

200400577 B

厚生労働科学研究費補助金

感覚器障害研究事業

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

平成14年度～平成16年度 総合研究報告書

主任研究者 大野重昭

平成17（2005）年3月

目次

I. 班員名簿

II. 総合研究報告

研究課題名：『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』
主任研究者：大野 重昭（北海道大学大学院医学研究科 視覚器病学分野）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 班員名簿

| <区分> | <氏名> | <所属> | <役職> |
|-----------|--------|------------------------|------|
| 主任研究者 | 大野 重昭 | 北海道大学大学院医学研究科 視覚器病学分野 | 教授 |
| 分担研究者 | 小野江 和則 | 北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫応答分野 | 教授 |
| | 石橋 輝雄 | 北海道大学大学院医学研究科 分子生化学分野 | 教授 |
| | 酒井 正春 | 北海道大学大学院医学研究科 分子生物学分野 | 助教授 |
| リサーチレジデント | | | |
| | 原田 知加子 | 東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子神経科学 | 専攻生 |
| | 白取 謙治 | 北海道大学大学院医学研究科 視覚器病学分野 | 大学院生 |

事務局

〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野内
 TEL: (011)706-5944 直通
 FAX: (011)736-0952

Ⅱ. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）

総合研究報告書

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

主任研究者 大野重昭

北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野

研究要旨

内眼炎の代表的疾患であるベーチェット病、原田病原因遺伝子を同定するため患者血液から遺伝子を抽出してマイクロサテライト法を用いて原因遺伝子を検索した。現在までに4染色体の第1次スクリーニングを終了し、9%のマーカが陽性となった。原田病、サルコイドーシスでは既に報告されているHLA-DR領域に相関が見られた。また、ベーチェット病の原因遺伝子の候補であるHLA-B51のサブタイプを調べることにより、そのルーツが辿れる可能性が示唆された。炎症性サイトカインの分泌に関与するリゾリン脂質の受容体の発現細胞株を樹立できた。マウスにおいてNF- κ B阻害薬により実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎を抑制することが示され、今後ヒトぶどう膜炎の治療への応用が期待される。外的要因の1つである酸化ストレス、一酸化窒素(NO)に着目し、安全性の高いNO産生抑制作用を示す化合物の探索を行った。エンドトキシンを投与したラットの前房水中には好中球を中心とした炎症細胞の浸潤やタンパク質の漏出、炎症性サイトカインおよびNO濃度の上昇が顕著にみられるが、カロテノイドの一種であるアスタキサンチンやアロニア抽出物およびワカメ由来のカロテノイドであるフコキサンチンを投与したラットではこれらのパラメータは投与量依存的に抑制された。その抑制効果はステロイド投与群に匹敵していた。ベーチェット病の新しい治療法として、徐放性ステロイド薬の硝子体内投与が眼炎症発作の抑制および炎症緩解の維持に有効である可能性が示された。また、薬物に依存しない免疫調整治療の開発、顆粒球吸着カラムを用いた免疫調整治療を行った。既存治療に抵抗性の難治性ぶどう膜炎患者に顆粒球吸着カラムを使用したところ、眼炎症発作頻度が有意に減少した。

分担研究者

小野江和則

(北海道大学遺伝子病制御研究所)

石橋輝雄

(北海道大学大学院医学研究科分子医科学分野)

酒井正春

(北海道大学大学院医学研究科分子生物学分野)

A. 研究目的

視覚障害をきたす疾患は数多くあるが、内眼炎は突然発症し視力低下をきたす疾患であり、中には失明に至る症例もある。しかしその病態は複雑であり、まだまだ解明には至っていない。我々は内眼炎の発症機序解明、および新たな治療の開発を目的に研究を行なった。

B. 研究方法

原因遺伝子を同定するため各医療施設の倫理委員会の承認を得て患者の遺伝子を集め、マイクロサテライト法により原因遺伝子を同定した。また、内眼炎のメカニズムを解明するため炎症性サイトカインの発現、分泌について分子生物学的に検討した。新しい内眼炎の治療法として顆粒球吸着療法、徐放性ステロイド薬の硝子体内投与による炎症発作の抑制、また、NF- κ B 阻害薬にの内眼炎に対する効果について動物実験モデルを用いて検討した。

C. 研究結果および D. 考察

内眼炎の代表的疾患としてベーチェット病、原田病、サルコイドーシスがあ

る。これらの疾患では以前から遺伝的な要因がその発症に関わっているとされているが、その原因遺伝子を同定するため患者血液から遺伝子を抽出してマイクロサテライト法を用いて原因遺伝子を同定した。現在までに 4 染色体の第 1 次スクリーニングを終了し、9%のマーカが陽性となった。原田病、サルコイドーシスでは既に報告されている HLA-DR 領域に相関が見られた。今後は第 6 染色体以外の遺伝子でも第 1 次スクリーニングをすすめていく予定である。また、ベーチェット病の原因遺伝子の候補である HLA-B51 のサブタイプを調べることにより、そのルーツが辿れる可能性が示唆された。

エンドトキシンを投与したラットの前房水中には好中球を中心とした炎症細胞の浸潤やタンパク質の漏出、炎症性サイトカインおよび NO 濃度の上昇が顕著にみられるが、カロテノイドの一種であるアスタキサンチンやアロニア抽出物およびワカメ由来のカロテノイドであるフコキサンチンを投与したラットではこれらのパラメータは投与量依存的に抑制された。その抑制効果はステロイド投与群に匹敵していた。炎症性サイトカインの分泌に関与するリゾリン脂質の受容体の発現細胞株を樹立できた。網膜前膜中の NF- κ B の発現を糖尿病網膜症患者で検討したところ、網膜

前膜の大半において NF- κ B の遺伝子発現がみられた。ぶどう膜炎患者でも同様に NF- κ B の発現がみられる可能性がある。ケモカインを過剰発現させたマウス (MCP-1 Tgm) では実験的に誘導する内眼炎が強く発症することが解ったが、その動態に TNF- α をはじめとする炎症性サイトカイン産生を強力に誘導することが関与していることが推察された。

ベーチェット病の新しい治療法として、顆粒球吸着カラムを用いて内眼炎の発作を抑制する試みを行なった。患者4人に対して行なったところ2人において炎症発作回数の軽減がみられた。新しい治療法として期待される。また、徐放性ステロイド薬の硝子体内投与が眼炎症発作の抑制および炎症緩解の維持に有効である可能性が示された。今後は症例を増やして検討するとともに安全性を検証していく。

E. 結論

内眼炎の発症機序について原因遺伝子を同定するための研究を開始するとともに、炎症性サイトカインの動態解明の一役を担った。また、新たな免疫療法の開発を行なうとともに難治性の内眼炎患者に対して新しい治療を行なった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1、 論文発表

1. Shiratori K, Ohgami K, Ilieva B.I, Xue-Hai Jin, Yoshida K, Kase S, **Ohno S**:
The effects of naringin and naringenin on endotoxin-induced uveitis in rats. J Ocul Pharmacol Ther; in press
2. Kase S, Saito W, Yoshida K, Namba K, Osaki M, Ohgami K, Shiratori K, Kitaichi N, Adachi H, Ito H, **Ohno S**:
Expression of thymidine phosphorylase in choroidal malignant melanoma associated with neovascular glaucoma. Pathol Int; in press
3. Kase S, Yoshida K, Harada T, Harada C, Namekata K, Suzuki Y, Ohgami K, Shiratori K, Nakayama K, **Ohno S**:
Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase and p27(KIP1) after retinal detachment. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; in press
4. Shiratori K, Ohgami K, Ilieva B.I, Xue-Hai Jin, Koyama Y, Miyashita K, Yoshida K, Kase S, **Ohno S**:
Effects of fucoxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo; in press
5. Kase S, Nakayama I K, Nakayama K, Ikeda H2, Harada T, Harada C,

- Ohgami K, Shiratori K, **Ohno S**, Yoshida K: Phosphorylation of p27(KIP1) in the developing retina and retinoblastoma. *Int J Mol Med*; in press
6. Kase S, Ikeda H, Harada T, Harada C, Imaki J, Ohgami K, Shiratori K, Nakayama K I., Nakayama K, **Ohno S**, Yoshida K: Disappearance of p27(KIP1) and increase in proliferation of the lens cells after extraction of most of the fiber cells of the lens. *Cur Eye Res* ; in press
 7. Saito W, Kotake S, **Ohno S**: A patient with sarcoidosis diagnosed by a biopsy of scleral nodules. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243:374-376, 2005
 8. Ariga T, Shimada Y, Shiratori K, Ohgami K, Yamazaki S, Tagawa Y, Kikuchi M, Miyakita Y, Fujita K, Ishiko H, Aoki K, **Ohno S**: Five new genome types of adenovirus type 37 caused epidemic keratoconjunctivitis in Sapporo, Japan, for more than 10 years. *J Clin. Microbio* 43:726-732, 2005
 9. Harada C, Harada T, Hun-Meng A. Q, Namekata K, Yoshida K, **Ohno S**, Tanaka K, L.F.Parada: Role of neurotrophin-4/5 in neural cell death during retinal development and ischemic retinal injury in vivo. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 46:669-673, 2005
 10. Ohgami K, Ilieva B.I, Shiratori K, Koyama Y, Xue-Hai Jin, Yoshida K, Kase S, Kitaichi N, Suzuki Y, Tanaka T, **Ohno S**: Anti-inflammatory effects of aronia extract on rat endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:275-281, 2005
 11. Kase S, Imaki J, Harada T, Harada C, Ohgami K, Shiratori K, Sakai M, Nishi S, **Ohno S**, Yoshida K: Expression of maf-B mRNA in the epithelium around the eyelid closure of the mouse eye at embryonic day 18. *Anat Embryol* 209:153-156, 2004
 12. **Ohno S**, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, Sugita S, Ueno S, Yoshizaki K, Inaba G: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 31:1362-1368, 2004
 13. Ilieva B.I, Ohgami K, Shiratori K, Koyama Y, Yoshida K, Kitamei H, Takemoto Y, Yazawa K, **Ohno S**: The effects of Ginkgo Biloba Extract on Lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. *Exp Eye Res* 79:181-187, 2004
 14. Yoshida K, Kase S, Nakayama K, Nagahama H, Harada T, Ikeda H, Harada C, Imaki J, Ohgami K, Shiratori K, Iliyana B I, **Ohno S**, Nishi S, Nakayama K I : Involvement of p27KIP1 in the

- Proliferation of the Developing Corneal Endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:2163-2167, 2004
15. Yoshida K, Kase S, Nakayama K, Nagahama H, Harada T, Ikeda H, Harada C, Imaki J, Ohgami K, Shiratori K, **Ohno S**, Nakayama KI: Distribution of p27(KIP1), cyclin D1, and proliferating cell nuclear antigen after retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242:437-441, 2004
 16. Yoshida K, Nakayama K, Kase S, Nagahama H, Harada T, Ikeda H, Harada C, Imaki J, Ohgami K, Shiratori K, **Ohno S**, Nishi S, Nakayama KI: Involvement of p27(KIP1) in proliferation of the retinal pigment epithelium and ciliary body. *Anat Embryol (BerlMar 9)* 208:145-150, 2004
 17. Shiratori K, Ohgami K, Ilieva IB, Koyama Y, Yoshida K, **Ohno S**: Inhibition of endotoxin-induced uveitis and potentiation of cyclooxygenase-2 protein expression by alpha-melanocyte-stimulating hormone. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 45:159-164, 2004
 18. Kase S, Aoki K, Harada T, Harada C, Ohgami K, Shiratori K, Nishi S, **Ohno S**, Yoshida K: Activation of nuclear factor-kappa B in the conjunctiva with the epithelial scraping of the mouse cornea and human epidemic keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 88:947-949, 2004
 19. Ariga T, Shinmada Y, Ohgami K, Tagawa Y, Ishiko H, Aoki K, **Ohno S**: New genome type of adenovirus serotype 4 caused nosocomial infections associated with epidemic conjunctivitis in Japan. *J Clin Microbiol* 42:3644-3648, 2004
 20. Kaneko H, Mori S, Suzuki O, Iida T, Shigeta S, Abe M, **Ohno S**, Aoki K, Suzutani T: The cotton rat model for adenovirus ocular infection : antiviral activity of cidofovir. *Antivir Res* 61:63-66, 2004
 21. Shimada Y, Ariga T, Tagawa Y, Aoki K, **Ohno S**, Ishiko H: Molecular diagnosis of human Adenoviruses D and E by a phylogeny-based classification method using a partial hexon sequence. *J Clin Microbiol* 42:1577-1584, 2004
 22. Nishida T, Miyata S, Itoh Y, Mizuki N, Ohgami K, Shiratori K, Iliyana B I, **Ohno S**, Andrew W T: Anti-inflammatory effects of alpha-melanocyte-stimulating hormone against rat endotoxin-induced uveitis and the time course of inflammatory agents in aqueous humor. *Int Immunopharmacol* 4:1059-1066, 2004
 23. Harada C, Harada T, Mitamura Y, Quah A H-M, Ohtsuka K, Kotake S, **Ohno S**, Wada K, Takeuchi S, Tanaka K: Diverse NF- κ B expression in epiretinal membranes after human diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. *Molecular Vision*

- 10:31-36, 2004
24. kitaichi N, Kotake S, Shibuya H, Chiba H, Namba K, **Ohno S**: Increase of KL-6 in sera of uveitis patients with sarcoidosis. *Grafe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 241:879-883, 2003
 25. Harada C, Harada T, Quah A H-M, Maekawa F, Yoshida K, **Ohno S**, Wada K, Parada F L, Tanaka K: Potential role of glial cell line-derived neurotrophic factor receptors in muller glial cells during light induced retinal degeneration. *Neurosci* 122:229-235, 2003
 26. Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, Takeda Y, Inoue Y, Tsuji T, Ueda A, Nakamura S, **Ohno S**, Ishigatsubo Y: Cytokine production profile in patients with Behcet's disease treated with infliximab. *Cytokine* 24:210-218, 2003
 27. Takeda Y, Aoki A, Tsuji T, Misumi M, Ideguchi H, Inoue Y, Ueda A, **Ohno S**, Takeno M, Ishigatsubo Y: A case of non-specific interstitial pneumonia in patient with microscopic polyangiitis. *Ryumachi* 43:654-659, 2003
 28. Ohgami K, Ilieva I B, Shiratori K, Isogai E, Yoshida K, Kotake S, Nishida T, Mizuki N, **Ohno S**: Effect of human cationic antimicrobial protein 18 peptide on endotoxin-induced uveitis in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:4412-4418, 2003
 29. Mitamura Y, Harada T, Harada C, Ohtsuka K, Kotake S, **Ohno S**, Tanaka K, Takeuchi S, Wada K: NF- κ B in epiretinal membranes after human diabetic retinopathy. *Diabetologia* 46:699-703, 2003
 30. Ohgami K, Shiratori K, Kotake S, Nishida T, Mizuki N, Yazawa K, **Ohno S**: Effects of astaxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:2694-2701, 2003
 31. Nomura E, Sato M, Suemizu H, Watanabe T, Kimura T, Yabuki K, Goto K, Ito N, Bahram S, Inoko H, Mizuki N, **Ohno S**, Kimura M: Hyperkeratosis and leukocytosis in transgenic mice carrying MHC class I chain-related gene B (MICB). *Tissue Antigens* 61:300-307, 2003
 32. Isogai E, Isogai H, Kotake S, **Ohno S**, Kimura K, Oguma K: Role of *Streptococcus sanguis* and Traumatic Factors in Behcet's Disease. *J Appl Res* 3:64-75, 2003
 33. Matsuda T, **Ohno S**, Hirohata S, Miyanaga Y, Ujihara H, Inaba G, Nakamura S, Tanaka S, Kogure M, Mizushima Y: Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behcet's disease. *Drugs*

- in R & D 4:19-28, 2003
34. Isogai E, Isogai H, Kotake S, **Ohno S**, Ishihara M, Aoki K, Tojo M, Kaneko F, Yokota K, Oguma K: Antibody cross reactivity from sera of patients with Behcet's disease with synthetic peptide that have homologies with proteins from *Streptococcus sanguis*. *J Applied Research* 2:185-191, 2002
 35. Chin S, Fukushima K, Fukushima J, Kase M, **Ohno S**: Ocular torsion produced by unilateral chemical inactivation of the cerebellar flocculus in alert cats. *Current Eye Research* 25:133-138, 2002
 36. Uchio E, Ishio H, Aoki K, **Ohno S**: Adenovirus detected by polymerase chain reaction in multidose eyedrop bottles used by patients with adenoviral keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 134:618-619, 2002
 37. Mizuki N, Yabuki K, Ota M, Katsuyama Y, Ando H, Nomura E, Funakoshi K, Davatchi F, Chams H, Nikbin B, Ghaderi A A, **Ohno S**, Inoko H: Analysis of microsatellite polymorphism around the HLA-B locus in Iranian patients with Behcet's disease. *Tissue Antigens* 60:396-399, 2002
 38. Harada T, Harada C, Mitamura Y, Akazawa C, Ohtsuka K, **Ohno S**, Takeuchi S, Wada K: Neurotrophic factor receptors in epiretinal membranes after human diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 25:1060-1065, 2002
 39. Okamoto T, Yamagishi S, Inagaki Y, Amano S, Takeuchi M, Kikuchi S, **Ohno S**, Yoshimura A: Incadronate disodium inhibits advanced glycation end products-induced angiogenesis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 297:419-424, 2002
 40. Yoshida K, Nakayama K, Nagahama H, Harada T, Harada C, Imaki J, Matsuda A, Yazama F, Kadonosono K, Itoh N, **Ohno S**: Role of matrix metalloproteinase-7 in angiogenesis associated with age-related macular degeneration. *J Electron Microscopy* 51:127-131, 2002
 41. Kitaichi N, Kotake S, Morohashi T, Onoe K, **Ohno S**, Taylor A W: Diminution of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in mice depleted of NK cells. *J Leukoc Biol* 72:1117-1121, 2002
 42. Okamoto T, Yamagishi S, Inagaki Y, Amano S, Koga K, Abe R, Takeuchi M, **Ohno S**, Yoshimura A, Makita Z: Angiogenesis induced by advanced glycation end products and its prevention by cerivastatin. *FASEB J* 16:1928-1930, 2002
 43. Harada T, Harada C, Kohsaka S, Wada E, Yoshida K, **Ohno S**,

- Mamada H, Tanaka K, Parada L.F, Wada K : Microglia-Muller glia cell interactions control neurotrophic factor production during light-induced retinal degeneration. *J Neurosci* 22:9228-9236,2002
44. Yoshida K, Nakayama K, Nagahama H, Harada T, Harada C, Imaki J, Matsuda A, Yamamoto K, Ito M, **Ohno S**, 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
 45. Yoshida K, Behrens A, Le-Niculescu H, Wagner E F, Harada T, Imaki J, **Ohno S**, 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
- ## 2、学会発表
1. 第109回日本眼科学会, 京都, 2005, 3
 2. APAO(アジア太平洋眼科学会議), Kuala Lumpur, Malasia, 2005, 3
 3. ARVO 2004, Fort Lauderdale, Florida, 2004, 4
 4. 第108回日本眼科学会総会, 東京, 2004, 4
 5. 第16回アレルギー学会, 前橋, 2004, 5
 6. 第13回アフリカ・アジア眼科学会, Istanbul, Turkey, 2004, 6
 7. 第9回中華医学会眼科学分会, 武漢, 中国, 2004, 9
 8. . International Conference on Behcet's disease, Antalya, Turkey, 2004, 10
 9. 第58回日本臨床眼科学会, 東京, 2004, 11
 10. 第3回 RAND 研究会, 京都, 2004, 11
 11. 第107回 日本眼科学会総会, 福岡, 2003, 4
 12. International Work shop on Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome, Rome, Italy, 2003, 3
 13. International Symposium on Ocular Inflammation, Padova, Italy, 2003, 5
 14. 10th International Conference on Behcet's Disease Berlin, German, 2002, 6
 15. 3rd International Conference on Ocular Infections: Stepping into the New Millennium, Salzburg, Austria, 2002, 6
 16. China-Japan Medical Conference 2002, Beijing, China, 2002, 11
 17. 第30回 日本臨床免疫学会, 東京, 2002, 12
 18. 第52回 日本アレルギー学会, 横浜, 2002, 11

19. 第40回 北日本眼科学会, 弘前,
2002, 7
20. th International Congress of
Ophthalmology, Sydney, Australia, 2002,
4
21. The 28th Indonesian Ophthalmologist
Association Annual Meeting, Bandung,
West Java -Indonesia, 2002, 6

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

Ⅲ. 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 |
|--|---|----------------------------|-----|-----------|----------|
| Shiratori K, Ohgami K, Ilieva B.I, Xue-Hai Jin, Koyama Y, Miyashita K, Yoshida K, Kase S, Ohno S | Effects of fucoxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo | | | | in press |
| Kase S, Nakayama I K, Nakayama K, Ikeda H2, Harada T, Harada C, Ohgami K, Shiratori K, Ohno S, Yoshida K | Phosphorylation of p27(KIP1) in the developing retina and retinoblastoma. | Int J Mol Med | | | in press |
| Kase S, Ikeda H, Harada T, Harada C, Imaki J, Ohgami K, Shiratori K, Nakayama K I., Nakayama K, Ohno S, Yoshida K | Disappearance of p27(KIP1) and increase in proliferation of the lens cells after extraction of most of the fiber cells of the lens. | Cur Eye Res | | | in press |
| Ariga T, Shimada Y, Shiratori K, Ohgami K, Yamazaki S, Tagawa Y, Kikuchi M, Miyakita Y, Fujita K, Ishiko H, Aoki K, Ohno S | Five new genome types of adenovirus type 37 caused epidemic keratoconjunctivitis in Sapporo, Japan, for more than 10 years. | J Clin. Microbio | 43 | 726-732 | 2005 |
| Harada C, Harada T, Hun-Meng A. Q, Namekata K, Yoshida K, Ohno S, Tanaka K, L.F.Parada | Role of neurotrophin-4/5 in neural cell death during retinal development and ischemic retinal injury in vivo. | Invest. Ophthalmol Vis Sci | 46 | 669-673 | 2005 |
| Ohgami K, Ilieva B.I, Shiratori K, Koyama Y, Xue-Hai Jin, Yoshida K, Kase S, Kitaichi N, Suzuki Y, Tanaka T, Ohno S | Anti-inflammatory effects of aronia extract on rat endotoxin-induced uveitis. | Invest Ophthalmol Vis Sci | 46 | 275-281 | 2005 |
| Kase S, Imaki J, Harada T, Harada C, Ohgami K, Shiratori K, Sakai M, Nishi S, Ohno S, Yoshida K | Expression of maf-B mRNA in the epithelium around the eyelid closure of the mouse eye at embryonic day 18 | Anat Embryol | 209 | 153-156 | 2004 |
| Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, Sugita S, Ueno S, Yoshizaki K, Inaba G | Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. | J Rheumatol | 31 | 1362-1368 | 2004 |
| Ilieva B.I, Ohgami K, Shiratori K, Koyama Y, Yoshida K, Kitamei H, Takemoto Y, Yazawa K, Ohno S | The effects of Ginkgo Biloba Extract on Lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. | Exp Eye Res | 79 | 181-187 | 2004 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|--|--|--|-----|---------------|------|
| Yoshida K, Kase S, Nakayama K, Nagahama H, Harada T, Ikeda H, Harada C, Imaki J, Ohgami K, Shiratori K, Iliyana B I, Ohno S, Nishi S, Nakayama KI | Involvement of p27KIP1 in the Proliferation of the Developing Corneal Endothelium. | Invest Ophthalmol Vis Sci | 45 | 2163- 2167 | 2004 |
| Yoshida K, Kase S, Nakayama K, Nagahama H, Harada T, Ikeda H, Harada C, Imaki J, Ohgami K, Shiratori K, Ohno S, Nakayama KI | : Distribution of p27(KIP1), cyclin D1, and proliferating cell nuclear antigen after retinal detachment. | Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol | 242 | 437- 441 | 2004 |
| Yoshida K, Nakayama K, Kase S, Nagahama H, Harada T, Ikeda H, Harada C, Imaki J, Ohgami K, Shiratori K, Ohno S, Nishi S, Nakayama KI | Involvement of p27(KIP1) in proliferation of the retinal pigment epithelium and ciliary body. | Anat Embryol | | | 2004 |
| Kase S, Aoki K, Harada T, Harada C, Ohgami K, Shiratori K, Nishi S, Ohno S, Yoshida K | Activation of nuclear factor-kappa B in the conjunctiva with the epithelial scraping of the mouse cornea and human epidemic keratoconjunctivitis. | Br J Ophthalmol | 88 | 947- 949 | 2004 |
| Ariga T, Shinmada Y, Ohgami K, Tagawa Y, Ishiko H, Aoki K, Ohno S Kaneko H, Mori S, Suzuki O, Iida T, Shigeta S, Abe M, Ohno S, Aoki K, Suzutani T | New genome type of adenovirus serotype 4 caused nosocomial infections associated with epidemic conjunctivitis in Japan. | J Clin Microbiolo | 42 | 3644- 3648 | 2004 |
| Shimada Y, Ariga T, Tagawa Y, Aoki K, Ohno S, Ishiko H | The cotton rat model for adenovirus ocular infection : antiviral activity of cidofovir. | Antivir Res | 61 | 63-66 | 2004 |
| Nishida T, Miyata S, Itoh Y, Mizuki N, Ohgami K, Shiratori K, Iliyana B I, Ohno S, Andrew W T | Molecular diagnosis of human Adenoviruses D and E by a phylogeny-based classification method using a partial hexon sequence. | J Clin Microbiol | 42 | 1577- 1584 | 2004 |
| Harada C, Harada T, Mitamura Y, Quah A H-M, Ohtsuka K, Kotake S, Ohno S, Wada K, Takeuchi S, Tanaka K | Anti-inflammatory effects of alpha- melanocyte-stimulating hormone against rat endotoxin-induced uveitis and the time course of inflammatory agents in aqueous humor. | Int Immunopharmac ol | 4 | 1059- 1066 | 2004 |
| kitaichi N, Kotake S, Shibuya H, Chiba H, Namba K, Ohno S | Diverse NF- κ B expression in epiretinal membranes after human diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. | Molecular Vision | 10 | 31-36 | 2004 |
| | Increase of KL-6 in sera of uveitis patients with sarcoidosis. | Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol | 241 | 879- 883 | 2003 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|---|---|---------------------------|-----|-----------|------|
| Harada C, Harada T, Quah A H-M, Maekawa F, Yoshida K, Ohno S, Wada K, Parada F L, Tanaka K | Potential role of glial cell line-derived neurotrophic factor receptors in muller glial cells during light induced retinal degeneration. | Neurosci | 122 | 229-235 | 2003 |
| Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, Takeda Y, Inoue Y, Tsuji T, Ueda A, Nakamura S, Ohno S, Ishigatsubo Y | Cytokine production profile in patients with Behcet's disease treated with infliximab. | Cytokine | 24 | 210-218 | 2003 |
| Takeda Y, Aoki A, Tsuji T, Misumi M, Ideguchi H, Inoue Y, Ueda A, Ohno S, Takeno M, Ishigatsubo Y | A case of non-specific interstitial pneumonia in patient with microscopic polyangiitis. | Ryumachi | 43 | 654-659 | 2003 |
| Ohgami K, Ilieva I B, Shiratori K, Isogai E, Yoshida K, Kotake S, Nishida T, Mizuki N, Ohno S | Effect of human cationic antimicrobial protein 18 peptide on endotoxin-induced uveitis in rats. | Invest Ophthalmol Vis Sci | 44 | 4412-4418 | 2003 |
| Mitamura Y, Harada T, Harada C, Ohtsuka K, Kotake S, Ohno S, Tanaka K, Takeuchi S, Wada K | NF- κ B in epiretinal membranes after human diabetic retinopathy. | Diabetologia | 46 | 699-703 | 2003 |
| Ohgami K, Shiratori K, Kotake S, Nishida T, Mizuki N, Yazawa K, Ohno S | Effects of astaxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. | Invest Ophthalmol Vis Sci | 44 | 2694-2701 | 2003 |
| Nomura E, Sato M, Suemizu H, Watanabe T, Kimura T, Yabuki K, Goto K, Ito N, Bahram S, Inoko H, Mizuki N, Ohno S, Kimura M | Hyperkeratosis and leukocytosis in transgenic mice carrying MHC class I chain-related gene B (MICB). | Tissue Antigens | 61 | 300-307 | 2003 |
| Isogai E, Isogai H, Kotake S, Ohno S, Kimura K, Oguma K | Role of Streptococcus sanguis and Traumatic Factors in Behcet's Disease. | J Appl Res | 3 | 64-75 | 2003 |
| Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyanaga Y, Ujihara H, Inaba G, Nakamura S, Tanaka S, Kogure M, Mizushima Y | Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behcet's disease. | Drugs in R & D | 4 | 19-28 | 2003 |
| Isogai E, Isogai H, Kotake S, Ohno S, Ishihara M, Aoki K, Tojo M, Kaneko F, Yokota K, Oguma K | Antibody cross reactivity from sera of patients with Behcet's disease with synthetic peptide that have homologies with proteins from Streptococcus sanguis. | J Applied Research | 2 | 185-191 | 2002 |
| Chin S, Fukushima K, Fukushima J, Kase M, Ohno S | Ocular torsion produced by unilateral chemical inactivation of the cerebellar flocculus in alert cats. | Current Eye Research | 25 | 133-138 | 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 |
|--|--|----------------------------|-----|-----------|----------|
| Uchio E, Ishio H, Aoki K, Ohno S | Adenovirus detected by polymerase chain reaction in multidose eyedrop bottles used by patients with adenoviral keratoconjunctivitis. | Am J Ophthalmol | 134 | 618-619 | 2002 |
| Mizuki N, Yabuki K, Ota M, Katsuyama Y, Ando H, Nomura E, Funakoshi K, Davatchi F, Chams H, Nikbin B, Ghaderi A A, Ohno S, 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, Ohno S, 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, Ohno S, Yoshimura A | Incadronate disodium inhibits advanced glycation end products-induced angiogenesis in vitro. | Biochem Biophys Res Commun | 297 | 419-424 | 2002 |
| Yoshida K, Nakayama K, Nagahama H, Harada T, Harada C, Imaki J, Matsuda A, Yazama F, Kadonosono K, Itoh N, Ohno S | 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, Ohno S, Taylor A W | Diminution of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in mice depleted of NK cells. | J Leukoc Biol | 72 | 1117-1121 | 2002 |
| Okamoto T, Yamagishi S, Inagaki Y, Amano S, Koga K, Abe R, Takeuchi M, Ohno S, Yoshimura A, Makita Z | Angiogenesis induced by advanced glycation end products and its prevention by cerivastatin. | FASEB J | 16 | 1928-1930 | 2002 |
| Harada T, Harada C, Kohsaka S, Wada E, Yoshida K, Ohno S, Mamada H, Tanaka K, Parada L.F, Wada K | Microglia-Muller 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, Ohno S, 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, Ohno S, 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 |
| Minami, K., Yanagawa, Y., Shinohara, N., Harabayashi, T., Nonomura, K. and Onoe, K. | Negative feed back regulation of T helper type 1 (Th1)/Th2 cytokine balance via dendritic cell and natural killer T cell interactions. | Blood | | | 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. and Onoe, K. | CCR7 ligands-enhanced phagocytosis of various antigens in mature dendritic cells – Time course and antigen distribution different from phagocytosis in immature dendritic cells | Microbiol. Immunol. | | | in press |
| Yanagawa, Y., and Onoe, K. | CCR7 ligands induce interconnected ruffles of actin filaments in mature dendritic cells that are associated with vigorous endocytosis. | J. Clin. Exp. Hematopathol. | | | in press |
| Mitsubishi, S., Shima, H., Tanuma, N., Sasa, S., Onoe, K., Ubukata, M., and Kikuchi, K. | Protein phosphatase type 2A, PP2A, is involved in degradation of gp130. | Mol. Cell Biochem. | 269 | 183-187 | 2005 |
| Diao, H., Kon, S., Iwabuchi, K., Kimura, C., Morimoto, J., Ito, D., Segawa, T., Maeda, M., Hamuro, J., Nkayama, T., Taniguchi, M., Yagita, H., Van Kaer, L., Onoe, K., Denhardt, D., Rittling, S., and Uede, T. | Osteopontin as a mediator of NKT cell function in T cell mediated liver diseases. | Immunity | 21 | 539-550 | 2004 |
| Nakai, Y., Iwabuchi, K., Fujii, S., Ishimori, N., Wtano, K., Mishima, T., Iwabuchi, C., Tanaka, S., Dashtsoodol, N., Nakayama, T., Taniguchi, M., Miyake, S., Yamamura, T., Kitabatake, A., Joyce, S., Van Kaer, L., and Onoe, K. | Natural killer T cells accelerate atherogenesis in mice. | Blood | 104 | 2051-2059 | 2004 |
| Aranami, T., Iclozan, C., Iwabuchi, K., and Onoe, K. | IL-7 dependent homeostasis proliferation in the presence of a large number of T cells in gld mice. | Microbiol. Immunol. | 48 | 477-484 | 2004 |
| Takagi, D., Iwabuchi, K., Iwabuchi, C., Nakamaru, Y., Maguchi, S., Ohwatari, R., Furuta, Y., Fukuda, S., Joyce, S. and Onoe, K. | Immunoregulatory defects of V ₂₄ +V ₁₁ + NKT cells in development of Wegener's granulomatosis and relapsing polychondritis | Clin. Exp. Immunol. | 136 | 591-600 | 2004 |
| Onoe, K., Iwabuchi, K. and Good, R.A. | T cell differentiation in allogeneic bone marrow chimeras. | Detection and Prevention | | 153-154 | 2004 |
| Nagashima, T., Aranami, T., Iclozan, C. and Onoe, K. | Analysis of T cell responses to a superantigen, staphylococcal enterotoxin B. | J. Clin. Exp. Hematopathol. | 44 | 25-32 | 2004 |