

D. 考察

天然生薬の Tr 細胞活性抑制機能及びその効果による Th1 細胞活性上昇と Th1 細胞優位な体質改善に関する報告は世界で初めてである。以前から天然生薬とがんの予防に関しては曖昧ながら広く知られるところであるが、本研究はその詳細な作用機序の一端を提供するものであり、今後の天然薬物研究への重大な一助となるに違い無い。

シジュウムの Tr 細胞活性抑制成分は熱に感受性の物質であることは重大な示唆を提供する。これまでアレルギー疾患に対してはシジュウムは煎じた茶としての服用が一般的であるが、この摂取法ではがんなどの予防には適さない可能性がある。

E. 結論

シジュウムなどの天然生薬は Th1 細胞を強く誘導できる効果があることから Th2 細胞が病因となるアレルギー疾患ばかりでなく、Tr 細胞が抑制の中心となることが知られているがんの治療や予防にも有用だと考えられる。

天然生薬摂取の併用を念頭に置いたがん免疫治療法の開発に向け、今後はヒトでの天然生薬の Tr 細胞活性抑制効果を検討しなければならないし、有効性分の抽出法や摂取法にも改善が必要だと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Seo N., Hayakawa S., Takigawa M., Tokura Y.: Interleukin-10 expressed at early tumor sites induces subsequent generation of CD4⁺ Tregulatory cells and sustemic collapse of anti-tumour immunity. *Immunology*. 103: 449-457, 2001.
- 2) Takigawa M., Tokura Y., Hashizume H., Seo N.: Percutaneous peptide immunization via corneum barrier-disrupted murine skin experimental tumor immunoprophylaxis. *Ann. New York Acad. Sci.* 941: 139-146, 2001.
- 3) Seo N.: Suppressor lymphocytes participating in collapse of antitumor immunity. *Recent Research Developments in Immunology*, 3: 61-74, 2001.
- 4) 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.
- 5) Seo N., Furukawa F., Tokura Y., Takigawa M., Vaccine therapy for CTCL. *Hemtol/Oncol. Clin. North Am.* 17: 1467-1474, 2003.

G. 知的所有権の取得状況

なし

シジュウムの免疫薬理作用

研究協力者 早川 智 日本大学医学部先端医学講座感染制御科学 助教授

研究要旨 天然薬物シジュウムについて、Th1/Th2 バランスの調節を介する検討し、Th1 型の免疫応答を選択的に増強する作用があり、抗アレルギー作用の一部は活性化Th2細胞の選択的アポトーシスを介する可能性があることを認めた。シジュウム抽出物が抗 HIV 活性について検討し、抗 HIV 活性を有することが明らかになった。シジュウムの免疫調節作用は主としてタンニン分画に存在し本作用の本態はタンニン類が考えられた。シジュウムには抗炎症作用が報告されているがその作用が COX-2 発現を介するや否を検討し、cyclooxygenase 発現抑制を介する可能性が示唆されたが、COX-1,COX-2 に選択性は見られなかった。

A. 研究目的

1 Th1/Th2 分化に及ぼすシジュウムの効果

抗原特異的な免疫応答において中心的な役割を担う CD4 陽性のヘルパーT(Th)細胞は B 細胞による抗体産生や細胞傷害T細胞の機能を調節する。近年、Th 細胞が産生サイトカインによって Th1Th2 の二種類に大別されること、そして二つのバランスの変化が自己免疫疾患やアレルギーなどの病態に密接に関係していることが明らかになった。 *Psidium guajava* には臨床的に抗アレルギー作用が報告されているが、これが Th1/Th2 バランスの調節を介するや否の検討を行うため以下の実験を行った。その結果、Th1 の選択的活性化作用が明らかになったため、この

選択性が NFk b や SOCS など細胞内シグナルを介した調節によるものかTh1細胞の選択的増殖によるものかを明らかにするためさらに追加実験を行った。

2 HIV 感染に及ぼすシジュウムの効果

天然物の中には抗ウイルス活性を有する物質がある。我々は黄蓮の主成分であるバイカリンに抗 HIV 活性があることを報告した。各種の南米産生薬の抗レトロウイルス活性を検索したところ、フトモモ科のシジュウム *Psidium guajava* 抽出物が抗 HIV 活性を有することが判明した。その機序と有効濃度について検討を行った。

3 シジュウムの COX-2 発現抑制作用

1992年 Hla らにより, Prostaglandin (PG) 合成の律速酵素である cyclooxygenase(COX)には 従来知られていた COX-1 の他に 炎症刺激で誘導される COX-2 が存在することが明らかにされた。1990年代後半には COX-2 は急性ならびに慢性炎症の病態のみならず, 癌化や細胞性免疫の抑制にも関与することが明らかになった。我々は、子宮内膜症患者において蛋白ならびに mRNA レベルで病巣局所に強い COX-2 の発現亢進を認めることを報告した。¹ その原因としてプロモーター領域の突然変異を想定して現在研究を進めている。シジュウムには抗炎症作用が報告されているがその作用が COX-2 発現を介するや否を検討するため以下の実験を行った。

B. 方法

1 Th1/Th2 分化に及ぼすシジュウムの効果

- ① シジュウム *Psidium guajava* 葉、樹皮、根の熱水ならびにエタノール抽出エキスを作成した。
- ② 同意の下に健常人より採血し比重遠沈法により末梢血単核球を分離し抗 CD 3 抗体あるいは PHA により刺激培養した。
- ③ 0.1- 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に調製したシジュウムを添加し7日間培養し、培養上清中の IFN- γ および IL-4 を ELISA 法で定量し、IFN- γ および IL-4 産生細胞数を ELISPOT 法で解析した。

- ④ 各種濃度のシジュウム葉、樹皮、根の熱水ならびにエタノール抽出エキスを抗 CD3 抗体あるいは PHA により刺激培養した健常人末梢血リンパ球に添加,IFN- γ , IL-4 産生細胞数を ELIOSPOT で定量した。
 - ⑤ IFN- γ , IL-4 mRNA 発現を RT-PCR により検討した
 - ⑥ 陽性細胞を Th2 特異的マーカーである CRT2 陽性細胞と陰性細胞に分けて,72 時間培養後 annexin V を染色しアポトーシスをカウントした。
 - ⑦ OVA で免疫した C57BL/6 マウス脾細胞より T細胞を分離し、抗原提示細胞の存在下で OVA 刺激しこの系に至適濃度 (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) のシジュウム樹皮抽出物を加えた。
 - ⑧ Th1 細胞 (CCR5 陽性), Th2 細胞 (CCR3 陽性) におけるアポトーシスを同様に annexinV 染色性で検討した。
 - ⑨ RT-PCR で Th2 特異的な GATA-3, 制御性 T細胞特異的な FOXP3 mRNA 発現を解析した。
- ### 2 HIV 感染に及ぼすシジュウムの効果
- ① シジュウム *Psidium guajava* 葉、樹皮、根の熱水ならびにエタノール抽出エキスを作成した。
 - ② 同意の下に健常人より採血し比重遠沈法により末梢血単核球を分離し PHA により刺激培養した。
 - ③ 0.1- 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に調製したシ

ジジュウムを添加し7日間培養し、培養上清中の HIVp24 を ELISA 法で定量した。

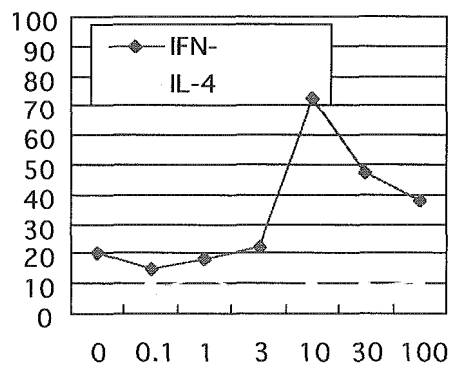
- ④ 上記濃度と培養期間における細胞毒性の有無をトリパンブルー染色で検討した。

既知の配列を有する RNA オリゴヌクレオチドより DNA を合成する逆転写活性に及ぼすシジュウムの効果を検討した。

3 シジュウムの COX-2 発現抑制

C. 結果・考察

1 Th1/Th2 分化に及ぼすシジュウムの効果



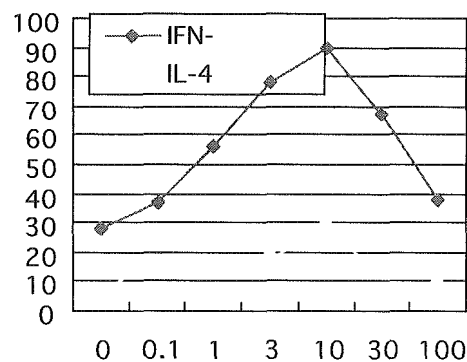
① シジュウム *Psidium guajava* 葉、樹皮、根の熱水ならびにエタノール抽出エキスはいずれも PHA や抗 CD3 抗体の存在下でヒト末梢血 T 細胞の IFN- γ 産生を増強したが、IL-4 に影響を与えなかった。IFN- γ 産生は個々の細胞における産生増加よりも IFN- γ 産生細胞数の増加によるものであった

② IFN- γ 産生増強作用は樹皮熱水抽出

作用

① 同意を得て採取したヒト臍帯血血管内皮細胞を IL-1 β (10ng/ml) で刺激し上清中に産生される PGD₂ を RIA で測定した。

② 血管内皮細胞の発現する COX-1, COX-2 mRNA を定量的 competitive RT-PCR で検討した。この実験系に各種濃度のシジュウムを加えて PG 濃度, COX-1, COX-2 mRNA レベルを検討した。

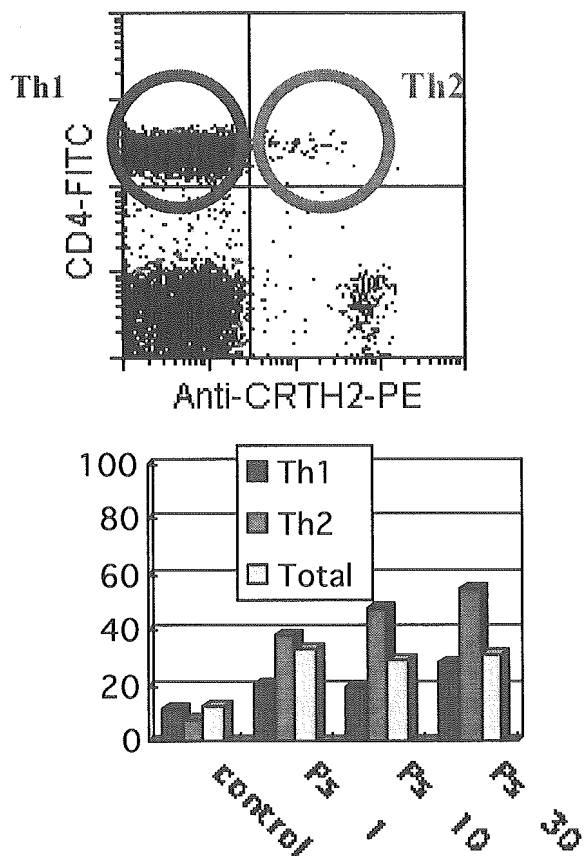


物にもっとも強く、至適濃度は 10 μ g/ml であった。

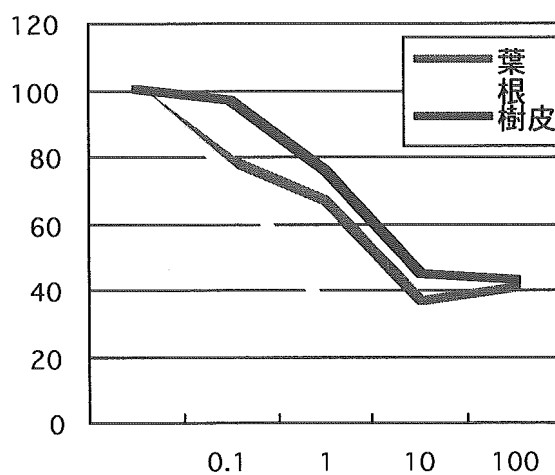
③ シジュウムは単独でも 1 μ g/ml 以上の濃度においてヒト末梢血 T 細胞の IFN- γ , IL-4 mRNA 発現を誘導した。また、抗 CD3 抗体刺激、PHA 刺激いずれにおいてもヒト末梢血 T 細胞の IFN- γ mRNA 発現を増強したが、IL-4 mRNA 発現に影響を与えなかった。

④ 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のシジュウム樹皮熱水抽出物はヒト、マウス共にTh2細胞の選択的なアポトーシスを誘導した。

⑤ シジュウムはGATA-3 mRNAおよびFOX-p3 mRNA発現に影響を与えなかった。



2 HIV 感染に及ぼすシジュウムの効果

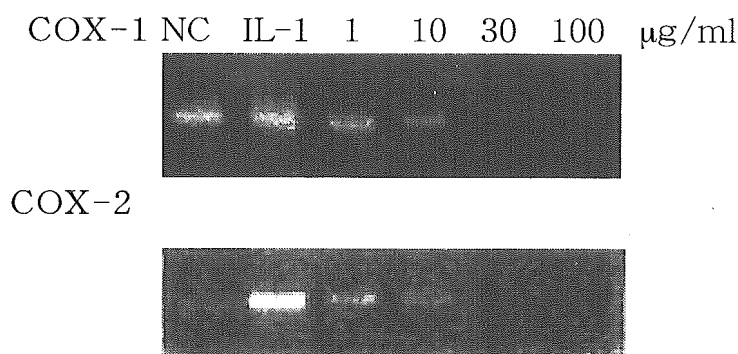


- ① 全てのシジュウム抽出物(葉、樹皮、根)の熱水ならびにエタノール抽出エキスに 1 μ g/ml より増殖抑制作用が見られた。
- ② 特に葉および根の熱水抽出エキスには 0.1 μ g/ml より増殖抑制作用が認められた。
- ③ 熱水抽出エキスでは葉、樹皮、根とも 1 μ g/ml で末梢血単核球の

viability は 70%以上であるがエタノール抽出エキスでは 0.1 μ g/ml という低濃度でも viability は 50%程度でありいずれも濃度依存性に低下した。

- ④ シジュウムは逆転写酵素活性自体には影響を与えず、HIV の細胞への接着や DNA へ逆転写過程に関与する可能性が示唆された。

3 シジュウムの COX-2 発現抑制作用



1 臍帯血血管内皮細胞は無刺激状態で COX-1 を発現し、少量の PGD2 を産生していたが、IL-1 β 刺激により COX-1 の発現亢進と COX-2 の発現誘導がみられ、培養上清中の PGD2 濃度も上昇が見られた。

2 シジュウム熱水抽出物は 100ng-5 μ g/ml の範囲で細胞傷害性なしに血管内皮細胞の COX-1,COX-2 発現を抑制したが、COX-2 選択性は検討した範囲では見られなかった。

D. 結論 1 Th1/Th2 分化に及ぼすシジュウムの効果

シジュウムは Th1 型の免疫応答を選択的に増強する作用があり、抗アレルギー作用の一部は活性化 Th2 細胞の選択的アポトーシスを介する可能性がある。我々は妊娠維持には Th2 型の免疫応答が必須であることⁱⁱ, しかしながら Th1/Th2 いずれの過剰活性化も妊娠維持には傷害性に作用することⁱⁱⁱを明らかにした。本研究では、シジュウムの抗アレルギー作用の本態が Th2 抑制であるという作業仮説の下に実験を行った。しかしながら、多くの漢方薬は in vitro では IFN- γ の誘導活性など Th1 型の免疫

導することがある。その理由としては経口投与によって腸管内に達した漢方薬成分がそのまま、あるいは消化液による修飾を受けて腸管粘膜内リンパ球やパイエル板リンパ球に作用するためと考えられる。筆者らは小柴胡湯を Th1 型の免疫応答をする C57BL/6 マウス, Th2 型の BALB/C マウスに 2 週間 経口投与することにより肺胞マクロファージの産生する IFN- γ レベルに有意の差があることを証明した。^{iv}しかしながら、in vitro 処理ではこの差は明らかでなかった。従って、多くの報告に見られる漢方薬成分を末梢血リンパ球やマウス脾細胞などに処理する実験系は生体内の環境をそのまま再現しているとは言いがたい。さらに、腸管内には多数の常在菌が存在し漢方薬の免疫薬理作用を修飾することから、生薬の免疫調節作用については今後微生物学的検討も併せて行う必要があると考えられた。

2 HIV 感染に及ぼすシジュウムの効果

シジュウムには抗アレルギー活性、抗炎症活性が報告されているが抗 HIV 活性を有することが明らかになった。シジュウムの免疫調節作用は主としてタンニン分画に存在したタンニンは熱水中によく溶出することから、本作用の本態はタンニンにある可能性がある。シジュウムより新たな抗 HIV 剤創薬の可能性が示唆された。

3 シジュウムの COX-2 発現抑制作用

シジュウムの消炎作用の一部は cyclooxygenase 発現抑制を介する可能性が示唆されたが、COX-1, COX-2 に選択性は見られず、過剰な経口投与は COX-1 によって維持される消化器粘膜の血行障害を来たす危険がある。

我々は卵巣癌患者において、選択的 COX-2 阻害剤が IL-2 と IL-12 で活性化した自己腫瘍傷害性を up-regulation することを明らかにした。シジュウムによる抗腫瘍活性の増強を今後検討したいと考えている。また、我々はマウスメラノーマモデルを用い悪性腫瘍局所において病変初期には自然免疫、進行期には獲得免疫細胞が浸潤するが共に Th2 あるいは Th3 型の免疫応答を行うことを明らかにした。

19 世紀より 20 世紀にかけて、西洋医学は東洋医学に対して圧倒的な優位を確立した。その背景には産業革命後の欧米諸国の著しい経済発展と帝国主義政策による東洋、南米、アフリカ諸国の植民地化など政治経済的要因以上に、実証的な自然科学としての西洋医学の発展と医療技術の確立がある。すなわち 病原菌の発見、ワクチン、無菌法、抗生物質の開発は多くの感染症の制御を可能とし、病態生理に基く全身管理すなわち補液や電解質管理、輸血、酸素投与は重篤な状態にある患者の救命を可能とした。また、レントゲン、超音波、

CT, MRI などの画像診断と安全な麻酔法は外科医のメスを全身のあらゆる病変に到達させることを可能とし、さらに内視鏡手術の発展は最小の侵襲で病巣の切除を可能としている。生検や切除標本の病理学的診断は現代医学では不可欠のものであり、さらに遺伝子診断が可能となりつつある。また、東洋医学を含む民族医学や 19 世紀以前には根治的治療が不可能であった悪性腫瘍に対しても手術のみならず化学療法、放射線療法、免疫療法による治療が可能となりつつある。しかしながら、悪性腫瘍は依然として先進国における死因の第一位にあり、進行癌の根治的治療は困難なことが少なくない。ワクチンの開発と抗生物質、抗菌剤により 20 世紀後半にはもはや人類にとって大きな脅威ではないと考えられた感染症も依然として途上国における死因の第一位である。さらに、20 世紀後半以降に現れたエイズや SARS など新たなウイルス感染症や BSE などのプリオン病、MRSA や VRE などの多剤耐性菌は社会的にも大きな問題となっている。しかしながら、これらの悪性腫瘍や感染症に対し健常個体は特異免疫系のみならず、皮膚や粘膜の物理的バリアやリゾチーム、補体系、食細胞、NK 細胞や NKT 細胞、 γ δ T 細胞よりなる自然免疫系など様々な段階の抵抗性を有しており、ホルモンやサイトカインのみならず天然物やその誘導体により活性化した生体防御機構を介する治療法を検

討することが可能であろう。

従来、生薬は直接の抗菌作用が無いため 感染症には殆ど無効と考えられてきた。しかし 近年 生薬による宿主生体防御系を介した抗菌作用として Toll like receptor;TLR を介した微生物の認識の活性化や補体の活性化が報告されている。

我々は、抗癌剤と漢方薬の併用により化学療法剤による骨髄抑制の軽減やアレルギー様症状の軽減が見られることを報告した。一方、骨髄抑制に対して頻用される G-CSF には強い免疫抑制活性があることを明らかにした。生由来薬剤の併用によって化学療法の副作用を防御することで患者さんの QOL を高めるあるいは抗癌剤の Dose up によって治癒率を上げられる可能性が示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Hayakawa S , Karasaki-Suzuki M, Itoh T , Ishii M, Kanaeda T, Nagai N , Takahashi-Yamamoto N, Tochigi M , Chishima F, Fujii T K , Oyama J , Kitanaka S and Satoh K: Effects of paternal lymphocytes immunization on peripheral Th1/Th2 balance and TCR V β and V γ repertoire usage of patients with recurrent spontaneous abortion. American Journal of Reproductive Immunology 43:197-115, 2000.
- 2 Hayakawa S, Fujikawa T, Fukuoka H, Chisima F, Karasaki-Suzuki M, Ohkoshi E, Ohi H, Kiyoshi Fujii T, Tochigi M,

- Satoh K, Shimizu T, Nishinarita S, Nemoto N, Sakurai I. : Murine fetal resorption and experimental pre-eclampsia are induced by both excessive Th1 and Th2 activation *Journal of Reproductive Immunology* 47: 121-38,2000.
- 3 Ohtake N, Nakai Y, Yamamoto M, Ishige A, Sasaki H, Fukuda K, Hayashi S, Hayakawa S. The herbal medicine shosaiko-to exerts different modulating effects on lung local immune responses among mouse strains. *International Immunopharmacology* 2002 2:357-66.
- 4 Chishima F, Hayakawa S, Kinukawa N, Aleemuzamann S, Nemoto N, Yamamoto T and Honda M : Increased expression of cyclooxygenase-2 in the local lesions of endometriosis patients . *American Journal of Reproductive Immunology* : 48: 50-6, 2002.
- 5 Seo N, Hayakawa S, Takigawa M, Tokura Y Interleukin-10 expressed at early tumour sites induces subsequent generation of CD4(+) T-regulatory cells and systemic collapse of antitumour immunity. *Immunology* 103 449-57 2001
- 6 早川 智 抗癌剤による骨髄抑制の防御とinnate immunityの活性化. *日本東洋医学会雑誌* 54: 69-82 2003
- 7 早川 智, 菊池淳, 千島史尚, 梶田賢司, 太田啓明, 高見紀子, 坂元秀樹, 山本樹生, 李静雅, 北中進, 鈴木良弘, 羅智靖 黄蓮解毒湯によるパクリタキセル副作用防御 産婦人科漢方研究のあゆみ 20 : 79-82 2003
- 8 Sugita K, Hayakawa S, Karasaki-Suzuki M, Hagiwara H, Chishima F, Aleemuzaman S, Li JA, Nishinarita S, Yamamoto T. Granulocyte colony stimulation factor (G-CSF) suppresses interleukin (IL)-12 and/or IL-2 induced interferon (IFN)-gamma production and cytotoxicity of decidual mononuclear cells. *Am J Reprod Immunol.* 50: 83-9. 2003.
- 9 Cheng JT, Liu IM, Tzeng TF, Chen WC , Hayakawa S and Yamamoto T : Release of β -endorphine by caffeinic acid to low plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. *Hormone and Metaboloc Research.*35: 251-258, 2003.
- 10 Hatta Y, Arima N, Machino T, Itoh T, Hashimoto S, Takeuchi J, Sawada U, Hayakawa S, Yamamoto T, Horie T. Mutational analysis of IkappaBalpha in hematologic malignancies *Int J Mol Med.* 2003 Feb;11(2):239-42.

応答を誘導するが、in vivo では抗体産生増強など Th2 型の免疫応答を誘導することがある。その理由としては経口投与によって腸管内に達した漢方薬成分がそのまま、あるいは消化液による修飾を受けて腸管粘膜内リンパ球やパイエル板リンパ球に作用するためと考えられる。筆者らは小柴胡湯を Th1 型の免疫応答をする C57BL/6 マウス、Th2 型の BALB/C マウスに 2 週間 経口投与することにより肺胞マクロファージの産生する IFN- γ レベルに有意の差があることを証明した。^{iv}しかしながら、in vitro 処理ではこの差は明らかでなかった。従って、多くの報告に見られる漢方薬成分を末梢血リンパ球やマウス脾細胞などに処理する実験系は生体内の環境をそのまま再現しているとは言いがたい。さらに、腸管内には多数の常在菌が存在し漢方薬の免疫薬理作用を修飾することから、生薬の免疫調節作用については今後微生物学的検討も併せて行う必要があると考えられた

2 HIV 感染に及ぼすシジュウムの効果

シジュウムには抗アレルギー活性、抗炎症活性が報告されているが抗 HIV 活性を有することが明らかになった。シジュウムの免疫調節作用は主としてタンニン分画に存在したタンニンは熱水中によく溶出することから、本作用の本態はタンニンにある可能性がある。シジュウムより

新たな抗 HIV 剤創薬の可能性が示唆された。

3 シジュウムの COX-2 発現抑制作用

シジュウムの消炎作用の一部は cyclooxygenase 発現抑制を介する可能性が示唆されたが、COX-1, COX-2 に選択性は見られず、過剰な経口投与は COX-1 によって維持される消化器粘膜の血行障害を来す危険がある。

我々は卵巣癌患者において、選択的 COX-2 阻害剤が IL-2 と IL-12 で活性化した自己腫瘍傷害性を up-regulation することを明らかにした。シジュウムによる抗腫瘍活性の増強を今後検討したいと考えている。また、我々はマウスメラノーマモデルを用い悪性腫瘍局所において病変初期には自然免疫、進行期には獲得免疫細胞が浸潤するが共に Th2 あるいは Th3 型の免疫応答を行うことを明らかにした。^v

19 世紀より 20 世紀にかけて、西洋医学は東洋医学に対して圧倒的な優位を確立した。その背景には産業革命後の欧米諸国の著しい経済発展と帝国主義政策による東洋、南米、アフリカ諸国の植民地化など政治経済的要因以上に、実証的な自然科学としての西洋医学の発展と医療技術の確立がある。すなわち 病原菌の発見、ワクチン、無菌法、抗生物質の開発は多くの感染症の制御を可能とし、病態生理に基く全身管理すなわち

補液や電解質管理、輸血、酸素投与は重篤な状態にある患者の救命を可能とした。また、レントゲン、超音波、CT、MRIなどの画像診断と安全な麻酔法は外科医のメスを全身のあらゆる病変に到達させることを可能とし、さらに内視鏡手術の発展は最小の侵襲で病巣の切除を可能としている。生検や切除標本の病理学的診断は現代医学では不可欠のものであり、さらに遺伝子診断が可能となりつつある。また、東洋医学を含む民族医学や19世紀以前には根治的治療が不可能であった悪性腫瘍に対しても手術のみならず化学療法、放射線療法、免疫療法による治療が可能となりつつある。

しかしながら、悪性腫瘍は依然として先進国における死因の第一位にあり、進行癌の根治的治療は困難なことが少なくない。ワクチンの開発と抗生物質、抗菌剤により20世紀後半にはもはや人類にとって大きな脅威ではないと考えられた感染症も依然として途上国における死因の第一位である。さらに、20世紀後半以降に現れたエイズやSARSなど新たなウイルス感染症やBSEなどのプリオン病、MRSAやVREなどの多剤耐性菌は社会的にも大きな問題となっている。しかしながら、これらの悪性腫瘍や感染症に対し健常個体は特異免疫系のみならず、皮膚や粘膜の物理的バリアやリゾチーム、補体系、食細胞、NK細胞やNKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞よりなる自然免疫系など様々な段階の抵抗

性を有しており、ホルモンやサイトカインのみならず天然物やその誘導体により活性化した生体防御機構を介する治療法を検討することが可能であろう。

従来、生薬は直接の抗菌作用が無いため感染症には殆ど無効と考えられてきた。しかし近年生薬による宿主生体防御系を介した抗菌作用としてToll like receptor;TLRを介した微生物の認識の活性化や補体の活性化が報告されている。

我々は、抗癌剤と漢方薬の併用により化学療法剤による骨髄抑制の軽減やアレルギー様症状の軽減が見られることを報告した。^{vi} ^{vii}一方、骨髄抑制に対して頻用されるG-CSFには強い免疫抑制活性があることを明らかにした。^{viii} 生由来薬剤の併用によって化学療法の副作用を防御することで患者さんのQOLを高めるあるいは抗癌剤のDose upによって治癒率を上げられる可能性が示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表

1 Hayakawa S, Karasaki-Suzuki M, Itoh T, Ishii M, Kanaeda T, Nagai N, Takahashi-Yamamoto N, Tochigi M, Chishima F, Fujii T K, Oyama J, Kitanaka S and Satoh K: Effects of paternal lymphocytes immunization on peripheral Th1/Th2 balance and TCR V β and V γ repertoire usage of patients with recurrent spontaneous abortion.

- American Journal of Reproductive Immunology 43:197-115, 2000.
- 2 Hayakawa S, Fujikawa T, Fukuoka H, Chisima F, Karasaki-Suzuki M, Ohkoshi E, Ohi H, Kiyoshi Fujii T, Tochigi M, Satoh K, Shimizu T, Nishinarita S, Nemoto N, Sakurai I. : Murine fetal resorption and experimental pre-eclampsia are induced by both excessive Th1 and Th2 activation Journal of Reproductive Immunology 47: 121-38,2000.
- 3 Ohtake N, Nakai Y, Yamamoto M, Ishige A, Sasaki H, Fukuda K, Hayashi S, Hayakawa S. The herbal medicine shosaiko-to exerts different modulating effects on lung local immune responses among mouse strains. International Immunopharmacology 2002 2:357-66.
- 4 Chishima F, Hayakawa S, Kinukawa N, Aleemuzamann S, Nemoto N, Yamamoto T and Honda M : Increased expression of cyclooxygenase-2 in the local lesions of endometriosis patients . American Journal of Reproductive Immunology : 48: 50-6, 2002.
- 5 Seo N, Hayakawa S, Takigawa M, Tokura Y Interleukin-10 expressed at early tumour sites induces subsequent generation of CD4(+) T-regulatory cells and systemic collapse of antitumour immunity. Immunology 103 449-57 2001
- 6 早川 智 抗癌剤による骨髄抑制の防御と innate immunity の活性化. 日本東洋医学会雑誌 54: 69-82 2003
- 7 早川 智, 菊池淳, 千島史尚, 梶田賢司, 太田啓明, 高見紀子, 坂元秀樹, 山本樹生, 李静雅, 北中進, 鈴木良弘, 羅智靖 黄蓮解毒湯によるパクリタキセル副作用防御 産婦人科漢方研究のあゆみ 20 : 79-82 2003
- 8 Sugita K, Hayakawa S, Karasaki-Suzuki M, Hagiwara H, Chishima F, Aleemuzaman S, Li JA, Nishinarita S, Yamamoto T. Granulocyte colony stimulation factor (G-CSF) suppresses interleukin (IL)-12 and/or IL-2 induced interferon (IFN)-gamma production and cytotoxicity of decidual mononuclear cells. Am J Reprod Immunol. 50: 83-9. 2003.
- 9 Cheng JT, Liu IM, Tzeng TF, Chen WC , Hayakawa S and Yamamoto T : Release of β -endorphine by caffeinic acid to low plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. Hormone and Metaboloc Research.35: 251-258, 2003.
- 10 Hatta Y, Arima N, Machino T, Itoh T, Hashimoto S, Takeuchi J, Sawada U, Hayakawa S, Yamamoto T, Horie T. Mutational analysis of IkappaBalpha in hematologic malignancies Int J Mol Med. 2003 Feb;11(2):239-42.

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

論文発表

1. Suzuki Y, Yoshimaru T, Matsui T, Inoue T, Niide O, Nunomura S, Ra C. FcepsilonRI signaling of mast cells activates intracellular production of hydrogen peroxide: role in the regulation of calcium signals. *J Immunol* 171:6119-6127,2003.
2. Tsuge T, Suzuki Y, Shimokawa T, Horikoshi S, Okumura K, Ra C, Tomino Y. Monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 production via functionally reconstituted Fcalpha receptor (CD89) on glomerular mesangial cells. *Inflamm Res.* 52:428-432,2003.
3. Ra C. [IgE-Fc(epsilon)RI-mast cell paradigm revisited] *Alerugi.* 52:573-581,2003. Review. Japanese. No abstract available.
4. Takahashi K, Nishiyama C, Hasegawa M, Akizawa Y, Ra C. Regulation of the human high affinity IgE receptor beta-chain gene expression via an intronic element. *J Immunol.* 171:2478-2484,2003.
5. Hasegawa M, Nishiyama C, Nishiyama M, Akizawa Y, Mitsuishi K, Ito T, Kawada H, Furukawa S, Ra C, Okumura K, Ogawa H. A novel -66T/C polymorphism in Fc epsilon RI alpha-chain promoter affecting the transcription activity: possible relationship to allergic diseases. *J Immunol.* 171:1927-1933,2003.
6. Nishiyama C, Yokota T, Nishiyama M, Ra C, Okumura K, Ogawa H. Molecular cloning of rat transcription factor YY1. *Biosci Biotechnol Biochem.* 67:654-658,2003.
7. Akizawa Y, Nishiyama C, Hasegawa M, Maeda K, Nakahata T, Okumura K, Ra C, Ogawa H. Regulation of human FcepsilonRI beta chain gene expression by Oct-1. *Int Immunol.* 15:549-556,2003.
8. Fujii Y, Wakahara S, Nakao T, Hara T, Ohtake H, Komurasaki T, Kitamura K, Tatsuno A, Fujiwara N, Hozumi N, Ra C, Kitamura D, Goitsuka R. Targeting of MIST to Src-family kinases via SKAP55-SLAP-130 adaptor complex in mast cells(1). *FEBS Lett.* 540:111-116,2003.
9. Hasegawa M, Nishiyama C, Nishiyama M, Akizawa Y, Takahashi K, Ito T, Furukawa S, Ra C, Okumura K, Ogawa H. Regulation of the human Fc(epsilon)RI alpha-chain distal promoter. *J Immunol.* 170:3732-3738,2003.
10. Suzuki Y, Gomez-Guerrero C, Shirato I, Lopez-Franco O, Gallego-Delgado J, Sanjuan G, Lazaro A, Hernandez-Vargas P, Okumura K, Tomino Y, Ra C, Egido J. Pre-existing glomerular immune complexes induce polymorphonuclear cell recruitment through an Fc receptor-dependent respiratory burst: potential role in the perpetuation of immune nephritis. *J Immunol.* 170:3243-3253,2003.
11. Funaki T, Nakao A, Ebihara N, Setoguchi Y, Fukuchi Y, Okumura K, Ra C, Ogawa H, Kanai A. Smad7 suppresses the inhibitory effect of TGF-beta2 on corneal

- endothelial cell proliferation and accelerates corneal endothelial wound closure in vitro. *Cornea*. 22:153-159,2003.
13. Yoshimura-Uchiyama C, Yamaguchi M, Nagase H, Fujisawa T, Ra C, Matsushima K, Iwata T, Igarashi T, Yamamoto K, Hirai K. Comparative effects of basophil-directed growth factors. *Biochem Biophys Res Commun*. 302 : 201-206,2003.
 14. Shimokawa T, Ra C. C/EBP α and Ets protein Family Members Regulate the Human Myeloid IgA Fc Receptor (Fc α R,CD89) Promoter. *J Immunol*. 170 : 2564-2572,2003.
 15. Komiya A, Hirai K, Iikura M, Nagase H, Yamada H, Miyamasu M, Ohta K, Morita Y, Ra C, Yamamoto K, Yamaguchi M. Induction of Basophil Desensitization in Physiological Medium: Enhancement after IgE-Dependent Upregulation of Surface IgE Binding on Basophils. *Int Arch Allergy Immunol*. 130:40-50, 2003.
 16. Togo S, Shimokawa T, Fukuchi Y, Ra C. Alternative splicing of myeloid IgA Fc receptor (FcalphaR, CD89) transcripts in inflammatory responses. *FEBS Lett*. 535:205-209, 2003.
 17. Maeda K, Nishiyama C, Tokura T, Akizawa Y, Nishiyama M, Ogawa H, Okumura K, RaC. Regulation of cell type-specific mouse FcepsilonRI beta-chain gene expression by GATA-1 via four GATA motifs in the promoter. *J Immunol*. 170:334-340, 2003.
 17. 鈴木五男：アトピー性皮膚炎と食物アレルギー。小児科 44:1629-1635,2003
 18. 鈴木五男、中里純子、道海秀則：アレルギーを抑える食品とその評価。小児科 45:4 号、2004
 19. Rie Ishii, Masakazu Horie, Koichi Saito, Munehisa Arisawa, Susumu Kitanaka, Inhibition of lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory cytokine expression via suppression of nuclear factor- κ B activation by *Mallotus japonica* phloroglucinol derivatives, *Biochim. Biophys. Acta*, 1620, 108-118 (2003).
 20. Naili Wang, Xinsheng Yao, Rie Ishii, Susumu Kitanaka, Bioactive sucrose esters from *Bidens parviflora*, *Phytochemistry*, 62, 741-746 (2003).
 30. Naoki Iwata, Naili Wang, Xinsheng Yao, and Susumu Kitanaka, Antiallergic Agents from Natural Sources 7. Structures and Inhibitory Effects of Histamine Release of New Prenylated Orcinol Derivatives from *Rhododendron dauricum* L., *J. Nat. Prod.*, accepted.
 31. Tsunetake Motai, Akihiro Daikonnya, Susumu Kitanaka, Structures and Nitric Oxide Production Inhibitory Effects of Sesquiterpene Coumarins from *Ferula fukanensis*, *J. Nat. Prod.*, accepted.

200300679A

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、P149－P150の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。