

加えて、肝細胞以外にも多数の上皮細胞、内皮細胞、一部の間葉細胞に増殖活性作用を、更には細胞分化、細胞遊走、器官形成、抗アポトーシス、血管新生作用、神経突起伸長作用など多彩な機能をもつことが明らかとなってきた。このような機能により HGF は発生期における器官形成や組織傷害時における生体の保護・再生機構の主役の一つを担っていると考えられている。

これまでに HGF は、肝臓をはじめ、腎臓、肺、心臓、脳といった様々な臓器疾患、特に治療法がなかった難治性疾患に対してもダイナミックな治療効果をあらわすことが動物レベルで多数報告されている。上記疾患に反応して生体は HGF を放出し傷害を治癒しようとすることで血中 HGF は変動するが、その際内在性 HGF 量が不十分な場合は補充療法による治療が有効となるだろう。

本稿では、これら様々な疾患による HGF の血中・組織中あるいは脳脊髄液中などでの変動を中心に解説し、診断・治療を行う際の助となることを目的としている。

2. 試料の採取方法、保存条件

採血は溶血を避け、速やかに血清分離を行う。検体の保存には、ポリプロピレン製かポリエチレン製チューブまたはシリコンコートしたガラス製チューブを使用し、4℃で1週間まで、1週間以上の際は-20℃以下で保存する。検体の凍結融解の繰り返しは避ける。

3. 測定法—ELISA 法による HGF 蛋白質量の定量法

著者らの研究室で行っている human HGF ELISA 法は、固相(ELISA plate)に固定化した抗 HGF 1 次抗体に抗原である HGF を捕捉させ、更にビオチン化抗 HGF 2 次抗体と結合後、酵素反応を経て試料中の抗原分子濃度を定量する方法である。この方法により簡便な操作で高感度(HGF 検出濃度; 0.1 ng/mL)かつ再現性の高い結果が得られる⁴⁾(ヒト, ラット HGF ELISA kit: 株式会社特殊免疫研究所; Tel: 03-3814-

4081)。また、活性型 HGF のみを検出する ELISA 法が大西らにより報告されている⁵⁾。

4. HGF の血中動態

¹²⁵I-HGF 静脈注射後3分の組織分布で、HGF は肝臓、副腎、脾臓、腎臓、肺、胃、小腸に分布する。一方、心臓や脳への分布は大部分が細胞外スペースへの見かけの分布である。部分肝切除、肝硬変ラットにおいては、ヒト HGF 静脈注射後少なくとも2時間は正常ラットの10倍の血清ヒト HGF 量が維持される。

血液中の HGF のクリアランスの約70%は肝臓(他、腎臓で10%以下)で行われる。ここでは、c-Met を介した HGF の細胞内への取り込みによる内在化機構(エンドサイトーシス)とともに、細胞外マトリックス(ECM)に存在するヘパラン硫酸などとの結合(吸着)による低親和性クリアランスの両者が想定されている。肝障害時やリコンビナント HGF 大量投与時のように血液中 HGF が高濃度に存在すると、肝臓における細胞表面の c-Met が減少し内在化機能を介したクリアランスが低下する。劇症肝炎発症時の血清 HGF 値の著明な増加は、HGF 産生の増加に加え、各肝細胞当たりの膜表面 c-Met の減少と、肝細胞数の減少によるクリアランスの低下も大きく関与すると考えられる³⁾。

5. HGF の生理的変動

正常血清レベルは、年齢による変化は少ないが20歳代でピークになり以後徐々に減少し、男女間で有意差はない。ただし女性の場合、子宮内膜の増殖、再生、修復を反映し、月経時に高く排卵時に低いという性周期に伴って生理的に変化する。また妊娠時には、母体血液中 HGF 濃度は妊娠経過とともに上昇し、妊娠後期でピークを示すのに対して、羊水中では妊娠中期にピークを示し(胎盤での HGF 発現も同様)、このとき母体の100倍となり胎児肺、腸管形態形成に強く関与することが推察される³⁾(表1)。また肥満のように、HGF を産生する細胞(脂肪細胞)の過増殖による場合も増加する。HGF 値は高血圧患者やインスリン抵抗性を示す2型糖尿

表1 HGF 検査値 (ng/mL) の生理的変動

年齢	女性血清中	男性血清中	
10歳代	0.36±0.16	0.35±0.25	
20歳代	0.39±0.25	0.37±0.22	
30歳代	0.37±0.19	0.33±0.19	
40歳代	0.33±0.17	0.29±0.17	
50歳代	0.26±0.17	0.29±0.15	
妊娠時期	血清中	羊水中	臍帯血中
妊娠初期	0.30 以下	15±8	0.30 以下
妊娠中期	0.41±0.21	48±23	
妊娠後期	0.48±0.25	6±3	
肥満	血清中		
正常	0.77±0.05		
肥満*	2.33±0.36		

*高血圧を伴わない。

病患者でも上昇するが、正常血圧でも肥満の場合には上昇することから(表1)、血中HGF値を取り扱う際には肥満による生理的上昇の影響を考慮する必要がある(ただし表1の肥満の対照の正常値が高い点に注意する必要がある)。

6. HGF のその他の因子による変動

IL-1 α , IL-1 β , プロスタグランジン E2, ノルアドレナリン, IL-6, 各種増殖因子(EGF, PDGF, bFGF, IGF-I)など様々な因子、薬物がHGF産生を誘導し、一方でTGF- β , グルココルチコイド, アンジオテンシンIIなどは抑制することが報告されており、これらやそのインヒビター, 抗体などの投与によるHGF値の人為的な変動も忘れてはならない。

7. HGF の正常および各種疾患における検査値と臨床的意義(表2)

a. 傷害時血清HGF値の変動

器官再生促進作用をもつHGFの血中濃度は様々な臓器の傷害時に敏感に反応して変化する。器官に傷害が発生したとき、傷害臓器のみならず遠隔の正常臓器でも傷害が認知されHGFが産生、放出され、このHGFはオートクリン、パ

ラクリンおよびエンドクリンを介して傷害組織に供給される(図1-b)。また、HGFはECMに結合保持されており、組織の傷害時にはマトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)やプラスミノーゲンなどによってECMから遊離し、傷害組織へ供給される(図1-b)。血中に豊富に供給されたHGFが傷害臓器でc-Metを効率よく活性化しシグナルを送る巧妙な仕組みは、①HGFの活性化(図1-a)と②c-Metの発現誘導および③c-Metの傷害認知機構としてのシグナルスイッチに支えられている¹¹⁾(図1-b, c)。特に慢性疾患である筋萎縮性側索硬化症(ALS)などでは、傷害に依存したc-Met膜近傍領域のセリンのリン酸化状態の調節に依存したシグナルスイッチによってHGF蛋白が傷害組織で効率よく機能することに有利に働いている¹¹⁾。

b. 各種疾患による変動

1) 肝疾患

急性肝炎, 慢性肝炎, 肝硬変, 肝細胞癌などでは肝障害の重症度に相関してHGF値のレベルが増加する。このことは急性肝炎ではビリルビン, AST, γ -GTP, 慢性肝炎では組織活性インデックスといった肝機能検査との相関によって明らかである。一方で、劇症肝炎では、傷害肝細胞やECMからの遊離に加えて健常肝細胞の著減によるc-Met依存的なHGFのクリアランスの極度の低下という要因も加わり、血清HGF値が正常時の60倍となる。またこのときのHGFはほとんどが不活性型である³⁾。予後因子としてのHGFは、予後が極めてよくない肝炎の劇症化(脳症の発現)を血清HGFが1ng/mLを超えた時点で診断し、早期に治療を開始する指標として重要であるとされている。

2) 腎疾患

腎不全では、血中HGF値は正常の2-3倍程度に上昇する。急性腎不全では活性型の比率が多いのに対して、慢性腎不全では不活性型の比率が高くなっている。障害のタイプによっては腎臓よりむしろ肝臓, 肺, 脾臓でHGF濃度が上昇してエンドクリンの供給が行われている。腎疾患の検査値をみる際はHGF値の人為的な修飾に注意が必要である。例えば①透析の際、

表 2 正常および各種疾患における血清、組織等の HGF 値(文献^{14,15)}より引用)

疾患名	検査値(ng/mL: ng/mg)	(報告)
正常	0.27±0.08*	
アルコール中毒	0.78	
肥満(高血圧患者を含まない)	2.33±0.36(0.77 正常)	
肥満(高血圧患者を含む)	2.46±0.18	
急性肝炎	0.45±0.23*	
慢性肝炎	0.40±0.16*	
肝硬変	1.05±0.64*	
肝細胞癌	1.06±1.45*	
原発性胆汁性肝硬変	0.44±0.22*	
劇症肝炎	16.40±14.67*	
肝臓移植後順調な回復時	0.33±0.04	
肝臓移植後プロトロンビン時間の異常上昇時	2.01±0.99	
胆管閉鎖	0.32±0.13(0.17±0.03)	
間質性肺炎	1.16±0.22(p<0.01)	
細菌性肺炎	0.96±0.27(p<0.01)	
肺線維症	0.34±0.002(p<0.01)	
急性腎不全(急相期)	0.55±0.24	
慢性尿細管間質性腎炎	0.44±0.37	
慢性腎不全(非透析時)	0.33±0.1	
慢性腎不全(透析1年未満)	0.33±0.13	
慢性腎不全(透析5年から10年)	0.45±0.13	
移植後急性腎拒絶	2.17±1.14	
腎異系移植片機能良好時ピーク	2.48-5.63	
高血圧(WHO stage I)	0.48±0.03(p<0.01)	
高血圧(WHO stage II, III)	0.88±0.1(p<0.01)	
動脈硬化症	0.35±0.11	
狭心症	0.3±0.1	
急性心筋梗塞(6時間以内)	10.4±8.8	
急性心筋梗塞(6-12時間)	6.7±4.5	
軽, 中程度急性膵炎	0.63±0.06	
重度急性膵炎	2.30±0.61	
インスリン治療前値	0.74±0.14	
I型糖尿病罹患短期(発症半年から3年)	0.78±0.40	
I型糖尿病罹患長期(腎障害を伴わない)	0.86±0.42	
I型糖尿病罹患長期(腎障害を伴う)	0.79±0.27	
II型糖尿病	0.90±0.41	(Satani K ら, 2005)
多発性筋炎	0.63±0.11	
皮膚筋炎	0.58±0.07	
橋本病(結節性甲状腺腫を伴わない)	0.58±0.22(0.51±0.17) (p<0.001)	
橋本病(結節性甲状腺腫を伴う)	0.86±0.33	(Ruggeri RM ら, 2009)
自閉症	0.50±0.16(0.82±0.23)	(Sugihara G ら, 2007)

(次ページにつづく)



(表2つづき)

	疾患名	検査値 (ng/mL; ng/mg)	(報告)
各種疾患の患者血清	不活性型全身性エリテマトーデス	0.79	
	活性型全身性エリテマトーデス	1.02	
	潰瘍性大腸炎	1.38±0.11	
	クローン病	1.44±0.08	
	ヘルプ症候群	1.79±0.35	
	アミロイドーシス	2.26±2.73 (0.18±0.07)	
	生存1年以上, 1年未満	0.46±0.26, 2.83±2.85	
	脳梗塞(6時間後)	0.31±0.16 (0.20±0.06)	(Matsumori A ら, 2002)
	脳梗塞(24時間後)	0.36±0.14	
	脳梗塞(2日後)	0.33±0.09	
脳梗塞(3日後)	0.40±0.24		
脳梗塞(7日後)	0.38±0.15		
脳梗塞(14日後)	0.40±0.18		
気管支肺胞洗浄液	正常	0.23±0.09	
	特発性肺線維症	0.77±0.88 (p<0.001)	
	リウマチ性関節炎	0.50±0.64 (p<0.001)	
	サルコイドーシス	0.41±0.61 (p<0.05)	
大脳皮質	正常(平均72.0歳)	9.60±4.62	
	アルツハイマー病(平均78.7歳)	33.7 ±18.47	
	進行性パーキンソン病(平均78.5歳)	20.23±13.55	
	ハンチントン病(平均73.8歳)	36.15±11.98	
脳脊髄液	正常	0.35±0.126 (0.034±0.012**)	
	非感染性髄膜炎	0.42±0.07	
	細菌性髄膜炎	6.10±5.20	
	筋萎縮性側索硬化症	0.58	
	アルツハイマー病	0.06±0.017**	
	もやもや病	0.87±0.32	
髄膜腫	髄膜腫	0.43±0.03 (p<0.001)	(Garcia-Navarrete R ら, 2009)
	悪性星状細胞腫	0.73±0.06 (p<0.001)	
	多型性神経膠芽腫	0.89±0.16 (p<0.001)	
尿	正常**	19.3±7.1 (pg/mg creatinin**)	
	急性尿細管壊死(正常尿量時)	6.9±0.7 (ng/g creatinin)	
	急性尿細管壊死(乏尿時)	19.1±4.2 (ng/g creatinin)	
胆汁	正常	0.8±0.1	
	肝切除後1日目(非糖尿病)	4.0±0.4 (p<0.05)	
溝歯肉	正常	7.37±1.46 (1.70±0.73**)	(Ohshima M ら, 2002)
	歯周病	117.3±16.9 (3.23±1.01**)	(Kakimoto K ら, 2002)
涙	正常	0.19-0.29	
	手術1日後(白内障, 角膜手術)	0.45-0.62	
硝子体	正常	2.16±1.39	
	裂孔原性網膜剥離	2.02±0.84	
	増殖性硝子体網膜症	3.94±2.29	
	非糖尿病例	1.6	
	糖尿病性増殖性網膜症(ルベオーシス-)	4.2 (p<0.05)	
糖尿病性増殖性網膜症(ルベオーシス+)	7.2 (p<0.01)		

(次ページにつづく)

(表 2 つづき)

疾患名		検査値 (ng/mL; ng/mg)	(報告)
関節液	変形性関節症	0.19	
	細菌性関節炎	0.18	
	リウマチ性関節炎	1.21	
胎盤	正常	6.16±3.32 (ng/mg)	
	妊娠中毒症	4.05±1.44 (ng/mg) (p<0.05)	
腹水	正常	1.12±0.08	(Khan KN ら, 2006)
	子宮内膜症(色素変性を伴う)	1.69±0.18 (p<0.05)	
癌患者の血清	食道癌 (stage I/II)	0.47±0.13	
	食道癌 (stage III/IV)	0.88±1.05	
	食道癌 (再発性)	1.51±1.62	
	胃癌 (stage I/II)	0.32±0.15	
	胃癌 (stage III/IV)	0.49±0.46	
	胃癌 (再発性)	0.44±0.29	
	肝細胞癌	1.06±1.45	
	肝芽腫 (治療前)	0.89	
	肝芽腫 (化学療法後)	0.46	
	腎細胞癌 (stage I/II)	0.95 (0.73)	(Tanimoto S ら, 2008)
	腎細胞癌 (stage III/IV)	1.25	
	腎細胞癌 (非転移性)	0.84	
腎細胞癌 (転移性)	1.38		
癌患者の血清	結腸直腸癌 (stage I/II)	0.35±0.15	
	結腸直腸癌 (stage III/IV)	0.38±0.19	
	結腸直腸癌 (stage V)	0.50±0.25	
	結腸直腸癌 (再発性)	0.44±0.14	
	乳癌 (原発性)	0.38±0.31	
	乳癌 (再発性)	0.59±0.42	
	前立腺癌 (非転移性)	0.97	
	前立腺癌 (転移性)	2.12	
	肺癌 (小細胞癌) (平均)	0.40±0.17	
	肺癌 (小細胞癌) (限局性)	0.34±0.12	
	肺癌 (小細胞癌) (広範囲)	0.47±0.20	
	急性骨髄芽球形白血病	2.03 (1.055)	
多発性骨髄腫 (stage I)	1.43		
多発性骨髄腫 (stage II)	1.74		
多発性骨髄腫 (stage III)	1.99		
癌患者の血清	悪性胸膜中皮腫	2.5±1.3 (1.2±0.3) (p<0.0001)	(Jagadeeswaran R ら, 2006)
	ホジキン病	1.40±0.09 (0.67±0.03)	
癌患者の血清	ホジキン病回復時	0.62±0.03	
	ホジキン病再発時	1.50±0.24	
	リンパ腫 (ホジキン病以外)	1.02 (0.69)	
組腫織瘍	正常乳房	0.11	
	乳癌	0.35	

() : 正常対照群, *RIA (radioimmunoassay), *以外 : ELISA による値, **活性型 HGF 量.

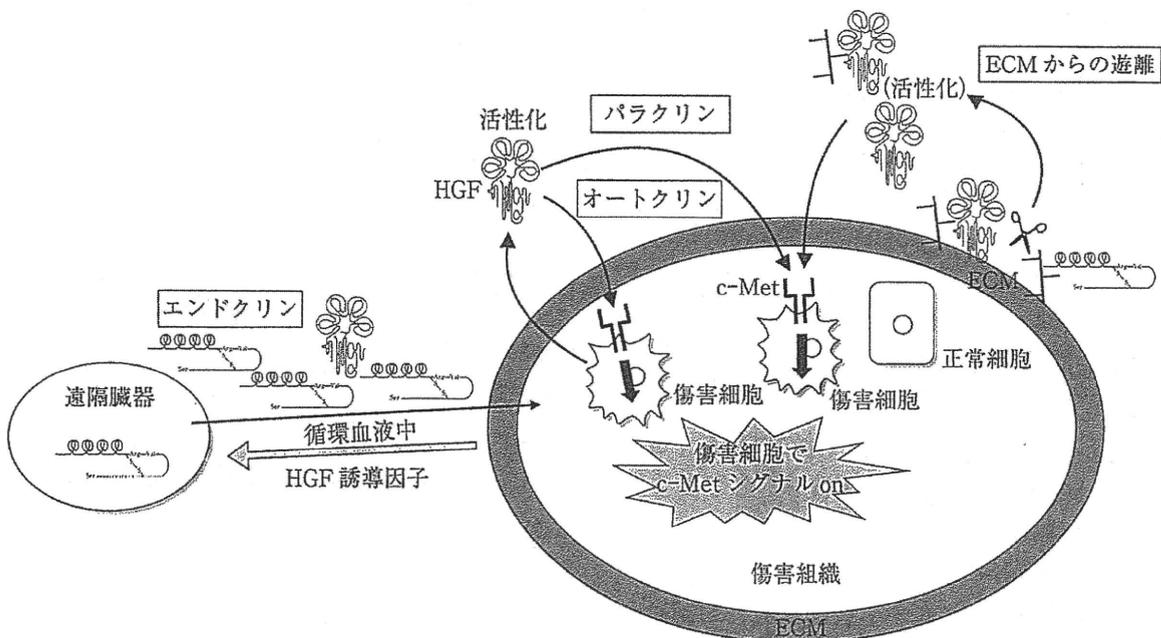


図1-b HGFの構造と傷害組織特異的作用分子機構の模式図
—傷害組織への活性化HGFの供給—

弱い傷害時にはオートクリンやパラクリン機構によってHGFが局所的に供給される。このときマトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)やプラスミノゲンなどにより、細胞外マトリックス(ECM)に結合しているHGFが傷害組織から遊離することでもHGFが供給される(Tholozan FM, et al: Mol Biol Cell 18: 4222-4231, 2007.; Matsuoka H, et al: Am J Respir Cell Mol Biol 35: 705-713, 2006. より引用)。強い傷害や慢性傷害では、HGF誘導因子などを介して遠隔臓器で産生されたHGFや遊離したHGFが循環血液中を介してエンドクリン的にも傷害組織に供給される。

静脈内注射、体外循環液中にヘパリンを用いた場合、HGFとの親和性の差により組織中のヘパリン硫酸と低親和性に結合しているHGFが流出するため、血中HGF値が上昇する。また②移植腎の急性拒絶反応でも、免疫反応による腎障害によってHGFが産生され血中HGF値は上昇するが、腎毒性をもつ免疫抑制剤やHGF産生を抑制するデキサメタゾンを使用した際はHGF値が修飾されるため、その点に留意した診断が必要である³⁾。

3) 肺疾患

血清HGF値が間質性肺炎と細菌性肺炎で高値を示す。肺炎治療に应答した患者では血清HGF値は低下し、改善するが、死亡患者では不変であり、血清HGF値と肺炎の予後に相関を認める³⁾。

4) 膵疾患

膵炎の重症度評価に血清HGF値は血清CRP

値と同程度、IL-6値より有用と報告されている³⁾。

5) 血管性疾患

血管障害でのHGFの供給は特にエンドクリンの要素が強いため、血中HGF値にあらわれやすい。HGFは血管内皮細胞増殖作用をもつことから、高血圧においても、血清HGF値は上昇しており、収縮期、拡張期血圧のいずれとも相関を示し重症度を反映している。また糖尿病では、グルコース毒性により内皮細胞が傷害され合併症として高血圧、動脈硬化につながることも多いが、この際HGF値は糖尿病でわずかに減少するも高血圧を合併した場合は上昇し、糖尿病における合併症進展への診断につながる。更に糖尿病性閉塞性動脈硬化症(ASO)、増殖性網膜症でも血中HGF値は高値を示すが、閉塞血管では減少していることから、HGFの補充療法は治療効果を示す³⁾。

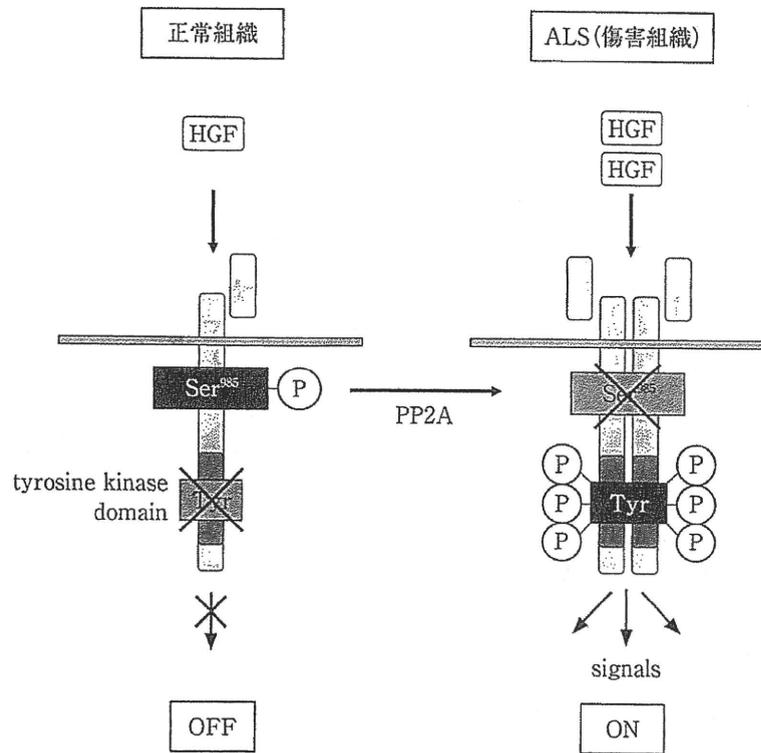


図1-c HGFの構造と傷害組織特異的作用分子機構の模式図—傷害認知機構としてのc-Metのシグナルスイッチ—

c-Metの細胞膜近傍領域のセリン(Ser⁹⁸⁵)がリン酸化されると、HGFによるc-Metのチロシンのリン酸化(活性化)が抑制される。成体の多くの正常組織ではc-MetのSer⁹⁸⁵がリン酸化されているために、HGFによるc-Metのチロシンのリン酸化が阻害されている(シグナルOFF)。一方で、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などで組織に傷害が起こると、このSer⁹⁸⁵がプロテインホスファターゼ2A(PP2A)によって脱リン酸化されるためHGFによるc-Metのチロシンのリン酸化が起こりやすくなり、HGFのシグナルが効率よく伝達される(シグナルON=c-Met活性化)。つまり傷害特異的なc-Metのセリンリン酸化によりHGFは傷害組織で効率的にc-Metを活性化する。

(Kadoyama K, et al: Neurosci Res 65: 192-200, 2009. より改変)

6) 神経疾患

脳は、血液の供給において血液脳関門のため他臓器と切り離された環境にある。したがって脳疾患は血清HGF値に反映されにくい。脳内の傷害を反映すると考えられる脳脊髄液では、HGF値は髄膜炎のうち非感染性では変化しないのに対して細菌性で著増する。ALS、もやもや病で2倍程度、グリオーマでは4倍程度に増加する。更にアルツハイマー病では活性型HGFが2倍に増加する。このときHGFアクチベーター阻害因子(HGF activator inhibitor)の脳内発現が低下することが報告されている³⁾。脳梗塞では発生直後から数日をかけて血清

HGFが上昇していく。一方、興味深いことにHGFの受容体であるc-Metの多型が自閉症の発症に関与することが報告されており、HGF-c-Metシステムの異常の自閉症への寄与が示唆されている⁶⁾。実際に自閉症患者では血清HGFが減少することが報告されている。更に、HGFが抗不安作用をもつことが明らかとなっており⁷⁾、今後は精神神経疾患におけるHGF値の測定も重要となると考えられる。

7) 心疾患

血清HGF値は狭心症では増加しないのに対し、急性心筋梗塞においては血清CKおよびCK-MB値と経時的に相関して高値を示す。特

にHGF値の増加は他の2者より早く、狭心痛発作後3時間以内の増加率が高い。このため血清HGF値は心筋梗塞の早期マーカーとしても有効と考えられる。著書らの研究室では*in vivo*で心筋細胞死阻止および血管新生促進作用の両作用を確認しており、これら二重効果を利用したHGFの心筋梗塞への臨床応用が期待できる³⁾。

8) 癌

正常組織において主に線維芽細胞、内皮細胞、マクロファージなどの間質細胞により産生されるHGFは、癌組織においては、癌-宿主相互作用を介したパラクリンループに加えて、癌細胞自身が産生し自身で受け取るというオートクリンループを形成する場合もみられる。近年、アスベスト(石綿)被害によって増加傾向にある悪性胸膜中皮腫を含め、血中HGF値は様々な細胞種の癌で増加が認められる。表2で示したいずれの癌においても、悪性化(ステージの進行)に伴って血中HGF値は上昇し、回復時にはHGF値が減少している。また再発例、転移例においては更に高い値を示し、特に乳癌において転移が肝臓の場合は、血中HGFの上昇が顕著にみられる。大腸癌、乳癌、腎臓癌などでは血中HGF値に病理像との関連も認められ癌の重症度をよく反映しているといえる³⁾。

9) その他の疾患

HGF値の変動は、他の臓器の疾患でも報告されている。橋本病(甲状腺機能低下症)や甲状腺腫では血清HGFが増加する。HGFは子宮内膜の増殖期に発現が上昇するが、子宮内膜症でも腹腔内貯留液のHGF濃度は病気の進展に伴って増加し、重症度を反映している。

おわりに

以上に述べたように、血中や脳脊髄液などでのHGF値は様々な疾患の進行を反映する。疾患とHGF値の相関性を把握することは、疾患の診断のみならずHGFを用いた新たな治療を目指すうえでも重要である。これまでに様々な疾患モデル動物を用いた実験でHGFの治療効果が報告されてきており、近年では、臨床への応用に向けた研究が進んでいる。

ヒトASOに対するHGF遺伝子治療はphase IIIを終了し、有効性と安全性が確認されているため、今後、患者への臨床適用が期待される。また、HGFは多くの難治性神経疾患の標的神経細胞に対する強力な神経栄養因子でありALSをはじめとする難治性神経疾患の治療に大きな期待が寄せられている⁸⁻¹⁰⁾。東北大学との共同研究では、ALSトランスジェニックラットに対するリコンビナントHGF蛋白の持続投与によって病気の進行を大幅に遅らせ寿命を延長することに成功した。慶應大学との共同研究では脊髄損傷モデルラットに対するHGFの治療研究において、損傷部位における神経系細胞死の抑制、血管新生促進、神経線維の再生、運動機能の回復が認められた¹²⁾。前臨床試験として、霊長類(コモンマーマセット)の脊髄損傷モデルに対するリコンビナントヒトHGF(rhHGF)蛋白の投与でも運動機能の有意な回復が認められた¹³⁾。現在、霊長類でのrhHGF髄腔内投与の安全性試験および薬物動態解析が進んでおり、これらの疾患への臨床適用が予定されている。神経疾患をはじめとする多くの難病に対し、HGFを用いた日本発の新しい治療法が確立され、患者に届けられる日も近いかもしれない。

文献

- 1) Nakamura T, et al: Biochem Biophys Res Commun 122: 1450-1459, 1984.
- 2) Nakamura T, et al: Nature 342: 440-443, 1989.
- 3) Funakoshi H, Nakamura T: Clin Chim Acta 327: 1-23, 2003.
- 4) Yamada A, et al: Biomed Res 16: 105-114, 1995.
- 5) Onishi T, et al: J Immunological Methods 244: 163-173, 2000.
- 6) Campbell DB, et al: Proc Natl Acad Sci USA 103: 16834-16839, 2006.
- 7) Isogawa K, et al: Neurophychobiology 51: 34-38, 2005.

- 8) Sun W, et al: J Neurosci 22: 6537-6548, 2002.
- 9) 船越 洋ほか: Clinical Neuroscience 25: 500-501, 2007.
- 10) 船越 洋ほか: Clinical Neuroscience 25: 620-621, 2007.
- 11) Kadoyama K, et al: Neurosci Res 65: 194-200, 2009.
- 12) Kitamura K, et al: J Neurosci Res 85: 2332-2342, 2007.
- 13) 北村和也ほか: 関節外科 27: 185-194, 2008.
- 14) 船越 洋, 中村敏一: 日本臨牀 57(増刊: 血液・尿化学検査, 免疫学的検査(3)): 821-826, 1999.
- 15) 大谷若菜ほか: 日本臨牀 63(増刊: 血液・尿化学検査, 免疫学的検査(4)): 116-122, 2005.

***** 事務局 *****

東北大学大学院医学系研究科神経内科
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

担当 金森洋子

電話 022-717-7189 / Fax 022-717-7192

