol. 282:F358-365,2002.

2.学会発表

1. 下川敏文, 羅智靖: 第25回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜, 2002/12/11-14
2. 高橋恭子, 西山千春, 長谷川真成, 秋澤有四郎,羅智靖: 第25回日本分子生物学会年会. パシフィコ横浜, 2002/12/11-14
3. Yan Xiu, Kazuhiro Nakammura,Masaaki Abe, Na Li, Xiang Shu Wen, Yi Jiang, Danquing Zhang, Hiromichi Tsurui, Shuji Matsuoka, Yamamoto Hamano, Hiroyuki, Fujii, Masao Ono, Toshiyuki Takai, Toshinobu Shimokawa, Chisei Ra, Toshikazu Shirai, and Sachiko Hirose: 第32回日本免疫学会総会, 京王プラザホテル・新宿, 2002/12/4-6
4. 寺田知新, 下川敏文, 布村聡, 羅智靖: 第32回日本免疫学会総会, 京王プラザホテル・新宿, 2002/12/4-6
5. 下川敏文, 羅智靖:第32回日本免疫学会総会, 京王プラザホテル・新宿, 2002/12/4-6
6. Ushio Hiroko, SUPAJATURA Volaluck, Nakao Atsuhito, Akira Shizuo, Okumura Ko, Ra Chisei, Ogawa Hideaki:第32回日本免疫学会総会, 京王プラザホテル・新宿, 2002/12/4-6
7. 高橋恭子, 西山千春, 長谷川真成, 秋澤有四郎, 羅智靖:第32回日本免疫学会総会, 京王プラザホテル・新宿, 2002/12/4-6
8. 前田啓子, 西山千春, 戸倉智子, 秋澤有四郎, 小川秀興, 奥村康羅智靖:第32回日本免疫学会総会, 京王プラザホテル・新宿, 2002/12/4-6
9. 布村聡, 寺田知新, 羅智靖:第32回日本免疫学会総会, 京王プラザホテル・新宿, 2002/12/4-6
10. 藤井康行, 中尾徹, 若原俊一, 原寿史, 小柴俊, 羅智靖, 北村大介, 後飯塚僚:第32回日本免疫学会総会, 京王プラザホテル・新宿, 2002/12/4-6
11. Suzuki Katsuhiro, ZHANG Juan, Ra Chisei, Shiraganian Reuben:第32回日本免疫学会総会, 京王プラザホテル・新宿, 2002/12/4-6
12. Matsui Takashi, Suzuki Yoshihiro, Yoshimaru Tetsuro, Inoue Toshio:第32回日本免疫学会総会, 京王プラザホテル・新宿, 2002/12/4-6

13. Yoshimaru Tetsuro, Suzuki Yoshihiro, Matsui, Takashi, Inoue Teshio, Shimuzu Kazufumi, Ra Chisei:第 32 回日本免疫学会総会, 京王プラザホテル・新宿, 2002/12/4-6
14. 権寧博, 羅智靖: 第 32 回日本免疫学会総会, 京王プラザホテル・新宿, 2002/12/4-6
15. 羅智靖:第 52 回日本アレルギー学会総会 特別講演, パシフィコ横浜, 2002/11/28-30
16. 羅智靖: 第52回日本アレルギー学会総会 シンポジウム, パシフィコ横浜, 2002/11/28-30
17. 権寧博、 羅智靖:第 52 回日本アレルギー学会総会, パシフィコ横浜, 2002/11/28-30
18. Supajatura Volaluck、牛尾博子、中尾篤人、審良静男、奥村康、羅智靖、小川秀興:第 52 回日本アレルギー学会総会, パシフィコ横浜, 2002/11/28-30
19. 長谷川真成、西山千春、秋澤有四郎、高橋恭子、羅智靖、小川秀興、奥村康:第 52 回日本アレルギー学会総会, パシフィコ横浜, 2002/11/28-30
20. 布村聡、寺田知新、羅智靖:第 52 回日本アレルギー学会総会, パシフィコ横浜, 2002/11/28-30
21. 前田啓子、西山千春、戸倉智子、秋澤有四郎、奥村康、羅智靖:第 52 回日本アレルギー学会総会, パシフィコ横浜, 2002/11/28-30
22. 寺田知新、下川敏文、布村聡、羅智靖:第 52 回日本アレルギー学会総会, パシフィコ横浜, 2002/11/28-30
23. 下川敏文、羅智靖:第 52 回日本アレルギー学会総会, パシフィコ横浜, 2002/11/28-30
24. 渡辺東、下川敏文、布村聡、羅智靖:第 52 回日本アレルギー学会総会, パシフィコ横浜, 2002/11/28-30
25. 西山千春、長谷川真成、奥村康、小川秀興、横田豊一、高橋恭子、羅智靖:第 52 回日本アレルギー学会総会, パシフィコ横浜, 2002/11/28-30
26. 鈴木勝宏、Zhang Juan、羅智靖、Siraganian Reuben:第 52 回日本アレルギー学会総会, パシフィコ横浜, 2002/11/28-30

天然植物シジュウムの掻痒に対する有用性

分担研究者 鈴木五男　　東邦大学第二小児科助教授

研究要旨：天然薬物であるシジュウムは抗炎症、抗アレルギー作用を有することが、これまでの検討で確認されている。本研究ではシジュウムの掻痒に対する効果を検討する上で、シジュウムローションとヨモギおよびシジュウムが含有しないローションを作成し、アトピー性皮膚炎を中心に膚掻痒性疾患に対し、作成したローションによる臨床効果について検討した。効果判定は対象患者に日常生活および掻痒に対する改善具合をスケールで表現させ、検討した。その結果 シジュウムは掻痒に対する効果はコントロールやヨモギに比較し、掻痒を有意に抑制し、日常生活の改善に有効性を示した。

分担研究者
岸田　勝　　東邦大学第二小児科 講師
山口博明　　山口医院
岡田麻里　　東邦大学第二小児科研究生
金子家明　　埼玉医大小児科助手
下田牧子　　東邦大学第二小児科研究生
中里 純子　　東邦大学第二小児科

A.目的

皮膚掻痒のメカニズムは皮膚角質層の乾燥粗造化とバリアー機能の低下によるものと共に、表皮内に分布するC繊維を中心とする一次求心性ニューロンへの種々の刺激、アレルギー性炎症細胞などから放出されるメディエーターであるヒスタミン、ロイコトリエン、サブスタンスP、セロトニンなどが複雑に関与していると言われる。しかし、未だ不明に点も多い。一方天然薬物シジュウムはこれまでの基礎的研究においてヒスタミン、ロイコトリエンなどの抑制効果やNOの抑制作用、炎症における浸出液の抑制効果などが明らかにされている。また臨床の場においてアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息などへの有効性も報告してきた。

本研究は日常生活を大きく影響する掻痒に対して皮膚掻痒性疾患を対象に天然植物シジュウム，ヨモギの臨床効果の検討を試みた。

B.研究方法

１）シジュウムローションの作成

シジュウムの抽出方法：３０％１，３ブチレンアルコールの溶液にシジュウム乾燥葉を重量比５％に混入し、エキスを抽出する。

２）作成したローション：

＊シジュウムローション（A液）

構成成分比率	精製水	８８．８８％
	１，３ブチレンアルコール	１０．５０％
	シジュウムエキス	０．５２％
	メチルパラベン	０．１０％

＊シジュウムエキスの含有していない液（B液）

＊市販用ヨモギローション（C液）

３）試験方法

東邦大学第二小児科及び関連病院に受診のアトピー性皮膚炎３８例（軽症１８例、中等症２０例）、老人性皮膚掻痒症１２例を２群に分け、シジュウムローション（A液）　とシジュウムを含まないローション（B液）、またシジュウムローション（A液）と市販用ヨモギローション（C液）　を１週間の観察期間の後、A液を２週間,またはB（C）液を２週間使用し、１週間の観察後逆の液を使用し、その掻痒、日常生活への効果を比較した．塗布回数は１日３回とした。痒みおよび日常生活の判定は１０段階のスケールを用いた。また採血による検査を承諾できた１８例に対し、試験開始時と終了時に血清ECP,RANTES、血中NO値を測定した。なお、試験期間中の服薬内容は変更せず、また塗布剤は観察期間より、増量あるいは薬効の強いものへの変更は効果なしと判定し、減量もしくは薬効の弱いものへの変更は効果ありと判定したが、基

本的には変更せず実施した．なお本研究の施行は大学の倫理規定に基づいて実施した。

C．結果

1．アトピー性皮膚炎の血清総 IgE 値は平均７９１±２６５．４U/ml（２８－３１２８IU/ｍｌ）であった。主な特異 IgE 抗体の陽性率は HD が９４．７％、Mite が１００％、スギが７３．７％、ヒノキが２８．９％、カンデダが２６．３％、アルテルナリア１８．４％、卵白が３１．６％、小麦１５．８％、牛乳１５．７％などであった。

2．掻痒のスコアでは A 液では７．４±２．３が２．５±２．１に、一方 B 液では７．２±２．６が５．４±３．７と.また C 液では７．２±２．６が３．９±３．５とシジュウムローションシジュウムの含有しているローションの効果が有意（p＜０．０５）に痒みを抑制していた.

3．日常生活に対する効果は A 液では５０例中改善が３８例（７６％,うちアトピー性皮膚炎は３８例中２６名６８．４％に改善、老人性皮膚乾燥症では全例に有効)、不変１１例(２２％)、悪化１例(２％)に、一方 B 液では４１例中改善が１１例（２６．８％)、不変３０例（７３．１％)、悪化は０例、また C 液では４１例中改善が２１例（５１．２％)、不変１８例（４３．９％)、悪化２例（４．９％）とシジュウムの含有しているローションの効果が日常生活の改善度が最も高かった.

4．シジュウムローションで効果を示した時期は平均３．２±２．７日であった。同様にヨモギでは平均３．８±３．１日で、両者に差は認めなかった。

5．ステロイド使用者はアトピー性皮膚炎３８例中の３０例（７８．９％）であったが、シジュウム使用例では２０例がその減量が可能であった。

6．血清 ECP 値は有効例（１２例）は使用前が７６．３±３９．３μg/ml,使用後が２８．３±２２．９μg/ml と低下しており、一方無効例(６例)では使用前が８１．７±４２．８μg/ml,使用後が４８．１±３０．１μg/ml と有意な変動を認めなかった。
また同様に血清 RANTES はそれぞれ１０５．３±７６．３ｎg/ml,使用後が９．６±８．１ｎg/ml と有意に低下しており、無効例(６例)では使用前が９６．７±７９．３ｎg/ml,使用後が８８．９±５２．６ｎg/ml と有意な変動を認めなかった。
血中 NO 値は使用前が４６．３±２０．４mM/ml,使用後が１８．３±９．１mM/ml と低下しており、一方無効例(６例)では使用前が４１．７±１７．４mM/ml,使用後が３８．１±１２．４mM/ml と有意な変動を認めなかった。

D.考察

北中らの検討で、シジュウムの新規ベンゾフェノン配糖体や新規フラボノイドはマスト細胞からのヒスタミンの遊離を抑制するとともに、マクロファージの NO 産生を抑制し、さらに IL-6 の産生抑制、IL-12 の産生を増強することを認めている。またシジュウムからえられた methyl gallate が低濃度で IL-4 産生を抑制することを明らかにしてきた。一方シジュウムの塗布剤によるアトピー性皮膚炎へ臨床的応用の検討では臨床像の改善と共にアレルギー性炎症の指標といわれる血清 ECP、RANTES、EOTAXIN の低下が確認された。このようにシジュウムの有効性成分がアレルギー性の科学伝達物質を抑制し、免疫バランスを調節することが確認され、また我々は各種のアレルギー疾患に対する有効性を経験してきた。

そこで今回は掻痒を有する疾患に対し、最も難治な掻痒に有効と言われる天然薬物シジュウムとヨモギのローションを作成し、コントロールとの有効性を検討した。その結果ヨモギおよびコントロール液に比較し、シジュウムローションに有意な効果を得た。また炎症の指標となる ECP、RANTES、NO が有意に改善群で低下していた。今後の課題として、長期間使用による検討と対象例を増加してその有意性を再確認する必要があろう。

E.結語:

皮膚掻痒性疾患に対するシジュウムとヨモギのローションの有効性を検討した。その結果、シジュウムローションに有意な効果が認められた。今後はシジュウムの抽出液から活性成分を、個々に作成し、その有効性について検討を考慮したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1． 学会発表

1) 鈴木五男、岸田勝、山口博明、岡田麻里、金子家明、下田牧子、中里純子．天然薬物シジュウムの皮膚掻痒性疾患への臨床的検討、日本小児アレルギー学会、盛岡２００２・１１．２

2) 岸田勝、栗田冨美子，小渋達郎、下田牧子、鈴木五男．小児気管支喘息とアトピー性皮膚炎の病態における NO の役割についての検討．日本小児アレルギー学会、盛岡２００２・１１．２

2． 論文発表

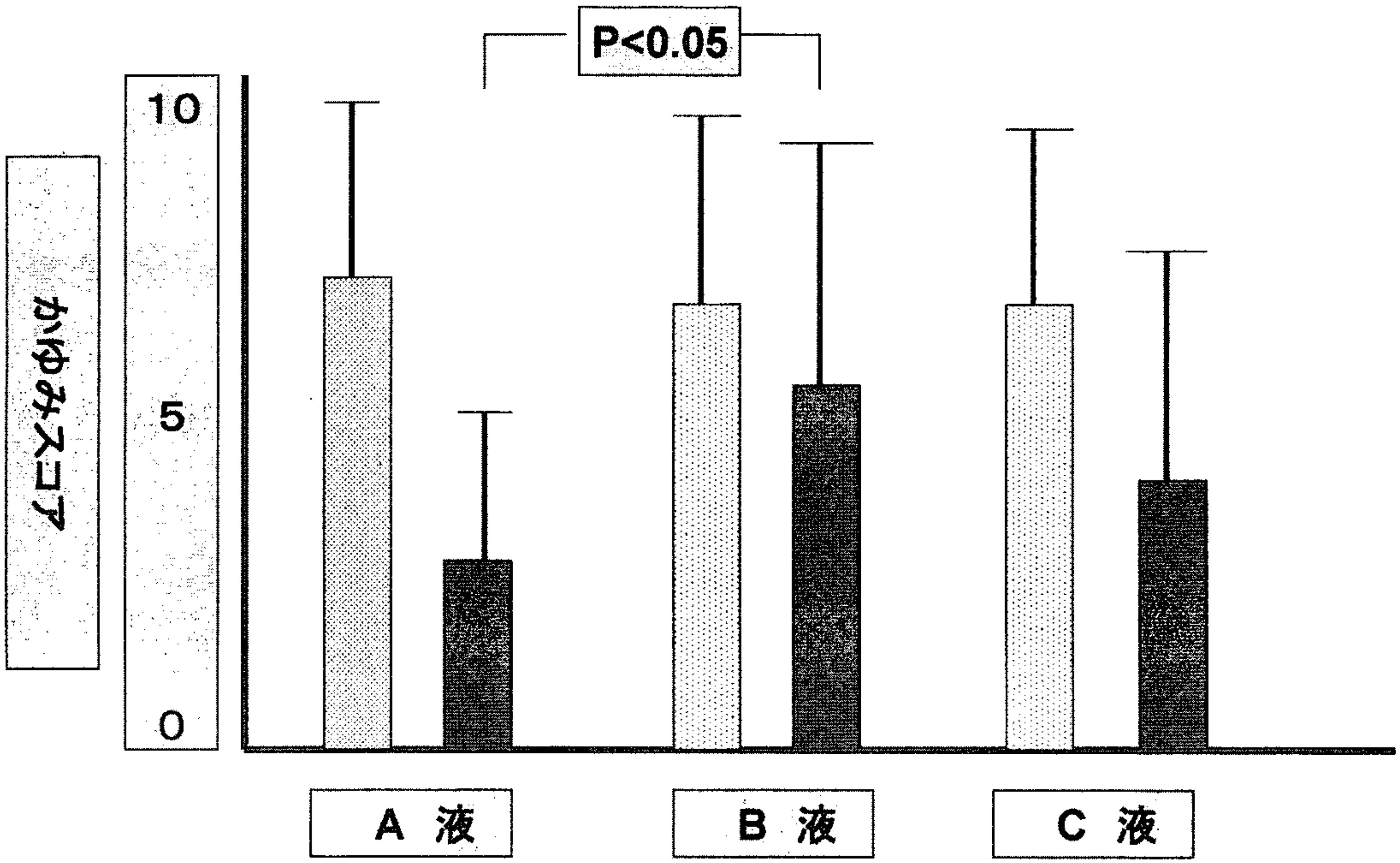
1) 鈴木五男．アトピー性皮膚炎の民間療法とその評価．小児科 42;1973-1978.2001.

2) 鈴木五男．アトピー性皮膚炎．アレルギー・免疫 11:32-38,2002

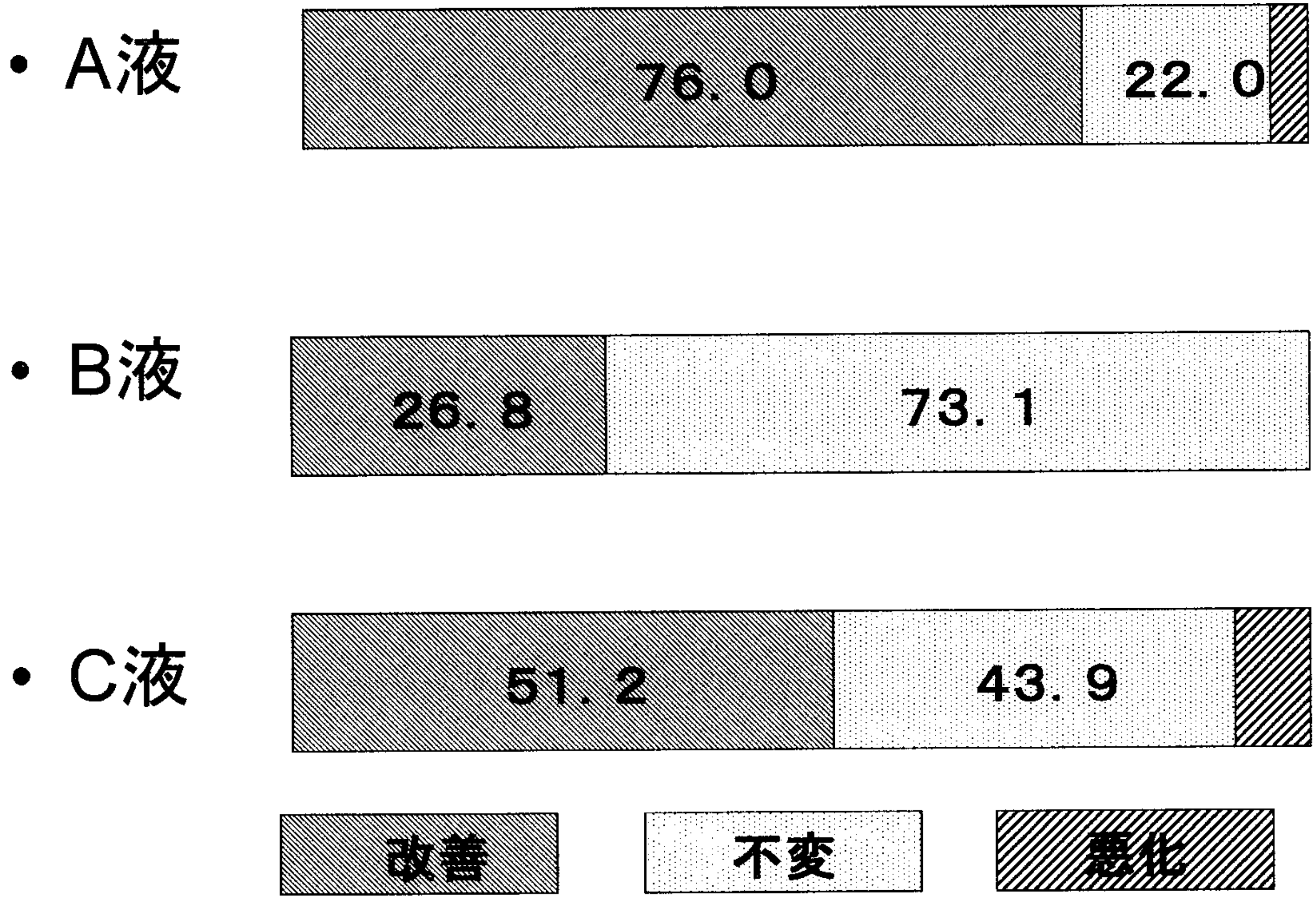
血液学的検査値

		投与前	投与後
ECP(μg/ml)	改善群	76.3±39.3	28.3±22.9
	非改善群	81.7±42.8	48.1±30.9
RANTES(ng/ml)	改善群	105.3±76.3	9.6±8.1
	非改善群	96.7±79.3	88.9±52.6
NO値(mM/ml)	改善群	46.3±20.4	18.3±9.1
	非改善群	41.7±17.4	38.1±12.4

各種ローションの効果



日常生活改善度



血液学的検査値

		投与前	投与後
ECP(μg/ml)	改善群	76.3±39.3	28.3±22.9
	非改善群	81.7±42.8	48.1±30.9
RANTES(ng/ml)	改善群	105.3±76.3	9.6±8.1
	非改善群	96.7±79.3	88.9±52.6
NO値(mM/ml)	改善群	46.3±20.4	18.3±9.1
	非改善群	41.7±17.4	38.1±12.4

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

1) Feng Zhao, Hajime Nozawa, Akihiko Daikonya, Keiji Kondo, Susumu Kitanaka, Inhibitors of Nitric Oxide Production from Hops (Humulus lupulus L.), Biol. Pharm. Bull.,26 (1) 61-65 (2003).
2) Akihiro Daikonya, Shigeki Katsuki, Jin-Bin Wu, Anti-allergic Agents from Natural Sources 4: Antiallergic Activity of New Phloroglucinol Derivatives from Mallotus philippensis (Euphorbiaceae), Chem. Pharm. Bull., 50 (12), 1566-1659 (2002).
3) Rie Ishii, Masakazu Horie, Koichi Saito, Munehisa Arisawa, Susumu Kitanaka, Prostaglandin E_2 production and induction of prostaglandin endoperoxide synthase-2 is inhibited in a murine macrophage-like cell line, RAW264.7, by Mallotus japonicus on phloroglucinol derivatives, Biochim. Biophys. Acta, 1571, 115-123 (2002).
4) Seo N., Hayakawa S., Takigawa M., Tokura Y.: Interleukin-10 expressed at early tumor sites induces subsequent generation of $CD4^+$ T-regulatory cells and sustemic collapse of anti-tumour immunity. Immunology. 103: 449-457, 2001.
5) Takigawa M., Tokura Y., Hashizume H., Seo N.: Percutaneous peptide immunization via corneum barrier-disrupted murine skin for experimental tumor immunopro-phylaxis. Ann. New York Acad. Sci. 941: 139-146, 2001.
6) Seo N.: Suppressor lymphocytes participating in collapse of antitumor immunity. Recent Research Developments in Immunology, 3: 61-74, 2001.
7) Seo N., Hayakawa S., Tokura Y.: Mechanisms of privilege for tumors by regulatory cytokines produced by innate and acquired immune cells. Seminars in Cancer Biology, 12: 291-300. 2002.
8) Xiu Y, Nakamura K, Abe M, Li N, Wen XS, Jiang Y, Zhang D, Tsurui H, Matsuoka S, Hamano Y, Fujii H, Ono M, Takai T, Shimokawa T,Ra C, Shirai T, and Hirose S. Transcriptional regulation of Fc γ r2b gene by polymorphic promoter region and its contribution to humoral immune responses. J Immunol. 169:4340-4346,2002.
9)Suzuki Y, Gomez-Guerrero C, Shirato I, Lopez-Franco O, Hernandez-Vargas P, Sanjuan G, Ruiz-Ortega M, Sugaya T, Okumura K, Tomino Y, Ra C and Egido J. Susceptibility to T cell-mediated injury in immune complex disease is linked to local activation of renin-angiotensin system: the role of NF-AT pathway. J Immunol.169:4136-4146,2002.
10)Suzuki Y, Yoshimaru T, Matsui T and Ra C. Silver Activates Calcium Signals in Rat Basophilic Leukemia-2H3 Mast Cells by a Mechanism That Differs from the FcepsilonRI-Activated Response. J Immunol. 169:3954-3962,2002.
11)Takahashi K, Nishiyama C and Ra C. Transcriptional regulation of the human high affinity IgE receptor alpha-chain gene. Mol Immunol.;38:1193, 2002.
12)Sagara H, Okada T, Okumura K, Ogawa H, Ra C, Fukuda T and Nakao A. Activation of TGF-beta/Smad2 signaling is associated with airway remodeling in asthma. J Allergy Clin Immunol, 110:249-254, 2002.
13)Nishiyama,C., Takahashi,K., Ohtake,Y., Yokota,T., Okumura,K. and Ra,C. Anal ysis of transactivation region of Elf-1 by using a yeast one-hybrid system. Biosci Biotechnol Biochem. 66:1105-1107,2002.
14)Kanamaru,Y., Nakao,A., Shirato,I., Okumura,K., Ogawa,H., Tomino,Y. and Ra,C. Chronic Graft-versus-Host Autoimmune Disease in Fc Receptor gamma chain-deficient Mice Results in Lipoprotein Glomerulopathy. J Am Soc Nephrol. 13:1527-1533,2002.
15)Supajatura,V., Ushio,H., Nakao,A., Akira,S., Okumura,K., Ra,C. and Ogawa,H. Differential responses of mast cell Toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity. J Clin Invest. 109:1351-1359,2002.
16)Yoshimura,C., Yamaguchi,M., Iikura,M., Izumi,S., Kudo,K., Nagase,H., Ishii,A., Walls,AF., Ra,C., Iwata,T., Igarashi,T., Yamamoto,K. and Hirai,K. Activation markers of human basophils : CD69 expression is strongly and preferentially induced by IL-3. J

by IL-3. J Allergy Clin Immunol. 109:817-823, 2002.
17)Nishiyama, C., Hasegawa, M., Nishiyama, M., Takahashi, K., Akizawa, Y., Yokota, T., Okumura, K., Ogawa, H. and Ra, C. Regulation of human Fc epsilon RI alpha-chain gene expression by multiple transcription factors. J Immunol. 168:4546-4552, 2002.
18)Suzuki, R., Nakao, A., Kanamaru, Y., Okumura, K., Ogawa, H. and Ra, C. Localization of intestinal intraepithelial T lymphocytes involves regulation of alpha(E)beta(7) expression by transforming growth factor-beta. Int Immunol. 14:339-345, 2002.
19)Supajatura, V., Ushio, H., Wada, A., Yahiro, K., Okumura, K., Ogawa, H. Hirayama, T. and Ra, C. Cutting edge:VacA, a vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori, directly activates mast cells for migration and production of proinflammatory cytokines. J Immunol. 168:2603-2607, 2002.
20)Konishi, H., Katoh, Y., Takaya, N., Kashiwakura, Y., Itoh, S., Ra, C. and Daida, H. Platelets activated by collagen through immunoreceptor tyrosine-based activation motif play pivotal role in initiation and generation of neointimal hyperplasia after vascular injury. Circulation. 105:912-916, 2002.
21)Obara, W., Kawa, Y., Ra, C., Nishimoto, K., Soma, Y., Mizoguchi, M., T Cells and Mast Cells as a Major Source of Interleukin-13 in Atopic Dermatitis. Dermatology, 205:11-17, 2002
22)Sumiyoshi, K., Nakano, A., Ushio, H., Mitsuishi, K., Okumura, K., Ra, C. and Ogawa H. Transforming growth factor-β1 suppresses atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. Clin Exp All. 31:309-314, 2002.
23)鈴木五男：アトピー性皮膚炎の民間療法とその評価. 小児科 42:1973-1978, 2001
24)鈴木五男：アトピー性皮膚炎—小児. アレルギー・免疫 9:32-39, 2002

20020813

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.59-P.60の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。