

IEL (Intra Epithelial Lymphocytes : 上皮細胞間リンパ球) の分化を検討するため、腸管組織の CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$ 、TCR の 3 重染色を行った。

## C:研究結果

### 1) RhoHに関する研究結果

RhoH mRNAの発現をRT-PCR法にて確認したところ、血球系細胞、とくにリンパ球に強く発現していた。

RhoHノックアウトマウスの胸腺は非常に小さく、CD4CD8ダブルポジティブ (DP) 細胞の分化が抑制されるとともに、正の選択も阻害されていた。正の選択の阻害は TCR-Tgマウスを用いても確認され、 $\beta$  選択のみならず、正の選択においてRhoHが重要であることが明らかとなった。HY-TCR Tgマウスを用いた負の選択についても、RhoH欠損により阻害されることがわかり、RhoHは負の選択にも必要であることが示された。さらに、末梢に少数存在している成熟T細胞の機能を検討したところ、TCR刺激による活性化が全く起こらないことがあきらかとなった。これはRhoHがZAP70に結合してアダプターとして作用しているためであると考えられた。

RhoHノックアウトマウスにおいては、末梢のTCR $\alpha$  $\beta$ 型のコンベンショナルなT細胞は激減しているが、 $\gamma$  $\delta$ 型T細胞の分化は変わっていない。そこで、アゴニスト選択を受けるTreg、NKT細胞、CD8 $\alpha$  $\alpha$ 型IELの分化について検討を行った結果、驚いたことに、CD8 $\alpha$  $\alpha$ 型IELの分化だけは全く影響を受けていなかった。従って、RhoHはコンベンショナルなT細胞の分化には必須であるが、CD8 $\alpha$  $\alpha$ 型IELの分化には必要ないこ

とが初めて明らかとなった。

さらに、CD8 $\alpha$  $\alpha$ 型IEL機能についても検討したが、TCR刺激によるIFN $\gamma$ の産生も全く正常であり、IELに関しては分化にも機能にもRhoHは必要ないことがわかった。

### 2) Gaspに関する研究結果

Gaspの組織特異的発現についてRT-PCR法によりmRNA発現量を測定したところ、胸腺、脾臓などのリンパ器官にのみ発現しており、他の臓器での発現はみられなかった。T細胞のなかでも、CD4CD8ダブルポジティブ (DP) 細胞画分に非常に強い発現がみられた。

Gaspノックアウトマウスは胸腺の大きさは全く変化がなく、総細胞数も野生型と変わらなかったが、CD4シングルポジティブ (SP) 細胞およびCD8-SP細胞の数が激減しており、胸腺での正の選択が著しく阻害されていた。新生児胸腺におけるT細胞初期分化が抑制されていることから、正の選択が抑制されていることは明らかであり、Gaspが胸腺細胞の正の選択に重要な働きをしていることが初めて示された。

次にTCR-TgとGaspノックアウトマウスを交配し、クラスI拘束性のTCRも、クラスII拘束性のTCRも、いずれの正の選択も阻害されていることを明らかにした。さらに興味深いことに、胸腺でのCD4-SP、CD8-SPの生成が強く阻害されているのに対し、末梢組織における成熟T細胞数の減少は比較的穏やかであった。

いっぽう、HY TCR-TgマウスとISC4ノックアウトマウスを交配することにより、負の選択におけるGaspの機能を検討した。HY-Tgマウスのオスでは胸腺内で自己抗原

と遭遇するため、負の選択によって胸腺細胞数は激減するが、Gasp ノックアウトにおいても自己反応性T細胞の除去は正常に起こっていた。したがって、Gasp は負の選択には必要ないことが明らかとなった。

ホモロジー検索から Gasp 分子の機能を推測することが困難であるため、このタンパク質の細胞内での局在を検討することは極めて重要である。我々は細菌に発現させた Gasp タンパク質を抗原として用いて抗 Gasp 抗血清および抗 Gasp モノクローナル抗体を作製することに成功した。胸腺細胞をこの抗体と、蛍光ナノ粒子 (QD) 標識した抗ウサギ抗体を用いて、高感度に染色し、蛍光観察を行った。その結果、Gasp タンパク質は細胞質内に均一に存在していることがわかった。この抗体の染色はシグナルが弱く、蛍光ナノ粒子を用いた標識抗体を用いた結果、はじめて可視化できるようになった。成熟T細胞のシグナル伝達に関しては、TCR 刺激による増殖および IL-2 産生は阻害されておらず、Gasp は正の選択以外の TCR 依存性のシグナル伝達に関与していないことが明らかとなった。

#### D:考察

1) 達成度について：我々はRhoHおよびGaspのノックアウトマウスを世界に先駆けて作製した。RhoHについてはZAP70との結合を他のグループが先に報告したが、我々もSykと結合することを世界で最初に2009年にJ. Immunol誌に報告した。マスト細胞におけるRhoHの機能についても世界に先駆けて報告している。Gaspに関しては、この分子がT細胞の正の選択に必須であるが、負の選択には必要ないという非常に興味深

い結果を得ることができた。この結果は2009年にPNAS誌に掲載された。Gaspの作用機序については、まだほとんど解明されていないが、正の選択にのみ必須な未知の新規遺伝子が存在することを論文として発表することができ、研究の達成度はきわめて高い。

2) 成果の学術的・国際的・社会的意義について： RhoHおよびGaspは我々が独自に単離した遺伝子であり、独自にノックアウトマウスを作製し、成果をあげており、国際的にもオリジナリティーが高い。Gaspに関しては、他の4つのグループから同時にこの分子に関する報告がなされ、世界的にも注目されている新規分子である。

3) 今後の展望について： RhoHはZAP70のアダプターとして機能することが示されているが、どのように機能しているかは現段階では全くわかっていない。この分子の機能を詳細に明らかにすることは、TCRシグナル伝達研究に新しい局面をもたらすものであり、関心を集めている。

また、我々はGaspがT細胞分化に非常に重要な役割を果たしていることを世界に先駆けて発見した。この遺伝子は脊椎動物の間で高度に保存されている遺伝子である。正の選択に必須の働きをしている新規遺伝子であり、この分子の機能、構造などを詳細に解析してゆくことにより、T細胞分化における分子メカニズムの解明に大きく貢献できるのみならず、創薬の新しい対象としても非常に興味深い。

#### E:結論

胸腺特異的に発現する新規遺伝子RhoHおよびGaspのノックアウトマウスを作製す

ることにより、RhoHがTCRのシグナル伝達に、またGaspがT細胞の正の選択に重要な働きをしていることを明らかにした。QD蛍光ナノ粒子を用いた高感度蛍光染色法を用い、Gaspが細胞質に存在するタンパクであることを明らかにした。ナノ粒子を用いた高感度蛍光顕微鏡観察によって初めて観察可能になったことであり、今回の我々の研究結果より、蛍光ナノ粒子による強く持続する蛍光シグナルが、細胞内局在を検討する染色実験に非常に有利であることが再確認された。

#### F:健康危機情報

本研究では現在のところ健康に危険を及ぼす可能性はない。

#### G:研究発表

##### 1. 論文発表 (欧文)

Michael S. Patrick, Hiroyo Oda, Kunihiro Hayakawa, Yoshinori Sato, Koji Eshima, Teruo Kirikae, Shun-ichiro Iemjura, Mutsunori Shirai, Takaya Abe, Tohru Natsume, Takehiko Sasazuki and Harumi Suzuki, □Gasp, a Grb2 associating protein, is critical for positive selection of thymocytes, □*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106: 16345-16350 (2009)

Yoshinori Sato, Hiroyo Oda, Michael S. Patrick, Yukari Baba, Ahmed A. Rus'd, Yoshinao Azuma, Takaya Abe, Mutsunori Shirai and Harumi Suzuki □Rac GTPases are involved in development, survival and homeostatic proliferation of T cells □*Immunol. Let.* 124:27-34 (2009)

Dai Chida; Tsuyoshi Sato; Yoshinori Sato; Mitsumasa Kubo; Tetsuya Yoda; Harumi Suzuki; Yoichiro Iwakura  
Characterization of mice deficient in

Melanocortin 2 receptor on a B6/Balbc mix background  
*Mol Cell Endocrinol.* 300: 32-36 (2009)

Hiroyo Oda, Manabu Fujimoto, Michael S. Patrick, Dai Chida, Yoshinori Sato, Hiroki Aoki, Yoshinao Azuma, Takaya Abe, Harumi Suzuki\* and Mutsunori Shirai□\*[Corresponding auhtor]□RhoH plays critical roles in FceRI-dependent signal transduction of mast cells □*J. Immunol.* (2009) 182: 957-962

Dai Chida, Shinichi Nakagawa, So Nagai, Hiroshi Sagara, Harumi Katsumata, Toshihiro Imaki, Harumi Suzuki, Fumiko Mitani, Tadashi Ogishima, Chikara Shimizu, Hayato Kotaki, Shigeru Kakuta, Katsuko Sudo, Takao Koike, Mitsumasa Kubo and Yoichiro Iwakura, □Melanocortin receptor 2 is required for adrenal gland development, steroidogenesis and neonatal gluconeogenesis □*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 18205-18210. (2007)

Fumiko Shiroki, Satoshi Matsuda, Tomomitsu Doi, Mari Fujiwara, Yoshito Mochizuki, Takashi Kadowaki, Harumi Suzuki and Shigeo Koyasu□The p85a regulatory subunit of classIA phosphoinositide 3-kinase regulates b-selection in thymocyte development. □*J. Immunol.* 178: 1349-1356 (2007)

Hiroyo Oda, Harumi Suzuki\*, Kouhei Sakai, Seiji Kitahara, Michael S. Patrick, Yoshinao Azuma, Kazuro Sugi, Toshio Kitamura, Jonathan Kaye and Mutsunori Shirai, Rac1 mediated Bcl-2 induction is critical in antigen-induced CD4 single positive differentiation of a CD4+CD8+ immature thymocyte line. □*J. Leuko. Biol.* 81: 500-508 (2007)

(和文) なし

##### 2. 総説 (和文)

○T細胞分化における非定型Gタンパク質 RhoH の機能  
鈴木春巳、小田浩代、日本臨床免疫学会

誌 31, 37-46 (2008)

3. 著書 なし

4. 学会発表  
(国際学会)

Harumi Suzuki, Michael S. Patrick, Hiroyo Oda, □ Gasp (Themis) is a novel protein essential for positive selection but for negative selection nor for peripheral activation, □ The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (2009.12) □ Late braking talk, Osaka, Japan

Michael S. Patrick, Hiroyo Oda, Yoshinori Sato, Shinichi Aizawa, Toru Natusme and Harumi Suzuki, A novel gene ISC4 is critically required for positive selection of thymocytes, □ The 5th International Workshop of Kyoto T Cell Conference (2009.6) Kyoto Japan

Harumi Suzuki, Hiroyo Oda and Michael S. Patrick, □ A novel thymus specific gene ISC4 plays a critical role in positive selection in the thymus, □ The 2009 Midwinter Conference of Immunologists at Asilomar (2009.1) Pacific Grove, USA

Seiji Kitahara, Harumi Suzuki, Hiroyo Oda, Kouhei Sakai, Masahiro Tsuchida, Shigeo Koyasu, Katsusuke Naito, Mutsunori Shirai, Role of Phosphoinositide 3-kinase in induction and maintenance of B cell self tolerance, The 95th AAI annual meeting, (2008.4) San Diego, USA

Michael S. Patrick, Hiroyo Oda, Yoshinori Sato and Harumi Suzuki A novel T cell specific gene ISC4 plays a critical role in positive selection in the thymus Gordon Research Conference, Immunobiology and Immunochemistry (2008.8) Oxford, England

Hiroyo Oda, Michael S. Patrick, Yoshinori Sato, Kohei Sakai, Takehiko Sasazuki, Sinichi Aizawa, Mutsunori Shirai and Harumi Suzuki, □ FUNCTION OF RHOH IN T CELL DEVELOPMENT, □ Rolduc

Workshop on T cell Biology, (2007.5)  
Kerkrade, Netherland

(国内学会)

Michael S. Patrick, Hiroyo Oda, Kunihiro Hayakawa, Yoshinori Sato, Koji Eshima, Mutsunori Shirai and Harumi Suzuki □ A novel Grb2 associating protein Gasp is critically required for positive selection of thymocytes □ 第 39 回日本免疫学会学術集会 2009.12 大阪 □

Kunihiro Hayakawa, Michael S. Patrick, Hiroyo Oda and Harumi Suzuki □ Analysis of novel T cell-specific gene ISC22 □ 第 39 回日本免疫学会学術集会 2009.12 大阪 □ □

Michael S. Patrick, Hiroyo Oda, Yoshinori Sato, Shinichi Aizawa and Harumi Suzuki, A novel T cell specific gene ISC4 plays a critical role in positive selection in the thymus □ 第18回 KTCC 2008.6 京都

SATO Yoshinori<sup>1</sup>, ODA Hiroyo<sup>1</sup>, PATRIC Michael Scott<sup>1</sup>, AIZAWA Shinichi<sup>2</sup>, SHIRAI Mutsunori<sup>3</sup>, SUZUKI Harumi, T細胞の生存および恒常性維持におけるRac1の機能 第38回日本免疫学会学術集会 2008.12 京都

Hiroyo Oda, Manabu Fujimoto, Michael S. Patrick, Yoshinori Sato, Shin-ichi Aizawa, Mutsunori Shirai and Harumi Suzuki Function of RhoH in mast cells signal transduction 第38回日本免疫学会学術集会 2008.12 京都

Michael S. Patrick, Hiroyo Oda, Yoshinori Sato, Mutsunori Shirai and Harumi Suzuki, ISC4欠損マウスの胸腺における正の選択の阻害, 第38回日本免疫学会学術集会 2008.12 京都

Hiroyo Oda, Michael Patrick, Yoshinori Sato, Dai Chida, Takehiko Sasazuki, Mutsunori Shirai, Harumi Suzuki □ Function of RhoH in T cell development and activation □ 第 37 回

日本免疫学会総会、2007.11 東京

小田浩代、Michael S. Patrick、佐藤義則、  
酒井幸平、北原誠司、千田大、相澤慎一、  
白井睦訓、鈴木春巳 □T 細胞分化におけ  
る RhoH の機能□第 17 回 KTCC 2007.6  
京都

## DDS 開発に向けた MPO 抗体による血管炎の解析

分担研究者 鈴木和男 千葉大学大学院医学研究院 特任教授

**研究要旨：** DDS に利用できる量子ドット(QD) 標識抗体を用いて、血管炎の治療法とイメージング法を開発することを目的とし、平成 19-21 年度の 3 年間、QD で標識した Myeloperoxidase 抗体(QD-antiMPO)が、好中球表面の MPO を高感度かつ迅速に検出可能であり、また、NET(neutrophil extracellular traps) による検出方法も示した。QD-antiMPO の反応に加え、好中球を活性化する TNF- $\alpha$  による血管内皮細胞へ作用と IgG による血管内皮細胞の傷害抑制作用を *in vitro* で解析した。TNF- $\alpha$  刺激で炎症 cytokines は、IL-6, IFN- $\beta$  および chemokines KC, MIP-2 の発現が誘導された。TNF- $\alpha$  の細胞との反応は、量子ドット QD655 標識 TNF- $\alpha$  (QD-TNF- $\alpha$ ) により解析した。TNF- $\alpha$  により活性化された血管内皮細胞の炎症 cytokines および chemokines 産生を IgG が抑制した。一方、最終年度では、NET 形成反応性を解析することで、局所での好中球の機能制御の可能性について検討した。マウス血管炎を惹起する抗 MPO 抗体で刺激し好中球が NET を誘導するかを、好中球の蛍光イメージング観察より調べた。さらに、MPO-KO マウスを用いて解析から、phorbol ester(PMA)で NET 形成を誘導できたものの、MPO 抗体刺激では NET 形成は検出できなかった。これらの結果は、MPO-ANCA は、活性化された好中球表面に保養出した MPO と反応し NET を誘導することが示された。以上より、DDS 開発に向けた MPO 抗体を使って、血管炎のイメージング解析法が示された。

### A. 研究目的

DDS に利用する量子ドット (QD) 標識抗体を用いて、血管炎の治療法とイメージング法を開発することを目的とする。これまで、われわれは活性化した好中球が関与する myeloperoxidase 自己抗体 (MPO-ANCA) の動態の解析と血管炎の DDS の治療法開発に不可欠であった QD 標識抗 MPO 抗体の作製に成功し報告してきた(Hohino et al, Microbiol Immunol, 2007)。活性化した好中球は、血管炎の発症の要因となっていることが報告さ

れており、特に、急速進行性糸球体腎炎の発症(RPGN)には、活性化好中球とともに好中球自己抗体、MPO-ANCA が関与している。MPO-ANCA 抗体は、好中球の活性化や血管内皮細胞の活性化および傷害性に関与しているためと考えられている。しかし、MPO-ANCA がどのように好中球を活性化し血管内皮細胞の傷害を誘導しているかは不明である。

そこで、われわれが開発した血管炎モデル

マウスに、MPO 抗体を投与して血管炎発症過程をしらべ、糸球体から単離したプライマリー培養の糸球体血管内皮細胞に QD で標識した MPO 抗体を(QD-antiMPO)を加え、*in vitro* での QD-antiMPO の糸球体血管内皮細胞への結合と作用について解析し、QD-antiMPO が、好中球表面の MPO を高感度かつ迅速に検出可能であることを示してきた。また、QD-antiMPO は、血管内皮細胞にも直接結合して血管内皮細胞障害を誘導することを示唆した。また、antiMPO による好中球の活性化機構を自己免疫に関与するサイトカイン IL-17 発現動態により解析した。本研究における、QD-antiMPO の反応に加え、好中球を活性化する TNF- $\alpha$ や H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 刺激による血管内皮細胞へ作用と、IgG による血管内皮細胞の傷害抑制作用を *in vitro* での adhesion molecules、サイトカイン・ケモカインにより解析できた。一方、血管炎の発症には、血液力学的因子も関与していることから、*in vivo* でのイメージング技術も含めた総合的な検討が欠かせない。われわれが提唱した *in vivo* imaging は、バイオイメージングによる生体内の動態を解析することに利用され、常套手段として行われるようになってきている。本法は、DDS のモニタリングや局所治療や種々の生体機能に欠かせない方法として急速に定着してきている。

最近、好中球が、貪食という免疫機能に加えて、細胞死の後にもその抗菌・抗真菌機能を発揮するために、neutrophil extracellular

traps (NET)の放出という、ネクロシスやアポトーシスとは異なる新しい細胞死形態を有すること、さらに、ANCA による刺激で NET が形成されることが報告され、非常に注目を集めており、MPO-ANCA が誘導する NET 形成のイメージング解析により、NET 形成イメージングが、MPO-ANCA 関連腎炎の mediator となるかを検討することを目的とした。

以上の背景から、平成 19-21 年度の 3 年間の研究において、活性化好中球とその mediator をイメージングすることにより炎症部位の特定やその部位への治療薬のトレース、デリバリーの方法を検討することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1) QD-antiMPO の好中球、マクロファージへの結合

QD-antiMPO は、QD で蛍光標識した抗 MPO 抗体を作製した。抗 MPO 抗体の QD 標識は、セレン化カドミウム QD と抗 MPO 抗体との結合反応により得た。あらかじめ抗 MPO 抗体(anti-MPO Antibody)をマウスに投与し、腹腔から得た好中球およびマクロファージに QD-antiMPO を反応させ、QD-antiMPO 抗体の細胞への結合を蛍光顕微鏡により可視化した。

### 2) 抗 MPO 抗体、TNF- $\alpha$ あるいは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 刺激による E-selectin, VCAM-1, ICAM-1 の細胞表面への発現

TNF- $\alpha$ あるいは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を血管内皮細胞に加えて刺激し、24 時間後の adhesion molecules ICAM-1 の細胞表面への蛋白質の発現を、Cell ELISA により解析した。

### 3) TNF- $\alpha$ あるいは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 刺激による E-selectin, VCAM-1, ICAM-1 の mRNA の発現

TNF- $\alpha$ あるいは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> で刺激し、2 時間後の adhesion molecules の E-selectin, VCAM-1, ICAM-1 の mRNA 発現を PCR により半定量的に解析した。

### 4) TNF- $\alpha$ によるケモカイン KC の産生への IgG の抑制作用

TNF- $\alpha$ で刺激し、8 時間後の 23 種類のサイトカイン・ケモカインを Bio-Plex により網羅的に定量した。また、有意差のあったサイトカイン・ケモカインについては、ELISA にて確認した。

### 5) QD-TNF- $\alpha$ による血管内皮細胞への結合解析

量子ドット QD655 にて標識した TNF- $\alpha$  (QD-TNF- $\alpha$ )により TNF- $\alpha$ の血管内皮細胞への反応を解析した。

### 6) 好中球の NET 形成のイメージング解析

(1) 好中球の prime と刺激濃度の条件検討：C57BL/6 および MPO-KO マウスの骨髄から好中球を分離し、37°C、10 min 予備加温し、TNF- $\alpha$  (5 ng/ml) を加えて、37°Cで 10 min で予備刺激した。TNF- $\alpha$ により予備刺激した細胞を Fibonectin-coat の glass slide chamber に入れ、その後、anti-MPO 抗体を加え、240 min CO<sub>2</sub> incubator 中で加温した。その後、4%PFA にて固定し、Hoechst33342 にて染色

し、蛍光顕微鏡にて NET の形成を観察・イメージング解析した。

(2) anti-MPO 抗体の反応性：anti-mMPO (250mg/ml, 25mg/ml, 0.25mg/ml)の濃度で、検討した。Control には、fMLF (1 $\times$ 10<sup>-5</sup>M, 1 $\times$ 10<sup>-7</sup>M)、PMA (1  $\mu$  M, 100 nM, 10 nM)および HBSS を用いて刺激により評価した。

### 7) 好中球の NET 形成への ROS の関与

NET 形成の経路の上流と考えられている NADPH-oxidase による ROS (Reactive oxygen) 産生の関与による NET形成を catalase による阻害効果により判定した。

TNF $\alpha$  (5 ng/ml)にて priming し、37°C で 10min 加温後、catalase (1 mg/ml) あるいは catalase-PEG (100 units/ml)を添加し 30min 加温し、anti-MPO poly Abs (250  $\mu$ g/ml)を加えて、さらに、240min CO<sub>2</sub> インキュベータ中で反応させた。尚、anti-MPO poly Abs の Control として、PMA (100nM) および HBSS にて反応させた。固定および測定は、1) と同様にを行った。

(倫理面への配慮)

動物実験にあたっては、千葉大学大学院医学研究院実験動物委員会および国立感染症研究所および指針にもとづいて行った。

## C. 研究結果

1) QD-antiMPO の好中球、マクロファージへの結合

anti-MPO Antibody を投与したマウス腹腔から得た好中球、マクロファージに



QD-antiMPO を反応させた。anti-MPO Antibody を投与した好中球には、QD-antiMPO が結合した。対照の IgG 投与のマウス由来好中球にはほとんど QD-antiMPO が結合しなかった。その好中球は Triton X-100 処理して細胞内分子と抗体が反応できる状態により QD-antiMPO の反応性は確認できた (図 1)。

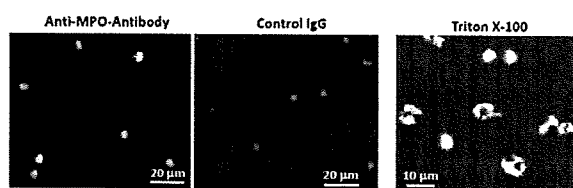


図 1. QD-antiMPO 抗体の好中球表面への結合

左: QD-antiMPO 抗体の好中球表面への結合、中: QD-Control IgG 抗体による結合、右: Triton X-100 処理好中球への細胞内 MPO への結合。

## 2) 抗 MPO 抗体、TNF- $\alpha$ あるいは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 刺激による E-selectin, VCAM-1, ICAM-1 の細胞表面への発現

抗 MPO 抗体(aMPO)、TNF- $\alpha$  あるいは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> で血管内皮細胞を刺激して、24 時間後の adhesion molecules ICAM-1 の細胞表面への蛋白質の発現を、Cell ELISA により解析した。aMPO 刺激では、血管内皮細胞表面への発現は認められなかったが、TNF- $\alpha$  あるいは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> での刺激により、血管内皮細胞の表面への ICAM-1 の発現が有意に上昇した。

## 3) TNF- $\alpha$ あるいは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 刺激による

### E-selectin, VCAM-1, ICAM-1 の mRNA の発現

IgG、TNF- $\alpha$ あるいは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> で血管内皮細胞を刺激し、2 時間後の E-selectin, VCAM-1, ICAM-1 の mRNA 発現を PCR により半定量的に解析した。E-selectin, VCAM-1, ICAM-1 の mRNA 発現は、TNF- $\alpha$ 、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ともに上昇した (図 2)。

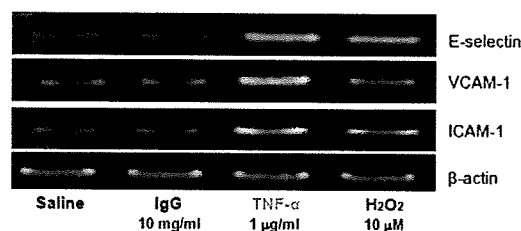


図 2. IgG、TNF- $\alpha$ あるいは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 刺激による

### E-selectin, VCAM-1, ICAM-1 の mRNA の発現

## 4) TNF- $\alpha$ によるケモカイン KC の産生への IgG の抑制作用

TNF- $\alpha$ で血管内皮細胞を刺激し、培養上清中に産生された 23 種類のサイトカイン・ケモカインを網羅的に定量した。その結果、特に、ケモカイン KC の産生に大きな変動があり、有意差が確認された。また、KC 産生は、IgG (10, 25 mg/mL)によって有意に抑制された。

## 5) QD-TNF- $\alpha$ による血管内皮細胞への結合解析

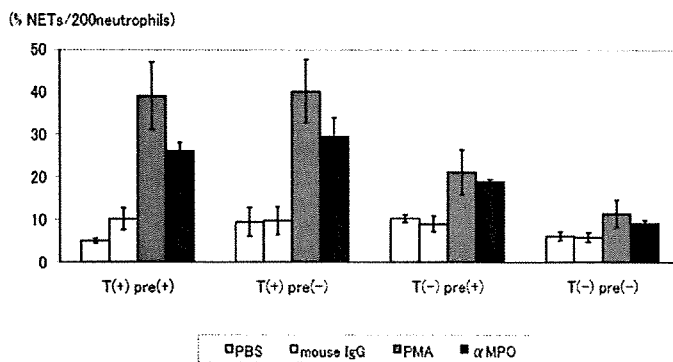
量子ドット QD 標識 TNF- $\alpha$  (QD-TNF- $\alpha$ )により TNF- $\alpha$ の血管内皮細胞への反応を解析した。QD-TNF- $\alpha$ を血管内皮細胞に反応させ反応性像が認められた。以上の結果から、TNF- $\alpha$ や H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>で血管内皮細胞を刺激することで、血

管内皮細胞の活性化やサイトカイン・ケモカインの産生が誘発された。また、IgGによるその抑制作用も認められた。さらに、QD-antiMPOや QD-TNF- $\alpha$ によりこれらの反応の解析ができる可能性が示された。このように、サイトカイン、活性化好中球が血管内皮細胞作用して血管炎の誘発を惹起する反応の解析に量子ドット QD 標識分子が有用であることが示された。

### 6) 好中球の NET 形成のイメージング解析

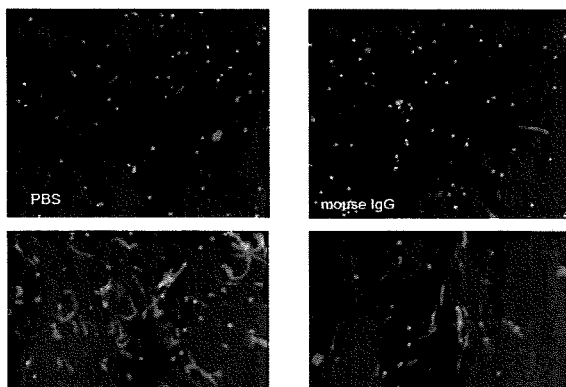
TNF- $\alpha$ によるプライミング効果：図1に見られるように、NET形成誘導にTNF- $\alpha$ のプライミングにより上昇していることが示された(図3)。

anti-MPO抗体：さらに、anti-MPO抗体により、NET形成を誘導されたことがイメージング解析により確認された。また、anti-MPO抗体によるNET形成誘導に、濃度依存性が見られた(図4)。



図

3.



### TNF- $\alpha$ プライミングによる NET 形成率

図4. Anti-MPO抗体による NET 形成

### 7) Catalaseによる NET 形成抑制

NET形成経路の上流には、NADPH-oxidaseによるROS産生が関与していることが報告されている。anti-MPO抗体によって誘導されるNET形成にROSの経路が関与しているかを確認するためにcatalaseを用いて阻害効果を検討した。PMA処理によるNET形成はcatalaseで阻害されROS依存的であることが確認できた。しかし、anti-MPO抗体によるNET形成にはcatalaseによる阻害がほとんど確認できなかった。

### D. 考察

これまで、DDS開発を目標として、QD標識MPO抗体を用いた好中球および腎系球体内皮細胞へのMPO-ANCAの作用を検討し、好中球表面に存在するMPOを高感度かつ迅速に検出する好中球活性化を判定する指標を示してきた(Hohino et al, Microbiol Immunol, 2007)。また、サイトカイン

ン刺激により活性化好中球の細胞表面に出た MPO と MPO 抗体が結合して糸球体の機能に影響を与えることが考えられる。

一方、QD 標識 MPO 抗体の投与により、MPO 抗体のトレースから、CAWS 投与による糸球体への好中球浸潤には、炎症性サイトカイン・ケモカインの変動が関わっていること、これらサイトカイン・ケモカインが、ICAM-1 の発現上昇を伴う内皮細胞の障害にかかわり、かつ、好中球浸潤および好中球活性化に深く関与していることが示唆された。本研究で開発した QD 抗体を使うことにより、分子のトレースとデリバリーを可能とし、血管炎の発症機構と治療法の開発に有用であることが示された。このように、DDS のトレースに利用可能な QD-antiMPO が、血管内皮細胞にも直接結合して血管内皮細胞障害を誘導することを確認できている。また、antiMPO による好中球活性化機構を、自己免疫に関与するサイトカイン IL-17 発現への関与について解析し、MPO 抗体によって、活性化された好中球は、IL-17 の発現を誘導した。炎症性サイトカイン・ケモカインが、ICAM-1 の発現が上昇を伴う内皮細胞の障害にかかわることが推定される。

一方、好中球活性化による NET 形成についての検討では、(1)好中球の NET 形成のイメージング解析：NET 形成誘導に TNF- $\alpha$  のプライミングにより上昇していることが示され、好中球が活性化され MPO が細胞表面に表出し、その MPO に anti-MPO 抗体が反応することから、NET 形成を誘導すること

が強く示唆された。(2)Catalase による NET 形成抑制：NET 形成経路の上流には NADPH-oxidase による ROS 産生が関与していることが報告されており、anti-MPO 抗体を用いた NET 形成に同様の経路が関与しているかを catalase の阻害実験より検討した。PMA による ROS 経由の NET 形成は報告されているように ROS 依存的であることが示唆された。

このように、平成 19-21 年度において、QD 標識の分子を利用して生体での機能を明らかにする具体例を示し、また、NET 形成のイメージング解析による活性化好中球の特性をイメージングすることができた。今後は、QD-antiMPO や QD-TNF- $\alpha$  や NET 形成のイメージング解析を利用した生体での血管炎の発症機構をさぐる。

## E. 結論

DDS に利用できる QD 標識抗体を用いて、血管炎の治療法とイメージング法を開発することを目的とし、平成 19-21 年度の 3 年間、QD で標識した QD-antiMPO が、好中球表面の MPO を高感度かつ迅速に検出可能であり、また、NET による検出方法も示した。

QD-antiMPO の反応に加え、好中球を活性化する TNF- $\alpha$  による血管内皮細胞へ作用と IgG による血管内皮細胞の傷害抑制作用を *in vitro* で解析した。血管内皮細胞を、TNF- $\alpha$  あるいは IgG によって刺激し、TNF- $\alpha$  による

活性化、および IgG による抑制作用を解析した。TNF- $\alpha$  刺激で炎症 cytokines は、IL-6、IFN- $\beta$  および chemokines KC, MIP-2 の発現が誘導された。TNF- $\alpha$  の細胞との反応は、QD-TNF- $\alpha$  により解析した。TNF- $\alpha$  により活性化された血管内皮細胞の炎症 cytokines および chemokines 産生を IgG が抑制した。

さらに、活性化された好中球での NET 形成を解析することで、局所での好中球の機能制御の可能性について検討した。マウス血管炎を惹起する MPO-ANCA で刺激し好中球が NET は、MPO-KO マウスを用いた解析から、MPO 抗体で刺激することにより、NET 形成が確認された。

平成 19-21 年度において、DDS 開発を目標として、QD 標識 MPO 抗体を用いた好中球および腎系球体内皮細胞への MPO-ANCA の作用を検討し、好中球表面に存在する MPO を高感度かつ迅速に検出する好中球活性化を判定する指標を示した。すなわち、MPO-ANCA が活性化された好中球表面に表出した MPO と反応し NET を誘導することが示された。

以上から、DDS 開発に向けた MPO 抗体を使って血管炎のイメージング解析方法が示された。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

1. Kazuo Tomizawa, Tomokazu Nagao, Reina

- Kusunoki, Kan Saiga, Masamichi Oshima, Kazuo Kobayashi, Toshinori Nakayama, Masaru Tanokura, Kazuo Suzuki. Reduction of MPO-ANCA epitopes in SCG/Kj mice by 15-Deoxyspergualin treatment restricted by IgG2b associated with crescentic glomerulonephritis Rheumatol. 2010; in press
2. Kei Takahashi, Toshiaki Oharaseki, Noriko Nagi-Miura, Naohito Ohno, Akiko Ishida-Okawara, Hitomi Yamada, Yoshiaki Kaneshiro, Shiro Naoe, Kazuo Suzuki. Administration of human immunoglobulin inhibited development of vasculitis in a murine model of vasculitis induced with CAWS, Candida albicans water soluble fraction. Modern Reumatol. 2009 Nov 27. [Epub ahead of print]
3. Masumitsu Hatta, Natsuo Yamamoto, Akiko Miyazato, Kiwamu Nakamura, Ken Inden, Tetsuji Aoyagi, **Kazuo Suzuki**, Mitsuo Kaku, Kazuyoshi Kawakami. Early production of tumor necrosis factor- $\alpha$  by Gr-1+CD11b+ mononuclear cells and its role in the host defense to pneumococcal infection in lungs. FEMS Immunol Med Microbiol 2009; in press.
4. Akihiro Hasegawa, Katsuhiko Hayashi, Hiroyuki Kishimoto, Meng Yang, Soichi Tofukuji, **Kazuo Suzuki**, Hiroshi Nakajima, Robert Hoffman, Mutsunori Shirai, Toshinori Nakayama. Color-coded real-time cellular imaging of T lymphocyte accumulation and focus formation in mouse asthma model. J Allergy Clin Immunol 2010;125:461-8..
5. Miura NN, Komai M, Adachi Y, Osada N, Kameoka Y, Suzuki K, Ohno N. IL-10 is a negative regulatory factor of CAWS-vasculitis in CBA/J mice as assessed by comparison with Bruton's tyrosine kinase-deficient CBA/N mice. J Immunol. 2009; 183:3417-24.
6. Hirahashi J, Hishikawa K, Kaname S, Tsuboi N, Wang Y, Simon DI, Stavrakis G, Shimosawa T, Xiao L, Nagahama Y, Suzuki K, Fujita T, Mayadas TN. Circulation. 2009; 120:1255-65..
7. Yuka Osaki, Yasuhiro Maehara, Masaki Sato, Akiyoshi Hoshino, Kenji Yamamoto, Tomokazu Nagao, **Kazuo Suzuki**, Shoji Kawachi. Analysis of cytokines in broncho-alveolar lavage fluids of patients with ARDS: Increase of IL-6, G-CSF, MCP-1, MIP-1 $\beta$ . JJSICM (Journal of Japanese Society of Intensive Care. in press 2009.
8. Shoji Kawachi, San Thi Luong, Mika Shigematsu, Hiroyuki Furuya, Thuy Thi Bich Phung, Phuc Huu Phan, Hiroyuki Nunoi, Liem Thanh Nguyen, **Kazuo Suzuki**. Risk

- parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome followed by avian influenza (H5N1) infection in Vietnamese children. *J. Infectious Dis.* 2009; 200: 510-515.
9. Chiaki Kaga, Shigeyuki Nomura, Mina Okochi, Tomoko Nozu, Tomokazu Nagao, Atsushi Nagai, Toshinori Nakayama, **Kazuo Suzuki**, Hiroyuki Honda. Screening of epithelial cell-adhesive peptides from fibronectin loop region and its cell specificity. *J Chem. Engineering Japan* 2009; 4:298-302.
  10. Tomoko Nozu, Mitsuko Kondo, **Kazuo Suzuki**, Jun Tamaoki, Atsushi Nagai. A Comparison of the Clinical Features of ANCA-Positive and ANCA-Negative Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Respiration* 2009;77:407-415.
  11. 長尾朋和、鈴木和男 ANCA 関連血管炎と Neutrophil Extracellular Traps(NETs、好中球細胞外補足構造) リウマチ科 (科学評論社) in press
  12. Y. Yasuda, T. Shimoda, K. Unoa, N. Tateishi, S. Furuya, K. Yagi, **K. Suzuki**, S. Fujita. The effects of MPTP on the activation of microglia/astrocytes and cytokine/chemokine levels in different mice strains. *J. Neuroimmunology.* 2008; 204:43-51.
  13. T. Ito-Ihara, E. Muso, S. Kobayashi, K. Uno, N. Tamura, Y. Yamanishi, A. Fukatsu, R. A. Watts, D.G.I. Scott, D. R.W. Jayne, **K. Suzuki**, H. Hashimoto. A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan and Europe. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008;26:1027-1033.
  14. R. A. Watts, D.G.I. Scott, D.R.W. Jayne, T. Ito-Ihara, E. Muso, S. Fujimoto, Y. Harabuchi, S. Kobayashi, **K. Suzuki**, H. Hashimoto. Renal Vasculitis in Japan and UK – are there differences in epidemiology? *Nephrol. Dialysis Transplant.* 23(12):3928-3931, 2008.
  15. S. Kobayashi, A. Ito, D. Okuzaki, H. Onda, N. Yabuta, I. Nagamori, **K. Suzuki**, H. Hashimoto and H. Nojima. Expression profiling of PBMC-based diagnostic gene markers isolated from vasculitis patients. *DNA Research* 15(4):253-265, 2008(Aug).
  16. A. Mabuchi, T. Nagao, O. Koshio, T. Ishiwata, A. Yano, **K. Suzuki**, K. Yokomuro, A.M. Wheatley. Role of F4/80+Mac-1<sup>high</sup> adherent non-parenchymal liver cells in concanavalin A-induced hepatic injury in mice. *Hepatology Res.* 38:1040-1049, 2008(Oct).
  17. A. Hoshino, T. Nagao, N. Nagi-Miura, N. Ohno, M. Yasuhara, K. Yamamoto, T. Nakayama, **K. Suzuki**. MPO-ANCA induces IL-17 production by activated neutrophils in vitro via classical complement pathway-dependent manner. *J. Autoimmunity* 31:79-89, 2008.
  18. Yasuda H, Yoshizawa N, Kimura M, Shigematsu M, Matsumoto M, Kawachi S, Oshima M, Yamamoto K, **Suzuki K**. Preparedness for the spread of influenza: prohibition of traffic, school closure, and vaccination of children in the commuter towns of Tokyo. *J Urban Health* 85(4):619-635, 2008.
  19. Nguyen T. L., N. Nakajima, Phuc P., Y. Sato, Hoang N. T., Pham V.H., Luong T.S., H. Katano, T. Kumasaka, T. Oka, S. Kawachi, T. Matsushita, T. Sata, K. Kudo, **K. Suzuki**. H5N1-infected cells in lung with diffuse alveolar damage in exudative phase from a fatal case in Vietnam. *Jpn. J. of Infectious Dis.* 61: 157-160, 2008.
  20. Y. Ogasawara, H. Kaya, G. Hiraoka, F. Yumoto, S. Kimura, Y. Kadota, H. Hishinuma, E. Senzaki, S. Yamagoe, K. Nagata, M. Nara, **K. Suzuki**, M. Tanokura, K. Kuchitsu. Synergistic Activation of Arabidopsis NADPH Oxidase AtrbohD by Ca<sup>2+</sup> and Phosphorylation, *J. Biol. Chem.* 283:8885-8891, 2008.
  21. Xiao G, Miyazato A, Inden K, Nakamura K, Shiratori K, Nakagawa K, Miyazawa T, **Suzuki K**, Kaku M, Kawakami K. *Cryptococcus neoformans* inhibits nitric oxide synthesis caused by CpG-oligodeoxynucleotide-stimulated macrophages in a fashion independent of capsular polysaccharides. *Microbiol Immunol.* 52:171-179, 2008.
  22. Nakamura K, Miyazato A, Xiao G, Hatta M, Inden K, Aoyagi T, Shiratori K, Takeda K,

- Akira S, Saijo S, Iwakura Y, Adachi Y, Ohno N, **Suzuki K**, Fujita J, Kaku M, Kawakami K. Deoxynucleic acids from *Cryptococcus neoformans* activate myeloid dendritic cells via a TLR9-dependent pathway. *J Immunol.* 15:4067-1074, 2008.
23. Kiwamu Nakamura, K. Suzuki et al. Deoxynucleic acids from *Cryptococcus neoformans* activate myeloid dendritic cells via a TLR9-dependent pathway. *J. Immunol.*, in press, 2008.
24. K. Suzuki, Shigeto Kobayashi, Kazushige Yamazaki, Masaaki Gondo, Kazuo Tomizawa, Yoshihiro Arimura, Kimimasa Nakabayashi, Shoichi Ozaki, Masaharu Yoshida, Toshiharu Yoshida, Norimasa Tsusaka, Eri Muso, Tomio Okazaki, and Hiroshi Hashimoto. Analysis of risk epitopes of anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in vasculitis in Japan population. *Microbiol.Immunol.*51: 1215-1220, 2007.
25. Shigehiro Uezono, Yuji Sato, Seiichiro Hara, Shuichi Hisanaga, Keiichi Fukudome, Shouichi Fujimoto, Hiroyuki Nakao, Kazuo Kitamura, Shigeto Kobayashi, Kazuo Suzuki, Hiroshi Hashimoto, Hiroyuki Nunoi. Outcome of ANCA-associated primary renal vasculitis in Miyazaki Prefecture. *Internal Medicine*, 46: 815-822, 2007.
26. Melissa Goedken, Sally McComick, Kevin G. Leidal, Kazuo Suzuki, Yosuke Kameoka, Joshua M. Astern, Meilan Huang, Artem Cherkasov, William M. Nauseef. Impact of two novel mutations on the structure and function of human myeloperoxidase. *J. Biol. Chem.* 282:27994-8003, 2007.
27. Akiyoshi Hoshino, Tomokazu Nagao, Toshiko Ito-Ihara, Akiko Ishida-Okawara, Kazuko Uno, Eri Muso, Noriko Nagi-Miura, Naohito Ohno, Kazuhiro Tokunaka, Shiro Naoe, Hiroshi Hashimoto, Masato Yasuhara, Kenji Yamamoto, Kazuo Suzuki. Trafficking of QD-conjugated MPO-ANCA in Murine Systemic Vasculitis and Glomerulonephritis model mice. *Microbiol.Immunol.*51: 551-566, 2007.
28. Akiko Ishida-Okawara, Noriko Nagi-Miura, Toshiaki Oharaseki, Kei Takahashi, Akinori Okumura, Hitoshi Tachikawa, Shin-ichiro Kashiwamura, Haruki Okamura, Naohito Ohno, Hidechika Okada, Peter. A. Ward, Kazuo Suzuki. Neutrophil activation and induced by *C. albicans* water-soluble mannoprotein- $\beta$ -glucan complex (CAWS). *Exp. Mol. Pathol.* 82: 220-226, 2007.
29. Tomokazu Nagao, Mimiko Matsumura, Ayako Mabuchi, Akiko Ishida-Okawara, Osamu Koshio, Haruyuki Minamitani, and Kazuo Suzuki. Up-regulation of adhesion molecule expression in glomerular endothelial cells by anti-myeloperoxidase antibody. *Nephrol. Dialysis Transplant.* 22: 77-87, 2007.
30. 鈴木和男 血管炎の病態と好中球 臨床検査 51 巻 1071-1080, 2007

#### 書籍

- 鈴木和男 インフルエンザ感染と免疫応答免疫学事典(朝倉書店:桂監修) in press
- 長尾朋和、鈴木和男 MPO-ANCA 関連血管炎と血管内皮細胞 「腎臓と透析」東京医学社 in press
- 鈴木和男 ANCA 関連血管炎モデルマウスの新知見 「脈管学」メディカルトリビューン社 in press
- 橋本博史、小林茂人、藤元昭一、湯村和子、高橋啓、猪原登志子、平橋淳一、鈴木和男：血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向（前編）。日本医事新報 No.4470:43-51, 2009
- 橋本博史、小林茂人、藤元昭一、湯村和子、高橋啓、猪原登志子、平橋淳一、鈴木和男：血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向（後編）。日本医事新報 No.4472:46-52, 2010
- 鈴木和男 ナノ粒子の知恵の塊-ドラッグデリバリーシステムのイメージング技術評論社刊「光る生き物—ここまで進んだバイオイメージング技術」pp140-153、2009年11月1日刊行
- 長尾朋和、鈴木和男「好中球機能異常による血管炎・腎炎」、細胞(ニューサイエンス社)、41(2)、pp.60-63、2009.
- 長尾朋和、鈴木和男「ANCA 関連血管炎」ANCA 関連血管炎—発症機構解析・モデルマウス・新たな治療法—炎症と免疫(先端医学社)、2009年17巻(6)11月 707-713
- 鈴木和男 人工ガンマグロブリン製剤の開発の現状 ファルマシア 45: 17-22, 2009年1月
- 鈴木和男 特集—感染症防御・慢性疾患の初期機構—総論「好中球の機能」「細胞」41: 48-50, 2009年2月
- 長尾朋和、鈴木和男 特集—感染症防御・慢性疾患の初期機構—「好中球機能異常による血管炎・腎炎」「細胞」41: 60-63, 2009年2月
- 長尾朋和、鈴木和男 ANCA をめぐる基礎的研究の進歩 呼吸器科 14 巻 pp348-354,

2008Oct.

13. 鈴木和男 「好中球の機能調節」生体防御医学辞典 (鈴木和男 監修、朝倉書店) 164-169, 2007
14. 大川原明子、長尾朋和、鈴木和男 血管炎の発症にかかわる分子と好中球」生体防御医学辞典 (鈴木和男 監修、朝倉書店) 309-312, 2007

## 2. 学会発表

### 【国内学会】

1. 平橋淳一、鈴木和男、藤田敏郎 ANCA 関連血管炎と Neutrophil シンポジウム 「ANCA 関連血管炎—基礎と臨床の融合」第 52 回日本腎臓学会学術総会 横浜 平成 21 年 6 月 3-5 日
2. 長尾朋和、鈴木和男 MPO-ANCA が直接誘導する糸球体血管内皮細胞活性化の分子機構 シンポジウム「ANCA 関連血管炎—基礎と臨床の融合」第 52 回日本腎臓学会学術総会横浜 平成 21 年 6 月 3-5 日
3. 鈴木和男 総合討論: ANCA 関連血管炎—基礎と臨床の融合 シンポジウム 「ANCA 関連血管炎—基礎と臨床の融合」第 52 回日本腎臓学会学術総会 横浜 平成 21 年 6 月 3-5 日
4. 長尾朋和、土橋英紀、山本紀一、中島典子、佐藤由子、荒谷康昭、鄒軍、戸高玲子、大島正道、佐多徹太郎、小林和夫、河内正治、中山俊憲、鈴木和男 インフルエンザウイルス 感染誘導による劇症型 ARDS の発症機構の解析第 74 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、京都、2009 年 6 月 26-27 日
5. 常賀、長尾朋和、中山俊憲、鈴木和男 IVIg 治療による活性化血管内皮細胞からのサイトカイン産生調節機序の解析第 74 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、京都、2009 年 6 月 26-27 日
6. 鄒軍、長尾朋和、志賀由佳、前原康宏、土橋英紀、河内正治、中山俊憲、鈴木和男 ARDS 病態モデルの肺組織傷害初期に産生する TNF- $\alpha$  と連動するサイトカイン・ケモカイン IL-6 と KC 第 74 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、京都、2009 年 6 月 26-27 日
7. 三浦典子、高野雄介、安達禎之、埴 晴雄、相澤義房、鈴木和男、大野尚仁 CA WS 血管炎に対する IL-10 遺伝子治療の効果 第 74 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、京都、2009 年 6 月 26-27 日
8. 鈴木和男 感染症初期の好中球の役割と慢性炎症疾患「平成 21 年度東京麻酔専門医会リフレッシュコース」平成 21 年 7 月 25 日(土)、26 日(日)、東京
9. 長尾朋和、土橋英紀、山本紀一、中島典子、佐藤由子、富澤一夫、荒谷康昭、鄒軍、戸高玲子、大島正道、佐多徹太郎、小林和夫、河内正治、中山俊憲、鈴木和男 インフルエンザウイルス PR-8(H1N1)感染による肺傷害機構の解析 20 回日本生体防御学会学術集会、東京、2009 年 7 月 25-26 日
10. 鈴木和男 「プライマリーケア医が血管炎を見つける」血管炎の国際情報普及フォーラム、栃木、2009 年 9 月 20 日
11. 第 15 回 MPO 研究会、2009 年 11 月 7-8 日、栃木
12. Yoshitomo Hamano, Wako Yumura, Eiji Kusano, Tomokazu Nagao and Kazuo Suzuki. Genetic dissection of dendrocytosis related to the pathogenesis of ANCA related systemic vasculitis: lessons from SCG/Kj mouse model. 第 15 回 MPO 研究会、2009 年 11 月 7-8 日、栃木
13. 藤元昭一、小林茂人、鈴木和男、布井博幸. 宮城県における ANCA 関連血管炎の疫学調査—発症率と欧米との差異を明らかにするために—第 15 回 MPO 研究会、2009 年 11 月 7-8 日、栃木
14. 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男. 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎など疫学調査の種類と考え方—欧米と日本の差異: 発症率と罹病率: population-based study と hospital-based study—第 15 回 MPO 研究会、2009 年 11 月 7-8 日、栃木
15. 武曾恵理, 宇野賀津子、岩崎由加子、立石悠、古宮俊幸、猪原登志子、鈴木和男. MPO-ANCA 陽性 MPA への IVIg 療法の急性期の血中サイトカインケモカインに対する抑制効果. 第 15 回 MPO 研究会、2009 年 11 月 7-8 日、栃木
16. 村上央, 三浦典子, 安達禎之, 石橋健一,

- 埴晴雄, 相澤義房, 鈴木和男, 大野尚仁. GM-CSF 遺伝子導入マウスの CAWS 反応性. 第 15 回 MPO 研究会, 2009 年 11 月 7-8 日, 栃木
17. 鈴木和男 好中球研究の新たな展開. 第 15 回 MPO 研究会, 2009 年 11 月 7-8 日, 栃木
  18. 宇野賀津子, 武曾恵理, 猪原登志子, 鈴木和男. MPO-ANCA 腎炎患者のインターフェロンシステムの特性: 健常人, IgA 腎症との比較から. 第 15 回 MPO 研究会, 2009 年 11 月 7-8 日, 栃木
  19. 鈴木和男 ANCA 陽性の間質性肺炎: 最近の話題 ANCA 陽性の間質性肺炎 第 27 回 呼吸器・免疫シンポジウム 2009 年 11 月 21 日, 東京
  20. Miyuki Omori-Miyake, Kazuyoshi Ando, Hidehiro Ueshiba, Yutaka Arimura, Satoshi Yamagoe, Kazuo Suzuki and Junji Yagi. A role of LECT2, leukocyte cell-derived chemotaxin 2, in experimental sepsis. 39 回日本免疫学会, 12 月 2-4 日, 大阪
  21. Reina Kusunoki Tomokazu Nagao, Toshinori Nakayama, Kazuo Suzuki. Involvement of Interleukin-6 in RPGN of SCG/Kj mice. 39 回日本免疫学会, 12 月 2-4 日, 大阪
  22. 志賀由佳, 富澤一夫, 長尾朋和, シュグン, 前原康宏, 河内正治, 中山俊憲, 鈴木和男. マウスモデルにおける VILI と TNF $\alpha$ , IL6, KC の先行投与によるびまん性肺障害 (DAD) の初期段階の誘導 / Early phase of diffuse alveolar damage induced by VILI plus TNF $\alpha$ , IL6, KC in mice. 39 回日本免疫学会, 12 月 2-4 日, 大阪
  23. Tomokazu Nagao, Koya Suzuki, Toshinori Nakayama, and Kazuo Suzuki. A mouse model of pauci-immune glomerulonephritis induced by monoclonal anti-LAMP-2 antibody. 39 回日本免疫学会, 12 月 2-4 日, 大阪
  24. 鈴木和男 感染と血管炎を結ぶ機序 第 32 回日本腎臓学会東部学術集会 2008 年 10 月 11-12 日 東京
  25. 鄒軍, 志賀由佳, 鈴木和男, ARDS 病態モデルの肺組織傷害に連動するサイトカインストーム開始時の TNF- $\alpha$  の役割 第 14 回 MPO 研究会 2008 年 10 月 24-25 日 東京
  26. 常賀, 鈴木和男, In Vitro における IVIg 治療の作用機序解析 第 14 回 MPO 研究会 2008 年 10 月 24-25 日 東京
  27. 宇野賀津子, 鈴木和男, MPO-ANCA 腎炎, IgA 腎症患者, 健常人の血漿中サイトカイン・ケモカインと IFN- $\alpha$  産生能の比較 第 14 回 MPO 研究会 2008 年 10 月 24-25 日 東京
  28. 亀岡洋祐, 鈴木和男 MPO リーダーペプチドは活性制御に関与するか II 第 14 回 MPO 研究会 2008 年 10 月 24-25 日 東京
  29. 長尾朋和, 鈴木和男, MPO-ANCA による糸球体血管内皮細胞の好中球走化性因子の発現 第 14 回 MPO 研究会 2008 年 10 月 24-25 日 東京
  30. 富澤一夫, 鈴木和男, SCG/Kj マウスにおける MPO-ANCA リスクエピトープと CD24+CD41+ の発現について 第 14 回 MPO 研究会 2008 年 10 月 24-25 日 東京
  31. 楠怜奈, 鈴木和男, SCG/Kj mice に対する 15-deoxyspergualin 治療による CD3+B220+CD69+細胞の減少 第 14 回 MPO 研究会 2008 年 10 月 24-25 日 東京
  32. 鈴木和男 好中球 Myeloperoxidase ホモログと川崎病 第 14 回 MPO 研究会 2008 年 10 月 24-25 日 東京
  33. 常賀, 鈴木和男 QD 標識 TNF- $\alpha$  を使った免疫グロブリン治療の作用解析 第 17 回バイオイメージング学会 2008 年 10 月 30-11 月 1 日 千葉
  34. 鈴木和男 わたしたちの体の中を見るバイオイメージングと新技術—からだの中をみるバイオイメージング 第 17 回バイオイメージング学会 2008 年 10 月 30-11 月 1 日 千葉
  35. 鈴木和男 「バイオイメージング」と「化学工学」の融合学理: 2002 年から未来への橋渡し—めざしてきたもの 第 17 回バイオイメージング学会 2008 年 10 月 30-11 月 1 日 千葉
  36. 常賀, 長尾朋和, 鄒軍, 中山俊憲 鈴木和男 In vitro における IVIg 治療の作用機序解析と判定法の確立 第 38 回日本免疫学会 2008 年 12 月 1-3 日 京都
  37. Tomizawa Kazuo, Nagao Tomokazu,



- Ohshima Maamichi, Kobayashi Kazuo, Suzuki Kazuo MPO-ANCA specific IgG2b subclass decrease by treatment with 15-Deoxyspergualin in SCG/Kj mice 第38回日本免疫学会 2008年12月1-3日 京都
38. 楠恰奈、長尾朋和、中山俊憲、鈴木和男 Reduction of CD3+B220+CD69+ cell population by treatment with 15-deoxyspergualin SCG/Kj mice 第38回日本免疫学会 2008年12月1-3日 京都
  39. 長尾朋和、荒谷康昭、中山俊憲、鈴木和男 Secretion of oxidase antibody of neutrophil chemotactic factors from glomerular endothelial cells by anti-myeloperoxidase antibody 第38回日本免疫学会 2008年12月1-3日 京都
  40. 亀岡洋祐、笠間 毅、鈴木哲朗、猪原登志子、武曾恵理、橋本雄之、鈴木和男「MPO リーダーペプチドは好中球顆粒に局在する」炎症制御フォーラム千葉、2007年7月13-14日、千葉
  41. 武曾恵理、宇野賀津子、猪原登志子、古宮俊幸、鈴木和男「MPO-ANCA 陽性顕微鏡的血管炎に伴う急速進行性糸球体腎炎に対するIVIg治療の有効性のエビデンス確立と機序解明に向けて」炎症制御フォーラム千葉、2007年7月13-14日、千葉
  42. 湯村和子、鈴木和男、中山俊憲「Bovine serum albumin (BSA) 誘導腎炎におけるCD69 の関与」炎症制御フォーラム千葉、2007年7月13-14日、千葉
  43. 山西 裕司、小林 茂人、長尾 朋和、鈴木和男、岡崎富男「ウエゲナー肉芽腫症の4例」炎症制御フォーラム千葉、2007年7月13-14日、千葉
  44. 長尾朋和、松村実美子、荒谷康昭、星野昭芳、山本健二、南谷晴之、鈴木和男「好中球自己抗体による糸球体内皮細胞の直接的活性化」炎症制御フォーラム千葉、2007年7月13-14日、千葉
  45. 宇野賀津子、猪原登志子、藤田哲也、鈴木和男、武曾恵理「Bioplex による血漿中サイトカイン・ケモカインの解析: その有用性と問題点」炎症制御フォーラム千葉、2007年7月13-14日、千葉
  46. 小野孝彦、日浅俊介、上村和秀、雑賀寛、猪原登志子、武曾恵理、大川原明子、鈴木和男「ANCA 関連腎炎モデル SCG/Kj マウスにおける肺の組織像および血管病変の腎との比較検討」炎症制御フォーラム千葉、2007年7月13-14日、千葉
  47. 宇野賀津子、武曾恵理、尾松芳樹、八木克己、猪原登志子、三石瑤子、村上善基、小宮俊幸、鈴木和男「IFN- $\alpha$  産生能とプラズマサイトイド樹状細胞数: 健康人と癌、HCV肝炎、MPO-ANCA腎炎の比較」第7回高加齢学会、2007年7月20-21日、京都
  48. 宇野賀津子、武曾恵理、尾松芳樹、八木克己、猪原登志子、三石瑤子、村上善基、小宮俊幸、谷川真理、鈴木和男、藤田哲也「健康人と各種疾患患者の末梢血のセンダイウイルス刺激 IFN- $\alpha$  産生能とプラズマサイトイド樹状細胞数との相関」第72回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、2007年10月24日、京都
  49. 富澤一夫、雑賀 寛、大島正道、長尾朋和、楠 恰奈、新井孝夫、小林和夫、中山俊憲、田之倉 優、鈴木 和男 急速進行性糸球体腎炎の 15-Deoxyspergualin 治療による自己抗体 MPO-ANCA 値とそのリスクエピトープの減少 第18回日本生体防御学会総会: 7月26-28日、九大医学部百年講堂、福岡市
  50. 鈴木和男「難治性血管炎 MPO-ANCA の発症機序の解析と免疫グロブリン治療法」千葉がんセンター講演会、2007年10月24日、千葉
  51. 西尾壽乗、鬼丸満穂、三浦典子、大野尚仁、高橋啓、鈴木和男、原寿郎、居石克夫「抗 VEGF-A 抗体、抗 TNF $\alpha$  抗体投与によるマウス CAWS 惹起冠動脈炎の発症抑制効果に関する病理学的検討」、第48回日本脈管学会、2007年10月25-27日、松本
  52. 宇野賀津子、武曾恵理、猪原登志子、八木克己、藤田哲也、鈴木和男「MPO-ANCA 腎炎のサイトカイン・ケモカイン動態: Bio-Plex 法による網羅的解析」第13回 MPO 研究会、10月26-27日、広島
  53. 富澤一夫、長尾朋和、雑賀寛、大島正道、小林和夫、中山俊憲、鈴木和男「急速進行性糸球体腎炎自然発症 SCG/Kj mouse への 15-Deoxyspergualin の投与は MPO-ANCA とその risk epitope の減少を引き起こす」第13回 MPO 研究会、10月

- 26-27 日、広島
54. 河内正治、鈴木和男「ARDS 患者における急性期 BALF 中 Cytokines 値測定」第13回 MPO 研究会、10 月 26-27 日、広島
  55. 常賀、鈴木和男、埴晴雄、小玉誠、相澤義房「劇症型心筋炎に対する IL-22-Ig 融合蛋白治療の検討」第13回 MPO 研究会、10 月 26-27 日、広島
  56. HOSHINO Akiyoshi, NAGAO Tomokazu, MIURA Noriko, OHNO Naohito, NAKAYAMA Toshinori, SUZUKI Kazuo 「MPO-ANCA induces IL-17 production by activated neutrophils of murine systemic vasculitis」第 37 回免疫学会、2007 年 11 月 20-22 日、東京・品川
  57. Kazuo Tomizawa, Tomokazu Nagao, Kan Saiga, Masamichi Oshima, Kazuo Kobayashi, Toshinori Nakayama, and Kazuo Suzuki 「Decrease of MPO-ANCA involving risk epitopes by treatment with 15-Deoxyspergualin in spontaneous MPO-ANCA-related vasculitis model SCG/Kj mouse」第 37 回免疫学会、2007 年 11 月 20-22 日、東京・品川
  58. 仲村 究、宮里明子、肖 剛、八田益充、青柳哲史、位田 剣、西城 忍、岩倉洋一郎、竹田 潔、審良静男、鈴木和男、賀来満夫、川上 和義「Cryptococcus neoformans 由来 DNA によるマウス骨髄由来樹状細胞の活性化機序の解析」第 37 回免疫学会、2007 年 11 月 20-22 日、東京・品川
  59. 宮里明子、仲村 究、Xiao Gang、鈴木和男、賀来満夫、川上 和義「真菌由来 DNA による樹状細胞活性化における細胞内動態の解析:CpG-ODN との比較検討」第 37 回免疫学会、2007 年 11 月 20-22 日、東京・品川
- 【国際学会】
1. Kazuo Suzuki Discussion Leader 'Myeloperoxidase and the heart' 6th International Human Peroxidase Meeting April 19-22, 2009, Chapel Hill, North Carolina, USA.
  2. Kazuo Suzuki, Yoshitomo Hamano. Role of the 'Man-1' cluster gene region on chromosome-1 in response in MPO-ANCA vasculitis genetic dissection of vasculitis, MPO-ANCA production, and related traits in scg/kj mice. 6th International Human Peroxidase Meeting April 19-22, 2009, Chapel Hill, North Carolina, USA.
  3. Kazuo Tomizawa, Tomokazu Nagao, Kan Saiga, Masamichi Oshima, Kazuo Kobayashi, Toshinori Nakayama, Masaru Tanokura, Kazuo Suzuki. Association of risk epitopes of MPO-ANCA with renal failure in SCG/Kj mice showing crescentic glomerulonephritis. 6th International Human Peroxidase Meeting April 19-22, 2009, Chapel Hill, North Carolina, USA.
  4. Yasuaki Aratani, Fumiaki Kura, Haruo Watanabe, Hisayoshi Akagawa, Nobuyo Maeda, Hideki Koyama, and Kazuo Suzuki. In vivo role of myeloperoxidase for the host defense against fungi. ISHAM, Tokyo, May 29.
  5. Kazuo Suzuki. Lecture on Epitope of MPO-ANCA in Workshop-I: Epitope specificity. 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, June 6-9, Lund, Sweden and Copenhagen, Denmark
  6. Toshiko Ito-Ihara, Eri Muso, Shigeto Kobayashi, Kazuko Uno, Naoto Tamura, Yuji Yamanishi, Atsushi Fukatsu, Richard A. Watts, David G.I. Scott, David R.W. Jayne, Kazuo Suzuki, Hiroshi Hashimoto. A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan and Europe. 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, June 6-9, Lund, Sweden and Copenhagen, Denmark
  7. Eri Muso, Kensuke Joh, Toshiko Ihara, Yukako Iwasaki, Toshiyuki Komiya, Kazuo Suzuki. Specific cytokines and chemokines as the predictor of clinical and pathological activity and chronicity in patients with ANCA-ANCA-positive MPA. 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, June 6-9, Lund, Sweden and Copenhagen, Denmark
  8. Toshiaki Oharaseki, Yuki Yokouchi, Megumi Wakayama, Fumie Ihara, Hitomi Yamada, Kazuo Suzuki, Shiro Naoe, Kei Takahashi. Histopathology of late-stage arteritis in murine systemic vasculitis induced by polysaccharide of *Candida albicans*, as animal model of Kawasaki disease. 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, June 6-9, Lund, Sweden and Copenhagen, Denmark.
  9. Kazuo Suzuki, Kazuo Tomizawa, Tomokazu Nagao, Shigeto Kobayashi, Eri Muso, Wako Yumura, Takeshi Sasaki,

- Osamu Hotta, Yasuaki Harabuchi, Sakae Homma, Yuji Yamanishi, Manabu Nishii, David Jayne, Niels Rasmussen, Toshinori Nakayama, Hashimoto Hashimoto, Japan-UK-EU Project Members. Risk Epitopes of MPO-ANCA in Patients with MPA in Japan. 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, June 6-9, Lund, Sweden and Copenhagen, Denmark
10. Kei Takahashi, Toshiaki Oharaseki, Yuki Yokouchi, Hitomi Yamada, Hiroshi Mamada, Shiro Naoe, Tsutomu Saji, Naohito Ohno, Kazuo Suzuki. Effect of anti-TNF-alpha medicaments in mice vasculitis model caused by *Candida albicans* water soluble fraction. 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, June 6-9, Lund, Sweden and Copenhagen, Denmark
  11. Kazuo Tomizawa, Tomokazu Nagao, Kan Saiga, Masamichi Oshima, Kazuo Kobayashi, Toshinori Nakayama, Masaru Tanokura and Kazuo Suzuki. Risk Epitopes of MPO-ANCA in SCG/Kj mice. 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, June 6-9, Lund, Sweden and Copenhagen, Denmark
  12. Kazuko Uno, Eri Muso, Toshiko Ito-Ihara, Katsumi Yagi, Setusya Fujita, Kazuo Suzuki. Comparison of plasma cytokine/chemokine levels and IFN-alpha production capacity amongst healthy subjects, patients with MPO-ANCA positive MPA, and IgA nephritis. 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, June 6-9, Lund, Sweden and Copenhagen, Denmark
  13. Shouichi Fujimoto, Shigeto Kobayashi, Kazuo Suzuki. Incidence and clinical phenotype of ANCA-associated renal vasculitis: comparison between Japan and the UK. 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, June 6-9, Lund, Sweden and Copenhagen, Denmark
  14. Junichi Hirahashi, Kimito Kwahara, Makoto Arita, Tomokazu Nagao, Kazuo Suzuki, Keiichi Hishikawa, Toshiro Fujita. Dietary enrichment with eicosapentanoic acid (EPA) prevents anti-neutrophils cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, June 6-9, Lund, Sweden and Copenhagen, Denmark
  15. Yoshitomo Hamano, Wako Yumura, Eiji Kusano, Kazuo Suzuki. Genetic dissection of leukocytosis related to spontaneously occurring crescentic glomerulonephritis in a model of SCG/Kj mice. The American Society of Nephrology The 42nd Annual Meeting and Scientific Exposition October 27 to November 1, 2009. San Diego, USA
  16. Kazuo Suzuki. Contribution of neutrophils to host-defense and chronic diseases. Lecture in Peking University 1<sup>st</sup> Hospital. 2009年10月6日, Beijing, China
  17. Kazuo Suzuki. Role of Neutrophils and Myeloperoxidase in Severe Lung Injury in Mice with influenza infection, Seminar in NIAID-NIH, Oct 15, 2009, Bethesda, USA
  18. Hamano et al. Genetic Dissection of Leukocytosis Related to Spontaneously Occurring Crescentic Glomerulonephritis in a Model of SCG/Kj Mice. ASN Meeting, Oct. October 29, 2009, USA.
  19. Eri Muso, Kazuko Uno, Yukako Iwasaki, Yu Tateishi, Toshiyuki Komiya, Toshiko Ihara, Kazuo Suzuki. IVIg therapy for acute phase MPO-ANCA positive systemic vasculitis—New horizon of therapy with evidence of Suppressive effect on acute cytokine and chemokine storm--Inflammation Program (炎症制御学セミナー), 2010年1月15日-15日, 千葉
  20. K. Takahashi, T. Oharaseki, Y. Yokouchi, H. Yamada, H. Mamada, N. N. Miura, N. Ohno, H. Murata, S. Naoe and K. Suzuki CAWS-induced murine vasculitis and Kawasaki disease Inflammation Program (炎症制御学セミナー), 2010年1月15日-15日, 千葉
  21. Tomokazu Nagao, Yasuaki Aratani, Toshinori Nakayama, and Kazuo Suzuki. Development of murine crescentic glomerulonephritis model using anti-MPO and anti-LAMP-2 antibodies Inflammation Program (炎症制御学セミナー), 2010年1月15日-15日, 千葉
  22. Yoshitomo Hamano, Wako Yumura, Eiji Kusano, Tomokazu Nagao and Kazuo Suzuki Genetic dissection of aberrant T cell activation related to the pathogenesis of ANCA related systemic vasculitis in a model of SCG/Kj mice. Inflammation Program (炎症制御学セミナー), 2010年1月15日-15日, 千葉
  23. Kazuo Suzuki. Role of Neutrophils and Myeloperoxidase in Severe Lung Injury in Mice with A/H1N1 (PR-8) and Patients with Avian Flu (H5N1) Phagocyte Imaging

- joint with 3th International Symposium for Bioimaging. 3<sup>rd</sup> International Symposium on Bioimaging Jan. 18-21, 2010, Okazaki
24. K. Suzuki Xiamen University Medical School Xiamen University Medical School Meeting (アモイ大学会議) 2008/11/19-20 Xiamen, China
  25. K. Suzuki Imaging of Vasculitis 2nd International Symposium for Bioimaging in Queenstown (第二回国際バイオイメージング学会) 2008/11/26-28 Queenstown, New Zealand
  26. K. Suzuki Steering Meeting on EUVAS/EULAR Steering Meeting on EUVAS/EULAR 2008/12/1-2 Zurich, Switzerland
  27. K. Suzuki Immunomodulatory therapy for vasculitis with synthetic IVIG International Forum on nflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG' (国際炎症フォーラム 2009,人工グロブリンによる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo
  28. Chang He, K. Suzuki et al Modulation of endothelial cell functions by intravenous immunoglobulin in vitro International Forum on nflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG' (国際炎症フォーラム 2009,人工グロブリンによる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo
  29. K. Tomizawa, K. Suzuki et al Decreased of Risk Epitopes of MPO-ANCA with Remission: Preliminary Analysis International Forum on nflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG' (国際炎症フォーラム 2009,人工グロブリンによる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo
  30. S. Kawachi, K. Suzuki, et al. Treatment of severe ARDS (including H5N1-FARDS) with IVIg -From the Cases of NHP-Hanoi- International Forum on nflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG' (国際炎症フォーラム 2009,人工グロブリンによる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo
  31. S. Kobayashi, K. Suzuki, et al. New consensus, definition, classification and system for diagnosis of vasculitis from EULAR and ACR meeting held in Zurich International Forum on nflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG' (国際炎症フォーラム 2009,人工グロブリンによる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo
  32. M. Furutani, K. Suzuki, et al. Synthetic polyclonal immunoglobulin International Forum on nflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG' (国際炎症フォーラム 2009,人工グロブリンによる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo
  33. K. Uno, K. Suzuki, et al. Comparison of plasma cytokine/chemokine levels and IFN- $\alpha$  production capacity amongst healthy subjects, MPO-ANCA nephritis patients, and IgA nephritis patients International Forum on nflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG' (国際炎症フォーラム 2009,人工グロブリンによる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo
  34. Y. Aratani, K. Suzuki Phagocyte NADPH-oxidase deficiency promotes zymosan-induced acute lung inflammation International Forum on nflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG' (国際炎症フォーラム 2009,人工グロブリンによる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo
  35. J. Hirahashi, K. Suzuki et al. Dietary enrichment with eicosapentanoic acid (EPA) prevents antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis International Forum on nflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG' (国際炎症フォーラム 2009,人工グロブリンによる血管炎治療 2009/1/9-10 Tokyo
  36. Tomokazu Nagao, Mimiko Matsumura, Ayako Mabuchi, Akiko Ishida-Okawara, Haruyuki Minamitani, Toshinori Nakayama, and Kazuo Suzuki. Direct Activation of Glomerular Endothelial Cells