

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

**金属アレルギーの克服へ向けた効果的診断・予
防・治療法の開発研究**

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 小笠原 康悦

平成20（2008）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 金属アレルギーの克服へ向けた効果的診断・予防・治療法の開発研究----- 2
国立国際医療センター研究所 小笠原 康悦

II. 分担研究報告

Specific Aim I 金属アレルギー発症の分子機構の解明

1. 金属アレルギー発症に関与する自己抗原ペプチドの精製----- 19
東北大学大学院歯学研究科 菅原 俊二
2. マウスNiアレルギーモデルにおける交差反応と金属イオン濃度に関する研究-- 26
東北大学大学院歯学研究科 遠藤 康男
3. 金属アレルギーにおけるNKレセプターの関与の可能性----- 29
国立国際医療センター研究所 小笠原 康悦

Specific Aim II 金属アレルギーにおける細菌成分のアジュバント効果

4. 口腔上皮細胞の自然免疫系と金属アレルギーに関する研究----- 34
東北大学大学院歯学研究科 高田 春比古
5. TLRによる抗原提示細胞の活性化と金属アレルギー発症との相関性
に関する研究----- 44
北海道大学大学院医学研究科 西屋 禎

Specific Aim III 新規診断法と治療法の開発へ向けた理論的基盤の確立

6. 金属アレルギーの新規診断法と治療法の開発に向けた理論的基盤の
開発に関する研究----- 49
産業医科大学 医学部 椛島 健治

III. 班会議プログラム----- 54

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 74

V. 研究成果の刊行物・別刷----- 88

I. 総括研究報告

研究課題：金属アレルギーの克服へ向けた効果的診断・予防・治療法の開発研究

主任研究者：小笠原 康悦 国立国際医療センター研究所 難治性疾患研究部 臨床免疫研究室 室長

研究要旨

金属アレルギー等のアレルギー性皮膚炎は増加しており、難治性の合併症を誘発するため社会問題化している。本研究はこれまで不明であった金属アレルギー発症の分子機構を明らかにし、アレルギーの診断、予防、治療に役立つ理論的基盤の確立を目指すことを目的とし、動物モデルからの追究、自然免疫系からの追究、および疾患臨床研究という観点から多面的に研究を進めている。当研究班が独自に開発した金属アレルギー動物モデルは、本年度 Nature 誌の News に掲載されるなど国際的にも高く評価された。当研究班では、金属アレルギー動物モデルを用いて、Ni、Pd、Ag などの金属においてアレルギーの交差反応がおこることを明らかにした。また、細菌成分とともに金属暴露がおこると極めて低濃度でアレルギーを発症することも判明した。本年度、金属アレルギーの発症にかかわる自己抗原ペプチドを同定する方法の基盤も確立できたことから、今後、自己抗原ペプチドを同定し新規診断法を開発する予定である。さらに、金属アレルギーにおけるパッチテスト陽性の患者由来の末梢血において LTT アッセイによる検出が可能であることが明らかとなった。これらの結果から今後多面的かつ総合的に、新規診断、治療法を開発していく予定である。

分担研究者：

菅原俊二 東北大学大学院歯学研究科 教授
遠藤康男 東北大学大学院歯学研究科
非常勤講師
高田春比古 東北大学大学院歯学研究科 教授
西屋禎 北海道大学大学院医学研究科講師
栂島健治 産業医科大学医学部皮膚科
准教授
小笠原康悦 国立国際医療センター研究所
室長

研究協力者：

笹月健彦 国立国際医療センター 総長
大津浩 東北大学大学院工学研究科 教授
黒石智誠 東北大学大学院歯学研究科 助教
上原亜希子 東北大学大学院歯学研究科 助教
田中和沙 国立国際医療センター研究所
特任研究員
浦野奈央子 国立国際医療センター研究所
研究生
岩崎之克 国立国際医療センター研究所
研究生

A. 研究目的

平成16年度厚生労働省の実態調査によると家庭用品等に係る皮膚障害では装飾品等の「身の回り品」が原因であることが最も多く、その皮膚障害の約半数が金属アレルギーを含むアレルギー性皮膚炎であることが報告されている。金属アレルギーはピアス等装飾品をつける人口の増加および金属を用いた医療技術の発展に伴い増加しているが、適切な動物モデルがない等の問題により研究が進んでおらず、金属アレルギー発症の分子機構は未だ分かっていない。掌蹠膿疱症などの金属アレルギー合併症は総じて難治であり、患者の QOL を著しく妨げている。金属アレルギー診断法としてパッチテストが有効であるものの、その施行および判定には患者の負担が大きく、より効果的な診断法も望まれている。従って本研究は金属アレルギー発症の分子機構を明らかにし、アレルギーの診断、予防、治療に役立つ理論的基盤の確立を目指すことを目的とする。我々の研究班は、これまで観察が困難であった金属アレルギー動物モデルを

作製することに成功した。本目的を達成するため、

1. 金属アレルギー発症の分子機構の解明
(動物モデルからのアプローチ)

菅原、遠藤、小笠原 (分担研究者)

2. 金属アレルギーにおける細菌成分のアジュバント効果 (自然免疫からのアプローチ)

高田、西屋 (分担研究者)

3. 新規診断法と治療法の開発へ向けた理論的基盤の確立 (疾患からのアプローチ)

梶島 (分担研究者)

をspecific Aimとして、多面的な解析を行っている。

B. 方法

1. 金属アレルギー発症の分子機構の解明

1) NiCl₂ 溶液と LPS (*E. coli*) 溶液の1:1混合液をBALB/cマウスに腹腔内注射し、10日後、金属塩溶液 (LPS添加または非添加) を耳介に皮内注射して、以後その腫脹を測定した (金属アレルギーマウスモデル)。金属アレルギーマウスモデルを用いて、発症の前後にNKG2Dおよびそのリガンドの発現を定量的PCR法を用いて検出した。NKG2Dリガンド強制発現マウスを用いて、金属アレルギーが発症するか否かを検討した。

2) 金属と結合するペプチドを同定するため、NiとLPSで感作したマウス脾細胞から抗原提示細胞を単離した。この細胞を界面活性剤 (MEGA8とMEGA9) で処理し、可溶化画分を調整し、抗マウスMHCクラスIIモノクローナル抗体と反応させた。その後、MHCクラスII分子と収容溝のペプチドを溶出し、限外濾過法 (10 kDa) により分画し、10 kDa以下の低分子画分を得た。本試料を、逆相HPLCカラムにて分析した。

2. 金属アレルギーにおける細菌成分のアジュバント効果

各種TLR系ならびにNOD系リガンド (マイコプラズマ型合成リポペプチド、poly I:C、合成リピドA、一本鎖RNA、CpG DNA、FK156、ム

ラミルジペプチド) による口腔上皮系細胞株HSC-2の各種NK活性化リガンド (NKG2Dリガンド) 発現増強を、リアルタイムPCR法、フローサイトメトリーおよび免疫蛍光染色法で検討した。また、各種TLRの反応性の違いを検討するため、TLR4 遺伝子座を欠損したC57BL/10ScNマウスの骨髄由来樹状細胞にTLRキメラ (TLR4の細胞外部分と他のTLRの細胞膜及び細胞質部分を結合したもの) を発現させた遺伝子導入細胞を樹立した。この細胞をLPSで刺激した後、フローサイトメーターを用いて補助刺激分子及びMHC class II分子の発現レベルを解析した。また、樹状細胞を金属イオン (Ni²⁺またはPd²⁺) とLPSで刺激し、同様の実験を行った。

3. 新規診断法と治療法の開発へ向けた理論的基盤の確立

パッチテスト (PT) で陽性を確認した金属アレルギー患者の臨床症状を、接触皮膚炎、肉芽腫、掌蹠膿疱症などの臨床症状別に分類し、各患者の末梢血からPBMCを分離した。金属の細胞増殖刺激能を検討するため、PT陽性の金属 (NiSO₄, NiCl₂, MnCl₂, CrCl₃, K₂Cr₂O₇など) と混合培養し、³[H]thymidineの取り込みにて評価した (lymphocyte transformation test; LTT)。

(倫理面への配慮)

患者サンプルを用いた研究においては、「臨床研究に関する倫理指針 (平成15年厚生労働省告示第255号)」、およびその「改正指針 (平成16年厚生労働省告示第459号)」に従い、被験者には十分な研究内容の説明を口頭と文書の両方伝え、承諾を確認している。さらに、個人情報保護法に基づき保存される検体試料や研究データの匿名化は、患者に対し独自のIDを付与し、病院での患者ID、氏名、住所、電話番号を削除する連結可能匿名化にて行っている。これらの実施に際し、施設内の倫理委員会において本研究計画の承認を得ている。実験動物の使用においては、各研究機関の実験動物委員会の審査及び承認を受け、各機関の倫理基準を厳守している。また、遺伝子組み換え実験については、各研究

機関のバイオ・セーフティー委員会の承認を受けて実施している。

C. 研究結果

1. 金属アレルギー発症の分子機構の解明

(菅原、遠藤、小笠原の分担報告書を参照)

1) Ni 1 mM とLPS 1 µg/mlの等量混合液で priming (感作)したマウスにおいて、Ni, Pd, Cr, Co, Cu, Agはいずれも、数 µMのelicitation濃度で炎症を誘導し、Pd, Cr, Ag, Cu は本来の抗原であるNiよりも強い炎症を誘導した。Cuはそれ自体が他の金属には見られない炎症反応を誘導したが、この炎症が起こらない低濃度でNiと交差反応を示した。Elicitation phaseでの最少有効Ni濃度は、-LPSで 1×10^{-6} M, +LPSで 1×10^{-12} Mであった。マウスモデルにおいて、金属アレルギーの発症に伴ってNKG2DリガンドであるRAE-1の発現が誘導された。また、面白いことに、NKG2Dリガンド強制発現マウスを用いて、金属アレルギーを誘導したところ、耳介の腫脹の程度が低かった。金属の種類に関しては、PdはNiよりも耳介の腫脹が強く、強い炎症がおこっていることが示唆された。

2) 金属と結合するペプチドに関して、逆相HPLCカラムの分析により、精製した試料中に約10のピークを得た。この中に金属と結合するペプチドが存在する可能性が高い。

2. 金属アレルギーにおける細菌成分のアジュバント効果

(高田、西屋の分担報告書を参照)

ヒト口腔上皮細胞において、各種TLR系ならびにNOD系リガンド刺激によるNKG2Dリガンド (ULBP-2, ULBP-3およびMICA/B) の発現増強が認められた。

マウス樹状細胞のCD80、CD86、及びMHC class II分子の発現レベルは、TLR4及びTLR4/TLR5キメラを発現した遺伝子導入細胞において著しく増大した。一方、TLR4/TLR1、TLR4/TLR2、またはTLR4/TLR6キメラを発現した遺伝子導入細胞では発現レベルの増大は観察されなかった。これらの結果から、TLR4とTLR5のリガンドが金属イオン-タンパク複合体のT細胞への提示を効果的に誘導しうること

が示唆された。また、金属イオンの効果について検討した結果、細胞毒性を示さない0.25 mMの濃度において、金属イオン単独処理により補助刺激分子及びMHC class II分子の発現レベルは影響を受けず、また金属イオンはLPSによるこれらの分子の発現増強作用にも影響を与えなかった。

3. 新規診断法と治療法の開発へ向けた理論的基盤の確立

(柁島の分担報告書を参照)

接触皮膚炎(PT陽性; Ni, 2例あるいはNiとCr, 1例)、肉芽腫性口唇炎 (PT陽性; Ni, Cu, Mn, 1例)、歯科金属アレルギー(PT陽性; Cu, 1例)、金属プレート挿入後の蕁麻疹(PT陽性; Fe, Mn, Cr, Ni, 1例)の6症例において各金属と混合培養したNi, FeによるLTTは著明な陽性を示したが、その他の金属では明らかな陽性とは言えなかった。

D. 考察

1. 金属アレルギー発症の分子機構の解明

1) 種々の金属がNiと交差反応を誘導したことは、金属-タンパク複合体の立体構造には、金属が違ってもかなり共通な部分があり、この部分の認識が交差反応の背景となる可能性を示唆する。Elicitationでの最少Ni濃度が+LPSで 1×10^{-12} Mの低濃度になることは、感染や細菌成分が極めて重要な金属アレルギー促進因子になることを示唆する。今後、TLRsやNODsのligandsなどについても、詳細に検討する。

マウス金属アレルギーの発症に伴ってNKG2Dリガンド (RAE-1) の発現が誘導されること、ヒト口腔上皮細胞においても、NKG2Dリガンドが発現増強することから、NKG2Dが発症にかかわっている可能性が考えられた。

2) 本研究により自己抗原ペプチドを精製できることが判明した。今後、精製の精度とスケールを上げ、LC/MS/MS分析により、金属アレルギー発症に関与する自己抗原ペプチドを同定する。

2. 金属アレルギーにおける細菌成分のアジュバント効果

各種TLR系ならびにNOD系リガンドによるNK細胞の活性化レセプター発現増強、および各種金属イオン存在下でのNK細胞による口腔上皮細胞傷害活性の検討を予定している。活性化レセプターを有するNK以外の細胞が関与する可能性も勘案して、口腔上皮細胞傷害の可能性を検討して、NKレセプターの関わりについて明らかにする予定である。

本年度の研究成果から、TLR4とTLR5のリガンドが金属イオン-タンパク複合体のT細胞への提示を効果的に誘導しうることが示唆された。また、金属イオンの効果について、*in vitro*で細胞毒性を示さない0.25 mMの濃度では、補助刺激分子及びMHC class II分子の発現レベルは影響を受けないことから、金属イオン自体は、抗原提示に関与する分子の発現レベルの調節には関与しないことが示唆された。

3. 新規診断法と治療法の開発へ向けた理論的基盤の確立

パッチテスト陽性の金属に対してLTTアッセイが陽性になる金属とならない金属の2種類あることが示唆された。原因として、optimal doseで金属刺激ができなかった、金属の毒性の方がstimulationよりも強く出た、Tregなどの抑制系のサイトカインが産生されLTT反応がmaskされた、ある種の金属ではPBMC分画ではLTTが誘導されない、などがあげられる。今後も詳細なoptimal doseとtoxicityに関する検討や培養液中のIL-10などの抑制系サイトカインの定量、PBMCに分離せず、whole bloodを用いたLTTアッセイなどを行う予定である。

E. 結論

本研究班が開発した金属アレルギーマウスモデルは、**Nature**誌の**News**にとりあげられ、国際的に高い評価を得ている(**Infection may trigger metal allergies. Nature, published online news 070430-6, 2007**)。

1)金属アレルギーマウスモデルにおいて、Ni、Pd、Agなどの金属での交差反応を認めた。細菌成分とともに金属暴露がおこると極めて低濃度でアレルギーを発症することが判明した。

2)金属アレルギーの発症に伴って通常組織では

発現の見られないNKG2Dリガンドが誘導された。複数回の金属暴露によって炎症が増悪することから、メモリー型の免疫細胞の関与が示唆された。

3)金属アレルギー発症に関わる自己抗原ペプチドを同定する方法の基盤を確立した。

4)TLR4とTLR5が樹状細胞の活性化を誘導するが、金属イオンは直接的にはその活性化に関与しない。

5)金属アレルギーにおけるパッチテスト陽性の患者由来の末梢血においてLTTアッセイによる検出が可能であることが明らかとなった。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

論文発表	総計	82報
原著論文		49報
書籍、総説論文		33報

1) 原著論文

1. Komine K, Kuroishi T, Ozawa A, Komine Y, Minami T, Shimauchi H, Sugawara S. Cleaved inflammatory lactoferrin peptides in parotid saliva of periodontitis patients. *Mol. Immunol.* 44 (7): 1498-1508, 2007.
2. Kuroishi T, Tanaka Y, Sakai A, Sugawara Y, Komine K, Sugawara S. Human parotid saliva contains soluble Toll-like receptor (TLR) 2 and modulates TLR2-mediated interleukin-8 production by monocytic cells. *Mol. Immunol.* 44 (8): 1969-1976, 2007.
3. Deng X, Yu Z, Funayama H, Yamaguchi K, Sasano T, Sugawara S, Endo Y. Histidine decarboxylase-stimulating and inflammatory effects of alendronate in mice: involvement of mevalonate pathway, TNF α , macrophages, and T-cells. *Int. Immunopharmacol.* 7 (2): 152-161, 2007.
4. Sato N, Kinbara M, Kuroishi T, Kimura K,

- Iwakura Y, Ohtsu H, Sugawara S, Endo Y. Lipopolysaccharide promotes and augments metal allergies in mice, dependent on innate immunity and histidine decarboxylase. *Clin. Exp. Allergy* 37 (5): 743-751, 2007.
5. Deng X, Wu X, Yu Z, Arai I, Sasano T, Sugawara S, Endo Y. Inductions of histidine decarboxylase in mouse tissues following systemic antigen challenge: contributions made by mast cells, non-mast cells and IL-1. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 144(1): 69-78, 2007.
 6. Nishioka T, Kuroishi T, Sugawara Y, Yu Z, Sasano T, Endo Y, Sugawara S. Induction of serum IL-18 with *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide in phagocytic macrophage-inactivated mice. *J. Leukoc. Biol.* 82 (2): 327-334, 2007.
 7. Yoshida A, Deng X, Sasano T, Takada H, Sugawara S, Endo Y. Oral bacterial lipopolysaccharide acts in mice to promote sensitisation to ovalbumin and to augment anaphylaxis via platelets. *Arch. Oral Biol.* 52 (10): 990-994, 2007.
 8. Minami T, Kuroishi T, Ozawa A, Shimauchi H, Endo Y, Sugawara S. Histamine amplifies immune response of gingival fibroblasts. *J. Dent. Res.* 86 (11): 1083-1088, 2007.
 9. Kuroishi T, Endo Y, Muramoto K, Sugawara S. Biotin deficiency up-regulates TNF- α production in murine macrophages. *J. Leukoc. Biol.* 83 (4): in press, 2008.
 10. Sakai A, Sugawara Y, Kuroishi T, Sasano T, Sugawara S. Identification of IL-18 and Th17 cells in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome, and amplification of IL-17-mediated secretion of inflammatory cytokines from salivary gland cells by IL-18. *J Immunol.* Revised.
 11. Histidine decarboxylase-stimulating and inflammatory effects of alendronate in mice: involvement of mevalonate pathway, TNF α , macrophages, and T-cells. Xue Deng, Zhiqian Yu, Hiromi Funayama, Kouji Yamaguchi, Takashi Sasano, Shunji Sugawara, Yasuo Endo. *Int Immunopharmacol* 2007;7:152-161.
 12. Inductions of Histidine Decarboxylase in Mouse Tissues Following Systemic Antigen-challenge: Contributions Made by Mast Cells, Non-mast Cells, and IL-1. Xue Deng, Xia Wu, Zhiqian Yu, Iwao Arai, Takashi Sasano, Shunji Sugawara, Yasuo Endo. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:69-78.
 13. Lipopolysaccharide promotes and augments metal allergies in mice, dependent on innate immunity and histidine decarboxylase. Naoki Sato, Masayuki Kinbara, Toshinobu Kuroishi, Kohei Kimura, Yoichiro Iwakura, Hiroshi Ohtsu, Shunji Sugawara, Yasuo Endo. *Clin Exp Allergy* 2007;37:743-751.
 14. Oral bacterial lipopolysaccharide acts in mice to promote sensitization to ovalbumin and to augment anaphylaxis via platelets. Atsushi Yoshida, Xue Deng, Takashi Sasano, Haruhiko Takada, Shunji Sugawara, Yasuo Endo. *Arch Oral Biol* 2007;52:990-994.
 15. Vilarinho S, Ogasawara K, Nishimura S, Lanier LL, Baron JL. (2007) Blockade of NKG2D on NKT cells prevents hepatitis and the acute immune response to hepatitis B virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104(46):18187-92.
 16. Ishizaki K, Yamada A, Yoh K, Nakano T, Shimohata H, Maeda A, Fujioka Y, Morito N, Kawachi Y, Shibuya K, Otsuka F, Shibuya A, Takahashi S. (2007) Th1 and type 1 cytotoxic T cells dominate responses in T-bet overexpression transgenic mice that develop contact dermatitis. *J Immunol.* 178(1):605-12.
 17. Uehara, A., and H. Takada. 2007. Functional TLRs and NODs in human

- gingival fibroblasts. *J. Dent. Res.* 86:249-254.
18. Uehara, A., Y. Fujimoto, K. Fukase, and H. Takada. 2007. Various human epithelial cells express functional Toll-like receptors, NOD1 and NOD2 to produce anti-microbial peptides, but not proinflammatory cytokines. *Mol. Immunol.* 44:3100-3111.
 19. Uehara, A., A. Iwashiro, T. Sato, S. Yokota, and H. Takada. 2007. Antibodies to proteinase 3 prime human monocytic cells via protease-activated receptor-2 and NF- κ B for Toll-like receptor- and NOD-dependent activation. *Mol. Immunol.* 44:3552-3562.
 20. Yoshida, A., X. Deng, T. Sasano, H. Takada, S. Sugawara, and Y. Endo. 2007. Oral bacterial lipopolysaccharide acts in mice to promote sensitisation to ovalbumin and to augment anaphylaxis via platelets. *Arch. Oral Biol.* 52:990-994.
 21. Tohno, M., W. Ueda, Y. Azuma, T. Shimazu, S. Katoh, J.M. Wang, H. Aso, H. Takada, Y. Kawai, T. Saito, H. Kitazawa. 2008. Molecular cloning and functional characterization of porcine nucleotide-binding oligomerization domain-2 (NOD2). *Mol. Immunol.* 45:194-203.
 22. Tohno, M., T. Shimazu, H. Aso, A. Uehara, H. Takada, A. Kawasaki, Y. Fujimoto, K. Fukase, T. Saito, H. Kitazawa. 2008. Molecular cloning and functional characterization of porcine nucleotide-binding oligomerization domain-1 (NOD1) recognizing minimum agonists, meso-diaminopimelic acid and meso-lanthionine. *Mol. Immunol.* 45:1807-1817.
 23. Uehara, A., M. Naito, T. Imamura, J. Potempa, J. Travis, K. Nakayama, and H. Takada. 2008. Dual regulation of interleukin-8 production in human oral epithelial cells upon stimulation with gingipains from *Porphyromonas gingivalis*. *J. Med. Microbiol.* 57:500-507.
 24. Uehara, A., T. Imamura, J. Potempa, J. Travis, and H. Takada. 2008. Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* synergistically induce the production of proinflammatory cytokines through protease-activated receptors with Toll-like receptor and NOD1/2 ligands in human monocytic cells. *Cell. Microbiol.* In press.
 25. Uehara, A., and H. Takada. 2008. Synergism between TLRs and NOD1/2 in oral epithelial cells. *J. Dent. Res.* In press.
 26. Nishiya T et al. Distinct roles of TIR and non-TIR regions in the subcellular localization and signaling properties of MyD88. *FEBS Lett.* 581, 3223-3229 (2007).
 27. Maekawa S. et al. OCTN2VT, a splice variant of OCTN2, does not transport carnitine because of the retention in the endoplasmic reticulum caused by insertion of 24 amino acids in the first extracellular loop of OCTN2, *Biochim. Biophys. Acta-Mol. Cell Res.* 1773, 1000-1006 (2007).
 28. Horinouchi T. et al. Endothelin-1 decreases $[Ca^{2+}]_i$ via Na^+/Ca^{2+} exchanger in CHO cells stably expressing endothelin ET_A receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 566, 28-33 (2007).
 29. Horinouchi T. et al. Characterization of noradrenaline-induced increases in intracellular Ca^{2+} levels in Chinese hamster ovary cells stably expressing human α_1A -adrenoceptor. *J. Pharmacol. Sci.* 105, 103-111 (2007).
 30. Atarashi K, Kabashima K, Akiyama K, Tokura Y. Stimulation of Langerhans cells with ketoprofen plus UVA in murine photocontact dermatitis to ketoprofen. *J Dermatol Sci.* Aug 2007;47(2):151-159.
 31. Hino R, Kobayashi M, Mori T, et al. Inhibition of T helper 2 chemokine production by narrowband ultraviolet B in

- cultured keratinocytes. *Br J Dermatol*. May 2007;156(5):830-837.
32. Kabashima K, Nagamachi M, Honda T, et al. Prostaglandin E2 is required for ultraviolet B-induced skin inflammation via EP2 and EP4 receptors. *Lab Invest*. Jan 2007;87(1):49-55.
 33. Kabashima K, Shiraishi N, Sugita K, et al. CXCL12-CXCR4 engagement is required for migration of cutaneous dendritic cells. *Am J Pathol*. Oct 2007;171(4):1249-1257.
 34. Kabashima K, Sugita K, Shiraishi N, Tamamura H, Fujii N, Tokura Y. CXCR4 engagement promotes dendritic cell survival and maturation. *Biochem Biophys Res Commun*. Oct 5 2007;361(4):1012-1016.
 35. Kobayashi M, Kabashima K, Tokura Y. Inhibitory effects of epinastine on chemokine production and MHC class II/CD54 expression in keratinocytes. *J Dermatol Sci*. Feb 2007;45(2):144-146.
 36. Nagamachi M, Sakata D, Kabashima K, et al. Facilitation of Th1-mediated immune response by prostaglandin E receptor EP1. *J Exp Med*. Nov 26 2007;204(12):2865-2874.
 37. Nishio D, Izu K, Kabashima K, Tokura Y. T cell populations propagating in the peripheral blood of patients with drug eruptions. *J Dermatol Sci*. Oct 2007;48(1):25-33.
 38. Shimauchi T, Kabashima K, Nakashima D, et al. Augmented expression of programmed death-1 in both neoplastic and non-neoplastic CD4+ T-cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Cancer*. Dec 15 2007;121(12):2585-2590.
 39. Sugita K, Kabashima K, Atarashi K, Shimauchi T, Kobayashi M, Tokura Y. Innate immunity mediated by epidermal keratinocytes promotes acquired immunity involving Langerhans cells and T cells in the skin. *Clin Exp Immunol*. Jan 2007;147(1):176-183.
 40. Sugita K, Kabashima K, Nakashima D, Tokura Y. Oral allergy syndrome caused by raw fish in a Japanese sushi bar worker. *Contact Dermatitis*. Jun 2007;56(6):369-370.
 41. Sugita K, Kabashima K, Nishio D, Hashimoto T, Tokura Y. Th2 cell fluctuation in association with reciprocal occurrence of bullous pemphigoid and psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Apr 2007;21(4):569-570.
 42. Tokura Y, Sugita K, Kabashima K, Ito T, Yagi H. Alopecia universalis associated with impaired interleukin-4 production and low serum IgE level. *J Am Acad Dermatol*. Aug 2007;57(2 Suppl):S22-25.
 43. Tokura Y, Sugita K, Yagi H, Shimauchi T, Kabashima K, Takigawa M. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with fatal leukemic outcome in association with CLA and CCR4-negative conversion. *J Am Acad Dermatol*. Nov 2007;57(5 Suppl):S92-96.
 44. Kabashima K, Sugita K, Tokura Y. Increment of circulating plasmacytoid dendritic cells in a patient with Kaposi's varicelliform eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Feb 2008;22(2):239-241.
 45. Mori T, Kabashima K, Yoshiki R, et al. Cutaneous Hypersensitivities to Hapten Are Controlled by IFN-gamma-Upregulated Keratinocyte Th1 Chemokines and IFN-gamma-Downregulated Langerhans Cell Th2 Chemokines. *J Invest Dermatol*. Jan 31 2008.
 46. Shimauchi T, Sugita K, Nishio D, et al. Alterations of serum Th1 and Th2 chemokines by combination therapy of interferon-gamma and narrowband UVB in patients with mycosis fungoides. *J Dermatol Sci*. Feb 1 2008.
 47. Sugita K, Kabashima K, Nakashima D, Tokura Y. Papuloerythroderma of Ofuji

- induced by furosemide. *J Am Acad Dermatol*. Feb 2008;58(2 Suppl):S54-55.
48. Sugita K, Kabashima K, Tokura Y. Fexofenadine downmodulates antigen-presenting ability of murine epidermal Langerhans cells. *J Dermatol Sci*. Jan 2008;49(1):88-91.
49. Tokura Y, Kobayashi M, Kabashima K. Epidermal chemokines and modulation by antihistamines, antibiotics and antifungals. *Exp Dermatol*. Feb 2008;17(2):81-90.
- 2) 書籍、総説論文
11. Kuroishi T, Endo Y, Sugawara S. Biotin-deficiency up-regulates TNF- α production in vivo and in vitro. *In Interface Oral Health Science 2007*. (Eds.) M. Watanabe, and O. Okuno. Tokyo, Japan: Springer, 2007. p. 249-254.
12. Nishioka T, Kuroishi T, Yu Z, Sugawara Y, Sasano T, Endo Y, Sugawara S. Phagocytic macrophages do not contribute to the induction of serum IL-18 in mice treated with *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide. *In Interface Oral Health Science 2007*. (Eds.) M. Watanabe, and O. Okuno. Tokyo, Japan: Springer, 2007. p. 277-278.
13. Minami T, Kuroishi T, Ozawa A, Endo Y, Shimauchi H, Sugawara S. Histamine amplifies proinflammatory signaling cascade in human gingival fibroblasts. *In Interface Oral Health Science 2007*. (Eds.) M. Watanabe, and O. Okuno. Tokyo, Japan: Springer, 2007. p. 281-282.
14. Sakai A, Kuroishi T, Sugawara Y, Sasano T, Sugawara S. IL-18 expressed in salivary gland cells induces IL-6 and IL-8 in the cells in synergy with IL-17. *In Interface Oral Health Science 2007*. (Eds.) M. Watanabe, and O. Okuno. Tokyo, Japan: Springer, 2007. p. 287-288.
15. Sato K, Kuroishi T, Nishioka T, Sugawara Y, Hoshino T, Sasano T, Sugawara S. Infiltration of immune cells in salivary gland by IL-18 overexpression in mice. *In Interface Oral Health Science 2007*. (Eds.) M. Watanabe, and O. Okuno. Tokyo, Japan: Springer, 2007. p. 289-290.
16. Sato N, Kinbara M, Kuroishi T, Takada H, Kimura K, Sugawara S, Endo Y. Priming effects of microbial and inflammatory agents in metal allergies. *In Interface Oral Health Science 2007*. (Eds.) M. Watanabe, and O. Okuno. Tokyo, Japan: Springer, 2007. p. 297-298.
17. 著者 : Anthony L. DeFranco, Richard M. Locksley, Miranda Robertson
題名 : Immunity -The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease Chapter 8, Specialized Lymphocytes in Early Responses and Homeostasis
出版社 : Oxford University Press
(翻訳 : 小笠原康悦, 監訳 : 笹月健彦)
年月 : in press
18. 著者 : Ogasawara K
題名 : NK activating receptor in autoimmune diabetes
掲載誌 : *Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology* 年月 : in press
19. 著者 : 小笠原康悦
題名 : 発症にかかわる免疫異常
掲載誌 : *新時代の糖尿病学* (1)
年月 : in press
20. 著者 : 小笠原康悦
題名 : 自然免疫と適応免疫を繋ぐNK細胞群
掲載誌 : *The Frontiers in Medical Sciences* 「免疫応答と免疫病態の統合的分子理解に向けて」 年月 : 2007
21. 著者 : 小笠原康悦
題名 : NK細胞の制御シグナルと疾患
掲載誌 : *実験医学* Vol 25 頁 : 1282-1285
年月 : 2007

22. 著者：Lewis L. Lanier (翻訳：小笠原康悦)
 題名：NK活性化レセプター複合体
 掲載誌：実験医学 Vol 25 頁：1287-1292
 年月：2007
23. 著者：石崎和沙、小笠原康悦
 題名：NK細胞活性化レセプターNKG2Dの
 生体内における機能
 掲載誌：実験医学 Vol 25 頁：1321-1325
 年月：2007
24. 上原亜希子 高田春比古 2007. 口腔細菌と歯周病 - 口腔粘膜の自然免疫系 - CLINICAL CALCIUM 17:173-178.
25. 上原亜希子 高田春比古 2007. cANCAによる単球・マクロファージ系細胞活性化 臨床免疫・アレルギー科 48(5):559-563.
26. 上原亜希子 菅原由美子 高田春比古 2007. 口腔粘膜の自然免疫 実験医学 (増刊) 粘膜免疫からの感染と免疫応答機構 体の入口から呼吸器・消化器、生殖器、皮膚までの防御システム 25(20): 3126-3132.
27. 上原亜希子 高田春比古 2007 抗PR3抗体はPAR-2を介してヒト単球系細胞の各種TLR系およびNOD系発現を高めて自然免疫応答を増強する p. 110-114. 日本エンドトキシン研究会 (上西 紀夫 小川利久 小玉正智 横地高志 谷徹) 編 エンドトキシン研究10 - 基礎と臨床の最新知見 - 医学図書出版、東京
28. Sugawara, Y., A. Uehara, Y. Fujimoto, K. Fukase, T. Sasano, and H. Takada. 2007. Expression of various Toll-like receptors, NOD1, and NOD2, in human oral epithelial cells, and their function, p. 225-230. In M. Watanabe & O. Okuno (ed.) Interface Oral Health Science 2007, Springer, Tokyo.
29. Uehara, A., T. Sato, S. Yokota, A. Iwashiro, and H. Takada. 2007. Antibodies against protease 3 prime human monocytic cells in culture in a protease-activated receptor 2- and NF- κ B-dependent manner for various Toll-like receptor-, NOD1-, and NOD2-mediated activation, p. 237-242. In M. Watanabe & O. Okuno (ed.) Interface Oral Health Science 2007, Springer, Tokyo.
30. Uehara, A., Y. Fujimoto, A. Kawasaki, K. Fukase, and H. Takada. 2007. Meso-diaminopimelic acid and meso-lanthionine, amino acids peculiar to bacterial cell-wall peptidoglycans, activate human epithelial cells in culture via NOD1, p. 275-276. In M. Watanabe & O. Okuno (ed.) Interface Oral Health Science 2007, Springer, Tokyo.
31. Maeda, H., A. Uehara, T. Saito, H. Mayanagi, I. Nagaoka, and H. Takada. 2007. An antibacterial protein CAP18/LL-37 enhanced production of hepatocyte growth factor in human gingival fibroblast cultures, p. 283-284. In M. Watanabe & O. Okuno (ed.) Interface Oral Health Science 2007, Springer, Tokyo.
32. Sato, N., M. Kinbara, T. Kuroishi, H. Takada, K. Kimura, S. Sugawara, and Y. Endo. 2007. Priming effects of microbial or inflammatory agents in metal allergy, p. 297-298. In M. Watanabe & O. Okuno (ed.) Interface Oral Health Science 2007, Springer, Tokyo.
33. 上原亜希子、菅原由美子、高田春比古 2007. 口腔粘膜の自然免疫 実験医学 (増刊：粘膜免疫からの感染と免疫応答機構 体の入口から呼吸器・消化器、生殖器、皮膚までの防御システム) 25(20): 3126-3132.

2. 学会発表

学会発表 総計	114件
国外学会発表	10件
国内学会発表	104件

国外学会

1. Kuroishi T, Sato N, Endo Y, Sugawara S.

Biotin modulates metal allergy via regulation of IL-1 beta production. 8th World Congress on Inflammation (Copenhagen, Denmark) 2007年6月16~20日

2. Ogasawara K, Ishizaki K, Urano N, Fjiwara N, Sasazuki T. Genomic analysis of RAE-1 genes. 10th Meeting of the Society for Natural Immunity, Cambridge, UK, 2007.
3. Wada H, Kakugawa K, Ogasawara K, Kawamoto H. Notch signaling promotes IFN-g production in NK cell maturation. 10th Meeting of the Society for Natural Immunity, Cambridge, UK, 2007.
4. Ogasawara K, Ishizaki K, Fjiwara N, Sasazuki T. Genomic analysis of RAE-1 genes. 94th Annual Meeting of The American Association of Immunologists, Miami, USA, 2007.
5. Sugawara, T., A. Uehara, Y, Fujimoto, S, Kusumoto, K, Fukase, T, Sasano, and H. Takada Functional toll-like receptors and NODs in human oral epithelial cells 1st Congress of the Society of Innate Immunity (Ankara, Turkey) 2007. 3.13~16 Experimental and Clinical Transplantation 5(suppl): 5, 2007
6. Uehara, A., and H. Takada Antibodies against proteinase 3 (PR3) prime human monocytic cells in a protease-activated receptor (par)-2- and NF-κB-dependent manner for CD14-, various Toll-like receptors, NOD1-, and 2-mediated activation. 1st Congress of the Society of Innate Immunity(Ankara, Turkey) 2007. 3.13~16 Experimental and Clinical Transplantation 5(suppl): 7, 2007
7. Natsuka M., A. Uehara, and H. Takada A polymer-type water-soluble peptidoglycan exhibited both toll-like receptor 2- and NOD2- agonistic activities, resulting in synergistic activation of human monocytic

cells 1st Congress of the Society of Innate Immunity(Ankara, Turkey) 2007. 3.13~16 Experimental and Clinical Transplantation 5(suppl): 11, 2007

8. Kenji Kabashima Lipid mediators and the skin 1st annual symposium at the Institute of Dermatological Science, Seoul,2007
9. Kenji Kabashima Mechanism of plasma cell homing and localization. Seoul National University, Seoul, 2007
10. Kenji Kabashima, Kazunari Sugita, Noriko Shiraiishi, Tomoko Mori, Ayako Uemura, and Yoshiki Tokura. CXCL12-CXCR4 engagement is required for migration and survival of cutaneous dendritic cells Society for Investigative Dermatology Annual Meeting, Los Angeles, 2007

国内学会

1. 南 匠、黒石智誠、小澤亜紀子、遠藤康男、島内英俊、菅原俊二。炎症性サイトカイン及びLPS刺激によるヒト歯肉線維芽細胞からのIL-8産生誘導におけるヒスタミンの相乗効果とその機序。第4回東北大学バイオサイエンスシンポジウム（仙台）2007年6月4日
2. 金原正敬、佐藤直毅、黒石智誠、菅原俊二、遠藤康男。マウスにおけるニッケルアレルギー：交差反応およびLPSのニッケル濃度におよぼす効果。第4回東北大学バイオサイエンスシンポジウム（仙台）2007年6月4日
3. 高橋春江、佐藤直毅、金原正敬、黒石智誠、高田春比古、菅原俊二、遠藤康男。マウスにおけるニッケルアレルギー：感作過程における各種微生物成分および炎症性物質の効果。第4回東北大学バイオサイエンスシンポジウム（仙台）2007年6月4日
4. 佐藤隆太郎、黒石智誠、越後成志、遠藤康男、菅原俊二。ヒスタミンによるヒト単球様細胞におけるNKG2Dリガンド発現

- 抑制. 第4回東北大学バイオサイエンスシンポジウム (仙台) 2007年6月4日
5. 黒石智誠、遠藤康男、菅原俊二. ビオチン欠乏に伴うTNF- α 産生増強. 第4回東北大学バイオサイエンスシンポジウム (仙台) 2007年6月4日
 6. 佐藤恭子、黒石智誠、西岡貴志、菅原由美子、笹野高嗣、菅原俊二. IL-18 Tg マウスにおける唾液腺浸潤リンパ球の解析. 第4回東北大学バイオサイエンスシンポジウム (仙台) 2007年6月4日
 7. 四釜洋介、鄧 雪、島内英俊、高田春比古、菅原俊二、遠藤康男. Muramyl-dipeptide によるマウス組織におけるIL-1 β の産生: LPS作用の増強効果との関連性. 第4回東北大学バイオサイエンスシンポジウム (仙台) 2007年6月4日
 8. 大泉丈史、中目晴子、山口晃史、川村仁、黒石智誠、菅原俊二、遠藤康男. 窒素含有bisphosphonates (NBPs) の壊死作用: clodronate (Clo, non-NBP) による抑制とLPSによる増強. 第4回東北大学バイオサイエンスシンポジウム (仙台) 2007年6月4日
 9. 中目晴子、大泉丈史、船山ひろみ、山口晃史、川村仁、黒石智誠、菅原俊二、遠藤康男. 窒素含有bisphosphonates (NBPs) の壊死作用: etidronateのNBPs代用薬としての可能性. 第4回東北大学バイオサイエンスシンポジウム (仙台) 2007年6月4日
 10. 大泉丈史、山口晃史、川村仁、菅原俊二、遠藤康男 (口演). 窒素含有bisphosphonates (NBPs) の壊死作用: clodronate (Clo, non-NBP) による抑制とLPSによる増強. 第51回東北大学歯学会 (仙台) 2007年6月22日
 11. 大泉丈史、中目晴子、山口晃史、川村仁、黒石智誠、菅原俊二、遠藤康男 (口演). 窒素含有bisphosphonates (NBPs) の壊死作用: clodronate (Clo, non-NBP) による抑制とLPSによる増強. 第49回歯科基礎医学会学術大会 (札幌) 2007年8月30、31日
 12. 佐藤恭子、黒石智誠、西岡貴志、菅原由美子、菅原俊二. IL-18 Tg マウスにおける唾液腺浸潤リンパ球の解析. 第49回歯科基礎医学会学術大会 (札幌) 2007年8月30、31日
 13. 黒石智誠、金原正敬、遠藤康男、菅原俊二. ビオチンによる金属アレルギー炎症の制御. 第49回歯科基礎医学会学術大会 (札幌) 2007年8月30、31日
 14. 金原正敬、黒石智誠、菅原俊二、遠藤康男. マウスにおける金属アレルギー: 交差反応およびLPSのニッケル濃度におよぼす効果. 第49回歯科基礎医学会学術大会 (札幌) 2007年8月30、31日
 15. 高橋春江、金原正敬、黒石智誠、高田春比古、菅原俊二、遠藤康男. マウスにおけるニッケルアレルギー: 感作過程における微生物環境と炎症の効果. 第49回歯科基礎医学会学術大会 (札幌) 2007年8月30、31日
 16. 佐藤隆太郎、黒石智誠、越後成志、遠藤康男、菅原俊二. ヒスタミンによるヒト単球様細胞におけるNKG2Dリガンド発現の抑制. 第49回歯科基礎医学会学術大会 (札幌) 2007年8月30、31日
 17. 四釜洋介、鄧 雪、島内英俊、高田春比古、菅原俊二、遠藤康男. Muramyl-dipeptide によるマウス組織におけるIL-1 β の産生: エンドトキシンショック (EtXS) 増強効果との関連性. 第49回歯科基礎医学会学術大会 (札幌) 2007年8月30、31日
 18. 中目晴子、大泉丈史、船山ひろみ、山口晃史、川村仁、黒石智誠、菅原俊二、遠藤康男. 窒素含有bisphosphonates (NBPs) の壊死作用: etidronateのNBPs代用薬としての可能性. 第49回歯科基礎医学会学術大会 (札幌) 2007年8月30、31日
 19. 西岡貴志、黒石智誠、菅原由美子、笹野高嗣、遠藤康男、菅原俊二. Keratin 5 (k5)/IL-18トランスジェニックマウスでの唾液腺障害の誘導. 第49回歯科基礎医学会学術大会 (札幌) 2007年8月30、31日

20. 酒井 梓、菅原由美子、黒石智誠、笹野高嗣、菅原俊二 (口演). IL-18はIL-17と共同してシェーグレン症候群患者唾液腺における病態発現に寄与する. 第16回日本シェーグレン症候群研究会 (京都) 2007年9月21、22日
21. 酒井 梓、菅原由美子、黒石智誠、笹野高嗣、菅原俊二. シェーグレン症候群病態発現におけるIL-18とIL-17の関与. 第35回日本臨床免疫学会総会 (大阪) 2007年10月19、20日
22. 金原正敬、黒石智誠、菅原俊二、遠藤康男. マウスにおけるニッケルアレルギー: 交差反応およびLPSのニッケル濃度におよぼす効果. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 (東京) 2007年11月20~22日
23. 高橋春江、金原正敬、黒石智誠、高田春比古、菅原俊二、遠藤康男. マウスにおけるニッケルアレルギー: 感作過程における各種微生物成分と炎症性物質の効果. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 (東京) 2007年11月20~22日
24. 黒石智誠、金原正敬、遠藤康男、菅原俊二. Modulation of metal allergy by biotin via regulation of IL-1 β production. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 (東京) 2007年11月20~22日
25. 四釜洋介、鄧 雪、島内英俊、高田春比古、菅原俊二、遠藤康男. Muramyl-dipeptideによるマウス組織におけるIL-1 β の産生: エンドトキシンショック増強効果との関連性. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 (東京) 2007年11月20~22日
26. 大泉丈史、山口晃史、船山ひろみ、黒石智誠、菅原俊二、遠藤康男. 骨吸収抑制薬bisphosphonates (BP) の壊死作用: 窒素含有BP (NBP) と窒素非含有PB (non-NBP) の作用の違い. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 (東京) 2007年11月20~22日
27. 兪志前、山口晃史、DENG Xue、黒石智誠、一石英一郎、菅原俊二、遠藤康男. Concanavalin A肝炎のLPS前投与による抑制: 血小板とマクロファージの関与. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 (東京) 2007年11月20~22日
28. 佐藤隆太郎、黒石智誠、遠藤康男、菅原俊二. ヒスタミン刺激によるヒト単球様細胞表面NKG2Dリガンド発現の抑制. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 (東京) 2007年11月20~22日
29. 佐藤恭子、黒石智誠、西岡貴志、菅原由美子、星野友昭、菅原俊二. K5/IL-18 Tg マウスにおける唾液腺浸潤細胞の解析. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 (東京) 2007年11月20~22日
30. 木山朋美、土谷昌広、西岡貴志、菅原俊二、遠藤康男、渡辺誠. 咀嚼様運動負荷によるマウス咬筋でのIL-6発現に関する研究. 第52回東北大学歯学会 (仙台) 2007年12月12日
31. 大泉丈史、山口晃史、菅原俊二、遠藤康男. 骨吸収抑制薬bisphosphonates (BPs) による顎骨壊死: 基礎研究に基づく発症機序および予防・治療に関する考察. 第52回東北大学歯学会 (仙台) 2007年12月12日
32. 金原正敬、黒石智誠、菅原俊二、遠藤康男. マウスにおける金属アレルギー: 交差反応およびLPSのニッケル濃度におよぼす効果. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 (東京) 2007年11月20~22日
33. Ogasawara K
「NK細胞による骨髄移植拒絶の分子機構」(特別講演) 第1回血液免疫研究会 東京、2007年11月
34. Ogasawara K
「NK細胞の認識機構と骨髄移植」(特別講演) 第60回山梨血液研究会 甲府、2007年10月
35. Ogasawara K
"NKG2D in Autoimmune diabetes"
The first Diabetes Leading-edge

- Conference. Shizuoka, Aug 4-5, 2007
36. Tanaka K., Urano N., Ogasawara K. Sp1 regulates NKG2D ligand RAE-1 epsilon transcription. 37th Annual Meeting of Japanese Society for Immunology, Tokyo, 2007.
 37. Wada H, Ogasawara K., Seino K, Kawamoto H. Notch signaling promotes IFN-g production in NK cell maturation. 37th Annual Meeting of Japanese Society for Immunology, Tokyo, 2007.
 38. 上原亜希子、高田春比古
口腔粘膜の自然免疫系、特に細菌細胞壁ペプチドグリカン認識システム
第5回口腔医学科学フロンティア (仙台)
2007. 2.3プログラム・要旨集 5:12, 2007 (招待講演)
 39. Sugawara, Y., A. Uehara, Y. Fujimoto, K. Fukase, T. Sasano, and H. Takada
Functional various Toll-like receptors, NOD1 and NOD2 in human oral epithelial cells 2nd International Symposium for Interface Oral Health Science (Sendai) 2007.2.18~19 Program and Abstracts of Papers 2:39, 2007. (Selected paper)
 40. Sato, N., M. Kinbara, T. Kuroishi, H. Takada, K. Kimura, S. Sugawara, and Y. Endo Priming effects of microbial or inflammatory agents on metal allergies 2nd International Symposium for Interface Oral Health Science (Sendai) 2007.2.18~19 Program and Abstracts of Papers 2:39, 2007
 41. Uehara, A., A. Iwashiro, T. Sato, S. Yokota, and H. Takada Protease-activated receptor 2- and NF-κB-dependent manner for CD14-, various Toll-like receptors-, NOD1-, and NOD2-mediated activation 2nd International Symposium for Interface Oral Health Science (Sendai) 2007.2.18~19 Program and Abstracts of Papers 2:38, 2007 (Selected paper)
 42. Uehara, A., Y. Fujimoto, A. Kawasaki, K., Fukase, and A. H. Takada
Meso-Diaminopimelic acid *meso*-lanthionine, amino acids peculiar to bacterial cell-wall peptidoglycans, activate human epithelial cells in culture via NOD1 2nd International Symposium for Interface Oral Health Science (Sendai) 2007.2.18~19 Program and Abstracts of Papers 2:38, 2007
 43. Maeda, H., A. Uehara, T. Saito, H. Mayanagi, and H. Takada An antibacterial protein CAPI8/LL-37 enhanced production of hepatocyte growth factor in human gingival fibroblast cultures. 2nd International Symposium for Interface Oral Health Science (Sendai) 2007.2.18~19 Program and Abstracts of Papers 2:47, 2007
 44. 上原亜希子、高田春比古
抗proteinase 3抗体はPAR-2, NF-κBを介してヒト単球系細胞のTLR系およびNOD系分子発現を高めて自然免疫応答を増強する 第5回感染症沖縄フォーラム (沖縄) 2007. 2.22~24 プログラム・講演要旨 5:9, 2007
 45. 上原亜希子、高田春比古
抗PR3抗体はヒト単球系細胞の各種TLR系とNOD系分子発現を高めて自然免疫応答を増幅する 第80回日本細菌学会総会(大阪) 2007.3.26~28日本細菌学雑誌 80:62, 2007
 46. 高田春比古、上原亜希子
ヒト歯肉線維芽細胞のToll-like receptor系およびNOD系分子発現とその機能 第80回日本細菌学会総会(大阪) 2007.3.26~28
日本細菌学雑誌 80: 168, 2007
 47. 前田 瞳、上原亜希子、長岡功、高田春比古 塩基性抗菌ペプチドCAPI8/LL-37による肝細胞増殖因子(HGF)産生増強 第80回日本細菌学会総会(大阪) 2007.3.26~28日本細菌学雑誌 80: 168, 2007
 48. 高橋春江、佐藤直毅、金原正敬、黒石智

- 誠、高田春比古、菅原俊二 マウスにおけるニッケルアレルギー：感作過程における各種微生物成分および炎症性物質の効果 第4回東北バイオサイエンスシンポジウム (仙台) 2007. 6.4 講演要旨集 5: 186, 2007
49. 上原亜希子、佐藤 匡、横田 聡、岩城篤志、高田春比古 抗proteinase 3抗体はPAR-2を介してヒト単球系細胞の各種TLR系およびNOD系分子の発現を高めて自然免疫応答を増幅する 第4回東北バイオサイエンスシンポジウム (仙台) 2007. 6.4 講演要旨集 5: 188, 2007
50. 萩原資久、上原亜希子、横山成邦、宮田剛、高田春比古 NOD1ないしNOD2リガンドでプライムされたマウスでは様々なTLRリガンド刺激に対するサイトカイン応答が亢進する 第4回東北バイオサイエンスシンポジウム (仙台) 2007. 6.4 講演要旨集 5: 189, 2007
51. 四釜洋介、鄧 雪、島内英俊、高田春比古、菅原俊二、遠藤康男 Muramyl-dipeptideによるマウス組織におけるIL-1 β の産生：LPS作用の増強効果と関連性 第4回東北バイオサイエンスシンポジウム (仙台) 2007. 6.4 講演要旨集 5: 194, 2007
52. Uehara, A., Y. Fujimoto, K. Fukase, and H. Takada Various human epithelial cells express functional Toll-like receptors, NOD1 and NOD2 to produce antimicrobial peptides, but not proinflammatory cytokines 13th International Congress of Mucosal Immunology (Tokyo) 2007. 7.9~12 Program and Abstracts of Papers p. 299, 2007
53. 四釜洋介、鄧 雪、島内英俊、高田春比古、菅原俊二、遠藤康男 ムラミルジペプチド(MDP)投与マウスでは各種臓器でIL-1 β 産生が誘導される 第61回日本細菌学会東北支部総会 (仙台) 2007. 8.23~24 日本細菌学会東北支部総会講演要旨集 61: 22, 2007
54. 高田春比古 歯学領域の自然免疫研究 第49回歯科基礎医学会総会(札幌) 2007. 8.29~31 歯基礎誌49: 67, 2007
55. 上原亜希子、内藤真理子、中山浩次、高田春比古 *Porphyromonas gingivalis*の産生するジンジパインHRgpAとKgpはヒト口腔上皮細胞のIL-8産生を抑制する 第49回歯科基礎医学会総会(札幌) 2007. 8.29~31 歯基礎誌49: 95, 2007(シンポジウム)
56. 高橋春江、金原正敬、黒石智誠、高田春比古、菅原俊二、遠藤康男 マウスにおけるニッケルアレルギー：感作過程における微生物環境と炎症の効果 第49回歯科基礎医学会総会(札幌) 2007. 8.29~31 歯基礎誌49: 129, 2007
57. 四釜洋介、鄧 雪、島内英俊、高田春比古、菅原俊二、遠藤康男 Muramyl-dipeptideによるマウス組織におけるIL-1 β の産生：エンドトキシンショック(EtxS)増強効果との関連性 第49回歯科基礎医学会総会(札幌) 2007. 8.29~31 歯基礎誌49: 130, 2007
58. 高田春比古、上原亜希子 ヒト歯肉線維芽細胞(HGF)のToll-like receptor(TLR)系およびNOD系分子とその機能 第49回歯科基礎医学会総会(札幌) 2007. 8.29~31 歯基礎誌49: 157, 2007
59. 前田 瞳、上原亜希子、高田春比古 ヒト β ディフェンシン3(hBD3)はヒト歯肉線維芽細胞の肝細胞増殖因子(HGF)産生を増強する 第49回歯科基礎医学会総会(札幌) 2007. 8.29~31 歯基礎誌49: 207, 2007
60. Takada, H., M. Hagiwara, H. Funayama, and A. Uehara. Enhancement of TLR-mediated innate immune responses by NOD1/2 signaling 7th Awaji International Forum Infection and Immunity (Hyogo) 2007. 9.1~5 Program and Abstracts of Papers p.46, 2007 (Invited speaker)
61. Uehara, A., T. Sato, A. Iwashiro, S. Yokota,

- and H. Takada Crosstalk between protease-activated receptor and TLRs/NODs in innate immunity 20th Naito Conference (Shonan) 2007.10.9~12 Innate Immunity in Medicine and Biology [Ⅲ] p.96, 2007
62. 上原亜希子、高田春比古 プロテアーゼ活性化受容体(PAR)と各種TLR系およびNOD系リガンド刺激はヒト単球系細胞を相乗的に活性化する 第13回日本エンドトキシン研究会(鹿児島) 2007. 10.19~20 プログラム・講演抄録集 13: 24, 2007
63. 上原亜希子 エンドトキシンを始めとする菌体成分とヒト上皮組織の自然免疫系に関する研究 第13回日本エンドトキシン研究会(鹿児島) 2007. 10.19~20 プログラム・講演抄録集 13: 2007 (日本エンドトキシン研究会奨励賞 受賞記念講演)
64. 高橋春江、金原正敬、黒石智誠、高田春比古、菅原俊二、遠藤康男 マウスにおけるニッケルアレルギー：感作過程における各種微生物成分および炎症性物質の効果 第37回日本免疫学会学術総会・学術集会(東京) 2007.11.20~23 日本免疫学会学術総会・学術集会記録 37:101 2007
65. 四釜洋介、鄧 雪、島内英俊、高田春比古、菅原俊二、遠藤康男 Muramyl-dipeptideによるマウス組織におけるIL-1 β の産生：エンドトキシンショック増強効果との関連性 第37回日本免疫学会学術総会・学術集会(東京) 2007.11.20~23 日本免疫学会学術総会・学術集会記録 37:161 2007
66. 上原亜希子、平林泰彦、高田春比古 抗proteinase 3抗体およびWegener肉芽腫症患者血清はヒト末梢血単核球の各種TLR系、NOD系発現を高めて自然免疫応答を増幅する 第37回日本免疫学会学術総会・学術集会(東京) 2007.11.20~23 日本免疫学会学術総会・学術集会記録 37:271 2007
67. Takada H Bacterial peptidoglycan and innate immunity 4th Lyon-Tohoku Engineering & Science Forum towards the Joint Laboratory (Sendai) 2007.12.13~14 Program and Abstracts of Papers p. 26, 2007 (Invited speaker)
68. 上原亜希子、今村隆寿、Jan Potempa、James Travis、高田春比古 *Porphyromonas gingivalis*が産生するジンジパインとTLR系およびNOD1/2リガンド刺激は単球系細胞を相乗的に活性化する 第6回感染症沖縄フォーラム(沖縄) 2008. 2.14~16 プログラム・講演要旨集 6: 10, 2008
69. 高田春比古 Overview: ペプチドグリカンの免疫生物活性研究の歴史 第81回日本細菌学会総会(京都) 2008.3.24~26 日本細菌学雑誌 63: 45, 2008 (シンポジウム)
70. 上原亜希子 上皮組織の自然免疫系、特にペプチドグリカン認識システム 第81回日本細菌学会総会(京都) 2008.3.24~26 日本細菌学雑誌 63: 46, 2008 (シンポジウム)
71. 佐藤 匡、遠藤康男、高田春比古 NOD1アゴニストFK565の鎮痛作用 第81回日本細菌学会総会(京都) 2008.3.24~26 日本細菌学雑誌 63: 80, 2008
72. 岩城篤史、佐藤 匡、横田 聡、上原亜希子、高田春比古 PR3-ANCAはヒト単球のTLR系およびNOD系分子の発現を高めて自然免疫応答を増幅する 第81回日本細菌学会総会(京都) 2008.3.24~26 日本細菌学雑誌 63: 80, 2008
73. 上原亜希子、今村隆寿、高田春比古 プロテアーゼ活性化受容体(PAR)とTLRおよびNOD1/2刺激はヒト単球を相乗的に活性化する 第81回日本細菌学会総会(京都) 2008.3.24~26 日本細菌学雑誌 63: 81, 2008
74. 三輪聡一、堀之内孝広、西本新、西屋禎：循環系調節因子としてのエンドセリンにより活性化される細胞内カルシウムシグナルとその調節系、第11回日本適応医学会・学術集会、札幌、2007年6月8~9日

75. 西本新、魯凌云、西屋禎、堀之内孝広、梶田絵美、三輪聡一：新規エンドセリンA型受容体結合蛋白質Jab1はその受容体発現レベルとシグナル伝達を制御する、第11回日本適応医学会・学術集会、札幌、2007年6月8～9日
76. 前川聡、森大輔、西屋禎、堀之内孝広、西本新、梶田絵美、三輪聡一：有機カチオントランスポーターOCTN2のサプライズバリエーション(OCTN2VT)の単離と機能解析、第21回北海道薬物作用談話会、札幌、2007年7月28日
77. 朝野拓史、堀之内孝広、西屋禎、西本新、三輪聡一：タバコ煙に含まれる血管壁構成細胞障害因子の性状解析、第21回北海道薬物作用談話会、札幌、2007年7月28日
78. 西屋禎、梶田絵美、堀之内孝広、西本新、三輪聡一：MyD88の細胞局在及びシグナル伝達におけるTIRドメインとnon-TIR領域の機能的差異、第58回日本薬理学会北部会、札幌、2007年9月28日
79. 前川聡、森大輔、西屋禎、堀之内孝広、西本新、梶田絵美、三輪聡一：有機カチオントランスポーターOCTN2のサプライズ体の単離と機能解析、第58回日本薬理学会北部会、札幌、2007年9月28日
80. 西本新、魯凌云、西屋禎、堀之内孝広、三輪聡一：エンドセリンA型受容体(ETAR)の蛋白質分解における新規結合蛋白質Jab1の役割、第58回日本薬理学会北部会、札幌、2007年9月28日
81. 朝野拓史、堀之内孝広、西本新、西屋禎、三輪聡一：タバコ煙による細胞障害の性状解析、第58回日本薬理学会北部会、札幌、2007年9月28日
82. 三宅由美恵、堀之内孝広、西屋禎、西本新、三輪聡一：1A-アドレナリン受容体を介した細胞内Ca²⁺濃度上昇反応の分子メカニズム、第58回日本薬理学会北部会、札幌、2007年9月28日
83. NISHIYA, Tadashi: Distinct roles of TIR and non-TIR regions in the subcellular localization and signaling properties of MyD88、第37回日本免疫学会総会・学術集会、東京、2007年11月20～22日
84. 西本新、魯凌云、西屋禎、堀之内孝広、三輪聡一：エンドセリンA型受容体(ETAR)の蛋白質分解における新規結合蛋白質Jab1の役割、第17回日本循環薬理学会、大阪、2007年11月30日
85. 堀之内孝広、三宅由美恵、西屋禎、西本新、森島繁、村松郁延、三輪聡一、第17回日本循環薬理学会、大阪、2007年11月30日
86. 西本新、魯凌云、西屋禎、堀之内孝広、三輪聡一：エンドセリンA型受容体結合蛋白質によるエンドセリンA型受容体蛋白質の分解制御機構の解明、第81回日本薬理学会年会、横浜、2008年3月16～18日
87. 堀之内孝広、三宅由美恵、西屋禎、西本新、森島繁、村松郁延、三輪聡一：G蛋白質共役型受容体を介して引き起こされる持続性Ca²⁺流入の分子メカニズム、第81回日本薬理学会年会、横浜、2008年3月16～18日
88. 三宅由美恵、堀之内孝広、西屋禎、西本新、三輪聡一：1Aアドレナリン受容体を介して活性化されるCa²⁺シグナリングの分子メカニズム、第81回日本薬理学会年会、横浜、2008年3月16～18日
89. 西屋禎、梶田絵美、堀之内孝広、西本新、三輪聡一：MyD88の細胞局在とシグナル伝達におけるTIRドメインとそれ以外の領域の機能的差異、第128回日本薬学会年会、横浜、2008年3月26～28日
90. 梶島健治：皮膚免疫・アレルギー疾患におけるupdate. 福井アレルギー疾患研究会、福井、2007
91. 梶島健治. レジデントフォーラム. 第32回 日本研究皮膚科学会、横浜、2007
92. 梶島健治. 抗菌剤の特性を生かす. 第106回 日本皮膚科学会総会、横浜、2007
93. 梶島健治. 脂質メディエーターと皮膚疾患. 第106回 日本皮膚科学会総会、横浜、

2007

94. 梶島健治, 古賀 千律子, 島内 隆寿, 日野 亮介, 戸倉新樹. 接触アレルギー性および光接触アレルギー性の多項目代替法の開発. 第25回 産業医科大学学会, 北九州、2007
95. Kenji Kabashima, Kazunari Sugita, Noriko Shiraishi, Tomoko Mori, Ayako Uemura, and Yoshiki Tokura. CXCL12-CXCR4 engagement is required for migration and survival of cutaneous dendritic cells. 第32回 日本研究皮膚科学会、横浜、2007
96. 梶島健治、島内隆寿、大島孝一、戸倉新樹: 皮膚原発B細胞性リンパ腫における chemokine receptor発現の検討、第47回 日本リンパ網内系学会、淡路、2007
97. Kenji Kabashima, Kazunari Sugita, Noriko Shiraishi, Tomoko Mori, Ayako Uemura, and Yoshiki Tokura. CXCL12-CXCR4 engagement is required for migration and survival of cutaneous dendritic cells. 第18回 樹状細胞研究会、淡路、2007
98. 梶島健治、長町美野子、坂田大治、成宮周: Facilitation of Th1 mediated immune response by PGE receptor EP1, 17th Kyoto T cell conference、京都、2007
99. 梶島健治: スフィンゴシン1リン酸によるリンパ球トラフィッキング機序の新たな知見、第28回日本炎症・再生医学会、東京、2007
100. 梶島健治、坂部純一、山田陽子、戸倉新樹: 長島型掌蹠角化症の一例、第22回 角化症研究会、東京、2007
101. 梶島健治、吉木竜太郎、坂部純一、戸倉新樹: pachydermoperistosisにおけるDKK-1

の役割, 第22回 角化症研究会、東京2007

102. 梶島健治: 皮膚免疫・炎症を調節する, 第59回 日本皮膚科学会西部支部学術大会、宮崎、2007
103. 梶島健治、杉田和成、白石紀子、稲葉カヨ、戸倉新樹: 皮膚樹状細胞におけるCXCR4の接触皮膚炎形成における役割, 第57回 日本アレルギー学会秋期学術大会、横浜、2007
104. 梶島健治: 樹状細胞の遊走とホメオスタシスについて、第三回箱根カンファレンス、箱根、2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

知的財産権の出願・登録 3件

1. 特許第4029988号. ラクトフェリン・ポリペプチドの測定による歯周病リスクの検査方法. 発明者: 菅原 俊二、小峯 健一. 特許権者: 菅原 俊二、小峯 健一、株式会社インテリジェント・コスモス研究機構。(2007年10月26日) 特願2005-515538号.
2. ラクトフェリン・ポリペプチド及びその製造法. 発明者: 菅原 俊二、小峯 健一. 出願人: 菅原 俊二、小峯 健一、株式会社インテリジェント・コスモス研究機構.
3. Lactoferrin polypeptide, process for producing the same and inflammation inducing substance. Applicants: Kenichi Komine, Shunji Sugawara Publication No.: US-2007-0197426-A1 Publication Date: 08/23/2007