

平成18年度

政策創薬総合研究  
重点研究報告書（I）

## 目 次

課題番号		
KH11001	バイオフィotonicsを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 …… 1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 …… 16
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 …… 21
KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体 (S1P3) の拮抗薬の開発	望月直樹 …… 30
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 …… 40
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 …… 100
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 …… 126
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 …… 144
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 …… 154
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 …… 168
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 …… 181
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 …… 196
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 …… 208
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 …… 221
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 …… 235
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山耕造 …… 247
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出利光 …… 262
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島正弘 …… 286
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木哲朗 …… 300
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西正孝 …… 310
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤準一 …… 318

KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 …… 344
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非品質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 …… 358
KH31025	生薬及び漢方処方 of 科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 373
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤由起子 …… 390
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 402
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 …… 417
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 …… 435
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクス的手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 449
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 466
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 481
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 494
KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 509
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 525
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井 洋士 …… 537
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	網脇 祥子 …… 551
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍兒 …… 566
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名 和 行文 …… 576

## 繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明

所 属 東京西小児難病センター

研究者 香坂隆夫

JAG1 遺伝子と繊維細胞上清の macrophage 活性化因子との相互関連について検討し、後者の因子の一つが SAP であることを明らかにし、macrophage 活性化作用を示すことを確認した。さらに SAP の結合様式と測定法の開発、その臨床的意義について検討した。

分担研究者

株式会社 ユーエムエー 多々納 俊雄

国立成育医療センター 鈴木 輝明

### A. 研究目的

JAG1 遺伝子異常の臨床的研究—JAG1 遺伝子異常の AGS における確認し、その他の肝疾患における JAG1 遺伝子異常の検討をおこない、CBA や劇症肝炎、胆道閉鎖などに missense mutation が 10%程度に存在することを見出し、JAG1 遺伝子の肝細胞株の炎症に対する働きを検討した。

JAG1遺伝子の抗炎症作用をTNF $\alpha$ 刺激下でのIL-8産生系で確認し、さらに繊維芽細胞におけるmacrophage活性化因子を見出し、繊維芽細胞のmacrophage活性化因子のひとつとしてのSAPを同定し、今年度は、SAPの臨床における意義を検討した。

JAG1遺伝子はAGSの責任遺伝子であり、この疾患の2大症状である肝内胆管形成不全と肺動脈狭窄のどちらにこの遺伝子が関与しているかを調べることはJAG1 遺伝子の働きを知る上で重要である。JAG1遺伝子異常の調査結果か

ら、肝疾患のみの患者について遺伝子異常を見出し、心疾患単独の患者には見出しえなかった。すなわちJAG1 遺伝子肺動脈狭窄のみの患者25例にはJAG1 遺伝子異常が認められず、胆道閉鎖症や乳児期、新生児期の肝疾患に10%程度の遺伝子異常を見出した。

AGSの胆管形成不全は発生段階の異常と考えられるが、本疾患において固体発生後も持続的する肝障害、肝の繊維化も重要な所見であり、長期予後を決する因子である。胎生期の肝の胆管形成不全の発症のみならず、生後のJAG1遺伝子の肝障害の持続に対する役割について、JAG1の働きを検討した。

In vitroの系で、肝細胞系の樹立株におけるJAG1蛋白、遺伝子の作用、さらに繊維細胞におけるmacrophage活性化因子に対する作用を検討した。前者においてはJAG1遺伝子が、肝細胞のTNF $\alpha$ によるIL-8産生促進を抑制すること、およびその機序を明かにし、さらに、今課題で、macrophage活性化因子についての検討を行なった。ヒト繊維細胞株KMST、マウス繊維細胞株3T3などの各種繊維芽細胞の培養上清を用いてTHP-1に対する刺激作用を調べた結果、THP-1

に種々の免疫学的変化を促進することが明らかとなった。この過程の中で繊維芽細胞の産生するmacrophage活性化因子の一つがSAPであると考えられた。JAG1 遺伝子およびその産物はこの因子のmacrophage活性化因子を抑制していた。このことからSAPの働きとmacrophage活性化因子との相互作用とSAPの臨床的意義について検討した。

SAPの臨床的意義の解明は臓器繊維疾患とくに肝硬変症や腎硬化症の進展機序解明および治療判定に役立つと考えられる。このことを通して、終末期の臓器不全の患者の治療に役立ち、疾患の予後改善に寄与することを目的とした。

## B. 研究方法および対象

### 1). 対象

臨床研究として、今年度は患者検体を用いて、SAPの測定を行なった。当難病センターならびに成育医療センターに通院中の患者で遺伝子検索ならびに本研究の趣旨につき了解の得られたAGS患者28例、胆道閉鎖症42例、その他の乳児、新生児期発症の肝疾患患者38例である。

### 2). 研究方法

#### 1. SAPの測定

多々納らの報告に示したELISAの系を用いて患者血清により測定した。すなわちスキムミルクとphosphorylethanolamineを第一抗体の代用として用い、glyceraldehydeによって固定し、検体を添加、検出はmouse SAPモノクローナル抗体を用いた。

#### 2. SAPの肝細胞株に対する効果とJAG1遺伝子導入の抗炎症作用との関連

ACHN、Hucct1、Huh7、KMST細胞、ヒト各種樹立細胞株、3T3細胞マウス繊維細胞は東北大学加齢研究所、細胞工学センターより譲渡

されたものを用いた。HGFは大阪大学より譲渡されたものを用いた。

Hucct1、Huh7、3T3細胞、KMST細胞に対するJAG1遺伝子、JAG2遺伝子の導入は、SuperFect Transfection Reagentを用いる指示書に従って行った。肝細胞株であるHucct1、Huh7をTNF $\alpha$ で各種細胞を刺激したときの細胞増殖能とcytokineの測定はそれぞれMTT法、ELISA法で行なった。luciferase assay、NF- $\kappa$ B gel shift assayについてはすでに発表した方法に準じて行った。

Notchの発現、monocyte系細胞への刺激系、JAG1蛋白の効果はC末端にanti-FlagIgGを固定する方法で検討した。

Wild typeとmutant JAGの作成し、JAG1蛋白の精製はQuagen社のプロトコールに従ってNi-NTAアガロースビーズを用いて行った。JAG1蛋白、Notch蛋白C末端にFlagを固定し、anti-FlagIgGで検出した。3T3細胞に遺伝子導入し、その上清を添加し、ELISA法やwestern blotting法で検討した。Western blotting法は5%BSAとTBST blocking bufferを用いてblockingを行い、1:1000程度の濃度で抗体を用いた。

#### 3. 繊維細胞に対するJAG1遺伝子および産物の効果とSAPとの関連に関する検討

細胞培養はDulbecco's modified Eagle's mediumに10%FBSを添加して使用した。3T3細胞やKMST繊維細胞などの細胞上清とTHP-1細胞との関連はmonocyte系細胞への刺激系に準じて行い、増殖および分化、IL-8の産生促進、細胞膜上のCD14の発現などを、MTT法、ELISA法、Fax analysisで検討した。

## 倫理面への配慮

患者の検体を研究目的に使用するに当たり、

東京西徳洲会病院、成育医療センターならびに国立小児病院の倫理委員会の指定の書面で了解を得た。HCMV 特異的 T 細胞に対する研究に引き継がれ、検体の採取を続けた。新たに新生児期、乳児期の肝疾患の患者と研究課題の拡張を行ったので、成育医療センターの倫理委員会の許可を得た。

### C. 研究結果

#### 1. SAP の ELISA 法—感度上昇のための工夫

SAP は Stx2 と結合し、その作用を抑制する。Stx2 側の結合部位はモノクロナール抗体による解析から Gb3 の結合部位にあることが判明した。SAP の結合部位についてはこの Stx2 結合部位の可能性と動物の種差を利用して解析した。すなわち SAP の Stx2 の作用は、マウスでは抑制せず、ヒトの SAP のみが反応する。この差異を明らかにするため、ヒト SAP とマウスのものを比較し、4 種類のペプチドを合成し、その結合部位を同定した。その結果、この 1 種類が結合を抑制した。これらの結合結果を検討し、さらに VLDH が結合に干渉するという結果からリン脂質における SAP-Stx2 結合に関する検討を行った。

その結果、phosphatidylethanolamine, phosphatidylcholine, phosphatidylinositol Phosphorylethanolamine の検討では、この結合の促進される物質として、lethitin, phosphatidylethanolamine があり、両物質ともに細胞膜構成成分であり、細胞上清中に含まれる。SAP の濃度は、通常の ELISA で測定できる範囲に認められない。しかし、これらの物質の存在下では 10 倍程度 Stx2 との結合が増大することより、活性を有している可能性がある。とくに生体内で細胞崩壊の場合に活性が増大するとすれば、生理的な意義は

大きいと考えられる。

Phosphorylethanolamine のみが、顕著な相違を示した。すなわち、Phosphorylethanolamine は SAP の STX2 に対する結合を容量依存性に抑制する。他の 3 種類は、多少の結合促進が認められるが、抑制は全く認められなかった。

また、Phosphorylethanolamine は Stx2 と Gb3 の系において結合には全く関与しないことより、Phosphorylethanolamine は SAP 側に作用すると考えられた。

Blocking 剤として用いられる blockAce(スキムミルク) は人血清の他の成分の吸着を抑制するが、SAP はこの物質に対して吸着され、吸着力は弱いものの、濃度依存性に吸着する。このことを利用して、Block Ace と Phosphorylethanolamine を coating して SAP を添加することにより、濃度依存性に増加させることが出来た(図 1)。この測定系を用いて、SAP と肝繊維化との関連を検討した。

#### 2. 肝疾患者の血清における SAP の変動

この測定系を利用して臨床的な検討を行った。その結果、SAP は胆道閉鎖症の年長者での肝体積と逆比例し、肝の繊維化を反映していると考えられた。また HCMV 持続感染者とそうでないグループを比較し、肝炎活動性の高いグループで高値が認められた。一般の肝炎では有意な変動のないことより肝の繊維化との関連が示唆された。(図 2)

#### 3. 線維細胞上清中の macrophage 活性化因子と SAP の異同

繊維細胞の上清中に存在する macrophage 活性化因子は、CD16 の発現促進、IL-8 の産生、THP-1 の増殖などの作用を示す。同一の作用を示す因子の一つとして、SAP を見出し

た。そこで因子が JAG1 のコントロール下にあるか否かを検討した。

これまでの検討で 3T3 細胞の上清中に認められる macrophage 活性化因子は種を越えて、効果が認められた。マウス由来 SAP はヒト由来 THP1 細胞も活性化する。さらに SAP の効果は THP1 の培養系に加えても影響はなく、3T3 側に添加したときのみ限定的な抑制効果が認められた。このことより、SAP は線維細胞の産生系に存在し、線維細胞側が JAG1 遺伝子、蛋白の調節を受けていることが示された。3T3 細胞の培養上清の THP-1 細胞に対する効果についての検討結果と SAP の作用との相違について検討した。

JAG1 遺伝子の導入によって、培養上清の THP1 を活性化する因子の産生は抑制されるが、JAG2 遺伝子導入細胞では無変化であった。JAG 遺伝子の導入有無にかかわらず、線維細胞の培養上清中には SAP は ELISA 法では検出しえなかった。SAP が DEAE に吸着することを利用して 100 倍に濃縮して測定可能となった。その結果、JAG1 遺伝子導入した細胞では上清に SAP の存在は認められていないことを確認した。

SAP の THP-1 細胞に対する作用を線維細胞の培養上清と比較しながら検討した。

これまでの検討で 3T3 細胞の上清中に認められる macrophage 活性化因子は種を越えて、効果が認められた。マウス由来 SAP はヒト由来 THP1 細胞も活性化する。

さらに SAP の効果は THP1 の培養系に加えても影響はなく、3T3 側に添加したときのみ限定的な抑制効果が認められた。このことより、SAP は線維細胞の産生系に存在し、線維細胞側が JAG1 遺伝子、蛋白の調節を受けていることが示された。

SAP の THP-1 細胞の活性化増殖作用についてまず検討した。線維細胞の培養上清の添加のもとで、THP-1 細胞は増殖が増大すると考えられ、24 時間、48 時間の培養を添加群、無添加群で比較した結果、MTT 法による測定で、1.2 倍から 3 倍の吸光度の増加が認められた。

SAP 刺激による THP-1 細胞の炎症性 cytokine の産生能の変化に対する検討では、TNF  $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8 などの炎症性 cytokine について検討した。最もはっきりした変化は、IL-8 の産生亢進であり、培養上清の量的依存性に増大が認められた。

SAP の macrophage の細胞分化に対する効果は FACS analysis による解析を行った。線維細胞の培養上清添加により THP-1 細胞膜上に CD11b、CD14 の出現が認められた。なお THP-1 の成熟型とされる ATHP-1 では、刺激無しで CD14 の発現が認められ、かつ SAP の添加に対しても変化を示さなかった。

SAP の添加により、THP-1 細胞は、CD16 を発現し、その後増殖能が低下することより、macrophage を活性化すると同時に分化させることが示された。抹消血の monocyte の変化でも同様のことが確認された。

#### 4. 肝細胞株に対する SAP の効果と JAG1 遺伝子導入による変化

Hucct1、Huh7 などの肝細胞株に対して SAP の効果を細胞増殖能、IL-8 産生能の変化で検討した。Huh7 に対しての効果では TNF  $\alpha$  で刺激したときの細胞増殖能との比較した結果、増殖には変化を認めず、TNF  $\alpha$  の濃度に比例して、IL-8 産生が増加した。Huh7 では JAG1 遺伝子導入により、TNF  $\alpha$  で刺激したときの IL-8 産生増強効果は抑制された。この JAG1 遺伝子導入により Huh7 の細胞内伝達機構の変化を

NF $\kappa$ B の変化を検討した。NF $\kappa$ B は p50-p52 p65 の complex であるが活性化によってこの複合体が解離する。Huh7 における TNF $\alpha$  刺激下での、JAG1 蛋白の添加による NF $\kappa$ B 活性の変化を、electrophoretic mobility shift assay で検討した。その結果、TNF $\alpha$  刺激による p50、p65 の発現、JAG1 蛋白の添加による p50、p65 の発現抑制が観察された。

Luciferase assay では時間経過とともに、JAG1 の抑制効果が認められた。このことより、TNF $\alpha$  の刺激は apoptosis 系とともに、NF $\kappa$ B 系を介する炎症系にも強く関連しており、JAG1 は蛋白、遺伝子ともにこの作用を抑制すると考えられた。これらの効果に対しての SAP の影響は認められなかった。SAP は肝細胞に関してはまったく働かないことが確認された。逆に TNF $\alpha$  に対し、SAP の産生の亢進が mRNA によって確認された。

#### D. 考察

繊維化を主体とする病変—特に末期臓器不全—肝硬変—腎硬化症など—の進展に際し、繊維化自身が免疫反応を引き起こし、増悪傾向を生むという仮説のもとにそれを立証するための因子とその機序について検討した。繊維症は臨床的には臓器の終末変化とされ、その進展については、十分な研究がなされていない。しかし、繊維化してからの変遷は臨床的には様々な経過をとり、このような病態に移行してからの検討は、臓器不全への移行阻止という観点からも重要である。このような観点から基礎的研究を行なった。

JAG1 遺伝子異常は胆道閉鎖症や劇症肝炎、新生児期の肝炎に認められ、繊維化の進展を認める。肝疾患におけるこの進展機序に対す

る JAG1 遺伝子の役割について検討した。まず TNF $\alpha$  の効果抑制、すなわち TNF $\alpha$  刺激による IL-6, IL-8 の産生亢進の抑制、NF $\kappa$ B 系を介する炎症系の抑制を確認した。TNF $\alpha$  は肝炎の一次的な炎症性 cytokine であり、apoptosis の誘導など、劇症肝炎などで中心的な役割を果たす。TNF $\alpha$  で刺激したときの IL-8 産生増強効果は JAG1 によって抑制された。JAG1 mutant 遺伝子はこの作用の減弱が認められ、炎症の調節障害が存在し、肝炎の持続に関与していることが示唆された。SAP はこの系に TNF $\alpha$  の作用を受け、産生増強に働くが、SAP 自身が肝細胞に如何に働くかは、今後さらに検討が必要である。

繊維細胞の放出する macrophage 活性化因子の産生は JAG1 遺伝子およびその産物の調節を受けているとの結果を得た。繊維芽細胞の産生する因子は JAG2 遺伝子の影響は受けなかったことをより、この両者を 3T3 細胞に導入し、DNA チップによる解析を試み、serum amyloid P (SAP) が THP-1 に対し、同様の刺激作用を有することを確認した。炎症蛋白のひとつが macrophage を活性化するという事は、肝の繊維化が炎症によって増強するという事を示唆しており、臨床の結果をよく反映する機序と考える。

線維細胞の上清の因子と SAP の THP-1 に対する作用を検討し、増殖分化、IL-8 の産生亢進、THP-1 細胞自身の CD14、CD16 の発現増強の効果を確認した。繊維芽細胞の産生する THP-1 活性化因子としては、fibrinonectin や CD137 の報告があるが、これらの因子との異同を検討し、異なるものであることを確認した。

JAG1 異常症では、様々な肝の障害性機序が生じたときに炎症性 cytokine の調節が不十



分で、炎症が持続する機序が想定される。さらに SAP やの産生調節障害により、繊維化が進展し、肝繊維症、macrophage の活性化 炎症の増強、肝硬変へと進展すると考えられる。

SAP の臓器の線維細胞間の相違は顕著でなく、末期臓器不全の免疫反応の経過を普遍的に説明する機序と考えられる。

#### E. 結論

SAP の作用について検討し、THP-1 に対し、増殖分化、IL-8 の産生亢進、細胞の CD14 の発現などの作用を見出し、さらに繊維細胞株に対し JAG1 遺伝子および蛋白がこの因子の産生を調節していることを立証した。SAP は線維細胞の産生系に存在し、線維細胞側が JAG1 遺伝子、蛋白の調節を受けていることが示された。ATHP-1 には、何ら影響を与えないことより、分化過程にある monocyte 系に対してのみ、増殖、分化などの効果があると考えられた。SAP は抹消血 monocyte にも作用し、活性化することから、生体内における活性化因子の一つと考えられる。個体誕生後の肝では JAG1 遺伝子は抗炎症的に働いており、macrophage 活性化因子の産生調節障害により繊維化の進展にも関与していると考えられた。macrophage 活性化因子の一つとして SAP を候補として臨床的な検討をおこない、胆道閉鎖症ではその繊維化と関係している可能性を示す結果が得られた。

SAP は一種の炎症蛋白とも考えられるが、その変動についてはなお検討する必要がある。今回の結果は特定の疾患あるいは長期にわたる変化の指標として意義があると考えられる。SAP の作用機序が解明により炎症と繊維化の機序解明と繊維化阻止への治療の開発が可能となることが期待できる。

#### F. 研究発表

##### 発表論文

1. Yuan ZR, Kobayashi N, Kohsaka T. Human jagged 1 mutants cause liver defect in Alagille syndrome by overexpression of hepatocyte growth factor. *J Mol Biol.* 2006 24;356(3):559-68.
2. Nakamura A, Imaizumi A, Niimi R, Yanagawa Y, Kohsaka T, Johns EJ. Adenoviral delivery of the beta2-adrenoceptor gene in sepsis: a subcutaneous approach in rat for kidney protection. *Clin Sci (Lond).* 2005 109(6):503-11.
3. Kano H, Ito Y, Matsuoka K, Nakajima T, Iwata T, Kohsaka T, Saito H, Abe J. Critical role of T cell migration in bacterial superantigen-mediated shock in mice. *Clin Immunol.* 2004 Feb;110(2):159-71.
4. Nakamura A, Imaizumi A, Yanagawa Y, Kohsaka T, Johns EJ. beta(2)-Adrenoceptor activation attenuates endotoxin-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Feb;15(2):316-25.
5. Kano H, Ito Y, Matsuoka K, Nakajima T, Iwata T, Kohsaka T, Saito H, Abe J. Critical role of T cell migration in bacterial superantigen-mediated shock in mice. *Clin Immunol.* 2004 Feb;110(2):159-71.
6. Nakamura A, Imaizumi A, Yanagawa Y, Kohsaka T, Johns EJ. beta(2)-Adrenoceptor activation attenuates endotoxin-induced acute renal

failure.

J Am Soc Nephrol. 2004 Feb;15(2):316-25.

7: Donadini R, Wahlberg M, Kohsaka T, Ito Y, Fields BA. Related Articles, Links  
Crystallization and preliminary X-ray analysis of Yersinia pseudotuberculosis-derived mitogen.

Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 2003 Jul;59(Pt 7):1330-2. Epub 2003 Jun 27.

8Nakamura A, Imaizumi A, Yanagawa Y, Niimi R, Kohsaka T, Johns EJ.

Beta2-adrenoceptor activation inhibits Shiga toxin2-induced apoptosis of renal tubular epithelial cells.

Biochem Pharmacol. 2003 Jul 15;66(2):343-53.

9: Abe J, Kano H, Nogami H, Matsumoto S, Baba K, Saito H, Kohsaka T. Pathogenic role of a superantigen in Yersinia pseudotuberculosis infection.

Adv Exp Med Biol. 2003;529:459-61

10: Kano H, Ito Y, Matsuoka K, Iwata T, Saito H, Kohsaka T, Abe J. Role of T cells and gamma interferon in Yersinia pseudotuberculosis-derived mitogen (YPM)-induced toxicity in mice.

Adv Exp Med Biol. 2003;529:137-9.

11: Nakamura A, Imaizumi A, Yanagawa Y, Niimi R, Kohsaka T. Suppression of tumor necrosis factor-alpha by beta2-adrenoceptor activation: role of

mitogen-activated protein kinases in renal mesangial cells.

Inflamm Res. 2003 Jan;52(1):26-31.

## 2. 学会発表

2004年東京（第31回日本小児栄養消化器肝臓病学会）、2004年9月18日

胆道閉鎖症におけるウイルス感染の意義

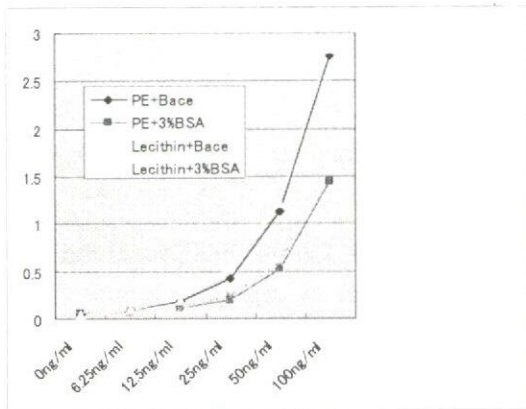
田川 学、肥沼 幸、香坂隆夫

2004年東京（第31回日本小児栄養消化器肝臓病学会）、2004年9月18日

胆道閉鎖症術後の妊娠7例の臨床経過とその検討

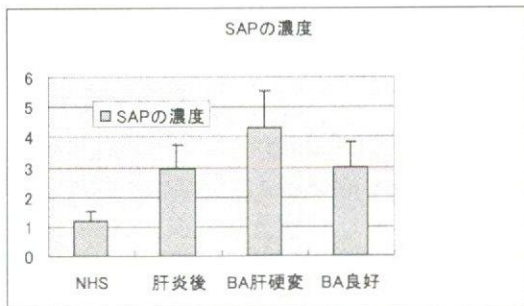
肥沼 幸、田川 学、黒田達夫、村島温子、北川道弘、香坂隆夫

図1. SAP の ELISA 法



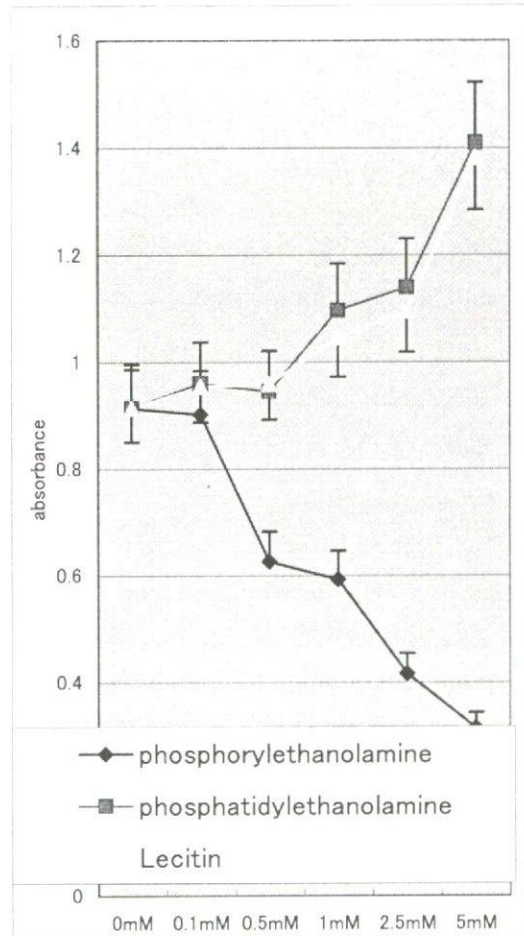
Coating agent として phosphorylethanolamine (PE) と phosphorilcholin(Lecitin)をしようした場合の SAP の検出感度の相違

図2. 肝繊維症における SAP の血中濃度



肝炎でも上昇するが、繊維化の進行した年長者の胆道閉鎖症での上昇が顕著である  
単位はmg/dl

図3. 各種リン脂質の SAP の結合におよぼす効果



phosphatidylethanolamine, phosphatidylcholine, は結合促進に働くが, Phosphorylethanolamine は抑制的に働くなどの相違が認められる。なお fibrinorectin も軽度ながら抑制的な傾向を示す。

---

平成18年度  
政策創薬総合研究  
重点研究報告書(Ⅰ)

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団  
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号  
共同ビル(小伝馬町駅前)4F  
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

---

印刷 株式会社 ソーラン社