

が推測された。

E. 結 論

ベーチェット病ではTLR 刺激に対する反応性パターンが健常人と異なり, IDO に代表される免疫制御系の誘導が抑制されている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hoshi N, Watanabe H, Kobayashi H, Sekine H, Hoshi N, Sugino T, Suzuki T, Sato Y, Ohira H. Inhibitory oligodeoxynucleotide improves glomerulonephritis and prolongs survival in MRL-lpr/lpr mice. Fukushima J Med Sci 2007 (53) 70-84.
2. Abe K, Ohira H, Kobayashi H, Saito H, Takahashi A, Rai T, Kanno Y, Monoe K, Watanabe H, Irisawa A, Sato Y. Breakthrough of immune self-tolerance to calreticulin induced by CpG-oligodeoxynucleotides as adjuvant. Fukushima J Med Sci 2007 (53) 85-94.

H. 知的財産権の出願, 登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1 TLR4刺激によるIDO mRNA 誘導

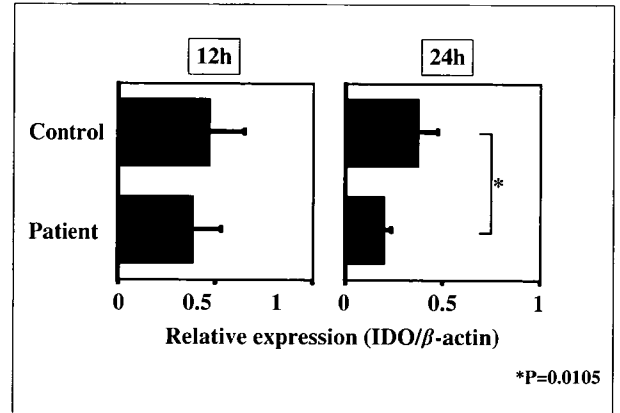


図2 TLR4刺激によるTNF 誘導

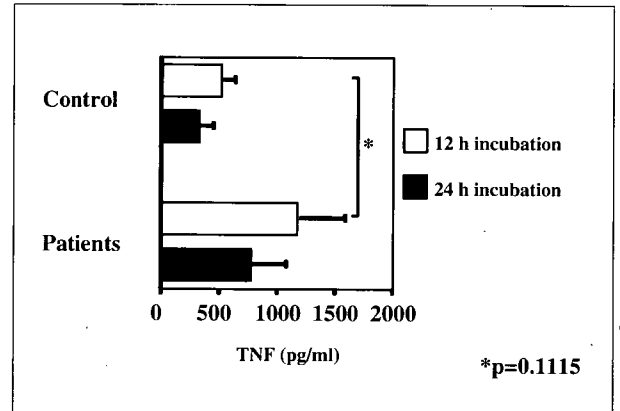
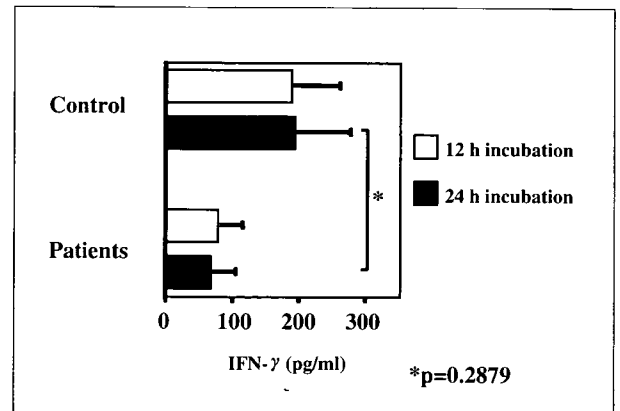


図3 TLR9刺激によるIFN-α 誘導



抗菌ペプチド CAP18/LL-37 活性ドメインによる好中球活性化と血管内皮細胞のチューブ形成抑制

分担研究者 磯貝恵美子（北海道医療大学歯学部保健衛生学教室）

研究協力者 磯貝 浩（札幌医科大学医学部実験動物施設）

奥村 一彦（北海道医療大学歯学部口腔外科学教室）

小林美智代（北海道医療大学歯学部保健衛生学教室）

南場 研一（北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野）

大野 重昭（北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野）

大神 一浩（北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野）

小熊 恵二（岡山大学医学部細菌学教室）

金子 史男（福島県立医科大学医学部皮膚科）

P. B. Savage (Univ. of Education, Brigham Young University)

研究要旨

異物処理の最初の防御壁となる自然免疫機構にはペプチド、脂質などを含めた多くの抗菌物質が存在している。我々はカセリシジンファミリーの好中球由来抗菌タンパク（CAP18）の活性ドメインが内毒素の中和活性を有し、種々の炎症性サイトカインの産生を抑制することを証明した。この活性ドメインは粘膜上皮から分泌される LL37と同様のアミノ酸シーケンスを示し、腸内細菌由来のリポ多糖だけでなく、リポドAの構造が異なる細菌由来のリポ多糖やグラム陽性細菌のリポタイコ酸にも結合した。本研究では、その活性ドメインの宿主免疫機構への影響について調べた。好中球への作用としては化学発光法で活性の増強を認めた。抗菌ペプチドは血管内皮細胞を活性化するとされているが、チューブ形成は抑制した。以上のことから、抗菌ペプチドは抗菌以外の多彩な生物活性を持つと考えられた。

CAP18/LL37合成ペプチドは有用な活性を持つが、合成に多額の費用がかかり、宿主あるいは細菌由来のプロテアーゼによって活性を失う可能性がある。こうした安定性の上での問題を乗り切るための戦略として、アミノ酸置換体によって強力なペプチドを合成した。また、乳酸菌による刺激によっての産生誘導の可能性を示してきた。さらに、細胞に遺伝子導入を試み、自然免疫の能力を賦与することが可能であることを示した。一方、工業レベルで大量生産ができる CSA-13はカチオン性合成ステロイドとして新規に開発された。このカチオン性ステロイド抗菌剤は合成が容易であり、口腔病原細菌に対して CAP18/LL37と同様の活性を持つだけでなく、生体への作用も同様であった。これらの治療薬の開発はパーチェット病（BD）における炎症の制御に有用かもしれない。

A. 研究目的

我々はこれまで生体内で作られる CAP18/LL37の活性ドメイン領域の合成ペプチドが *Porphyromonas* 属細菌をはじめとし、種々の口腔細菌に効果を示すことを明らかにしてきた。抗菌作用としては BD 由来の口腔ストレプトコッカスに対しても強い抗菌活性を示した。CAP18/LL37の活性ドメ

インは LPS や LTA に結合し、これらの菌体成分投与によって誘導されるブドウ膜炎を抑制した。このことはカセリシジンファミリーの抗菌ペプチドが抗菌活性だけでなく、生体側にも作用し炎症制御に深く関わっていることを示唆する。そこで、好中球への作用および血管内皮細胞への作用について検討した。

CAP18/LL37と同様の活性を持つと考えられ

る CSA-13 はコストと安定性についての問題をクリアできる可能性を秘めている。そこで、CSA-13 についても好中球および血管内皮細胞への作用について検討した。

B. 研究方法

合成ペプチドとしては CAP18/LL37 活性ドメイン (FRK SKEKIGKEFK RIVQRIKDFL RNLV) を用いた。血管内皮への作用についてはカセリシジンファミリーの BMAP-28 も併せて用いた。ペプチドの合成はペプチド研究所に依頼した。CSA-13 合成ステロイドは Savage 研究所 (Univ. of Education, Brigham Young University) から得た。CAP18/LL37 および CSA-13 の構造を図 1 に示した。

好中球の活性測定は全血化学発光法を用いた。単独での活性誘導およびチモーザン添加後の活性増強の二点について調べた。

血管内皮細胞としては、ヒト皮膚由来血管内皮細胞を用い、抗菌ペプチドあるいは抗菌ステロイドがチューブ形成に及ぼす作用について調べた。血管内皮細胞のチューブ形成は次の三点に注目して 1 視野の画像から解析を行った。(1) 分岐ポイント数、(2) 1 分岐ポイントからの平均分岐数、(3) 形成されたチューブの長さである。

C. 研究結果

末梢血に CAP18/LL37 を添加すると濃度依存性に一過性の初期反応が誘導された。ピークタイムは CAP18/LL37 の濃度が高いほど右方移動した。

全血化学発光法ではチモーザン刺激によって反応が誘導できる。そこで、この反応を CAP18/LL37 が増強するかどうかを調べた。この反応系に CAP18/LL37 を添加すると濃度依存性に強い反応が誘導された (図 2)。同様の作用は CSA-13 でも確認できた。

CAP18/LL37 および CSA-13 は血管内皮細胞のチューブ形成を抑制した。すなわち、分岐ポイント数、1 分岐ポイントからの平均分岐数、形成されたチューブの長さはいずれも CAP18/LL37 お

よび CSA-13 によって抑制された (図 3)。これらの活性は濃度依存性であった。

D. 考 察

CAP18/LL37 は抗菌活性以外に免疫機構への調節作用が指摘されつつある。こうした抗菌活性と免疫機構に対する作用を併せ持つことはペーチェット病の炎症制御も行えると考えられる。

CAP18/LL37 は血管新生を増強するとされてきた。我々は当初、こうしたペプチドがチューブ形成も増強するのではないかと考えていた。しかし、結果は逆となった。このことは、培地に十分な血清とエンリッチメントを加えた条件下 (より生体内に近い状態) で実験を行ったためと考えられる。炎症において血管造成はしばしば観察される。しかし、ブドウ膜炎では新生された血管がもろく出血している像が観察されている。炎症の制御において血管の新生を抑制することは興味深い。

CAP18/LL37 活性ドメイン領域の合成ペプチドは人に備わった自然免疫の力を補充するという考えのもとに、これまでの治療薬による副作用や耐性菌や耐性細胞の出現を抑制するための新しい治療戦略をめざしものである。今回、抗菌以外の新しい活性を見いだすことができ、これらの活性を踏まえた治療薬への応用が期待できる。

E. 結 論

1. カセリシジンファミリーの抗菌ペプチドである CAP18/LL37 は血液中で好中球を一過性に活性化させ、刺激下ではその反応を増強させる。
2. CAP18/LL37 は血管内皮のチューブ形成を抑制する。
3. 抗菌ステロイド CSA-13 は CAP18/LL37 と同様の活性を示す。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

《著書》

1. 磯貝恵美子, 磯貝 浩: ライム病, p.218-226, 人獣共通感染症 (清水実嗣監修), 養賢堂, 2007

《総説》

1. 磯貝恵美子, 磯貝 浩, 自然免疫における抗菌ペプチドの機能, *ダニ研究* 2, 1-3, 2007
2. 磯貝恵美子, 発展途上国でのeラーニングシステムとそのサポート, *北海道医療大学情報センター年報*, 2007, in press

《原著》

1. 磯貝恵美子, 西川武志, 磯貝 浩, 磯貝なゆた, 榎林陽一, 林 俊治, 家庭内における除菌のための手洗い効果と環境表面からの細菌の検出, *環境感染*, 22 (3) : 175-180, 2007
2. 磯貝恵美子, 小林美智代, 奥村一彦, 磯貝 浩, 榎林陽一, 林 俊治, 歯科病院環境の真菌学的検討 - 病院環境における *Stachybotrys chartarum*, *Aspergillus niger*, *Chaetomium funicola* の分離, *環境感染*, 22, 2007 (in press)
3. Han'gombe BM, Isogai E, Mubita C, Isogai N, Silungwe M, Chisenga C, Moonga L, Mulenga E, Yabe J, Takaya A, Yamamoto T, Kurebayashi Y, Isogai H, Detection of InvA, SpiC, SipC, InvF and HilA in Salmonella isolated from beef and poultry by Dot Blot Hybridization in Zambia, *Int J Appl Res Vet Med*, 2007 (in press)
4. Mizugai H, Isogai E, Hirose K, Chiba I. Effect of denture wearing on occurrence of Candida species in the oral cavity. *J Appl Res*, 7(3): 250-254, 2007

2. 国際学会発表

1. Kawahara M, Rikihisa Y, Tajima T, Torii H, Harasawa M, Isogai E, New Ehrlichia sp. closely related to Ehrlichia chaffeensis and high prevalence of three anaplasma spp. infection in deer from Nara Park, Japan, ASM, General 107th Meeting, May 21-25, 2007, Toronto, Canada
2. Isogai H, Isogai E, Gingival damages and oxidative stress in canine periodontitis, ASM, General 107th Meeting, May 21-25, 2007, Toronto, Canada
3. Isogai E, Isogai H, Molecular analysis of bacterial flora associated with canine periodontitis. ASM, General 107th Meeting, May 21-25, 2007, Toronto, Canada
4. Takahashi K, Isogai H, Isogai E, Kawai K. BMAP-28, a cathelicidin family antimicrobial peptide, exhibits antimicrobial activity against isolates from milk of cows with mastitis. ASM, General 107th Meeting, May 21-25, 2007, Toronto, Canada
5. Isogai E. Tick biology and tick-borne diseases. The 17th Annual Staff & Students Conference, June 29-30, 2007, Gondar, Ethiopia (invitation)
6. Mulu A, Diro E, Kassu A, Isogai E, Nishikawa T, Ota T. A preliminary study on isolation and identification of Candida species from the oral cavity of patients with HIV infection, Addis Ababa. The 17th Annual Staff & Students Conference, June 29-30, 2007, Gondar, Ethiopia

H. 知的財産権の出願, 登録状況

特になし.

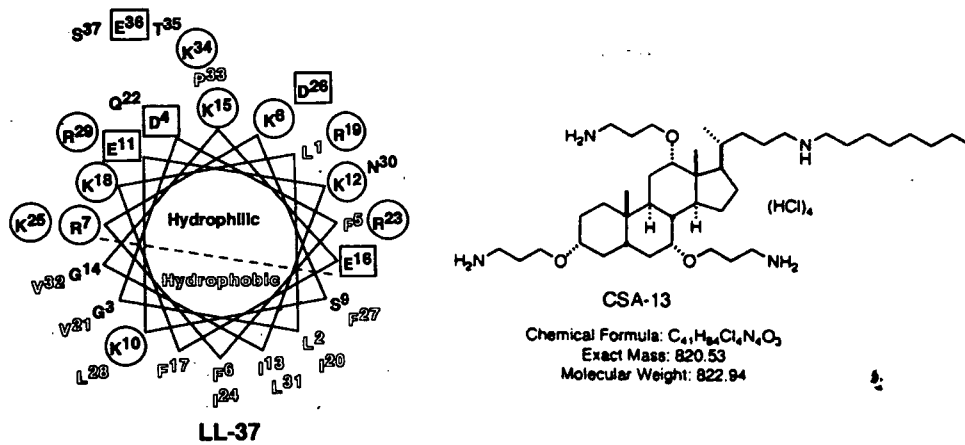


図1 抗菌ペプチド (活性ドメイン LL-37) および抗菌ステロイド CSA-13の構造
カチオン性という性状は一致するが、構造は全く異なる。

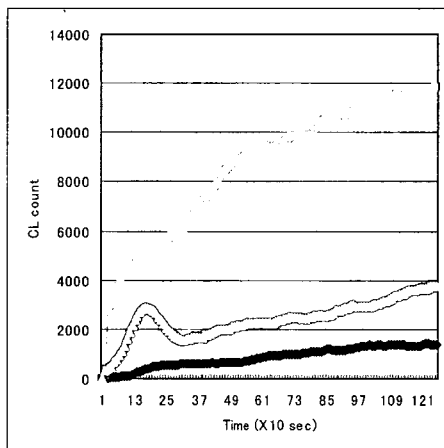


図2 CAP18/LL-37活性ドメインによる
チモザン刺激後の化学発光の増強
上から順に、
Zymosan+CAP18/LL-37 (40 µg/ml),
Zymosan+CAP18/LL-37 (10 µg/ml),
Zymosan 単独, バックグラウンド

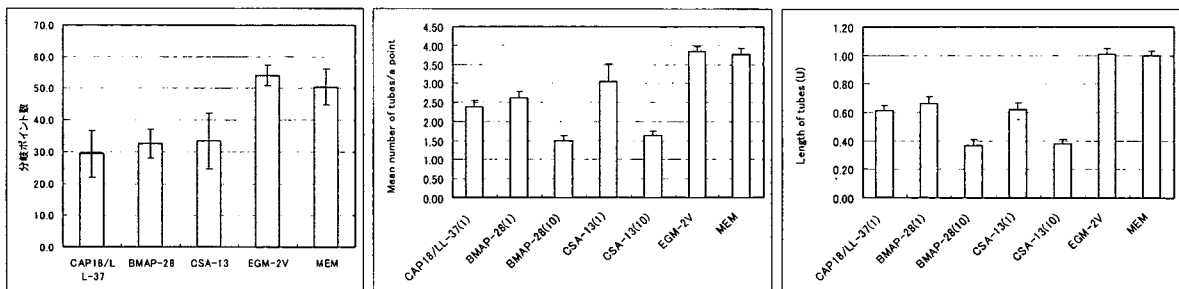


図3 CAP18/LL37および CSA-13による血管内皮細胞のチューブ形成の抑制すな
わち、左から分岐ポイント数、1分岐ポイントからの平均分岐数、形成された
チューブの長さ

ペーチェット病の細菌抗原に対する免疫反応に関する研究

分担研究者 小熊 恵二（岡山大学 大学院医歯薬総合研究科 病原細菌学教室）
研究協力者 申 蓮花（岡山大学 大学院医歯薬総合研究科 病原細菌学教室）
横田 憲治（岡山大学 医学部 保健学科）

研究要旨

ペーチェット病患者より分離した *Streptococcus sanguinis* 113-20株は、ヒト好中球を活性化し、末梢血単核球からの IL8産生を強く誘導する事を報告してきた。この IL8産生にかかわるタンパク質を精製した。精製したタンパク質はアミノ酸配列より phosphocarrier protein HPr であることが判明した。このタンパク質は、マクロファージ系細胞より、IL8および TNF- α を誘導した。このサイトカイン産生には、MAP カイネースのリン酸化が関係していることが判明した。

A. 研究目的

ペーチェット病患者の口腔内より分離した *Streptococcus sanguinis* (113-20株) の菌株を抗原として研究をしてきた。この菌の菌体成分は、患者リンパ球や単球系培養細胞 (NOMO-1) からの IL8産生を強く誘導した。そこで、IL8産生に関わる菌体成分の精製を試みた。

B. 研究方法

- 1) *Streptococcus* 113-20株を Todd-Hewitt 培地で 18時間培養後、遠心で集菌した。上清は飽和硫酸で塩析し、PBS で透析した。菌体は、滅菌蒸留水に懸濁し、超音波破碎した。破碎した抗原を 20,000xg, 30分遠心し上清 (細胞可溶化成分) を得た。可溶化成分を 40%硫酸で塩析し沈殿したタンパク質を透析後、トヨパール DEAE650S にて食塩の濃度勾配により抽出した。抽出した各フラクションを NOMO-1細胞に作用させ、IL8産生を誘導するピークを同定した。同定したタンパク質を SDS-PAGE にて確認後、質量分析および N 端のアミノ酸シーケンスにより、タンパク質を同定した。
- 2) 精製したタンパク質を NOMO-1細胞に作用させ、経時的に細胞を集め、MAP カイネースのリン酸化をウエスタンブロットにより検出した。

(倫理面への配慮)

特に無し

C. 研究結果

DEAE650S により NOMO-1細胞から IL8産生を誘導する分子量 16kDa の単一のタンパク質が同定された (図 1)。アミノ酸配列の分析から、データベースを検索し *Streptococcus pneumoniae* の Phosphocarrier protein HPr と相同性があるタンパク質と考えられた。また、この精製されたタンパク質を NOMO-1細胞に作用させると、IL8および TNF- α の産生を誘導した (図 2)。

このタンパク質は、NOMO-1細胞の MAP カイネースのなかで p38および ERK 1/2 を短時間で強くリン酸化することが判明した (図 3)。

D. 考 察

今回、ペーチェット病患者由来 *Streptococcus* より炎症性サイトカインを誘導するタンパク質を精製した。これまで報告されてきた HSP とは異なる分子量の小さいタンパク質であった。またこのタンパク質は菌から分泌されていると考えられた (データは示さず)。このようなタンパク質が菌より分泌されて、血流を介して全身の炎症にかかわっている可能性が示唆された。

E. 結 論

ペーチェット患者由来 *Streptococcus* より炎症性サイトカインを誘導する HPr を同定した。この HPr は単球の MAP カイネースを刺激し、サイトカインを誘導することが判明した。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. ペーチェット病における炎症に関与している細菌抗原の解析 申 蓮花, 横田憲治, 綾田 潔, 阪口義彦, 平井一行, 長町栄子, 小熊恵二, 第80回日本細菌学会総会 2007年3月25~28日 大阪市
2. ペーチェット患者由来 *Streptococcus* の免疫活性化抗原の精製 申 蓮花, 横田憲治, 綾田 潔, 阪口義彦, 平井一行, 誉田 智, 山側佐智, 小熊恵二 第60回日本細菌学会中四国支部総会 2007年10月13~14日 岡山

H. 知的財産権の出願, 登録状況

なし

図1 113-20株より精製した IL8 産生誘導タンパク質の SDS-PAGE

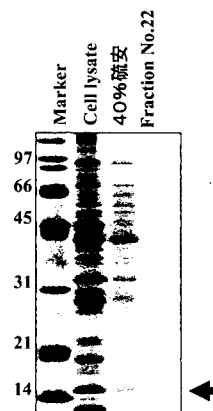


図2 HPr による IL8 および TNF- α 産生誘導

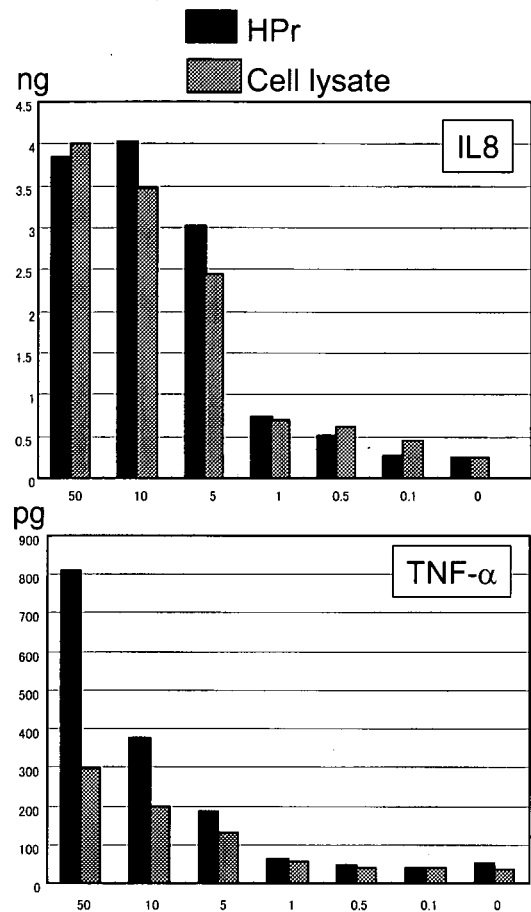
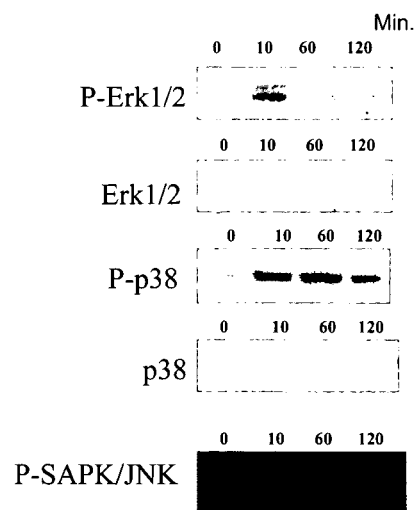


図3 HPr による単球細胞内 MAP カイネースのリン酸化



ベーチェット病における末梢血 NK 細胞の役割

分担研究者 桑名 正隆 (慶應義塾大学内科 准教授)
研究協力者 山口 由衣 (横浜市立大学皮膚科 大学院生)
高橋 一夫 (横浜市立大学皮膚科 准教授)
池澤 善郎 (横浜市立大学皮膚科 教授)
水木 信久 (横浜市立大学眼科 教授)

研究要旨

NK 細胞はサイトカイン分泌パターンにより Th1・Th2細胞類似の NK1 (IFN- γ ↑, IL-12R β 2↑, IL-10↑)・NK2細胞 (IL-5↑, IL-13↑, IL-12R β 2↓) に分類され, 細胞傷害作用のみならず獲得免疫応答を調節することが知られている。我々は昨年度, 末梢血 NK 細胞における免疫調節遺伝子発現解析から, 非活動期 BD 患者では NK 細胞における IL-12R β 2 の mRNA 発現低下, IL-13発現上昇を認め, 健常人および活動期 BD 患者に比較して NK2に偏倚していることを報告した。そこで本年度は, 非活動期 BD 患者における NK 細胞の機能を解析することで, BD の Th1病態における NK 細胞の役割を検証した。非活動期 BD 患者および健常人の末梢血 NK 細胞を IL-12で刺激後に下流シグナル分子 Stat4 のリン酸化効率を免疫プロット法で調べたところ, 非活動期 BD 患者 NK 細胞は健常人に比して IL-12シグナル伝達の低下を認めた。また, 非活動期 BD 患者および健常人由来の NK 細胞が活動期 BD 患者由来 T細胞の IFN- γ 発現に及ぼす効果を 0.4 μ m 穴チャンバーを介した共培養後のフローサイトメトリーにより半定量的に検討したところ, 非活動期 BD 患者 NK 細胞が活動期 BD 患者 T細胞における IFN- γ 発現を低下させることが示された。以上より, 非活動期 BD 由来の NK2細胞は液性因子を介して BD の Th1病態を抑制する可能性が示された。

A. 研究目的

ベーチェット病 (BD) は口腔内アフタ, 外陰部潰瘍, 眼ぶどう膜炎, 皮膚症状を主徴とした全身性炎症性疾患である。BD 患者の末梢血および病変組織におけるサイトカイン発現解析により, CD4⁺T 細胞の Th1への偏倚が報告され^{1) 2)}, また, CD8⁺T 細胞, $\gamma\delta$ T 細胞など細胞傷害性リンパ球の病態への関与も指摘されてきた^{3) 4)} が, その病態はいまだ不明な点が多い。昨年度我々は, 細胞傷害性リンパ球の一つである NK 細胞が, 健常人に比較して, 活動期および非活動期 BD 患者で活性化していることに着目し, NK 細胞におけるサイトカインプロファイルを検討し報告した。NK 細胞は Th1, Th2類似のサイトカイン分泌を示す NK1, NK2へと分化することで⁵⁾, サイトカイン分泌を介して獲得免疫応答を調節することが

報告されている^{6) 7)}。非活動期 BD 患者では, 末梢血 NK 細胞における IL-12R β 2 の mRNA 発現低下, IL-13発現上昇を認め, 健常人および活動期 BD 患者に比較して NK2に偏倚していた。そこで今年度我々は, NK 細胞の IL-12R β 2 の mRNA 発現低下が IL-12シグナル下流因子 Stat4のリン酸化に及ぼす影響, また NK 細胞が T細胞の IFN- γ 発現レベルに及ぼす影響を検討することで, BD の Th1病態における NK 細胞の役割についてさらに検証した。

B. 研究方法

1. 対象

厚生労働省研究班の診断基準 (2003年改訂) を満たすベーチェット病18例。活動性眼病変を有する患者を活動期 (n = 6), それらを持たない症例を非活動期 (n = 12) とした。またコ

ントロールとして健常人10例を用いた。

2. 実験方法

a. NK細胞におけるStat4およびリン酸化Stat4の検出

比重遠心法により末梢血単核球 (PBMC) を分離し、磁気ビーズ結合モノクローナル抗体を用いて、NKT細胞を含まないCD3⁻CD14⁻CD56⁺のNK細胞を分離した。さらにリコンビナントIL-12 (50 ng/ml; R&D systems) で30分間刺激し、細胞抽出液を作成した。SDS-7.5%ポリアクリルアミドゲルで電気泳動後、ウサギ抗リン酸化Stat4ポリクローナル抗体 (Zymed Laboratories)、ペルオキシダーゼ結合抗ウサギIgG抗体を用いて免疫ブロットを行った。抗体シグナルはWestern Lightning™ Chemiluminescence Reagent Plus (Perkin-Elmer Life Sciences) を用いて可視化した。その後、Restore™ Western Blot Stripping Buffer (Pierce) を用いてニトロセルロース膜から抗体を遊離させ、再度ウサギ抗Stat4ポリクローナル抗体 (Santa Cruz Biotechnology) を用いて免疫ブロットを行った。可視化した全Stat4、リン酸化Stat4のバンドはimage / J® software を用いて半定量的に解析した。

b. NK細胞とT細胞の共培養、およびT細胞におけるIFN-γ発現レベルの検出

PBMCから磁気ビーズ結合モノクローナル抗体を用いて活動期BD患者より分離したCD3⁺CD56⁻T細胞 (2×10^6) を、非活動期BD患者および健常人より同様に分離したCD3⁻CD14⁻CD56⁺NK細胞 (5×10^5) とともに、0.4 μm穴のチャンバーを介してそれぞれ12時間共培養した。コントロールはT細胞のみを同様に培養した群とした。Leukocyte Activation Cocktail® (5 ml/well, BD Pharmingen) を培養開始時より添加した。培養後、T細胞を回収し、Intracellular Cytokine Staining Kit Human® (BD Pharmingen) を用いて、抗IFN-γ-PE (BD Pharmingen)、抗CD4-PC5 (Beckman-Coulter) で染色しCD4⁻およびCD4⁺T細胞におけるIFN-γ発現レベルをフローサイトメトリーで検出した。

3. 統計学的解析

2群間の分布差はMann-Whitney U-testを用いて検定した。

(倫理面への配慮)

すべての患者検体は学内の倫理委員会で承認された文書によるインフォームドコンセントを得た上で提供を受けた。

C. 研究結果

a. NK細胞におけるIL-12シグナル伝達効率の評価

図1 aに免疫ブロットで検出された全Stat4、リン酸化Stat4のバンド、図1 bに半定量的解析結果を示す。BD非活動期のNK細胞は、健常人に比較して全Stat4に対するリン酸化Stat4の比率が低下し (P=0.02)、IL-12シグナル伝達の低下を認めた。

b. NK細胞が活動期BD患者T細胞のIFN-γ発現レベルに及ぼす影響

図2 aにT細胞のみを培養したコントロール代表例と非活動期BD患者のNK細胞を共培養した代表例におけるT細胞のCD4とIFN-γ発現を調べたフローサイトメトリーのdot plot解析結果を示す。活動期BD患者由来のCD4⁻およびCD4⁺T細胞におけるIFN-γ発現頻度に変化を認めなかったが、その発現レベルはいずれの分画においても有意に低下した (図2 b)。

D. 考 察

NK細胞はMHC拘束性や抗原特異性なく腫瘍細胞やウイルス感染細胞を標的とする細胞傷害性リンパ球の一つとして知られる。一方で、サイトカイン発現プロファイルの解析によりTh1、Th2類似のNK1 (IFNγ, IL-10, IL12Rβ2高発現)、NK2 (IL-5, IL-13高発現, IL12Rβ2低発現) へと分類でき⁵⁾、ヒト疾患においてNK細胞がサイトカイン分泌を介して獲得免疫応答を調節するという知見が報告された^{6) 7)}。昨年度までの我々の報告により、BD患者末梢血NK細胞のサイトカイン発現解析において、非活動期BD患者のNK細胞

胞は、IL12R β 2低発現、IL-13高発現のNK2に偏倚し、活動期にこの傾向が消失した。この結果は、代表的なTh1型炎症性疾患である多発性硬化症における結果と同様であり⁶⁾、非活動期にはNK細胞がBDのTh1型反応を抑制している可能性が推測された。今年度はNK2に偏倚した非活動期BD由来のNK細胞の機能的解析を行い、さらにこの仮説を検証した。

まず、mRNAレベルでIL-12R β 2の発現が低下している非活動期BD由来のNK細胞でIL-12刺激後の下流シグナルに及ぼす影響を検討した。IL-12シグナル伝達にはシグナル分子Stat4のリン酸化が不可欠な点に着目してStat4のリン酸化効率を半定量的に評価したところ、非活動期BD患者のNK細胞では、健常人に比較してIL-12シグナル伝達が低下していることが明らかとなった。

また、実際にNK2細胞が活動期BDのT細胞を抑制する可能性についてさらに検証した。Takahashiら⁶⁾は、健常人のNK細胞を*in vitro*でNK1、NK2分化させ、同一健常人のT細胞と共培養することで、NK2細胞がT細胞のIFN- γ 産生を低下させることを示している。今回我々は、実際に患者検体を用いて、非活動期のBD患者のNK細胞が、活動期BD患者のT細胞のIFN- γ 発現レベルを低下させることを初めて示した。細胞の移動のない膜を介した実験系であることから、NK2細胞からの何らかの液性因子がT細胞におけるIFN- γ 発現に影響を与えていた。また、活動期T細胞のIFN- γ 発現を抑制する作用は、CD4⁻およびCD4⁺いずれのT細胞分画でも認められた。以上より、NK2に偏倚した非活動期BD患者のNK細胞は、T細胞からのIFN- γ 産生を抑制することが示され、BDの疾患活動性をコントロールしていることが示唆された。

E. 結 論

非活動期BD患者末梢血NK細胞は、NK2に偏倚し、液性因子を介してT細胞からのIFN- γ 産生を低下させることで、BDのTh1病態を抑制し、疾患活動性をコントロールしている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

〈引用文献〉

1. Frassanito M A et al. Arthritis Rheum 1999; 42: 1967
2. Imamura Y et al. Clin Exp Immunol 2005; 139: 371
3. Yasuoka H et al. Arthritis Rheum 2004; 50: 3658
4. Yasuoka H et al. Clin Exp Immunol, In press
5. Peritt D et al. J Immunol 1998; 161: 5821
6. Takahashi K et al. J Clin Invest 2001; 07: R23
7. Takahashi H et al. J Invest Dermatol 2007; 127: 324

G. 研究発表

論文発表

1. 桑名正隆：膠原病のプライマリケア—早期診断と治療指針；ベーチェット病。総合臨床 56 (3)：524-529, 2007.
2. Yasuoka H, Yamaguchi Y, Mizuki N, Nishida T, Kawakami Y, and Kuwana M. Preferential activation of circulating CD8⁺ and $\gamma\delta$ T cells in patients with active Behçet's disease and HLA-B51. Clin. Exp. Rheumatol. In press

学会発表

1. 山口由衣, 佐藤隆司, 高橋一夫, 池澤善郎, 桑名正隆：NK細胞がベーチェット病のTh1病態を制御する。第51回日本リウマチ学会総会(横浜)。2007. 4.
2. Kuwana M: Roles of cytotoxic lymphocytes in pathogenesis of Behçet's disease. Japan and Korea Joint Meeting on Behçet's Disease (Yokohana). 2007. 7.
3. Yamaguchi Y, Takahashi H, Satoh T, Mizuki N, Takahashi K, Ikezawa Z, Kuwana M: Natural killer cells control a pathogenic Th1 response in patients with Behçet's disease. The 71th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology (Boston). 2007. 11.

H. 知的財産権の出願，登録状況

なし

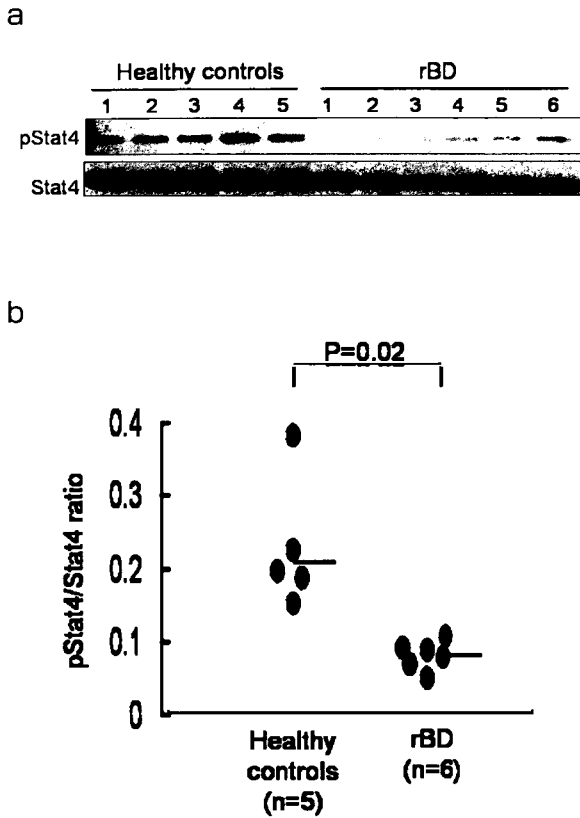


図1
末梢血NK細胞におけるIL-12刺激によるStat4のリン酸化効率の検討。a：免疫ブロットによる健康人（Healthy Controls；n=5）、非活動期BD患者（rBD；n=6）における全Stat4およびリン酸化Stat4(pStat4)のバンド。b：健康人および非活動期BD由来NK細胞におけるIL-12シグナル伝達効率。IL-12刺激後のシグナル伝達効率は全Stat4に対するpStat4の比で表した。各群の平均を横線で示す。

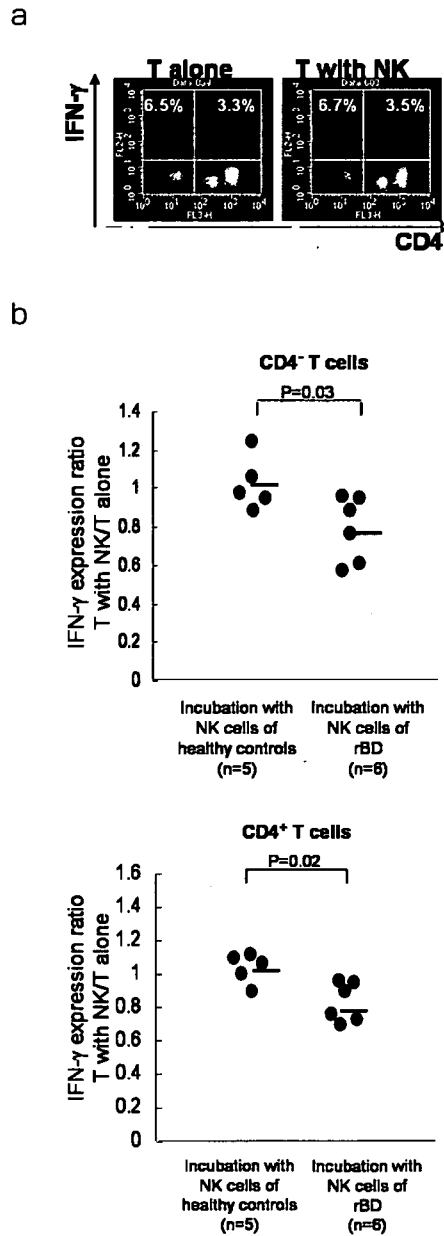


図2
末梢血NK細胞との共培養が活動期BD患者T細胞のIFN- γ 発現に及ぼす影響。a：T細胞のみ培養例（T alone）と非活動期BD由来NK細胞共培養例（T with NK）におけるT細胞のCD4とIFN- γ の発現。数字はそれぞれCD4⁻CD4⁺T細胞におけるIFN- γ 発現頻度を示す。b：非活動期BD患者（rBD）由来NK細胞および健康人由来NK細胞を共培養したCD4⁻CD4⁺T細胞におけるIFN- γ 発現レベル（T with NK；実線矢印）。それぞれT細胞のみの培養（T alone；点線矢印）と比較。c：rBDもしくは健康人NK細胞との共培養後の活動期BDT細胞におけるIFN- γ 発現。IFN- γ 発現レベルはT細胞のみのコントロールに対する比で表した。各群の平均を横線で示す。

ベーチェット病における血清 S100A8/A9 蛋白についての研究

分担研究者 岩月 啓氏（岡山大学大学院医歯学研究科皮膚・粘膜・結合織学 教授）

共同研究者 山崎 修（岡山大学大学院医歯学研究科皮膚・粘膜・結合織学）

研究要旨

S100A8/A9はCa結合性蛋白で、主に、表皮ケラチノサイト、好中球、単球から分泌される proinflammatory mediator である。ベーチェット病における炎症反応を反映するマーカーとしての意義を検討するために、血清 S100A8/A9濃度を測定し、活動性との相関について検討した。さらに、BD113-20株由来の菌体抗原や HSP 由来の合成ペプチドを用いて、ヒト単球系細胞株を刺激し、培養上清から S100A8/A9濃度を測定した。その結果、血清中 S100A8/A9濃度は活動性ベーチェット病で有意に上昇し、CRP 値と相関していた。HSP 由来の合成ペプチドを用いて、ヒト単球系細胞株を刺激した培養上清からの S100A8/A9濃度は低値であった。S100A8/A9は好中球性炎症反応を反映し、ベーチェット病の病勢と関連していると考えられる。

A. 研究目的

ベーチェット病の病変部に浸潤する細胞は主に好中球であるが、多数のリンパ球の浸潤も認められる。これまでの研究で、granzymeB や granulysin などをも有する細胞傷害性T細胞がアフタ、外陰部潰瘍、毛包炎では多数浸潤していた。本年は関節症や発熱などの全身性炎症のメディエーターとして S100A8/A9の臨床的意義について研究を解析する。

B. 研究方法

ベーチェット病の血清（活動性16名、非活動性30名）と、掌蹠膿疱症（8例）、乾癬（32例）、健康人（8例）について血清 S100A8/A9値を ELISA 法で測定した。臨床症状および臨床検査との相関をみた。

（倫理面への配慮）

プールされた血清および、インフォームドコンセントを得たうえで、一般検査検体の残りをご提供頂いた。

C. 研究結果

1. 血清中 S100A8/A9値：ベーチェット病では、血清 S100A8/A9の高値がみられた。特に活動期では高値例が多く認められた（図1）。
2. 臨床症状との関連：高値例では、口腔内アフタ、外陰部潰瘍、毛包炎様皮疹、発熱などが高頻度にみられた。経過の追うことができた1例では臨床症状の改善にともない S100A8/A9の低下が認められた（図2）。
3. 臨床検査との関連：血清 CRP 値と相関が認められた（図3）。
4. 単球からの産生：ヒト単球系細胞株では、PMA や HSP 刺激を加えても U937からの S100A8のはベースラインから上昇せず、NOMO1では軽度の産生がみられるのみであった（図4）。

D. 考 察

ベーチェット病発症には、細胞傷害性Tリンパ球、単球、好中球がエフェクター細胞として注目されている。これまで、われわれは皮膚および粘膜病変部（口内アフタ、外陰部潰瘍、毛包炎）において細胞傷害性T細胞浸潤が強いが、結節性紅斑部ではこれらの細胞傷害性T細胞浸潤が少ない

ことを報告した。

ベーチェット病の結節性紅斑部では多数の好中球浸潤を特徴とすることから、好中球性炎症を反映するバイオマーカーとしてS100A8/A9に注目して検討を加えた。その結果、活動性が高い症例では、血清S100A8/A9の高値が明らかで、血清CRPとも相関することがわかった。

S100A8/A9はRAGEなどの受容体を介してターゲット細胞にアポトーシスを誘導したり、逆に活性化して炎症性サイトカインを放出させるproinflammatory mediatorと考えられている(図5)。

したがって、S100A8/A9高値は単なる炎症のマーカーではなく、全身性炎症反応を惹起する分子としての臨床的意義がある。

S100A8/A9産生経路を制御することは全身性炎症を抑えることにつながると思われる。

E. 結 論

血清中S100A8/A9濃度は活動性ベーチェット病で有意に上昇し、CRP値と相関していた。HSP由来の合成ペプチドを用いて、ヒト単球系細胞株を刺激した培養上清からのS100A8/A9濃度は低値であった。S100A8/A9は好中球性炎症反応を反映し、ベーチェット病の病勢と関連していると考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hamada T, Matsuura H, Oono T, Yamasaki, Asagoe K, Yamamoto T, Tsuji K, Iwatsuki K. Karyotypic analysis of marrow cells in pyodermic lesions associated with myelodysplastic syndrome. Arch Dermatol, in press.
2. Aochi S, Nakanishi G, Suzuki N, Setsu N, Suzuki D, Aya K, Iwatsuki K. A novel homozygous mutation of the EVER1/TMC6 gene in a Japanese patient

- with epidermodysplasia verruciformis. Br J Dermatol 2007, Epub ahead of print.
3. Yamasaki O, Asagoe K, Otuka M, Oono T, Iwatsuki K. Infectious complications and managements for surgical site infections in genital Paget's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21: 897-901
 4. Nakanishi G, Lin SN, Asagoe K, Suzuki N, Matsuo A, Tanaka R, Makino E, Fujimoto W, Iwatsuki K. A novel fusion gene of collagen type 1(exon 31) and platelet-derived growth factor B-chain(exon 2) in dermatofibrosarcoma protuberans. Eur J Dermatol 2007, 17: 2127-9.
 5. Kawabata R, Wada H, Isobe M, Saika T, Sato S, Uenaka A, Miyata H, Yasuda T, Doki Y, Noguchi Y, Kumon H, Tsuji K, Iwatsuki K. Shiku H, Ritter G, Murphy R, Hoffman E, Old LJ, Monden M, Nakayama E. Antibody response against NY-ESO-1 in CHP-NY-ESO-1 vaccinated patients. Int J Cancer 2007, Epub ahead of print.
 6. Yamamoto T, Tsuji K, Suzuki D, Morizane S, Iwatsuki K. A novel, noninvasive diagnostic probe for hydroa vacciniforme and related disorders: Detection of latency-associated Epstein-Barr virus transcripts in the crusts. J Microbiol Methods, 2007, 68: 403-407
 7. Takahashi S, Tsuji K, Fujii K, Okazaki F, Takigawa T, Ohtsuka A, Iwatsuki K. Prospective study of clinical symptoms and skin test reactions in medical students exposed to formaldehyde gas. J Dermatol. 2007;34:283-289.
 8. Uenaka A, Wada H, Isobe M, Saika T, Tsuji K, Sato E, Sato S, Noguchi Y, Kawabata R, Yasuda T, Doki Y, Kumon H, Iwatsuki K. Shiku H, Monden M, Jungbluth AA, Ritter G, Murphy R, Hoffman E, Old LJ and Nakayama E.: T cell immunomonitoring and tumor responses in patients immunized with a complex of cholesterol-bearing hydrophobized pilluan (CHP) and NY-ESO-1 protein. Cancer Immunity 7: 9-19, 2007.
 9. Nakanishi G, Lin Song-Nan, Asagoe K, Suzuki N, Matsuo A, Tanaka R, Makino E, Fujimoto W, Iwatsuki K.: A novel fusion gene of collagen type I

alpha 1 (exon 31) and platelet-derived growth factor B-chain (exon 2) in dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Dermatol* 17:217-219, 2007.

10. Yamada A, Yamasaki O, Asagoe K, Tsuji K, Hamada T, Ota Y, Iwatsuki K. Recovery from Sezary syndrome following Mycobacterium avium spondylitis. *Br J Dermatol* 2007, Epub ahead of print.
11. Sugiyama H, Asagoe K, Morizane S, Oono T, Okazaki F, Iwatsuki K. Leukocyte common antigen-negative, aggressive cutaneous anaplastic large cell lymphoma with prominent pseudocarcinomatous hyperplasia. *Eur J Dermatol*, in press.

2. 学会発表

1. Iwatsuki K. Virus-related cutaneous lymphoma: An update. The Asian experience. In *Cutaneous Lymphoma: Improving the Standard of Care*. Sep 29, 2007, Buenos Aires.

2. Iwatsuki K, Yamada A, Hamada T, Asagoe K, Yamasaki O, Tsuji K. Recovery from Sezary syndrome following Mycobacterium avium spondylitis. In *Cutaneous Lymphoma: Improving the Standard of Care*. Sep 29, 2007, Buenos Aires.
3. Iwatsuki K. Virus-related cutaneous lymphomas. 21st. World Congress of Dermatology. September 30-October 5, 2007, Buenos Aires.
4. Iwatsuki K EB virus infections and skin disorders. 21st. World Congress of Dermatology. September 30-October 5, 2007, Buenos Aires.

H. 知的財産権の出願・登録状況

国際特許出願中「ウイルス潜伏感染の検査法および検査用キット」(PCT/JP2006/317851)
(発明者：岩月啓氏, 山本剛伸)

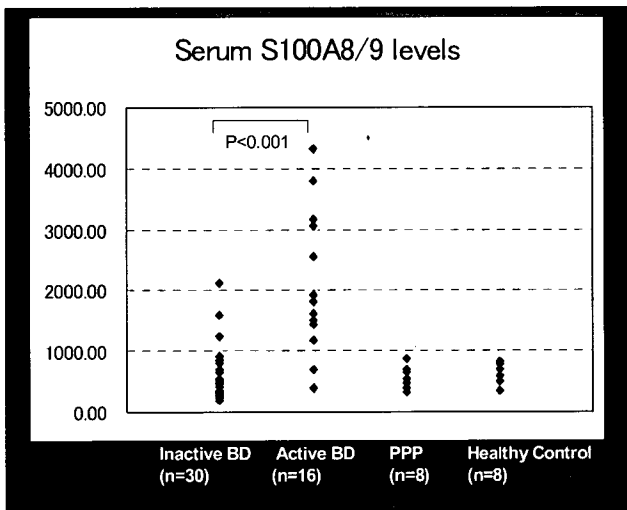


図 1

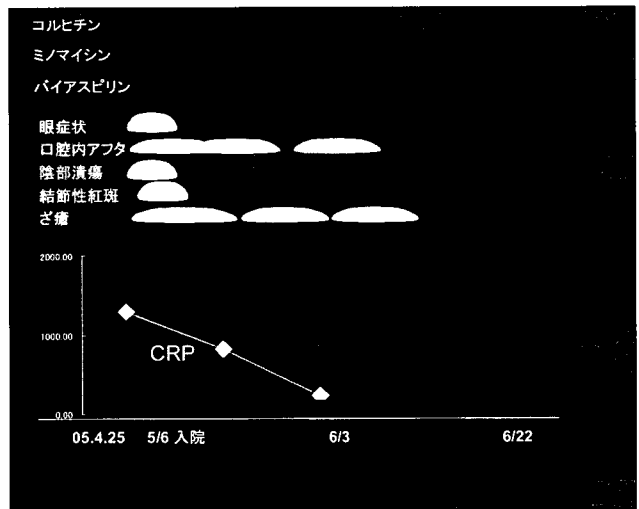


図 2

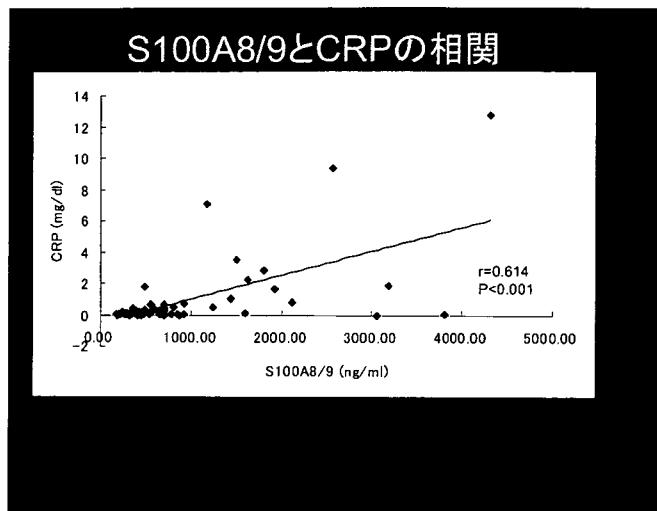


図3

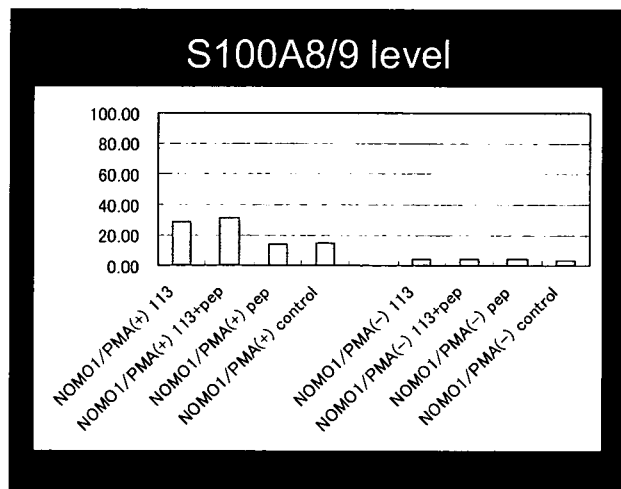


図4

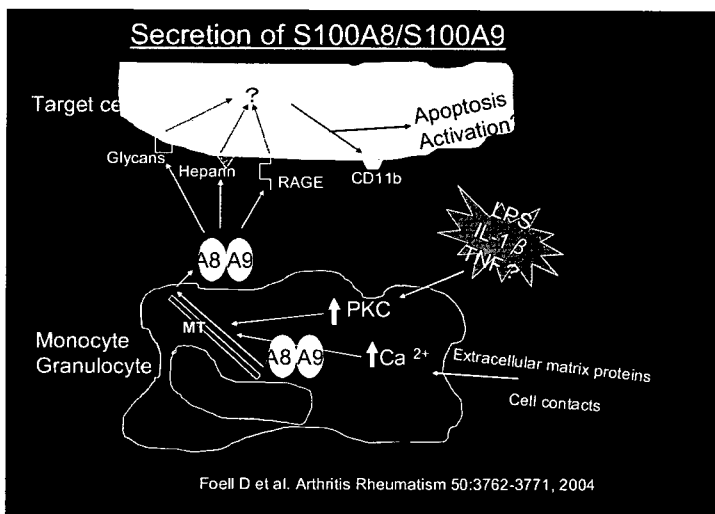


図5

ベーチェット病における GRO α の検討に関する研究

分担研究者 山本 俊幸 (福島県立医科大学皮膚科学教室)
研究協力者 加藤 保信 (福島県立医科大学皮膚科学教室)
金子 史男 (財団法人脳神経疾患研究所附属
皮膚・免疫・アレルギー疾患研究所)

研究要旨

GRO α は、単球、ケラチノサイトなどから産生される白血球走化性因子である。我々はベーチェット病 (BD) 患者における血清 GRO α 濃度を測定し比較検討した。BD 患者 (n = 58) における血清 GRO α の濃度は健常人 (n = 30) に比較し有意に高値であり、さらに active stage において inactive stage より高値を示した。GRO α 高値を示した群は、結節性紅斑を有する群に多く見られた。以上より GRO α は BD の活動性を反映するマーカーとなりうることが示唆された。

A. 研究目的

GRO α (CXCL1) は、白血球走化性因子であり、単球、マクロファージ、上皮細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞などから産生される。さらに IL-1 α や TNF α 、LPS 刺激により単球、関節滑膜細胞、皮膚線維芽細胞、眼球毛様体上皮細胞での GRO α の発現の亢進が報告されている。今回我々は BD における GRO α の関与について検討するため、GRO α の血清中の濃度を測定し検討した。

B. 研究方法

ベーチェット病 (BD) 患者58名、健常人30名、掌蹠膿疱症5名における血清中 GRO α 、IL-8濃度を ELISA にて測定した。

(倫理面への配慮)

使用した血清はあらかじめ患者同意の上保存されているものである。

C. 研究結果

GRO α 濃度は BD 患者において 121.2 ± 78.6 pg/ml と健常人 87.0 ± 33.8 pg/ml に対し有意に高値であった ($p < 0.05$) (図1)。また BD の活動性で比較

したところ active BD (n = 16) において inactive BD (n = 42)、HC (n = 30) それぞれと比較して有意に高値を示した ($p < 0.01$) (図2)。

次に GRO α の濃度と BD の病勢の指標として白血数及び CRP それぞれとの関連を検討した。それぞれとの中程度の相関が見られ (図3、図4)、IL-8 と白血数及び CRP の相関に比べて高い相関を示した。

次に BD 患者において GRO α 高値群と低値群に分け、GRO α の濃度の値と BD の各症状の有症率を検討したところ、結節性紅斑において有意 ($p = 0.0034$) に高い有症率 (高値群38.5% : 低値群6.7%) を示した (図5)。

D. 考 察

GRO α は IL-8 と同様に好中球の走化性をもつが、今回の我々の検討では GRO α は BD の病勢と関連があることが裏付けられた。またその濃度の高低による有症状の検討から、とくに結節性紅斑の病態との深い関連性が推察されたが、これについては今後のさらなる検討が必要である。

E. 結 論

GRO α は BD 患者群で健常人に比較して有意に

高値を示し、さらに病勢を反映していた。臨床症状との関連性においてはとくに結節性紅斑との病態の関連が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

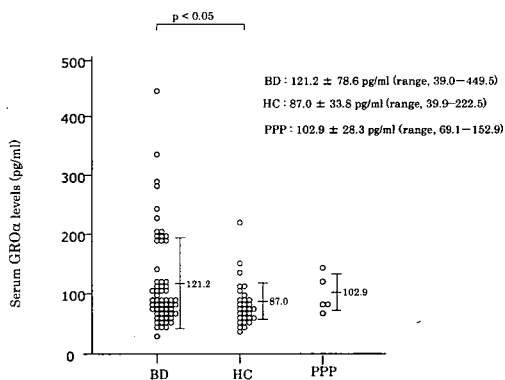


図1 BD (n=58), HC (n=30), PPP (n=5) における GRO α の濃度

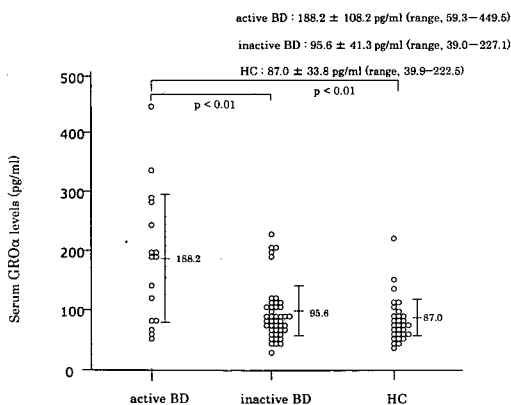


図2 active BD (n=16), inactive BD (n=42名), HC (n=30) における GRO α の濃度

2. 学会発表

福島医学会第410回学術研究集会

H. 知的財産権の出願, 登録状況

特記事項なし。

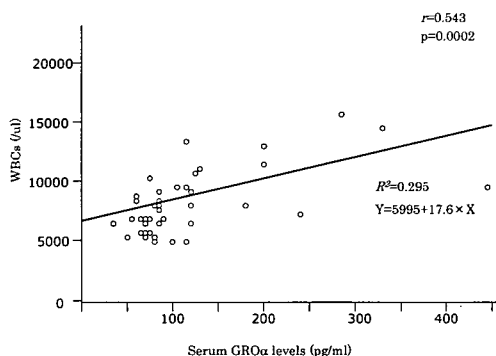


図3 BDにおける血清 GRO α 濃度と白血球数の相関

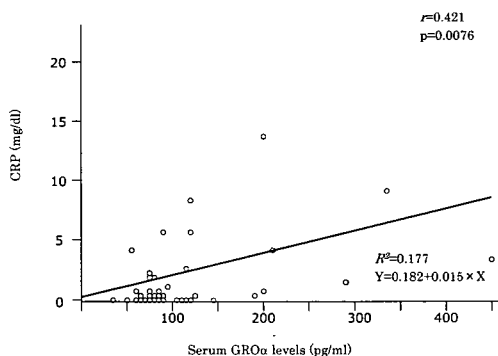


図4 BDにおける血清 GRO α 濃度と CRP の相関

表1 GRO α 濃度によるベーチェット病各症状の有症率

症状	高値群(>180 pg/ml)	低値群(<180 pg/ml)	p
アフタ性口内炎	8/13 (61.5%)	15/45 (33.3%)	0.0671
ぶどう膜炎	0/13 (0%)	2/45 (4.4%)	0.4392
外陰部潰瘍	3/13 (23.1%)	4/45 (8.9%)	0.1667
毛嚢炎様皮疹	5/13 (38.5%)	7/45 (15.6%)	0.0725
結節性紅斑	5/13 (38.5%)	3/45 (6.7%)	0.0034
血栓性静脈炎	0/13 (0%)	2/45 (4.4%)	0.4392
関節炎	2/13 (15.4%)	5/45 (11.1%)	0.6770

ベーチェット病における免疫異常及び炎症病態に関する研究

分担研究者 鈴木 登 (聖マリアンナ医科大学医学部免疫学・病害動物学教室)
研究協力者 黒川真奈絵 (聖マリアンナ医科大学医学部免疫学・病害動物学教室)
奈良 和彦 (聖マリアンナ医科大学医学部免疫学・病害動物学教室)
吉川 英志 (聖マリアンナ医科大学医学部免疫学・病害動物学教室)
松田 隆秀 (聖マリアンナ医科大学医学部総合診療内科学教室)
野中 信宏 (聖マリアンナ医科大学医学部総合診療内科学教室)
池島 秀明 (昭和薬科大学薬学部薬物治療学教室)

研究要旨

神経ベーチェット病の脳脊髄液の検索にて、 $TNF\alpha$ が検出された症例で活性化マクロファージの表面分子である CD68 が検出されたが、流血中の単球・T細胞・B細胞に発現する CD14・CD3・CD20 は認めなかった。アストログリアに発現する glial fibrillary acidic protein も認められず、中枢神経内のミクログリアが病態に関与することが示唆された。ベーチェット病の免疫異常及び炎症病態を網羅的に解析するため、完全型及び腸管型ベーチェット病患者の末梢血単核球における個々の蛋白の発現量を健常人と比較した。1,300を超える発現蛋白のうち、完全型ベーチェット病で有意に2倍以上発現が上昇している蛋白を43個、1/2以下に低下している蛋白を64個認めた。ベーチェット病の末梢血単核球における蛋白発現には健常人と明らかな相異があり、これらの蛋白を同定することにより病因・病態を解明できる可能性がある。

A. 研究目的

神経ベーチェット病 (NBD) では血清より脳脊髄液の $TNF\alpha$ が有意に高値を示し、炎症の主座は中枢神経にあると考えられる。中枢神経内のどの細胞が主としてこの炎症に関与するかを同定し、病態機構を解析する。また、これまでベーチェット病 (BD) の免疫異常及び炎症病態について Th1 関連分子と $TNF\alpha$ 等の炎症性サイトカインについて検討してきたが、病態を網羅的に解析するため、末梢血単核球の個々の蛋白発現量における異常の有無を検討する。

B. 研究方法

NBD 由来の脳脊髄液より RNA を抽出し、 $TNF\alpha$ 、IL-6、CD3、CD14、CD20 及び CD68 に特異的なプライマーを用いて nested RT-PCR を施行する。
完全型ベーチェット病 (CBD)、腸管型ベー

チェット病 (IBD)、及びこれらの患者と性・年齢のほぼ一致した健常人より末梢血を採取し、単核球を分離して蛋白を抽出する。得られた蛋白を2次元電気泳動にて展開し、個々の蛋白の発現量を患者と健常人間で比較する。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床試験として聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会にて承認された後、全ての患者および健常人に文書による同意を得て、検体を採取した。

C. 研究結果

NBD4例中3例の脳脊髄液より $TNF\alpha$ が検出され、同じ3例にて活性化マクロファージの表面分子である CD68 を検出した。IL-6、主として流血中の単球に発現する CD14、T細胞に発現する CD3、B細胞に発現する CD20は、いずれも検出

されなかった。アストログリアに発現する glial fibrillary acidic protein (GFAP) も全例において認められなかった。

CBD3例, IBD2例, 及び患者と性・年齢の一致した健常人5例より末梢血を採取し, 単核球を分離して蛋白を抽出した。2次元電気泳動の結果, CBDの解析では患者と健常人計6例に共通して認められた蛋白スポットは1,362個であり, そのうち有意差をもって患者で発現が上昇していた蛋白は2倍以上が43個, 3倍以上が17個であった。また有意差をもち患者で発現が低下していた蛋白を1/2以下で64個, 1/3以下で37個認めた。IBDの解析では, 患者と健常人計4例に共通して認められた蛋白スポットは2,714個であり, そのうち患者で共通に発現が上昇した蛋白を2倍以上23個, 3倍以上2個, 患者で共通に発現が低下した蛋白を1/2以下で75個, 1/3以下で23個認めた。

D. 考 察

NBDでは中枢神経内でTNF α が産生され, 炎症の主体を成すことが示唆されている。今回脳脊髄液中でTNF α が検出された全例でCD68が検出され, しかしCD14とGFAPは認められなかったことから, アストロサイト以外の中枢神経に存在するマクロファージとしてミクログリアの関与が強く考えられた。ミクログリアはTNF α 産生能を有し, 抗原提示細胞として免疫系に関与することも示されている。近年抗TNF α 療法がNBDに著効することが報告されてきたが, TNF α 産生細胞の制御により, さらに効果を示す治療が期待できる。

CBD及びIBDの末梢血免疫担当細胞において健常人と明らかな発現量の差を示す蛋白があり, これらを同定することにより病因・病態を解明できる可能性が示された。また複数の蛋白の発現パターンから, クローン病や潰瘍性大腸炎等と鑑別診断を行う可能性も示唆された。

E. 結 論

NBDの中枢神経でミクログリアがTNF α を産

生し炎症を惹起することが示唆された。BDの末梢血単核球における蛋白の発現量に健常人と有意差があり, これが病因・病態に関与し, また鑑別診断に有用となる可能性を示した。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Atoh K, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Masuda C, Takada E, Kumagai N, Suzuki N. Induction of melanocyte precursors from neural crest cells surrounding the neural tube like-structures developed in vitro using mouse ES cell culture. *Inflammation and Regeneration* 27(1): 45-52, 2007.
2. Maruyama T, Nara K, Yoshikawa H, Suzuki N. Txk, a member of the non-receptor tyrosine kinase of the Tec family, forms a complex with poly (ADP-ribose) polymerase 1 and elongation factor 1a and regulates interferon-g gene transcription in Th1 cells. *Clinical and Experimental Immunology* 147(1): 164-175, 2007.
3. Takenaga M, Ohta Y, Tokura Y, Hamaguchi A, Suzuki N, Nakamura M, Okano H, Igarashi R. Plasma as a scaffold for regeneration of neural precursor cells after transplantation into rats with spinal cord injury. *Cell Transplantation* 16(1): 57-65, 2007.
4. Mihara S, Suzuki, N. Role of Txk, a member of Tec family tyrosine kinases, in immune-inflammatory diseases. *International Reviews of Immunology* (26): 1-15, 2007.
5. Ueno H, Kurokawa MS, Kayama M, Homma R, Kumagai Y, Masuda C, Takada E, Tsubota K, Ueno S, Suzuki N. Experimental transplantation of corneal epithelium-like cells induced by PAX6 gene transfection of mouse embryonic stem cells. *Cornea* 2007, in press.
6. 黒川真奈絵, 田子玲子, 高田えりか, 奈良和彦, 鈴木 登. マウス胚性幹細胞由来血管内皮細胞

- および壁細胞の分化誘導. 聖マリアンナ医科大学雑誌35: 143-149, 2007.
7. 熊谷悠太, 上野宏樹, 鈴木 登. 角膜再生治療の現状とカニクイザル胚性幹細胞を用いた角膜上皮細胞移植研究. 聖マリアンナ医科大学雑誌35 (2): 109-117, 2007.
 8. 鈴木 登, 高井憲治. 基礎医学教育の現状と課題. 聖マリアンナ医科大学雑誌35 (増刊号): S45-S47, 2007.
 9. 吉川英志, 鈴木 登. ニコチンによる炎症メディエーターの産生抑制. 臨床免疫・アレルギー科 (48) 2: 182-188, 2007.
 10. 黒川真奈絵, 尾崎志雲, 吉川英志, 鈴木 登. 阻血再灌流後の腎組織障害に対する Fas 依存性アポトーシス抑制による治療効果. *Inflammation and Regeneration* 27 (2): 124-129, 2007.
 11. Kurokawa MS, Suzuki N. Behcet's Disease. *Current Research in Immunology* 2007, in press.
 12. Kayama M, Kurokawa MS, Ueno H, Suzuki N. Recent advances of corneal regeneration and possible application of embryonic stem (ES) cell derived corneal epithelial cells. *Clin Ophth* 2007, in press.
 13. 鈴木 登. 免疫グロブリン. 臨床アレルギー学 改訂第3版. 南江堂. 15-27, 2007.
 14. 鈴木 登. 在宅看護・介護のための難病ガイド 改訂第2版「原発性免疫不全症候群」. 日本医学出版. 印刷中
 15. 鈴木 登. 在宅看護・介護のための難病ガイド 改訂第2版「特発性好酸球増多症候群」. 日本医学出版. 印刷中
 16. 鈴木 登. 免疫不全の分子機構. わかりやすい内科学 第3版. 文光堂. 印刷中
- ## 2. 学会発表
1. Kurokawa MS, Suzuki N, Kato Tomohiro. ベーチェット病抹消血単核球における発現蛋白の網羅的検討. 第37日本免疫学会総会・学術集会. 2007.
 2. 奈良和彦, 黒川真奈絵, 松田隆秀, 鈴木 登. 神経ベーチェット病における炎症性サイトカイン産生とその責任細胞の検討. 第37日本免疫学会総会・学術集会. 2007.
 3. 嘉山真紀, 黒川真奈絵, 上野宏樹, 熊谷悠太, 千葉俊明, 田所 衛, 上野聰樹, 鈴木 登. pax6遺伝子導入によるマウス胚性幹細胞の網膜神経節細胞への分化誘導. 第10回日本組織工学会. 2007.
 4. 上野宏樹, 黒川真奈絵, 嘉山真紀, 熊谷悠太, 本間龍介, 坪田一男, 上野聰樹, 鈴木 登. マウス胚性幹細胞より分化誘導した角膜上皮様細胞の特徴と角膜損傷モデルへの移植. 第10回日本組織工学会. 2007.
 5. 熊谷悠太, 黒川真奈絵, 上野宏樹, 嘉山真紀, 坪田一男, 中辻憲夫, 仁藤新治, 上野聰樹, 鈴木 登. 霊長類胚性幹細胞を用いた角膜上皮細胞の分化誘導と移植治療への応用. 第10回日本組織工学会. 2007.
 6. 間 淑郎, 黒川真奈絵, 奈良和彦, 千葉俊明, 池田律子, 仁藤新治, 中辻憲夫, 橋本卓雄, 鈴木 登. 片麻痺モデルマウスにおける霊長類胚性幹 (ES) 細胞由来神経細胞移植の有用性. 第66回日本脳神経外科学会総会. 2007.
 7. 嘉山真紀, 黒川真奈絵, 上野宏樹, 熊谷悠太, 千葉俊明, 田所 衛, 上野聰樹, 鈴木 登. Pax6遺伝子導入によるマウス胚性幹細胞の選択的網膜神経節前駆細胞への分化誘導. 第28回日本炎症・再生医学会. 2007.
 8. 熊谷悠太, 黒川真奈絵, 上野宏樹, 嘉山真紀, 坪田一男, 中辻憲夫, 仁藤新治, 上野聰樹, 鈴木 登. カニクイザル胚性幹細胞の角膜上皮細胞への分化誘導及び移植治療への応用実験. 第28回日本炎症・再生医学会. 2007.
 9. 上野宏樹, 黒川真奈絵, 嘉山真紀, 熊谷悠太, 本間龍介, 坪田一男, 上野聰樹, 鈴木 登. マウス胚性幹細胞より分化誘導した角膜上皮様細胞の特性と角膜損傷モデルへの移植治療. 第28回日本炎症・再生医学会. 2007.
 10. 間 淑郎, 黒川真奈絵, 池田律子, 仁藤新治, 中辻憲夫, 近藤 靖, 長田 乾, 橋本卓雄, 鈴木 登. カニクイザル ES 細胞からの運動神経分化誘導と脳損傷マウスへの移植応用. 第28回日本炎症・再生医学会. 東京 2007.
 11. 黒川真奈絵, 鈴木 登. マウス胚性幹細胞からの血管内皮細胞の誘導. 第28回日本炎症・再生医学会. 2007.