

2009 34050 A

厚生労働省科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

患者末梢血を用いた重症薬疹モデルマウスの作成  
および発症機序の解明

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

平成 22 (2010) 年 3 月

主任研究者 阿 部 理一郎

厚生労働省科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

患者末梢血を用いた重症薬疹モデルマウスの作成  
および発症機序の解明

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

平成 22 (2010) 年 3 月

主任研究者 阿部理一郎

# 目 次

## I. 総括研究報告

患者末梢血を用いた重症薬疹モデルマウスの作成および発症機序の解明 ……	1
主任研究者 阿部理一郎（北海道大学）	

## II. 分担研究報告

1. 患者末梢血を用いた重症薬疹モデルマウスの皮膚症状の解析および 早期診断のための血清マーカー検索 ……	5
主任研究者 阿部理一郎（北海道大学）	

2. 患者末梢血を用いた重症薬疹モデルマウスの肝症状の解析 分担研究者 尾崎倫孝（北海道大学） ……	9
---	---

3. 患者末梢血を用いた重症薬疹モデルマウスの眼症状の解析 分担研究者 北市伸義（北海道大学） ……	12
---	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……	15
------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別冊 ……	19
--------------------	----

# I . 総括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
総括研究報告書

患者末梢血を用いた重症薬疹モデルマウスの作成および発症機序の解明  
主任研究者 阿部理一郎  
北海道大学・北海道大学病院・皮膚科  
講師

研究要旨

本研究の目的は、時に致死性疾患で、重篤な後遺症を残す重症薬疹（中毒性表皮壊死症、Stevens-Johnson 症候群）のモデルマウスを作成・樹立し、さらに重症薬疹の発症機序を解明することである。重症薬疹患者末梢血を免疫不全マウスに静注し、経時的に原因薬剤を経口投与することで、重症薬疹と類似する症状（結膜の浮腫および出血、結膜・角膜上皮のアポトーシス）を惹起することに成功した。

さらに早期診断のための血清マーカーを同定し、迅速診断キットの作成に成功した。

A 研究目的

本研究の目的は、重症薬疹モデルマウスを作成・樹立し、さらに重症薬疹の発症機序を解明することである。

重症薬疹（中毒性表皮壊死症、Stevens-Johnson 症候群）は時に致死性疾患であり、加えて重篤な後遺症を残す。特に TEN はいまだ致死率が 20-30% と高率であり、SJS においては失明または重度の視力障害を残す。また肝障害も高率に合併する。重症薬疹の発症機序についてはいまだ不明なことが多いが、それは適切なモデルマウスがなく、具体的な *in vivo* における研究が行えないためである。よって、重症薬疹モデルの作成は逼迫した必要性がある。

これまでに報告されている重症薬疹モデルマウスは、たとえば表皮細胞に外来タンパクを発現させた遺伝子改変マウスにそのタンパク特異的反応リンパ球を移入するモデルなどがあった。しかし、これらは実際ヒト生体における薬疹発症機序とは多くの点で異なっていた。本研究課題で作成するモデルマウスは、治癒した重症薬疹患者から末梢血単核球を採取し、免疫不全マウス（NOG マウス）に静注し、その後連日薬疹原因薬剤を経口投与することにより重症薬疹を発症させる。このようにヒトにおける薬疹発症機序と極めて同一の反応が惹起されるので、真の意味でのモデルマウスとなる。

重症薬疹のモデルマウスとして適切であるか、皮膚症状、粘膜症状、眼症状

および肝障害が類似するかを詳細に検討し、適切なモデルを確立する。さらに、それぞれの症例ごとに静注細胞数、薬剤投与量などを検討し、安定したモデルマウスを作成する。さらにこの重症薬疹モデルマウスを用いて、発症機序におけるリンパ球サブセットやサイトカインの関与について検討し、病態解明を行う。

一方、重症薬疹の臨床的問題点の一つとして、水疱・びらん、または粘膜疹出現以前では、通常薬疹との鑑別が非常に困難であることが挙げられる。そのため適切な治療開始が遅れ、結果として重篤な後遺症を残し、致死率の上昇につながると考えられる。我々はこれまで、水疱・びらん、または粘膜疹出現前に sFasL は上昇し、その後速やかに低下する (Murata, J Allergy Clin Immunol 2008., Abe, Am J Pathol 2003) ことを報告してきた。本研究において sFasL 以外の早期診断マーカーも同定し、迅速診断テストを開発する。

## B 研究方法

### 1) 重症薬疹モデルマウスの作成

マウスについて：免疫不全マウス (NOG マウス) は T 細胞、B 細胞に加え NK 細胞も欠損し、特にヒト細胞に対して免疫反応を起こしにくい特徴を持つ。重症薬疹患者について：現在当病院には 10 名以上のすでに治癒した重症薬疹患者が定期通院し、その多くは原因薬剤を同定しており、例数を多く検討できる状況である。

研究計画：NOG マウス (週令 6 週) に、すでに治癒している重症薬疹患者の末梢血単核球を尾静脈から静注する ( $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^7$  個)。静注当日から連日患者それぞれの原因薬剤を経口的にマウスに投与する。投与は 1 週間、2 週間、3 週間、死亡までをそれぞれ行う。投与中以下の項目を経時的に解析する。他覚所見 (皮膚症状、粘膜症状、眼症状、体重)、末梢血 FACS 解析 (血液像、T 細胞サブセットなど)、生化学検査 (肝酵素など)。さらにそれぞれの観察期間終了後、皮膚・眼・肝臓などの組織を採取し、病理組織 (HE 染色)、免疫組織染色 (TUNEL 含む) を行う。

### 2) 重症薬疹早期診断のための血清マーカー検索

我々はこれまで血清 sFasL が重症薬疹の早期診断のマーカーになりうることを報告してきた。前述のように血清 sFasL は早期診断マーカーの候補と考えられる。しかし血清 sFasL 濃度は低く、正常上限である 100pg/ml では、たとえばイムノクロマトグラフィーの開発は非常に困難であった。よって早期の重症薬疹において上昇し、通常薬疹との鑑別に有用で、かつある程度濃度の高い蛋白の検索も行う。

## C 研究結果

### 1) 重症薬疹モデルマウスの作成

我々は NOG マウスに健常人末梢血単核球を静注すると約 3 週以降に末梢血中にヒト血球の増加が始まり約 6~7 週間後に GVHD により死亡することを確認した。そのため、GVHD の反応を起こす前の期間 (3 週以前) に解析を行った。患者末梢血単核球を NOG マウスに静注し、原因薬剤投与群、非投与群とで比較検討した。非投与群および投与群の血中のヒト CD45 陽性細胞の増加は 2 週間まではともに非常にわずかであったが、マウス末梢血細胞を用いた薬剤特異的細胞の活性化検討において、投与群マウスのみ薬剤特異的細胞増殖がみられた。

臨床症状として薬剤投与 10 日目以降眼症状 (結膜下出血、眼瞼炎症) が肉眼的に確認できたが、非投与群ではみられなかった。一方皮膚においては、淡い紅斑は認めたが顕著な皮膚症状はみられなかった。病理組織所見 (HE 染色) では原因薬剤投与群の皮膚には有意な所見はみられなかったが、眼部、特に結膜に著明な浮腫とリンパ球浸潤が認められた。しかし投与群の皮膚において、表皮細胞のアポトーシス (TUNEL 陽性) がみられた。非投与群では非常にわずかであった。現在の実験条件 (実験に用いた患者における薬剤特異的リンパ球量的質的条件や、通常毛のある NOG マウスで表皮真皮が分かれ難いことなど) では皮膚症状を呈するまでのアポトーシスが生じておらず、そのため顕著な皮膚症状がみられない可能性も考えられた。加えて肝臓においては、多数のヒト細胞の浸潤に加え、多くの肝細胞のアポトーシスが見られた。重症薬疹において肝機能障害をきたす頻度は高く、ヒト疾患と一致した所見と考えた。

以上から本モデルマウスは重症薬疹、特に Stevens-Johnson 症候群に非常に類似した臨床症状を呈すると思われる。

### 2) 重症薬疹早期診断のための血清マーカー検索

我々はこれまで sFasL 以外に TNF $\cdot$ 、IL-6、IFN $\cdot$ 、sCD40L などを検討したが、通常薬疹との鑑別でき、かつ早期重症薬疹で上昇するものはなかった。一方、最近アポトーシス誘導蛋白の一つである granulysin は重症薬疹において病変形成に関与することが報告された。我々は重症薬疹患者血清中の granulysin 濃度を測定したところ、水疱 $\cdot$ びらん、または粘膜疹出現の 4~2 日前に 80% の患者において有意に上昇し、その後速やかに減少傾向を示した。一方通常薬疹では 94% の患者で正常域であった。以上から sFasL と同様に重症薬疹早期診断に有用であることを見出した (Abe, Ann Intern Med 2009)。加えて granulysin の正常上限は 10ng/ml と sFasL に比べ 100 倍の濃度であり、迅速判定テストの作成が可能と考え検討を開始している。

#### D 考察

本研究において、我々は重症薬疹に類似した症状、所見を呈するマウスの作成に成功した。今後の問題点、検討課題として、1) ヒト細胞を用いているので、異種であるマウスに対する反応は早期からある程度生じていると思われる。今回のモデルマウスにおいて薬剤特異的反応のみで、GVHDの可能性を明確に除外していることを示す必要がある。2) 重症薬疹発症機序におけるリンパ球サブセットやサイトカインの関与についての検討を継続する。現在 CD4+または CD8+リンパ球を除去した末梢血単核球を用いた系を検討している。さらに特定のサイトカイン作用を阻害する系なども検討する。

加えて、本モデルマウスを用いて新規治療法の開発を行う。早期診断に有用と思われる granulysin や sFasL は病勢の悪化時にはすでに正常値に戻る傾向であり、このことから治療のターゲットになる可能性は低い。本モデルマウスを用い、病勢を引き起こす蛋白の同定を行う。

早期診断テストに関してはイムノクロマトグラフィーを用いた granulysin 判定テストの試作品作成に成功した。今後多施設において前向き臨床検討を行う。

#### E 結語

本研究1年目において、重症薬疹モデルマウスの作成に成功し、さらに早期診断判定テストの作成にも成功した。今後2年目、3年目で重症薬疹病態解明に取り組む。

#### F 健康危険情報

特になし

#### G 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表参照

#### H 知的財産の出願・登録状況

特許：特願 2009-140830 「重症薬疹易罹患者性診断用マーカー、重症薬疹易罹患者性の診断方法および重症薬疹易罹患者性診断用キット」

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)  
分担研究報告書

患者末梢血を用いた重症薬疹モデルマウスの皮膚症状の解析および早期診断のための血清マーカー検索

主任研究者 阿部理一郎

北海道大学・北海道大学病院・皮膚科

講師

#### 研究要旨

本研究の目的は、時に致死性疾患で、重篤な後遺症を残す重症薬疹（中毒性表皮壊死症、Stevens-Johnson 症候群）のモデルマウスを作成・樹立し、さらに重症薬疹の発症機序を解明することである。重症薬疹患者末梢血を免疫不全マウスに静注し、経時的に原因薬剤を経口投与することで、重症薬疹と類似する症状（結膜の浮腫および出血、結膜・角膜上皮のアポトーシス）を惹起することに成功した。

さらに早期診断のための血清マーカーを同定し、迅速診断キットの作成に成功した。

#### A 目的

重症薬疹の発症機序についてはいまだ不明なことが多いが、それは適切なモデルマウスがなく、*in vivo* における研究が行えないためである。よって、重症薬疹モデルの作成を行う。一方、重症薬疹の臨床的問題点の一つとして、発症早期では通常薬疹との鑑別が非常に困難であることがあり、早期診断マーカー検索を行う。

#### B 研究方法

- 1) 重症薬疹モデルマウス作成：免疫不全マウス (NOG) に、すでに治癒している重症薬疹患者末梢血単核球を静注し、連日原因薬剤を経口的にマウスに投与する。臨床所見、末梢血 FACS 解析、皮膚病理組織、免疫組織染色を行う。
- 2) 重症薬疹早期診断のための血清マーカー検索：早期の重症薬疹において上昇し、通常薬疹との鑑別に有用で、かつある程度濃度の高い蛋白の検索を行う。

## C 研究結果

### 1) 重症薬疹モデルマウスの作成

患者末梢血単核球をNOGマウスに静注し、原因薬剤投与群、非投与群とで比較検討した。マウス末梢血細胞を用いた薬剤特異的細胞の活性化検討において、投与群マウスのみ薬剤特異的細胞増殖がみられた。臨床症状として皮膚においては、淡い紅斑は認めたが顕著な皮膚症状はみられなかった。病理組織所見（HE染色）では原因薬剤投与群の皮膚には有意な所見はみられなかったが、投与群の皮膚において、表皮細胞のアポトーシス（TUNEL陽性）がみられた。

### 2) 重症薬疹早期診断のための血清マーカー検索

我々は重症薬疹患者血清中のgranulysin濃度を測定したところ、水疱・びらん、または粘膜疹出現の4～2日前に80%の患者において有意に上昇し、その後速やかに減少傾向を示した。一方通常薬疹では94%の患者で正常域であった。以上からsFasLと同様に重症薬疹早期診断に有用であることを見出した。

## D 考察

重症薬疹類似の症状を呈するモデルマウス作成に成功した。今後の問題点、検討課題として、1) 今回のモデルマウスにおいて薬剤特異的反応のみで、GVHDの可能性を明確に除外していることを示す必要がある。2) 重症薬疹発症機序におけるリンパ球サブセットやサイトカインの関与についての検討を継続する。

一方早期診断テストに関してはイムノクロマトグラフィーを用いたgranulysin判定テストの試作品作成に成功した。今後多施設において前向き臨床検討を行う。

## E 結論

今回の研究で、重症薬疹類似の症状を呈するモデルマウス作成に成功した。一方早期診断テストに関してはイムノクロマトグラフィーを用いたgranulysin判定テストの試作品作成に成功した。

## F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1. Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H:  
Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome.  
Ann Intern Med, 151: 514-515, 2009.
2. Hamasaka A, Abe R, Koyama Y, Yoshioka N, Fujita Y, Hoshina D, Sasaki M,  
Hirasawa T, Onodera S, Ohshima S, Leng L, Bucala R, Nishihira J, Shimizu T, Shimizu  
H:  
DNA vaccination against macrophage migration inhibitory factor improves atopic  
dermatitis in murine models.  
J Allergy Clin Immunol, 124: 90-99, 2009.
3. Ando S, Abe R, Sasaki M, Murata J, Inokuma D, Shimizu H:  
Bone marrow-derived cells are not the origin of the cancer stem cells in  
ultraviolet-induced skin cancer.  
Am J Pathol, 174:595-601, 2009.
4. Shinkuma S, Abe R, Nishimura M, Natsuga K, Fujita Y, Nomura T, Nishie W,  
Shimizu H:  
Secondary syphilis mimicking warts in an HIV-positive patient.  
Sex Transm Infect, 85:484, 2009.
5. Inokuma D, Sawamura D, Shibaki A, Abe R, Shimizu H:  
Scleroedema adultorum associated with sarcoidosis.  
Clin Exp Dermatol, 34: e428-429, 2009.
6. Honda A, Abe R, Yoshihisa Y, Makino T, Matsunaga K, Nishihira J, Shimizu H,  
Shimizu T:  
Deficient deletion of apoptotic cells by macrophage migration inhibitory factor (MIF)  
overexpression accelerates photocarcinogenesis.  
Carcinogenesis, 30:1597-1605, 2009.
7. Bohgaki T, Atsumi T, Bohgaki M, Furusaki A, Kondo M, Sato-Matsumura KC, Abe R,  
Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amasaki Y, Nishio M, Sawada K, Shimizu H, Koike T:  
Immunological reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation  
in patients with systemic sclerosis: relationship between clinical benefits and intensity  
of immunosuppression.  
J Rheumatol, 36:1240-8. 2009.

8. Arita K, Abe R, Baba K, McGrath JA, Akiyama M, Shimizu H:  
A novel OSMR mutation in familial primary localized cutaneous amyloidosis in a  
Japanese family.

J Dermatol Sci, 55:64-65, 2009.

9. Qiao H, Shibaki A, Long HA, Wang G, Li Q, Nishie W, Abe R, Akiyama M, Shimizu  
H, McMillan JR:

Collagen XVII participates in keratinocyte adhesion to collagen IV, and in  
p38MAPK-dependent migration and cell signaling.

J Invest Dermatol, 129:2288-2295, 2009.

H 知的財産の出願・登録状況
----------------

特許：特願 2009-140830 「重症薬疹易罹患性診断用マーカー、重症薬疹易罹患  
性の診断方法および重症薬疹易罹患性診断用キット」（発明者：阿部理一郎、他）

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

患者末梢血を用いた重症薬疹モデルマウスの肝症状の解析

主任研究者 尾崎倫孝

北海道大学・医学研究科・分子制御外科

教授

研究要旨

本研究の目的は、時に致死性疾患で、重篤な後遺症を残す重症薬疹（中毒性表皮壊死症、Stevens-Johnson 症候群）のモデルマウスを作成・樹立し、臨床的にしばしば合併する肝障害を解析した。本モデルマウスにおいても肝障害を伴った。

A 目的

重症薬疹において、しばしば肝機能障害をきたす。しかし重症薬疹において肝障害をきたす機序は不明であるが、一方薬剤性の劇症肝炎も存在するので、薬剤に対する免疫反応により、表皮細胞と同様に肝細胞にもアポトーシスなどが生じている可能性も示唆される。重症薬疹の発症機序についてはいまだ不明なことが多いが、それは適切なモデルマウスがなく、*in vivo* における研究が行えないためである。よって、重症薬疹モデルの作成を行い、発症した肝症状において詳細に検討する。

B 研究方法

重症薬疹モデルマウス作成：免疫不全マウス（NOG）に、すでに治癒している重症薬疹患者末梢血単核球を静注し、連日原因薬剤を経口的にマウスに投与する。臨床所見、末梢血 FACS 解析、皮膚病理組織、免疫組織染色を行う。特に肝臓における病理学的検討を詳細に行った。

### C 研究成果

我々は NOG マウスに健常人末梢血単核球を静注すると約 3 週以降に末梢血中にヒト血球の増加が始まり約 6~7 週間後に GVHD により死亡することを確認した。そのため、GVHD の反応を起こす前の期間 (3 週以前) に解析を行った。患者末梢血単核球を NOG マウスに静注し、原因薬剤投与群、非投与群とで比較検討した。マウス末梢血細胞を用いた薬剤特異的細胞の活性化検討において、投与群マウスのみ薬剤特異的細胞増殖がみられたことから、本モデルマウスにおける症状は薬剤特異的反応であると思われた。病理組織所見 (HE 染色) では原因薬剤投与群の肝臓に著明な炎症細胞浸潤および肝細胞の壊死 (アポトーシス) が認められた。一方非投与群ではみられなかった。また TUNEL にてもアポトーシスした肝細胞が多数認められた。

### D 考察

薬剤特異的と思われる肝障害を呈するモデルマウス作成に成功した。

今後は経時的肝酵素の推移などを検討する。また重症薬疹発症機序におけるリンパ球サブセットやサイトカインの関与について、CD4+または CD8+リンパ球を除去した末梢血単核球を用いた系を検討する。さらに特定のサイトカイン作用を阻害する系なども検討する。

### E 結論

本研究において、薬剤特異的と思われる肝障害を呈するモデルマウス作成に成功した。

### F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1. Wu C, Mino K, Akimoto H, Kawabata M, Nakamura K, Ozaki M, Ohmiya Y:  
In vivo far-red luminescence imaging of a biomarker based on BRET from Cypridina bioluminescence to an organic dye.  
Proc Nat Acad Sci USA, 106 (37) :15599-15603, 2009.
2. Ogino T, Ozaki M, Hosako M, Omori M, Okada S, Matsukawa A:  
Activation of c-Jun N-terminal kinase is essential for oxidative stress-induced Jurkat cell apoptosis by monochloramine.  
Leuk Res, 33(1):151-158, 2009.
3. Akimoto H, Kwon HJ, Ozaki M, Yasuda K, Honma K, Ohmiya Y:  
In vivo bioluminescence imaging of bone marrow-derived cells in brain inflammation.  
Biochemical and Biophysical Research Communications, 380:844-849, 2009.
4. Ikeda O, Ozaki M, Murata S, Matsuo R, Nakano Y, Watanabe M, Hisakura K, Myronovych A, Ohkohchi N:  
Autonomic regulation of liver regeneration after partial hepatectomy in mice.  
J Surg Res, 52:218-223, 2009.
5. Haga S, Ozaki M, Inoue H, Okamoto Y, Ogawa W, Takeda K, Akira S, Todo S:  
The survival pathways phosphatidylinositol-3 kinase (PI3-K)/phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1)/Akt modulate liver regeneration through hepatocyte size rather than proliferation.  
Hepatology, 49:204-214, 2009.

H 知的財産の出願・登録状況

特になし。

厚生労働省科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

患者末梢血を用いた重症薬疹モデルマウスの眼症状の解析分担  
研究者 北市伸義  
北海道大学・医学研究科・眼科  
助教

研究要旨

重症薬疹において、重篤な後遺症を残すのは眼症状である。重症薬疹モデルの作成を行い、発症した眼症状においても、結膜の著明な浮腫・出血、および結膜・角膜上皮のアポトーシスがみられ、重症薬疹ときわめて類似した眼症状を呈した。

A 目的

重症薬疹において、もっとも重篤な後遺症を残すのは眼症状である。病勢悪化時に角膜潰瘍や結膜のびらん・潰瘍もきたし、その後皮膚症状など改善してもなお慢性の眼症状が続く場合は、高度な視力障害をきたすことが多い。重症薬疹の発症機序についてはいまだ不明なことが多いが、それは適切なモデルマウスがなく、in vivoにおける研究が行えないためである。よって、重症薬疹モデルの作成を行い、発症した眼症状において詳細に検討する。

B 研究方法

重症薬疹モデルマウス作成：免疫不全マウス（NOG）に、すでに治癒している重症薬疹患者末梢血単核球を静注し、連日原因薬剤を経口的にマウスに投与する。臨床所見、末梢血 FACS 解析、皮膚病理組織、免疫組織染色を行う。特に眼部である角膜や結膜における病理学的検討を詳細に行った。

### C 研究成果

我々はNOGマウスに健常人末梢血単核球を静注すると約3週以降に末梢血中にヒト血球の増加が始まり約6~7週間後にGVHDにより死亡することを確認した。そのため、GVHDの反応を起こす前の期間(3週以前)に解析を行った。患者末梢血単核球をNOGマウスに静注し、原因薬剤投与群、非投与群とで比較検討した。マウス末梢血細胞を用いた薬剤特異的細胞の活性化検討において、投与群マウスのみ薬剤特異的細胞増殖がみられたことから、本モデルマウスにおける症状は薬剤特異的反応であると思われる。臨床症状として薬剤投与10日目以降眼症状(結膜下出血、眼瞼炎症)が肉眼的に確認できたが、非投与群ではみられなかった。病理組織所見(HE染色)では原因薬剤投与群の眼部、特に結膜に著明な浮腫とリンパ球浸潤が認められた。一方非投与群ではみられなかった。

### D 考察

重症薬疹類似の眼症状を呈するモデルマウス作成に成功した。

今後は重症薬疹発症機序におけるリンパ球サブセットやサイトカインの関与について、CD4+またはCD8+リンパ球を除去した末梢血単核球を用いた系を検討する。さらに特定のサイトカイン作用を阻害する系なども検討する。

### E 結論

本研究において、重症薬疹類似の眼症状を呈するモデルマウス作成に成功した。

### F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1. Kitaichi N, Miyazaki A, Stanford MR, Iwata D, Chams H, Ohno S:  
Low prevalence of juvenile-onset Behcet's disease with uveitis in East/South Asian people.  
Br J Ophthalmol, 93: 1428-1430, 2009.
2. Iwata D, Kitamura M, Kitaichi N, Saito Y, Kon S, Namba K, Morimoto J, Ebihara A, Kitamei H, Yposhida K, Ishida S, Ohno S, Uede T, Onoe K, Iwabuchi K:  
Prevention of experimental autoimmune uveoretinitis by blockade of osteopontin with small interfering RNA.  
Exp Eye Res, 90: 41-48, 2010.
3. Horie Y, Meguro A, Ota M, Kitaichi N, Katsuyama Y, Takemoto Y, Namba K, Yoshida K, Song YW, Park KS, Lee, EB, Inoko H, Mizuki N, Ohno S:  
Association of TLR4 polymorphism with Behcet disease in Korean population.  
Rheumatology, 48: 638-642, 2009.
4. Horie Y, Kitaichi N, Katsuyama Y, Yoshida K, Miura T, Ota M, Asukata Y, Inoko H, Mizuki N, Ishida S, Ohno S:  
Evaluation of PTPN22 polymorphisms and Vogt-Koyanagi-Harada disease in Japanese patients.  
Mol Vis, 15: 1115-1119, 2009.
5. Kitamei H, Kitaichi N, Namba K, Kotake S, Goda C, Kitamura M, Miyazaki A, Ohno S:  
Clinical features of intraocular inflammation in Hokkaido, Japan.  
Acta Ophthalmol, 87: 424-428, 2009.

H 知的財産の出願・登録状況

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表