

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「免疫難病・感染症等の先進医療技術」
研究課題「IL-18 を標的とした自然型アトピー症
の治療戦略」

研究終了報告書

研究期間 平成13年12月～平成19年3月

研究代表者: 中西憲司
(兵庫医科大学、教授)

1 研究実施の概要

従来、アレルギー疾患は、アレルギー応答に基づく単一疾患と考えられてきた。この単一病因論に疑問を提示するとともに、アレルギー疾患に対する複数病因論という新たな概念の構築と、それに基づく診断方法の確立、並びに個々の病因に基づいた治療方法を確立するのが当該研究の趣旨である。従って、従来からの定説である Th2/IgE 依存性アレルギー性炎症の発症機序の研究、あるいは診断法と治療方法についての研究は今回の構想に入らなかった。当該研究において、アレルゲン特異的な Th2 細胞誘導と IgE 産生誘導のどちらも伴わない様な Th2/IgE 非依存性アレルギー性炎症の存在を実験的に証明することを目的に研究した。新たに作製に成功した Th2/IgE 非依存性の気管支喘息とアトピー性皮膚炎(AD)マウスモデルを用いて、これらの難治性アレルギー疾患に対する新規治療方法を確立することを目的に以下の研究を進めた。

これまでに実施したマウスを用いた研究成果から、Th2/IgE 非依存性アレルギー疾患は、少なくとも「自然型」と「感染増悪型」の2型に分類される。分類の基礎となった研究成果を述べる。「自然型」は、ケラチノサイトから過剰に IL-18 を分泌するように遺伝子操作したマウスで初めて観られたもので、掻痒性慢性皮膚炎を特徴とするアトピー性皮膚炎を発症する。このマウスからアレルギー応答を担う Th2 応答責任遺伝子である *stat6* を除去しても皮膚炎発症は不変であったが、*Il-18* を除去すると皮膚炎を免れた。この様な アレルゲン/IgE 不在で起こるアトピー症を、従来の「アレルギー型アトピー症」に対峙して、「自然型アトピー症」と命名した。次に自然型気管支喘息は IL-2 と IL-18 の点鼻だけで誘導され、気道過敏性の亢進、ムチンの気道集積、気道炎症を主症状とする。また、感染などで産生誘導された IL-18 が原因となっている。このように、「自然型」は喘息であっても皮膚炎であっても、抗原刺激を必要としないタイプで、IL-18 が主因である。

感染を契機にアレルギー疾患は増悪するが、その理由は不明である。一般論として感染に伴って IL-18 の遊離も惹起される。それではどのような機序でアレルギー疾患は増悪するのか。今回の研究から、感染を契機に遊離された IL-18 が、それ単独ではアレルギー性応答を惹起しえない Th1 細胞に作用して、アレルギー疾患を誘導あるいは増悪することが明らかとなった。即ち、「感染増悪型」は、Th1 細胞が抗原と IL-18 の両刺激を受けることで誘導されるタイプで、Th1 細胞が産生する IFN- γ と IL-13 が主因と考えられる(このように IFN- γ と IL-13 を同時に産生する細胞を Super Th1 細胞と呼びたい)。また、抗原特異的な Th1 細胞を有するマウスに抗原と LPS を同時点鼻しても、気道過敏性は亢進し、好中球・好酸球を主体とする気道炎症の誘導が観察される。この抗原プラス微生物成分により惹起される Th1 型気管支喘息は、IL-18 中和抗体の同時投与により回避される。「感染増悪型」の気管支喘息は、微生物成分で誘導された IL-18 が抗原刺激を受けた Th1 細胞に働き、IFN- γ と IL-13 産生を誘導することで気道過敏性の亢進と気道構造の改変を誘導して、重篤な慢性気管支喘息を引き起こすことが明らかとなった。

最後に、感染で増悪するアトピー性皮膚炎について述べる。皮膚炎マウスモデルとして、黄色ブドウ球菌由来のプロテイン A (SpA) を SDS 前処置マウスに塗布することで誘導可能な慢性掻痒性皮膚炎をあげることが出来る。当該疾患の主因は、内因性の IL-18 依存性に誘導される Super Th1 細胞である。この SpA 誘導型アトピー性皮膚炎も、IL-18 を中和することで、Super Th1 細胞活性化阻害を伴い、回避される。同様に、SpA と CFA で感作したマウスに、SpA を点鼻すると、Super Th1 細胞活性化を伴う気管支喘息を誘導することができ、IL-18 を中和することで回避されることが明らかとなっている。このように、感染誘導型の非 Th2 型アレルギー疾患は、IL-18 を標的とすることで、治療あるいは予防できることが明らかとなった。

中西グループ

IL-18 が粘膜型マスト細胞を刺激して、腸管寄生虫の排除をおこすことも今回示された。更に、自己成分由来の尿酸結晶が、マクロファージを刺激し、活性型の caspase-1 を誘導し、IL-1 β と IL-18 の産生を誘導することも、今回の研究で明らかとなった。即ち、IL-18 は、5 つの応答に関与する。

- (1) Th1 病態 (Itoi, et al. 2004, Transplantation)
- (2) アレルギー性炎症 (Konishi, et al. 2002, Proc Natl Acad Sci USA, Sugimoto, et al. 2004, J Exp Med, Terada, et al. 2006, Proc Natl Acad Sci USA)
- (3) 生体防御 (Sasaki, et al. 2005, J Exp Med, Seki, et al. 2002, J Immunol)
- (4) 代謝病 (Inokuchi, et al. 2006, Cytokine)
- (5) ストレス応答 (Sekiyama, et al. 2005, Immunity)

水谷グループ

中西グループと共同研究を実施してきた。また、好中球由来やマスト細胞由来の数種類の蛋白分解酵素に、IL-18前駆体を切断する活性があることを明らかにした。更に、切断活性をもつ蛋白分解酵素キマーゼを同定した。(Omoto et al. 2006, J Immunol)

岡村グループ

岡村グループの研究は、ストレスと免疫応答の枠組みで、IL-18がどの様に関与するかを解析したもので、アレルギー性疾患が、ストレスの影響を受けやすいという観点から、展開されたものである。(Sekiyama, et al. 2005, Immunity)

杉村グループ

ヒト抗ヒトIL-18一本鎖中和抗体を作製した。抗体はIL-18がIL-18R β 鎖に結合するのを阻害している。(Hamasaki, et al. 2005, J Biochem)

2 研究構想及び実施体制

(1) 研究構想

IL-18 は抗原刺激を受けた Th1 細胞からの IFN- γ 産生を増強する。また、IL-12 が共存すると、IL-18 は抗原がなくても Th1 細胞ばかりかナイーブ T 細胞を刺激して IFN- γ の産生を誘導する。一方、IL-18 は IL-12 の代わりに IL-2 が存在すると、抗原がなくても T 細胞を刺激して IL-3、IL-4、IL-5、IL-13 等の産生と CD40L の発現を誘導する。また、抗原不在下でも、IL-18 は生体内で IgE 抗体産生を誘導する。更に、IL-18 は IL-3 と協力して肥満細胞あるいは好塩基球を刺激して IL-4、IL-13、ヒスタミン等の産生を誘導する。これらの機能を図 1 に要約したが、IL-18 の最大の特徴はアレルゲンと IgE 分子の介在なしに、肥満細胞と好塩基球を直接活性化できることである。この様な活性化が原因でおこるアトピーは、アレルゲン/IgE で誘導されるアトピーと区別して自然型アトピーと呼べる。

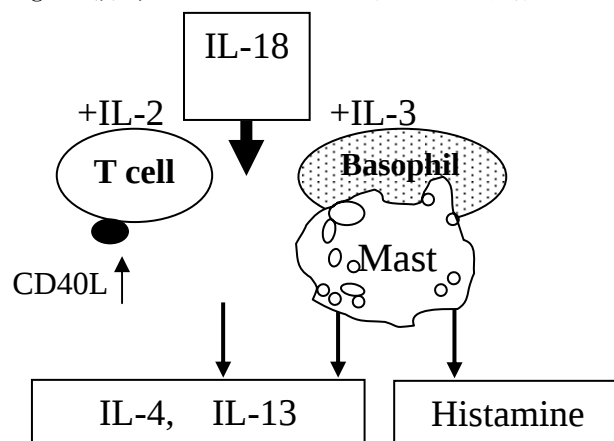


図1 IL-18 はアレルゲンの非存在下で T 細胞、好塩基球、肥満細胞を刺激して、Th2 サイトカインと化学伝達物質の遊離を誘導する。

今回の研究の概略を図 2 に示す。研究の対象とする疾患はアレルゲンが特定できない気管支喘息とアトピー性皮膚炎 (AD) である。最初に病原体成分が感染局所の宿主細胞を刺激して、IL-18 の産生を誘導することを明らかにする。次に、IL-18 がこれらのアトピー病態を实际形成するか、更には病原体成分で誘導された IL-18 がどのようなメカニズムでアトピー病態を誘導するのか研究する。最後に、IL-18/IL-18R 系を標的とした自然型アトピー症の治療法を確立する。

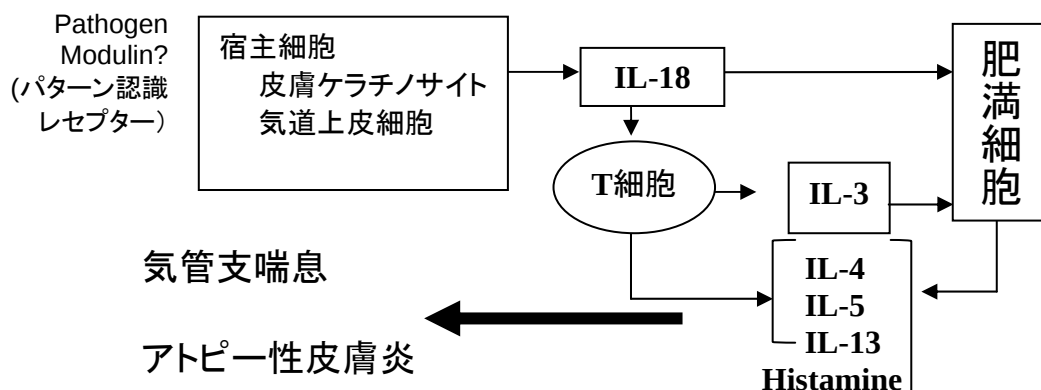


図2 病原体成分は TLR 等のパターン認識レセプターを介して、様々な宿主細胞を刺激して IL-18 の産生を誘導し、引き続き IL-18 依存性の自然型アトピー症を惹起するものと想定する。今回の研究で IL-18 の産生を誘導する病原体成分の特定と IL-18 の機能の制御を研究する。

研究開始時の研究項目は気管支喘息とアトピー性皮膚炎発症時における、IL-18 の産生、IL-18 の役割、疾病の誘導機序の解析、並びに IL-18 を標的としたアレルギー性炎症の制御であった。

研究項目 1: 気管支喘息

(1) 気道局所におけるIL-18の産生機序

感染症が契機となって病原体成分が肺内のマクロファージ、樹状細胞あるいは気道上皮細胞を刺激して IL-18 の産生を誘導することが原因で気管支喘息が発症するという仮説を立てて研究した。実際、*Mycoplasma pneumoniae* の膜成分である mycoplasmal lipopeptide macrophage-activating lipopeptide-2 (MALP-2) あるいは LPS で、マクロファージ、樹状細胞あるいは気道上皮細胞を刺激すると IL-18 の産生を誘導することが出来た。

(2) 自然型気管支喘息の実験モデル

IL-18 の直接吸入によってマウスに喘息様症状を誘発できるか検討した。喘息の評価は、気道過敏性 (AHR) の亢進、気道上皮細胞のムチン産生、肺胞内細胞浸潤の程度で評価した。その結果、IL-2、あるいは IL-18 の単独吸入は不十分であるが、IL-2 と IL-18 を同時に投与することで AHR、ムチン産生、好酸球浸潤等が誘導された。

(3) 新規気管支喘息マウスモデルの確立と発症機序の解析

抗原特異的なTh1細胞を抗原とIL-18で刺激をすると、Th1サイトカインのみならず、アレルギー性応答を担うエフェクター分子であるIL-13や種々のケモカインを大量に産生することが判明した。これを踏まえて、抗原特異的なTh1細胞を有するマウスに、抗原とIL-18を点鼻したところ、抗原点鼻だけでは誘導されない気管支喘息が誘発できた。

(4) 感染増悪型気管支喘息

気管支喘息は、気道感染により増悪する。そこで、抗原特異的なTh1細胞を有するマウスに、微生物成分であるLPSと抗原を同時点鼻したところ、気管支喘息を誘発することができた。さらに、高力価の IL-18中和抗体を投与すると、この気管支喘息は、完全に阻止された。以上の結果から、感染増悪型気管支喘息は、内因性のIL-18により制御され、IL-18を標的とした治療の可能性が強く示唆された。

研究項目 2: アトピー性皮膚炎

(1) 皮膚局所における IL-18 の産生機序

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) がヒトアトピー性皮膚炎の増悪に強く関与することから、病原体そのものあるいはその成分 (Protein A, SEA, SEB, etc) で PAM212 細胞あるいは初代培養マウスケラチノサイトを刺激し、培養上清中の IL-18 を ELISA で測定した。その結果、*S. aureus* の Protein A (以下 SpA) がケラチノサイトを刺激して IL-18 を誘導することを見い出した。

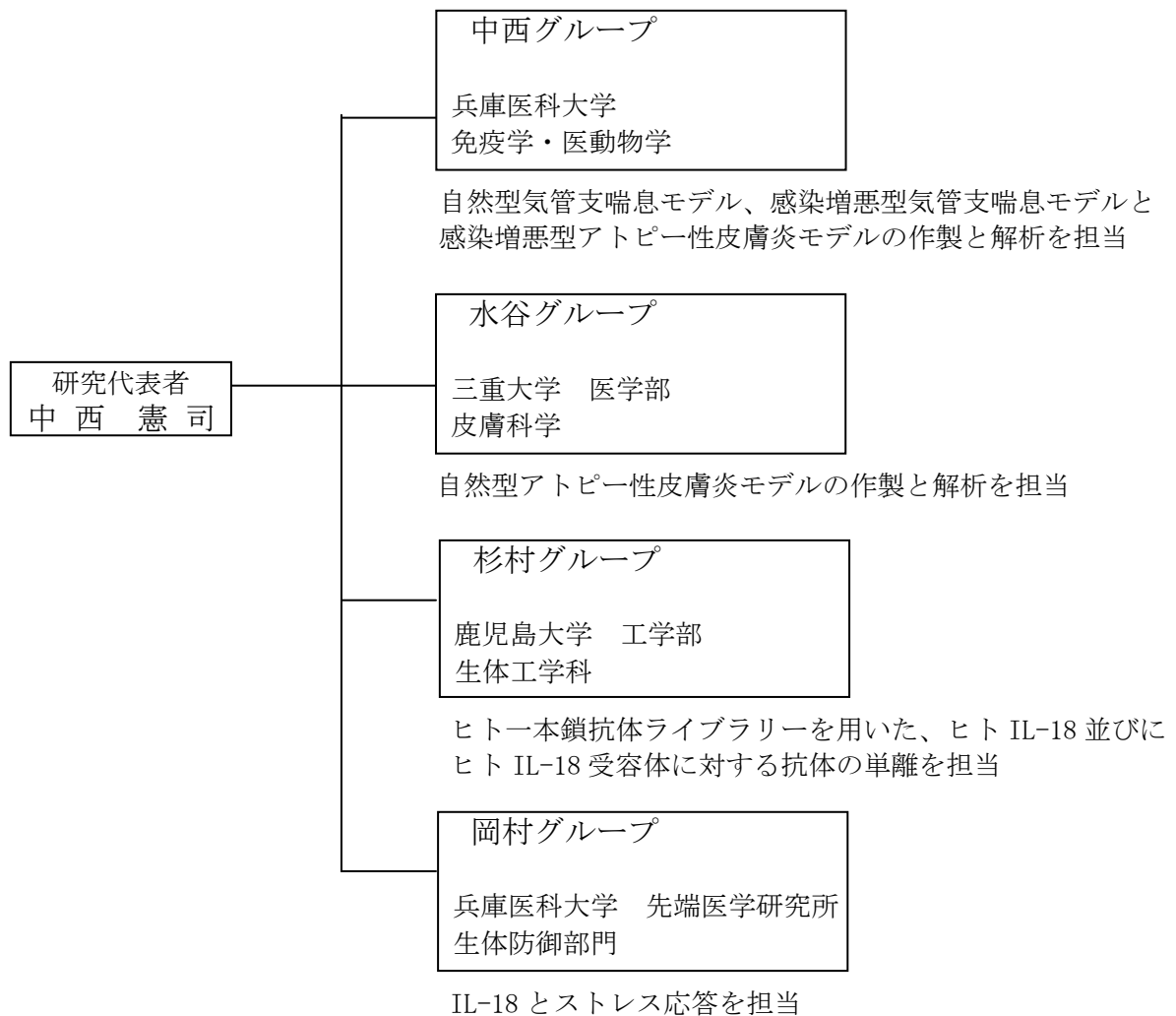
(2) 自然型アトピー性皮膚炎の実験モデル

表皮細胞から恒常的に大量の IL-18 が分泌されるように遺伝子設計したマウス (KCASP1Tg) が、自然にアトピー性皮膚炎を呈することを見い出した。このアトピー性皮膚炎には、Th2細胞は不必要で、IL-18が必須であった (Konishi, et al. 2002, Proc Natl Acad Sci USA)。また KCASP1Tg が、抗原非特異的、且つ、CD4⁺ T細胞、IL-4、Stat6 依存的に IgE を産生することを見い出した。更に生体内で、IL-18 が直接作用する CD4⁺ T細胞の亜集団を検討したところ、NK1.1⁺ CD4⁺ T (NKT) 細胞であること、IL-18 がこの細胞を刺激して CD40L と IL-4 産生を誘導することなどが明らかとなった (Yoshimoto, et al. 2003, J Exp Med)。

(3) 感染増悪型アトピー性皮膚炎マウスモデル

アトピー性皮膚炎 (AD) の増悪化に黄色ブドウ球菌感染が関与する。実際、SpA をマウスの皮膚に塗布することで、血清 IL-18 値の増加が誘導され、IgE 産生が誘導される (Nakano, et al. 2003, Int Immunol)。しかし、AD を誘導するには、表皮バリアを界面活性剤 (SDS) で破壊した後に SpA を塗布する必要があった。血清 IL-18 濃度は上昇したが、IgE 値は不変だった。病変局所では、IFN- γ 、TNF- α をはじめ種々のサイトカインとケモカインの発現が観察された。さらに、所属リンパ節 Th 細胞は、塗布後早期は Th1 細胞にシフトしていたが、皮膚炎が顕在化する直前には、Th1 サイトカインのみならず IL-13 などを産生する細胞に分化した。予防目的で、高力化の IL-18 中和抗体を投与したところ、アトピー性皮膚炎は回避された (Terada, et al. 2006, Proc Natl Acad Sci USA)。

(2)実施体制



発足時の体制を示した。現在、山西教授は兵庫医科大学皮膚科学、筒井助教授は兵庫医科大学病原微生物学の教授として、それぞれの研究グループをもっているが、CRESTの研究では、その研究内容は変わっていないので従来を図を示した。

3 研究実施内容及び成果

IL-18は、そのユニークな生物活性を基盤に、様々な免疫応答局面で、アレルギー性応答を惹起し、アレルギー疾患を誘導する。当該研究で対象とする疾患は、気管支喘息とアトピー性皮膚炎である。研究グループは、これら二疾患の解析を担当する3グループ（中西、水谷／山西、岡村）と、ヒトに対する治療を可能にするヒトIL-18に対するヒト抗体を作製する1グループ（杉村）から成る。

下に、研究体制を示す。個々のグループ／チームは、それぞれ担当する研究課題に取り組み、中西グループの場合い単独或いは、他の研究グループと共同で担当研究を実施し、また、中西は研究統括も行った。

中西グループ	自然型、Th1型気管支喘息モデルの作製と解析	善本チーム
	感染増悪型気管支喘息の解析	善本チーム
	自然型アトピー性皮膚炎の解析	水谷・山西グループ
	炎症型アトピー性皮膚炎の解析	筒井チーム
	ヒト・抗ヒトIL-18抗体の作製	杉村グループ
	IL-18とストレス応答	岡村グループ

中西グループは、アトピー性皮膚炎と気管支喘息以外にも、IL-18の制御を目標に様々な角度から研究してきた。即ち、IL-18の産生機構、産生細胞、IL-18受容体とシグナル、IL-18によるサイトカイン誘導機構などである。初めにこれらの研究成果を簡単に紹介する。次に本題である自然型アトピー症の研究成果を紹介する。中西グループは、気管支喘息を研究するチーム（善本チーム）とアトピー性皮膚炎を研究するチーム（筒井チーム）とから構成される。善本チームは単独で「各種気管支喘息マウスモデルの確立と機序の解析」、筒井チームは、水谷・山西グループと共同で、「自然型アトピー性皮膚炎の発症機序」について、特にエフェクター細胞の特定に集約して研究を実施した。また、両グループと協力して、「炎症型アトピー性皮膚炎マウスモデルの確立と機序の解析」に取り組んできた。この様な事情から、水谷グループと山西グループの研究成果は、中西グループの研究として紹介されていることをご了解頂きたい。尚、岡村グループの研究は、ストレスと免疫応答の枠組みで、IL-18がどの様に関与するかを解析したもので、アレルギー性疾患がストレスの影響を受けやすいという観点から、展開されたものである。

A. IL-18 の産生と生理作用の研究

(1) IL-18 の産生・分泌機構の解明

IL-18 は IL-1 ファミリーに属することを示してきた。最近クローニングされた IL-33 もこのファミリーに属する。IL-1 ファミリーの特徴は、前駆体で産生され、caspase-1 等の変換酵素の作用で活性型となって分泌されることである。IL-18 前駆体の分子量は 24kDa、活性型の分子量は 18kDa である。実は、caspase-1 も前駆体で産生され、貯蔵されている。従って、LPS は初めに前駆型 caspase-1 を活性型 caspase-1 に変換する。次に活性型となった caspase-1 が前駆型 IL-18 を活性型 IL-18 に変換し、活性型の IL-18 が分泌されるようになる。信州大学の谷口教授等と共同で、apoptosis 促進分子である ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD) が、caspase-1 活性化アダプター分子であることを明らかにした。ASC 欠損マウスは、LPS を投与されても caspase-1 の活性化がおこらないため、本酵素が不要な TNF α あるいは IL-6 の産生は正常に起こるが、IL-1, IL-18 等の産生が全く起こらない、従って IL-18 で誘導される様々な病態 (*e. g.* 劇症肝炎, etc.) は誘導されない (Yamamoto, et al. 2004, Gene Cells)。

このように、caspase-1 は IL-18 のプロセッシングを担う。しかし、caspase-1KO マウスの血清 IL-18 濃度は野生型と遜色ないことから、caspase-1 を介さない活性化経路の存在が推測された。アトピー性皮膚炎の病勢重症度は血清 IL-18 濃度と正の相関を示す。マスト細胞はアトピー性皮膚炎皮膚局所に浸潤し脱顆粒する。顆粒内には様々な物質が含まれる。マスト細胞固有のキマーゼに IL-18 プロセッシング活性があることが明らかになった (Omoto, et al. 2006, J Immunol)。事実、組み換えヒト IL-18 前駆体を組み換えヒトマスト細胞キマーゼと共に培養すると、IL-18 前駆体は切断される。切断された分子は、より低分子の p16 であるが、生理活性は認められる。このことから、マスト細胞キマーゼは、caspase-1 とは異なる部位で前駆体 IL-18 を切断することが判明した。実際、p16 のアミノ酸配列を検討したところ、caspase-1 の切断部位とは異なる Phe⁵⁶-Ile⁵⁷ 間での切断が判明した。この酵素反応はキマーゼ阻害剤の添加で停止したことから、キマーゼ特異的な切断である。以上の報告から、マスト細胞由来のキマーゼも IL-18 プロセッシング酵素であり、マスト細胞を介したパラクリン機構により分泌される p16 が、IL-18 を介した炎症性疾患に対する新規の標的分子となる可能性が示唆される。

(2) 産生細胞の同定

IL-18 は、マクロファージ、樹状細胞などの自然免疫系構成細胞から産生分泌される。既に、Kupffer 細胞が IL-18 を非常によく産生することは報告済みである。ミクログリアも IL-18 を産生する。肺胞内の alveolar macrophage も LPS 刺激で IL-18 を産生する。一方、非免疫系の細胞のケラチノサイト、気道上皮細胞、腸管上皮細胞など、外界に向けられた細胞も様々な刺激を受けて IL-18 を産生する。例えば、ケラチノサイトはプロテイン A の刺激を受けると、また気道上皮細胞は LPS あるいは MALP-2 で刺激を受けると、それぞれ活性型の IL-18 を産生することが明らかとなったが、産生機構の詳細は不明である (Nakano, et al. 2003, Int Immunol)。

(3) IL-18R 発現細胞の同定

IL-18R は IL-1R と同様、IL-18R α 鎖 (IL-18R α) と IL-18R β 鎖から構成される。立体構造解析と変異 IL-18 分子／抗体等の阻害実験から、IL-18 分子には 3 か所の受容体結合部位があり、2 か所で IL-18R α と、1 か所で IL-18R β 鎖と結合することが判明した。最近、杉村グループと共同で作製したヒト抗ヒト IL-18 抗体は、IL-18 が IL-18R β 鎖と結合するのを阻害する (Hamasaki, et al. 2005, J Biochem)。IL-18 のシグナル伝達に IL-18R α 鎖と β 鎖の両者が必要である。IL-18R は NK 細胞、NKT 細胞、Th1 細胞、B 細胞などリンパ球系細胞に発現される。今回の研究から NKT 細胞は恒常的に IL-18R を発現することが明らかとなった (Yoshimoto, et al. 2003, J Exp Med)。一方、CD4⁺T 細胞と B 細胞は IL-12 で刺激されると IL-18R α 鎖を発現するようになる。また、同じ T 細胞でも CD8⁺T 細胞は、IL-12 刺激だけではなく、抗原刺激を受けるだけでも IL-18R を発現する (Itoi, et al. 2004, J Interferon Cytokine Res, 2004, Transplantation)。ヘルパー T 細胞は、IL-4, IL-5, IL-13などを産生する Th2 型と、IFN- γ を産生する Th1 型に分けられるが、IL-18R を発現するのは Th1 細胞である。一方、Th2 細胞は IL-33R を発現する。

(4) IL-18 のサイトカイン誘導作用

1) IL-18 による Th1 サイトカインの誘導

生体は細胞内感染病原体に対し、病原体成分 (抗原) に反応して IFN- γ を産生出来る Th1 細胞を作り難敵を退治してきた。一方、IL-18 は抗原がなくても IL-12 が共存すると、T 細胞受容体刺激を介さずに IFN- γ の産生を誘導できる。この様に、IL-18 と IL-12 は抗原特異的にも、また、非特異的にも IFN- γ の産生を誘導する。従って、個々の生体が有している IL-12 と IL-18 の産生能力は、リーシュマニア原虫、リステリア菌等の細胞内寄生病原体の排除に大きな影響を与える (Seki, et al. 2002, J Immunol)。Nippostrongylus brasiliensis (Nb) の様な線虫感染は、宿主内で Th2 細胞を誘導し、多クローン性の IgE 産生を誘導する。ところが Nb 感染直後からマウスに IL-12 と IL-18 を連日投与すると、Th2 細胞の誘導は完全に抑制されるだけでなく、逆に Th1 細胞が誘導されてくる。その結果、Th1 細胞由来の IFN- γ が IgE 産生を抑制する。即ち、IL-18 は IL-12 の共存下で強力な抗アレルギー作用を発揮する。

2) IL-18 による Th2 サイトカインの誘導

IL-18 は IL-12 の非存在下で全く異なる作用を発揮する。即ち、IL-2 と IL-18 は CD4⁺T 細胞に作用し、CD40L の発現を増強すると共に、IL-4, IL-5, IL-13 そして GM-CSF の産生を誘導する。即ち、IL-18 は抗原非存在下であっても IL-2 共存下では Th2 サイトカインを誘導する。この様な IL-18 の Th2 サイトカイン産生誘導作用は、in vitro の実験系だけにとどまらない。無処置の BALB/c マウスに IL-2+IL-18 を全身投与するだけで、投与量に依存して血中に IL-4 と IL-13 の産生が誘導され、IgE 産生が誘導される。生体内における IL-18 の標的細胞は NKT 細胞である (Yoshimoto, et al. 2003, J Exp Med)。IL-18+IL-2 を投与すると、抗原刺激なしに CD1d 拘束性 invariant NKT (iNKT) 細胞に作用して IL-4 と NKT 細胞上に CD40L 発現を誘導し、in vivo、in vitro において B 細胞を刺激し IgE 産生を誘導する。実際、CD1d 欠損マウスに、IL-2+IL-18 を投与したところ、IgE の上昇は認められなかった。もっとも、in vivo で IgE 産生を誘導するのに、NKT 細胞と B 細胞だけでは不十分で、通常の Th 細胞の存在も必要である。

3) IL-18 による粘膜型マスト細胞の誘導

IL-18+IL-2 の生体内投与は、様々な Th2 サイトカインを誘導するが、特に IL-3 と IL-9 を誘導する。これらのサイトカインはマスト細胞の増殖因子であるので、IL-18+IL-2 を野生型あるいは stat6 欠損マウスに投与すると、IL-3 と IL-9 の産生が誘導され、次にこれらのサイトカインの作用で小腸に粘膜型マスト細胞が誘導される。誘導されたマスト細胞は十分に活性化されており、mMCP-1(mouse mast cell proteinase-1)とコンドロイチン硫酸を産生する。ヴェネズエラ糞線虫は、活性化されたマスト細胞の作用で排虫される。そこで、IL-18+IL-2 を前もって投与され小腸でマスト細胞が集積した状態にあるマウスに、この糞線虫を感染させたところ、無処置群に比して短時間（24時間）で排虫されることが明らかとなった (Sasaki, et al. 2005, J Exp Med)。この様に、IL-18 は IL-12 と共同して細胞内寄生病原体の、一方、IL-2 と共同して線虫の排除に当たることが明らかとなった。

4) IL-18 による好塩基球とマスト細胞の活性化

好塩基球やマスト細胞は、抗原特異的な IgE とアレルゲンにより FcεR が架橋されることで活性化され、IL-4、IL-5、IL-13 産生、また脱顆粒を起こしアレルギー炎症を誘導する。しかし、IL-18 は IL-3 の共存下で、FcεR の架橋が無くても、これらの細胞を直接活性化し、アレルギー誘導因子である IL-4/IL-13 とヒスタミン分泌を誘導する。このような研究結果を通じて、生体内におけるアトピー反応には、アレルゲンが関与する「獲得型アトピー」と、関与しない「自然型アトピー」があり、IL-18 は「自然型アトピー」の誘導因子であると考えられるに至った (Tsutsui, et al. 2004, Immunol Rev)。

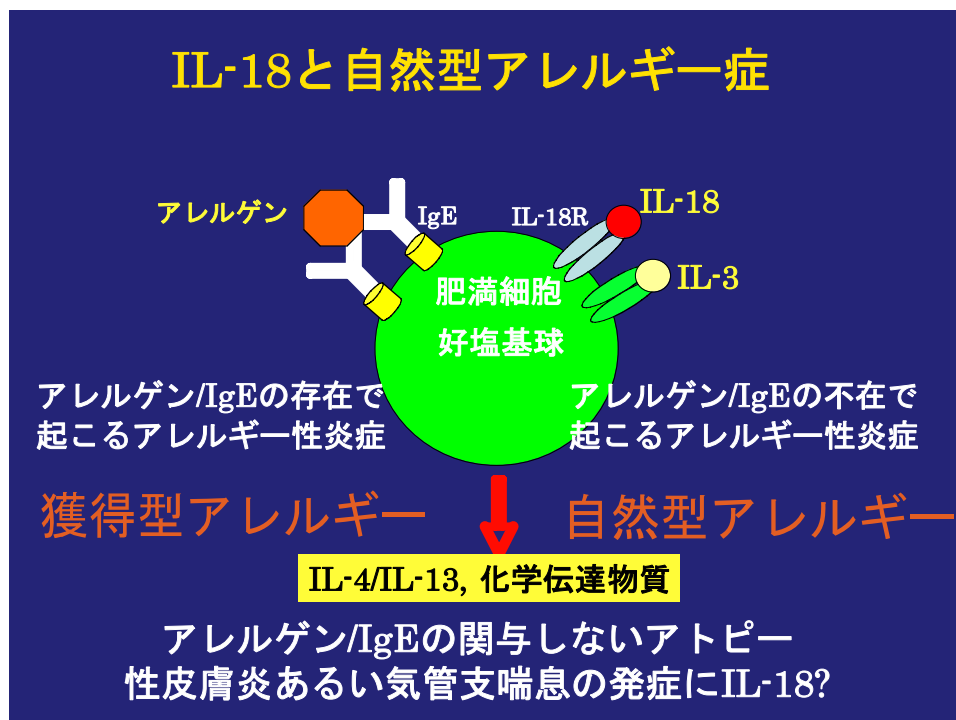


図3 獲得型アレルギーと自然型アレルギー

アレルゲンがIgE分子を架橋することで、肥満細胞や好塩基球の活性化をおこす。一方、IL-18はこれらの分子が不在でも直接これらの細胞を刺激する。このようなアレルギーを自然型アレルギーと呼ぶことが出来る。

5) IL-18 による Th1 細胞からの Th2 サイトカインの誘導

ナイーブ CD4⁺T 細胞は、抗原と IL-12 で刺激をうけると Th1 細胞に、また抗原と IL-4 刺激を受けると Th2 細胞に分化する。OVA 特異的 T 細胞受容体遺伝子 Tg マウス (DO11.10) から CD4⁺T 細胞を得、これを *in vitro* で Th1 あるいは Th2 細胞誘導条件で培養し、OVA 特異的 Th1 または Th2 細胞を誘導した。次に、新規誘導された Th1 細胞を、抗原と IL-18 で刺激後、産生されるサイトカインの種類と量を測定した。IL-18 は Th1 細胞を刺激し濃度依存的に IFN- γ の産生を誘導した。驚いたことに、IL-18 は濃度依存的に Th2 サイトカイン (IL-9、IL-13)、GM-CSF 並びにケモカイン (RANTES、MIP-1 α) の産生を誘導した (Sugimoto, et al. 2004, J Exp Med)。ヒト Th1 細胞に対する IL-18 の作用も検討した。末梢血から樹立したヒト Th1 細胞を抗原存在下に IL-18 で刺激すると、大量の IFN- γ と共に Th2 サイトカイン (IL-13) とケモカイン (IL-8) が検出された (Hata, et al. 2004, Int Immunol)。以上の結果、マウス Th1 細胞だけでなく、ヒト Th1 細胞も抗原+IL-18 刺激を受けると、IFN- γ と共に IL-13 とケモカインを産生し、アレルギー性炎症を誘導する可能性が示唆された。

B. IL-18 によるアレルギー性炎症の誘導作用の研究

IL-18 は IFN- γ 誘導因子として発見された。しかし、その様な機能を発揮するのは IL-12 が共存した場合に限られる。IL-12 が共存せず IL-2 が共存した場合、IL-18 は T 細胞を刺激して Th2 サイトカインを誘導する。また、IL-3 の共存下で肥満細胞あるいは好塩基球を刺激して、Th2 サイトカインを誘導する。

(1) 気管支喘息の発症実験

1) IL-2+IL-18 経鼻投与による気管支喘息の誘導

IL-2+IL-18 は T 細胞から IL-13 産生を誘導する。IL-13 は気道上皮細胞からエオタキシン産生を誘導し、肺組織への好酸球遊走活性を促進する。更に、気管支平滑筋に直接作用して AHR を亢進する。IL-18 の IL-13 誘導作用に着目して、野生型の BALB/c マウスに IL-2 +IL-18 を 3 日間連日点鼻投与し、最終投与 24 時間後の肺の組織学的検索と肺胞洗浄液中の浸潤細胞 (好酸球、好中球、リンパ球)、さらに気道過敏性の亢進 (Airway hyperresponsiveness, AHR) を測定した (Ishikawa, et al. 2006, Int Immunol)。

投与群では、気管支周囲の好酸球浸潤、ムチン産生亢進、AHR 等、気管支喘息様症状が誘導された。次に CD4⁺T 細胞を除去した BALB/c マウスに IL-2+IL-18 を経鼻投与したところ、全くこのような病的変化はおこらなかった。おそらく IL-2+IL-18 が CD4⁺T 細胞を活性化して Th2 サイトカインを誘導したと考えられる。そこで、STAT6KO マウスに IL-2+IL-18 を経鼻投与した。予想どおり気管支喘息所見は全く認められなかった。一方、IL-4KO マウスに IL-2+IL-18 を投与したところ、野生型と同様、著明なムチン産生が認められた。また、AHR と好酸球浸潤の程度も、野生型に比して減弱していたが尚も著明であった。以上の実験から、気管支喘息の誘導に IL-13 の関与が強く疑われた。このことを証明するため、IL-2+IL-18 を投与時、IL-13 活性を阻止する目的で可溶性 IL-13R α 2 を同時投与したところ、気管支喘息発症は完全に抑制された。IL-5 は好酸球の分化に重要である。一方、好酸球浸潤はエオタキシンの作用と考えられている。このことを証明するため、野生型と Stat6KO マウスに IL-2+IL-18 を投与後、肺組織内の IL-5 と IL-13mRNA の発現、並びにエオタキシン mRNA 発現を RT-PCR で測定した。IL-2+IL-18 投与は、野生型並びに Stat6KO マウスの両群において同レベルの IL-5 と IL-13mRNA を誘導したが、エオタキシン mRNA 誘導が認められたのは野生型のみであった。従って、IL-2+IL-18 は肺組織内で CD4⁺T 細胞を活性化して IL-13 産生を誘導することで、AHR、好酸球浸潤、並びにムチン産生を誘導することが明らかとなった。

2) 抗原+IL-18 経鼻投与による気管支喘息の誘導

既に報告されているが、抗原特異的メモリーTh2 細胞を体内に持つマウスに抗原を経鼻投与すると、Th2 細胞が IL-13 を産生するため気管支喘息が誘導される。また、IL-18 の新たな活性として Th1 細胞を抗原と IL-18 で刺激すると IL-13 産生が誘導されることを見いだしていた。そこで、in vitro で誘導した Th1 細胞を移入したマウス (メモリーTh1 マウス) に抗原と IL-18 を経鼻投与し、気管支喘息症状が誘導されるか検討した。陽性コントロールとしては、Th2 細胞を移入したマウス (メモリーTh2 マウス) を用いた (図 4)。

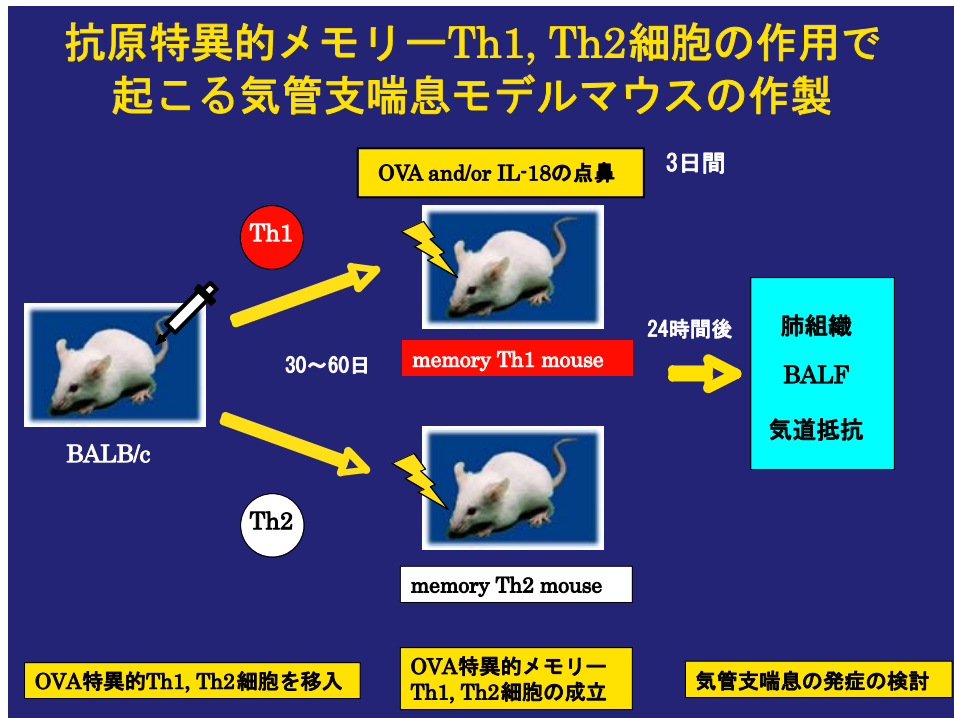


図 4 OVA 特異的メモリーTh1,Th2 マウスによる気管支喘息モデルマウスの作製

これまで気管支喘息はTh2 病と考えられた。卵白アルブミン(OVA)に感作部されたTh2 を健常なマウスに移入後、経鼻的にOVAを投与すると、Th2マウスは気管支喘息を発症する。OVA 特異的 Th1 細胞を正常マウスに移入から約2ヶ月後、OVA+IL-18 を吸入させると、OVA 特異的 Th1 細胞は気管支喘息を発症させる。

これらのマウスに OVA、IL-18 単独または OVA+IL-18 を 3 日間連日点鼻投与し、最終投与 24 時間後の肺の組織学的検索と肺胞洗浄液 中の浸潤細胞 (好酸球、好中球、リンパ球)、さらに AHR を測定した (Sugimoto, et al. 2004, J Exp Med)。図 5 に示すように、メモリーTh2 マウスは OVA の投与だけで肺組織内の好酸球増多、ムチン産生亢進、AHR が認められた。この気管支喘息様症状は IL-18 を追加投与しても増強されなかった。一方、メモリーTh1 マウスは OVA 単独投与だけでは軽度の炎症細胞浸潤を認めるのみであった。しかし、OVA と共に IL-18 を経鼻投与したところ、好酸球増多と好中球増多を特徴とする肺の炎症性変化と AHR の上昇を伴った気管支喘息が誘導された (図 5)。次に、IL-13 活性を阻害する目的で OVA+IL-18 と共に可溶性 IL-13R α 2 を経鼻投与した。比較としてメモリーTh2 マウスにも可溶性 IL-13R α 2 を経鼻投与した。従来の報告通り、メモリーTh2 マウスでは OVA 吸入で誘導される好酸球増多と肺組織の繊維化、AHR、肺の線維化は、可溶性 IL-13R α 2 によって抑制された。ところが、メモリーTh1 マウスでは、好酸球増多は抑制されたが、好中球増多と AHR の上昇は抑制されなかった (図 5)。一方、抗 IFN- γ 抗体は AHR と好中球浸潤を抑制した。以上の結果から、好酸球増多と肺線維化は IL-13 依存的であるのに対し、好中球増多と AHR の亢進は IFN- γ が関与することが示唆された (Hayashi, et al. 投稿中)。

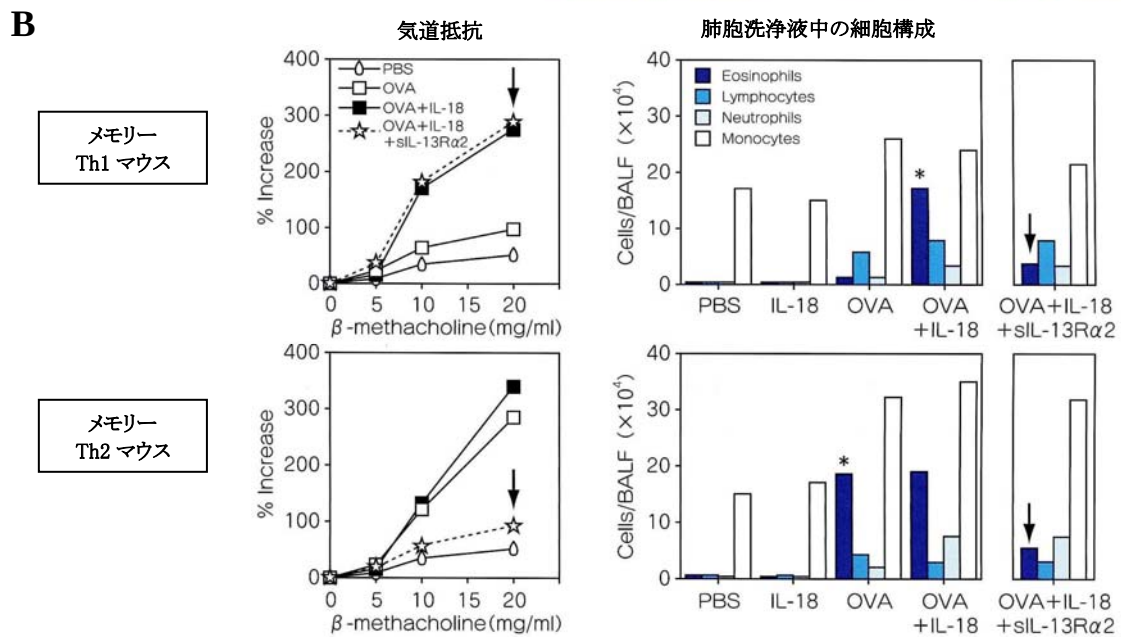
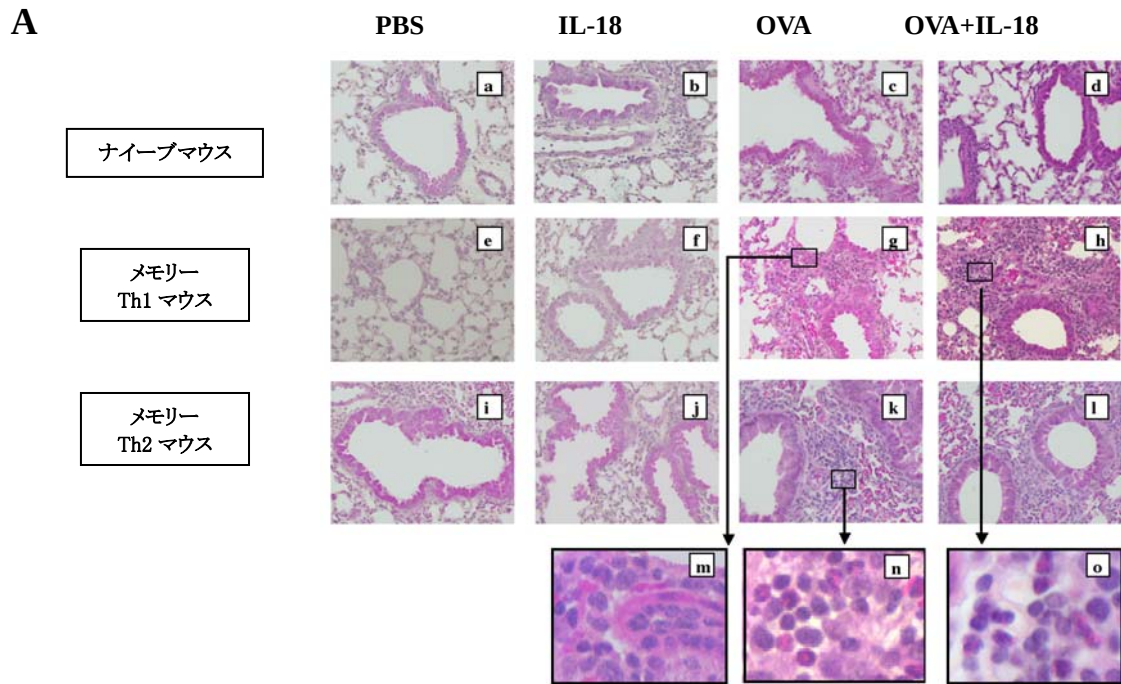


図 5 IL-18 による Th1 型気管支喘息の誘導

A: メモリーTh2 マウスは OVA の吸入のみで好酸球増多を特徴とする肺の炎症所見を誘導する(k,n)。一方、メモリーTh1 マウスに OVA を単独吸入させると軽度の炎症所見を認めるのみである (g,m)。しかし、OVA と共に IL-18 を吸入させるとメモリーTh1 マウスにおいても好酸球増多と好中球増多を特徴とする肺の炎症性変化を誘導した(h,o)。

B: メモリーTh2 マウスは OVA の吸入のみで肺胞洗浄液中の好酸球増多(*)と AHR の上昇を伴った気管支喘息を発症する。一方、メモリーTh1 マウスは OVA と共に IL-18 を吸入させると肺胞洗浄液中の好酸球増多(*)と好中球増多と AHR の上昇を伴った気管支喘息を発症する。メモリーTh2 マウスに OVA+IL-18 の吸入で誘導された好酸球増多と AHR の上昇は共に、可溶性 IL-13R α 2 によって抑制されるのに対し、メモリーTh1 マウスに OVA+IL-18 の吸入で誘導された好酸球増多は IL-13 の中和によって抑制されるが、好中球増多と AHR の上昇は抑制されなかった($\diamond$)。

(2) IL-18 によるアトピー性皮膚炎モデルマウス

1) 自然発症型ADマウス

アレルゲンや IgE がなくても IL-18 は肥満細胞や好塩基球を刺激することができる。そこで、ケラチノサイトに特異的なケラチン 14 のプロモーターにヒト *caspase-1* を組み込んだ遺伝子を用いて KCASP1Tg を作製し、本 Tg マウスがアトピー性皮膚炎を発症するか検討した。ヒト *caspase-1* はマウス *caspase-1* 同様マウス IL-18 前駆体を切断することができるため、KCASP1Tg は出生初期から血清 IL-18 は高値(5ng/ml)を示し(正常マウス血清 IL-18 値は約 0.1ng/ml 以下)、血清ヒスタミン値の上昇と、SPF で飼育しているにも関わらず、生後 2 ヶ月ごろから耳介・顔面を中心に掻痒性皮膚炎を発症し、それに続いて血清 IgE 値は 40μg/ml と異常高値を示した(正常マウス血清 IgE 値は約 0.1μg/ml 以下)。その病変皮膚組織は AD で認められる慢性皮膚炎に類似し、著しいマスト細胞の集積が認められる(図 6)。また、活性型 IL-18 をケラチノサイトに高発現するように遺伝子操作したマウス(KIL-18 Tg) も同様の症状を呈し、さらに、IL-18 を欠損させた KCASP1Tg は皮膚症状が正常であることから、皮膚のケラチノサイトからの IL-18 分泌が AD の原因となっていることが推測された(図 6)。

AD 患者の過半数は IgE、特にダニ抗原特異的な IgE を高値に有する。KCASP1Tg も高 IgE 血症を伴った AD を呈する。しかし、IgE が AD の発症に中心的役割を果たすという証拠はない。実際、急性期の AD 患者の中にも血清 IgE 値が正常な患者も多くみられる。更に IgE 欠損無ガンマグロブリン血症患者でも典型的な AD が発症するとの報告もある。そこで、我々は IgE クラススイッチに必須の IL-4 に着目し、IL-4 のシグナリングに必須の転写因子である STAT6 を欠損させた *Stat6*^{-/-}/KCASP1Tg を作製して解析した。*Stat6*^{-/-}/KCASP1Tg では血清 IgE が全く検出されないにも関わらず、KCASP1Tg に見られるのと同様の掻痒性皮膚炎が観察された(図 6)。このことから、少なくとも IL-18 が原因となるアトピー性皮膚炎類似の慢性掻痒性皮膚炎の発症は IgE を必要としないことが判明した。このような病態像から、我々は KCASP1 Tg はアレルゲンを介さない自然発症型 AD のモデルマウスと報告してきた(Konishi, et al. 2002, Proc Natl Acad Sci USA)。

2) AD における IL-18 と IL-1 の役割

caspase-1 は IL-18 前駆体のみならず、IL-1β前駆体も切断できる。実際、KCASP1Tg の血清 IL-1βは高値である。そこで、KCASP1Tg の AD が IL-18 に起因するのか、IL-1βに起因するのかを明らかにするために、それぞれ *IL-18*^{-/-}/KCASP1Tg と *IL-1*^{-/-}/KCASP1Tg を作製した。その結果、*IL-18*^{-/-}/KCASP1Tg は皮膚炎を発症しなかったが、*IL-1*^{-/-}/KCASP1Tg は非常に遅れて皮膚炎を発症することが判明した(図 6)。興味あることに、活性型 IL-18 遺伝子をケラチノサイトに強制発現させた Tg マウス(KIL-18Tg)は同様の皮膚炎と高 IgE 血症を自然発症するが、その発症時期は *IL-1*^{-/-}/KCASP1Tg のそれと同じで遅延した。このことから、IL-18 は KCASP1Tg の慢性皮膚炎発症には必須であるが、IL-1βは皮膚炎発症を加速する因子であることが明らかとなった。

遺伝子型	IgE	AD様皮膚炎	発症時期 (週)
KCASP1Tg	+++	+++	8
<i>Stat6</i> ^{-/-} /KCASP1Tg	検出不可	+++	8
<i>IL-1</i> ^{-/-} /KCASP1Tg	+++	+++	24
<i>IL-18</i> ^{-/-} /KCASP1Tg	+	-	非発症

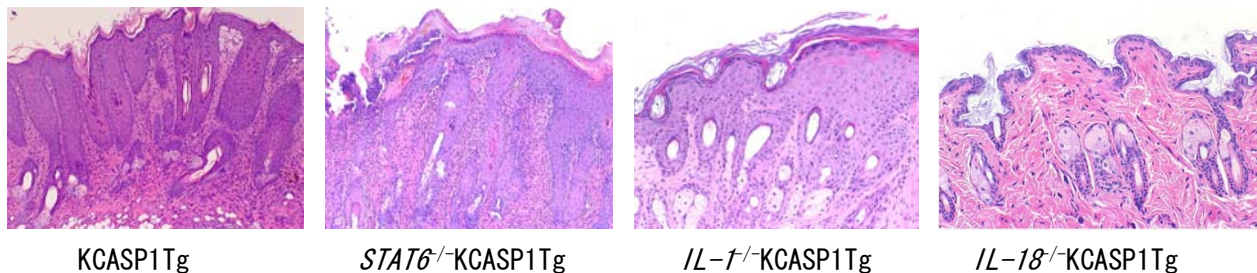


図6 IgE 非依存性/IL-18 依存性 AD

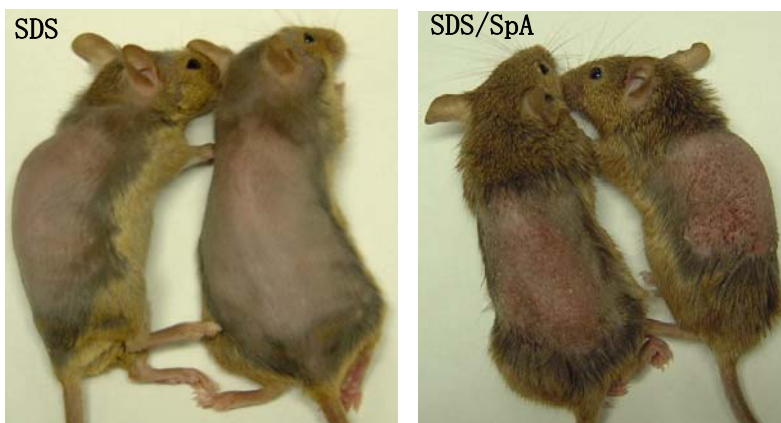
Stat6^{-/-}/KCASP1Tg, *IL-1*^{-/-}/KCASP1Tg, *IL-18*^{-/-}/KCASP1Tg を作製し、血清 IgE 値、AD 様病変の有無、発症時期を検討した。その結果、Th2 細胞が誘導できない *Stat6*^{-/-}/KCASP1Tg でも *Stat6*^{+/+}/KCASP1Tg と同様の皮膚炎が誘導された。一方、*IL-18*^{-/-}/KCASP1Tg では皮膚炎が全く発症しなかった。また、*IL-1*^{-/-}/KCASP1Tg では皮膚炎発症が遅延した。以上の結果から、KCASP1Tg の皮膚炎は Th2 細胞が不要で、IL-18 によって惹起され、IL-1 により加速されることが明らかとなった。

3) AD における黄色ブドウ球菌の役割

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染が AD を増悪することは临床上よく知られている。また、*S. aureus* の成分である protein A (SpA) が表皮細胞を刺激して、IL-18 分泌を誘導することを見いだした (Nakano, et al. 2003, Int Immunol)。即ち、*S. aureus* に感受性の個体では protein A の刺激で表皮ケラチノサイトから IL-18 が遊離され「自然型 AD」を惹起あるいは増悪する可能性が示唆された。

アトピー性皮膚炎動物モデルの作成にかかった。皮膚バリアが正常な BALB/c、C57BL/6、並びに皮膚バリア不全のある NC/Nga マウスを用いた。これらのマウスの背部を剃毛後、皮膚バリアを破壊するために、SDS を塗布し、ついで黄色ブドウ球菌由来の SpA を塗布した。これを連日施行し、皮膚臨床病変を、アトピー性皮膚炎スコアを用いて評価した。その結果、図 7 に示すように、NC/Nga マウスは SDS による表皮バリア破壊だけでは、慢性皮膚炎は惹起されなかった。しかし、表皮バリアを破壊後 SpA を塗布すると、掻痒性の慢性皮膚炎が惹起された (Terada, et al. 2006, Proc Natl Acad Sci USA)。また、NC/Nga マウスが、最も SpA 誘導性皮膚炎に感受性が高かった。

BALB/c マウスは軽度の感受性を示したが、C57BL/6 マウスは抵抗性であった。図 7 SDS/SpA 誘発アトピー性皮膚炎マウス
このように、ヒトの場合と同様、本アトピー性皮膚炎でも、遺伝素因の重要性が判明した。



マウスは血中ヒスタミン値の上昇、表皮の肥厚と真皮の炎症像が組織学的に認められる。特に、好酸球、好中球、肥満細胞の浸潤が顕著に認められた。また、T細胞の集積も認められた。この様に、アトピー性皮膚炎の定義を満たす掻痒性慢性皮膚炎像を呈した。血清 IgE 値は上昇しないことから、本アトピー性皮膚炎は、ヒトの内因性皮膚炎モデルであることが判明した。当該アトピー性皮膚炎マウスモデルでは、所属リンパ節において IL-12 が発現され、同リンパ節から分離した CD4⁺T 細胞は、固相化抗 CD3 刺激により、IFN- γ をはじめとする Th1 サイトカインと、IL-13 をはじめとする Th2 サイトカイン並びに IL-3 を産生した。また、CCR5 と CXCR3 の発現を認めた。このユニークな細胞を Super Th1 細胞と命名した。血中ヒスタミン値の上昇は、IgE 非依存性の肥満細胞活性化が考えられ、皮膚炎症部位に集積した Th1 細胞が産生する IL-3 が肥満細胞活性化因子と考えられる。著者等は Super Th1 細胞の誘導を抑制することが病態に則した治療になると考えている。実際、IL-18 中和抗体の投与により、Super Th1 細胞の誘導は阻止され、「炎症型」アトピー性皮膚炎は、臨床的にも、組織学的にも、完全に回避された。IFN- γ 中和抗体を投与しても、Super Th1 細胞分化は回避され、アトピー性皮膚炎の発症も阻止された。IL-3 中和抗体を投与することで、病変局所における肥満細胞の集積が軽減し、アトピースコアも軽減した。一方、IL-13 の働きを抑制すると、皮膚局所の CCL11 の発現は低下したが、アトピースコアは軽減しなかった。

以上の結果から、SpA 誘導性アトピー性皮膚炎は図 8 に示すようなメカニズムにより惹起される可能性が強く示唆された。

皮膚バリアを破壊したマウスに SpA を塗布すると、既に報告しているように、表皮細胞から IL-18 が分泌される。皮膚樹状細胞は、SpA/SDS 塗布後、抗原を補足して所属リンパ節に集積し、IL-12 を分泌する。IL-12 と IL-18 の作用により、ナイーブ CD4⁺T 細胞は抗原特異的な Super Th1 細胞に分化すると同時に、ケモカイン受容体を発現する。一方、SpA/SDS を塗布すると、皮膚局所のケモカイン発現が増強する。その結果、Super Th1 細胞は皮膚局所に集積し、抗原刺激下に、Super Th1 サイトカイン (IFN- γ 、IL-3、IL-13) を産生する。その結果、好中球、肥満細胞、好酸球が局所に集積・活性化され、慢性皮膚炎が惹起されると考えられる。また、IL-18 は Super Th1 細胞由来の IL-3 と協働して、肥満細胞の増殖と活性化を促進することで、ヒスタミン濃度の上昇をもたらす。IL-18 を中和することで、本皮膚炎の本体である Super Th1 細胞分化誘導が抑制され、その結果、下流の炎症性サイトカインの集積が阻止されて治療効果を発揮すると考える。

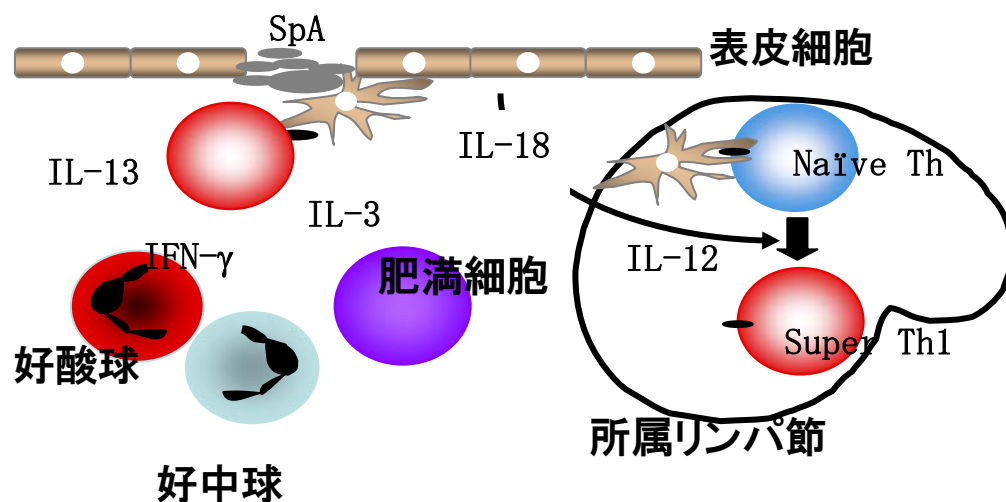


図 8 SDS/SpA による AD 発症機序

(3) その他の炎症性疾患

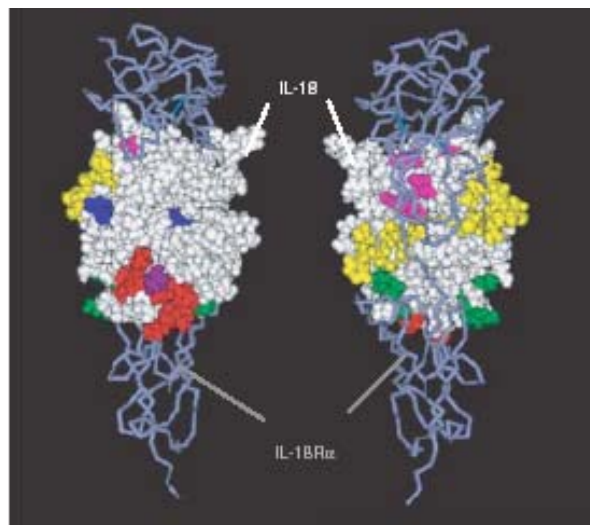
痛風は、自己代謝産物である尿酸塩(MSU)結晶が原因で発症する有痛性の炎症性疾患である。原発性痛風男性患者 31 名を対象とし、痛風発作時および非発作時における血漿中のサイトカイン濃度を測定した。その結果、痛風発作時には血漿 IL-18 が上昇することが明らかとなった(Inokuchi, et al. 2006, Cyotkine)。ヒト末梢血 CD14 陽性細胞、あるいはマウス腹腔滲出細胞を、MSU 結晶存在下に培養すると、CD14 陽性細胞の caspase-1 が活性化され、その上清中に IL-18 と IL-1 β の分泌が観察される。さらに、caspase-1 欠損腹腔滲出細胞を MSU 結晶存在下に培養しても、これらのサイトカインの上昇は観察されない。さらに、マウスの背部に air pouch を作製して、MSU 結晶を投与したところ、野生型マウスでは、IL-18 の集積と好中球集積は観察されるが、caspase-1 欠損マウスでは、このような現象は観察されない。以上の結果から、痛風性炎症は、caspase-1 依存性に分泌される IL-18 と IL-1 β が重要な役割を果たす可能性が示唆される。

C. 何故ストレスで免疫病は増悪するのか？

ストレッサーは免疫、神経、内分泌系に様々な影響を与える。特に免疫に対しては、抑制ばかりでなく亢進させる場合がある。その為、SLE、RA、気管支喘息はストレスの影響を受け易い。本プロジェクトが標的とする IL-18 は、拘束ストレス負荷によりマウスの血中に増加する。例えば、マウスに 6 時間の拘束ストレスを加えると、血中 IL-18 値が著明に上昇する。この様なストレスを加えたマウスの副腎では IL-18 前駆体蛋白が顕著に増加している。そして抗 ACTH 抗体を投与すると血中 IL-18 の上昇が阻害されたことから、IL-18 の上昇に ACTH が必須なことが明らかになってきた。次に、IL-18 のプロセッシングを検討したところ、Caspase-1KO マウスにこの様なストレスを加えても IL-18 が上昇しないことから、ストレスの影響で、Caspase-1 が活性化されることも明らかとなった。一方、分泌された IL-18 の作用で ACTH が誘導されることも明らかとなった(Sekiyama, et al. 2005, Immunity)。IL-18 は TNF- α や IL-6 を誘導する機能を有することから、免疫難病の増悪化に、ストレスで分泌誘導された IL-18 が関与することが強く示唆された。

D. 感染で増悪するアレルギー疾患に対する治療戦略

IL-18 が治療標的となりうる疾患について解析してきたが、ヒトの治療のためには、IL-18 シグナリングを阻害するヒト抗ヒト IL-18 抗体の作製が必須である。そこで、ヒトの一本鎖抗体(scFv)を発現するファージライブラリーを用いて、IL-18 に特異的に結合し、IL-18 シグナリングを阻害するヒト抗ヒト IL-18 モノクロナル scFv (h18-108)を単離した(Hamasaki, et al. 2006, J Biochem)。この scFv は、IL-18 による KG-1 細胞からの IFN- γ 産生を阻害した。ランダムペプチドファージライブラリーと IL-18 変異体 (D98A) を用いた h18-108 抗体のエピトープ解析により、h18-108 抗体は、IL-18R β との会合に関わる IL-18 レセプター結合サイト III に結合し、IL-18 シグナリングを抑制することが示された。さらに、h18-108 scFv の抗体可変部位の遺伝子を基に構築した h18-108 IgG は、IC₅₀ 値が 5nM, K_d 値が 0.4nM の活性を有していた。



今後の展望

アトピー性皮膚炎や気管支喘息を代表とするアレルギー疾患は、皮膚局所における黄色ブドウ球菌感染や気道感染を契機に発症或いは増悪することは臨床上、周知である。この点に着目し、「感染増悪型」のアトピー性皮膚炎マウスモデルを作製した。SDS で皮膚バリアを破壊後、黄色ブドウ球菌由来のプロテイン A (SpA) を塗布すると、アレルゲン特異的な Th2 細胞分化と IgE 産生を誘導することなしに、アトピー性皮膚炎を誘導し得ることを実証した。本病態形成に、Th1 サイトカインの INF- γ と Th2 サイトカインである IL-3, IL-9, IL-13 を、同時に産生する Th 細胞が深く関与することを示した。この様な Th 細胞を Super Th1 と名付けた。更にメモリー Th1 マウスを用いた解析から、気管支喘息でも Super Th1 細胞が病態細胞であることを示した。今後は感染時に起こる Super Th1 細胞の誘導機序の解明とその抑制方法の確立とが極めて重要となる。

4 研究参加者

① 中西グループ(気管支喘息、アトピー性皮膚炎の研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
中西 憲司	兵庫医科大学 免疫・医動物	教授	研究の総括	平成 13 年 12 月～ 平成 19 年 3 月
善本 知広	兵庫医科大学 免疫・医動物	助教授	喘息モデルの作製、解 析並びに予防法の確立	平成 13 年 12 月～ 平成 19 年 3 月
筒井 ひろ子	兵庫医科大学 免疫・医動物	助教授	皮膚炎モデルの作製、解 析並びに予防法の確立	平成 13 年 12 月～ 平成 17 年 12 月
安田 好文	兵庫医科大学 免疫・医動物	助手	皮膚炎モデルの生化学 的解析	平成 13 年 12 月～ 平成 19 年 3 月
松井 聖	兵庫医科大学 免疫・医動物	助手	喘息モデルの免疫学的 解析	平成 13 年 12 月～ 平成 16 年 3 月
林 伸樹	兵庫医科大学 免疫・医動物	助手	喘息モデルの免疫学的 解析	平成 13 年 12 月～ 平成 19 年 3 月
中埜 廣樹	兵庫医科大学 免疫・医動物	元大学院 生	皮膚炎モデルの免疫学 的解析	平成 13 年 12 月～ 平成 16 年 3 月
安達 圭志	兵庫医科大学 免疫・医動物	元 CREST 研究員	皮膚炎モデルの組織学 的解析	平成 13 年 12 月～ 平成 17 年 3 月
佐々木 由紀	兵庫医科大学 免疫・医動物	元大学院 生	喘息モデルの組織学的 解析	平成 13 年 12 月～ 平成 19 年 3 月
石 亦宏	兵庫医科大学 免疫・医動物	元大学院 生	皮膚炎モデルの遺伝子 解析	平成 13 年 12 月～ 平成 16 年 3 月
杉本 貴昭	兵庫医科大学 免疫・医動物	元大学院 生	喘息モデルの組織学的 解析	平成 13 年 12 月～ 平成 16 年 3 月
秦 一美	兵庫医科大学 免疫・医動物	元大学院 生	喘息モデルの作製	平成 13 年 12 月～ 平成 17 年 3 月
内藤 真紀	兵庫医科大学 免疫・医動物	元大学院 生	皮膚炎モデルの免疫学 的解析	平成 13 年 12 月～ 平成 16 年 4 月
寺田 信	兵庫医科大学 免疫・医動物	元大学院 生	喘息モデルの免疫学的 解析	平成 13 年 12 月～ 平成 17 年 9 月
石川 百合子	兵庫医科大学 免疫・医動物	元大学院 生	喘息モデルの免疫学的 解析	平成 14 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
澤木 潤子	兵庫医科大学 免疫・医動物	元大学院 生	皮膚炎モデルの免疫学 的解析	平成 14 年 4 月～ 平成 17 年 12 月
近藤 祐一	兵庫医科大学 免疫・医動物	D4	皮膚炎モデルの免疫学 的解析	平成 15 年 4 月～ 平成 17 年 12 月
小坂 久	兵庫医科大学 免疫・医動物	D4	喘息モデルの免疫学的 解析	平成 15 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
今村 美智子	兵庫医科大学 免疫・医動物	D3	皮膚炎モデルの免疫学 的解析	平成 16 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
今井 康友	兵庫医科大学 免疫・医動物	D3	皮膚炎モデルを用い た、予防・治療法の確立	平成 16 年 7 月～ 平成 19 年 3 月
田中 英久	兵庫医科大学 免疫・医動物	ポスドク	喘息モデルの免疫学的 解析	平成 17 年 4 月～ 平成 19 年 3 月

川 浩介	兵庫医科大学 免疫・医動物	D3	皮膚炎モデルの免疫学的解析	平成 17 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
松葉 沙織	兵庫医大 免疫・医動物	D2	喘息モデルの免疫学的解析	平成 17 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
黒田 麻衣	兵庫医科大学 免疫・医動物	D2	喘息モデルの免疫学的解析	平成 17 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
弓倉 静英	兵庫医科大学 免疫・医動物	実験補助	組織学的解析	平成 14 年 2 月～ 平成 16 年 3 月 平成 16 年 10 月～ 平成 19 年 3 月
中野 典子	兵庫医科大学 免疫・医動物	研究補助員	実験補助並びにチーム事務	平成 14 年 2 月～ 平成 19 年 3 月

② 水谷グループ(アトピー性皮膚炎の研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
水谷 仁	三重大学 皮膚科	教授	皮膚炎モデルの作製、解析並びに予防法の確立	平成 13 年 12 月～ 平成 19 年 3 月
山中 恵一	三重大学 皮膚科	講師	皮膚炎モデルの作製	平成 13 年 12 月～ 平成 16 年 3 月 平成 17 年 7 月～ 平成 19 年 3 月
西口 健	三重大学 皮膚科	助手	皮膚炎モデルの作製	平成 13 年 12 月～ 平成 17 年 3 月
小西 博	三重大学 皮膚科	元大学院生	皮膚炎モデルの免疫学的解析	平成 13 年 12 月～ 平成 16 年 3 月
村上 貴章	三重大学 皮膚科	元大学院生	皮膚炎モデルの免疫学的解析	平成 13 年 12 月～ 平成 18 年 7 月
時女 和也	三重大学 皮膚科	医員	皮膚炎モデルの免疫学的解析	平成 13 年 12 月～ 平成 19 年 3 月
尾本 陽一	三重大学 皮膚科	医員	アトピー性皮膚炎患者における IL-18 の発現検索	平成 13 年 12 月～ 平成 19 年 3 月
森 如	三重大学 皮膚科	D4	アトピー性皮膚炎患者における IL-18 の発現検索	平成 16 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
梅田幸嗣	三重大学 皮膚科	D3	アトピー性皮膚炎患者における IL-18 の発現検索	平成 17 年 4 月～ 平成 19 年 3 月

③ 岡村グループ(ストレスの研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
岡村 春樹	兵庫医科大学 先端医学研究所	教授	喘息モデルの作製、解析並びに予防法の確立	平成 13 年 12 月～ 平成 19 年 3 月
柏村 信一郎	兵庫医科大学 先端医学研究所	講師	喘息モデルの遺伝子解析	平成 13 年 12 月～ 平成 19 年 3 月
上田 晴康	兵庫医科大学 先端医学研究所	講師	喘息モデルの薬理学的解析	平成 13 年 12 月～ 平成 19 年 3 月
金田 真弥	兵庫医科大学 先端医学研究所	元大学院生	喘息モデルの作製	平成 13 年 12 月～ 平成 16 年 3 月
木村 亜紀子	兵庫医科大学 先端医学研究所	元大学院生	喘息モデルの組織学的解析	平成 13 年 12 月～ 平成 16 年 3 月
李 文	兵庫医科大学 先端医学研究所	元大学院生	喘息モデルの作製	平成 16 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
細谷 友雅	兵庫医科大学 先端医学研究所	D4	喘息モデルの組織学的解析	平成 16 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
蒲池 直美	兵庫医科大学 先端医学研究所	実験補助	マウスの維持・管理	平成 13 年 12 月～ 平成 19 年 3 月

④ 杉村グループ(抗ヒト IL-18 抗体の研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
杉村 和久	鹿児島大学 工学部	教授	ヒト抗ヒト IL-18/IL-18 受容体抗体の作製・総括	平成 13 年 12 月～ 平成 19 年 3 月
伊東 祐二	鹿児島大学 工学部	助教授	合成ペプチド設計と構造活性相関解析	平成 13 年 12 月～ 平成 19 年 3 月
橋口 周平	鹿児島大学 工学部	助手	ファージライブラリーの構築	平成 13 年 12 月～ 平成 19 年 3 月
濱崎 隆之	鹿児島大学 工学部	元大学院生	ヒト抗ヒト IL-18/IL-18 受容体抗体の作製	平成 14 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
吉原 智樹	鹿児島大学 工学部	元大学院生	ヒト抗ヒト IL-18/IL-18 受容体抗体の作製	平成 17 年 4 月～ 平成 18 年 3 月

⑤ 山西グループ(アトピー性皮膚炎の研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
山西 清文	兵庫医科大学 皮膚科	教授	アトピー性皮膚炎患者 における IL-18 の発現 とその機能検索	平成 16 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
村上 正文	兵庫医科大学 皮膚科	助手	アトピー性皮膚炎患者 における IL-18 の発現 とその機能検索	平成 16 年 7 月～ 平成 17 年 6 月
津田 達也	兵庫医科大学 皮膚科	助手	アトピー性皮膚炎患者 における IL-18 の発現 とその機能検索	平成 16 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
沈 春参	兵庫医科大学 皮膚科	実験補助	アトピー性皮膚炎患者 における IL-18 の発現 とその機能検索	平成 16 年 11 月～ 平成 17 年 3 月

⑥ 筒井グループ(アトピー性皮膚炎の研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
筒井 ひろ子	兵庫医科大学 病原微生物	教授	皮膚炎モデルの作製、解 析並びに予防法の確立	平成 18 年 1 月～ 平成 19 年 3 月
澤木 潤子	兵庫医科大学 病原微生物	元大学院 生	皮膚炎モデルの免疫 学的解析	平成 18 年 1 月～ 平成 19 年 3 月
近藤 祐一	兵庫医科大学 病原微生物	D4	皮膚炎モデルの免疫 学的解析	平成 18 年 1 月～ 平成 19 年 3 月
大谷 成人	兵庫医科大学 病原微生物	D3	皮膚炎モデルの予防 法の検索	平成 18 年 1 月～ 平成 19 年 3 月
稲津 早紀子	兵庫医科大学 病原微生物	D3	皮膚炎モデルの組織 学的解析	平成 18 年 1 月～ 平成 19 年 3 月

5 招聘した研究者等

氏 名(所属、役職)	招聘の目的	滞在先	滞在期間
Fred D. Finkelman (Professor, Cincinnati Veteran Administration Medical Center, Ohio U.S.A)	大学院講義 テーマ: Cytokine Regulation of Anaphylaxis	兵庫医科大学 免疫学・医動物学 教室	H13.12.14
Kathryn Jayne Wood (Professor of Immunology, Nuffield Department of Surgery, University of Oxford, UK, Visiting Professor, Kyoto University)	大学院講義 テーマ: Rejection and tolerance-Are immunoregulatory T cells in control?	兵庫医科大学 免疫学・医動物学 教室	H14.2.28
Nohiro Inohara (Department of Pathology and Comprehensive Cancer Center, University of Michigan Medical School, USA)	大学院講義 テーマ: Crohn 病、蕁麻疹、関節炎に関わる Nod ファミリーとは何か	兵庫医科大学 免疫学・医動物学 教室	H14.8.30
William E. Paul (Chief, Laboratory of Immunology NIAID, NIH, USA)	大学院講義 テーマ: Neonates Support Lymphopenia-Induced Proliferation	兵庫医科大学 免疫学・医動物学 教室	H15.2.21
Hidehiro Yamane (Visiting Fellow, laboratory of Immunology, NIAID, NIH, USA)	大学院講義 テーマ: The Involvement of PKC and Fyn in the Regulation of Antigen Concentration-Mediated T Helper Cell Polarization	兵庫医科大学 免疫学・医動物学 教室	H15.3.5
M. Rincon (Immunobiology Program, Department of Medicine, University of Vermont, USA)	大学院講義 テーマ: The two faces of IL-6 in Th1 and Th2 differentiation	兵庫医科大学 免疫学・医動物学 教室	H15.3.20
Thomas Sayers (Principal investigator, Laboratory of Experimental Immunology, National Center Institute, USA)	大学院講義 テーマ: Antitumor responses in vivo: A role for death receptors	兵庫医科大学 免疫学・医動物学 教室	H15.10.2
Min-Ho Choi (Associate Professor, Department of Parasitology and Tropical Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea)	大学院講義 テーマ: Development of resistance to reinfection by <i>Clonorchis sinensis</i>	兵庫医科大学 免疫学・医動物学 教室	H16.3.1
Min-Ho Choi (Associate Professor, Department of Parasitology and Tropical Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea)	共同実験 テーマ: 寄生虫感染に伴う IL-18 を中心としたサイトカインの誘導とそれらの生体防御に対する役割の解明	兵庫医科大学 免疫学・医動物学 教室	H16.5.9-14

Mark M. Davis (Professor, Department of Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, USA)	大学院講義 テーマ: Molecular requirements for T cell recognition and a new look at calcium signaling	兵庫医科大学 免疫学・医動物学教室	H16.12.6
William E. Paul (Chief, Laboratory of Immunology NIAID, NIH, USA)	兵庫医科大学先端医学研究所第4回国際シンポジウム -IL-18の発見から10年- テーマ: Acquisition and Maintenance of the Th2 Phenotype : A Tale of Three Transcription Factors	兵庫医科大学 免疫学・医動物学教室	H18.2.24
岸本忠三 (教授、大阪大学大学院生命機能研究科 免疫制御学講座)	兵庫医科大学先端医学研究所第4回国際シンポジウム -IL-18の発見から10年- テーマ: 基礎研究から臨床へ; IL-6の分子生物学と医学	兵庫医科大学 免疫学・医動物学教室	H18.2.24
本庶 佑 (教授、京都大学大学院医学研究科 免疫ゲノム医学)	兵庫医科大学先端医学研究所第4回国際シンポジウム -IL-18の発見から10年- テーマ: 有限から無限へ-ゲノムの壁を越えるAID	兵庫医科大学 免疫学・医動物学教室	H18.2.24
審良 静男 (教授、大阪大学 微生物病研究所 自然免疫学研究分野)	兵庫医科大学先端医学研究所第4回国際シンポジウム -IL-18の発見から10年- テーマ: 病原体の侵入を感知する受容体	兵庫医科大学 免疫学・医動物学教室	H18.2.24

6 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内誌 1 件、国際誌 73 件)

① 国際誌

1. Shimoda, K., **Tsutsui, H.**, Aoki, K., Kato, K., Matsuda, T., Numata, A., Takase, K., Yamamoto, T., Nukina, H., Hoshino, T., Asano, Y., Gondo, H., Okamura, T., Okamura, S., Nakayama, K., **Nakanishi, K.**, Niho, Y., and Harada, M. Partial impairment of IL-12 and IL-18 signaling in Tyk2-deficient mice. *Blood* (99, 2094-2099. 2002)
2. **Kimura-Shimmyo, A., Kashiwamura, S-I., Ueda, H.**, Ikeda, T., Kanno, S., Akira, S., **Nakanishi, K.**, Mimura, O. and **Okamura, H.** Cytokine-induced injury of the lacrimal and salivary glands. *J. Immunother.* (25 (suppl. 1), S42-S51. 2002.)
3. Futani, H., Okayama, A., **Matsui, K., Kashiwamura, S-I.**, Sasaki, T., Hada, T., **Nakanishi, K.**, Tateishi, H., Maruo, S. and **Okamura, H.** Relation between Interleukin-18 and PGE2 in synovial fluid of osteoarthritis: A potential therapeutic target of cartilage degradation. *J. Immunother.* (25 (suppl. 1), S61-S64. 2002.)
4. **Konishi, H., Tsutsui, H., Murakami, T., Nakano, H., Yamanaka, K., Yumikura-Futatsugi, S.**, Tanaka, M., Iwakura, Y., Fuchs, E. V., **Okamura, H.**, Suzuki, N., **Nakanishi, K.** and **Mizutani, H.** IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (99, 11340-11345. 2002.)
5. Fujimori, Y., **Yoshimoto, T., Matsui, K., Tsutsui, H.**, Okamoto, T., **Kashiwamura, S-I.**, Hada, T., **Okamura, H.**, Kakishita, E., Hara, H. and **Nakanishi, K.** Short Communication: Increased expression of Interleukin-18 receptor on T lymphocytes in patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J. Interferon Cytokine Res.* (22, 751-754. 2002.)
6. **Seki, E., Tsutsui, H.**, Tsuji, M. N., **Hayashi, N., Adachi, K., Nakano, H., Futatsugi-Yumikura, S.**, Takeuchi, O., Hoshino, K., Akira, S., Fujimoto, J. and **Nakanishi, K.** Critical roles of MyD88-dependent proinflammatory cytokine release in early phase clearance of *Listeria monocytogenes*. *J. Immunol.* (169, 3863-3868. 2002.)
7. Nakamoto, Y., Kaneko, S., Fan, H., Momoi, T., **Tsutsui, H., Nakanishi, K.**, Kobayashi, K. and Suda, T. Prevention of hepatocellular carcinoma development associated with chronic hepatitis by anti-fas ligand antibody therapy. *J. Exp. Med.* (196, 1105-1111. 2002.)
8. Fujimoto, M., **Tsutsui, H., Yumikura-Futatsugi, S., Ueda, H.**, Xingshou, O., Abe, T., Kawase, I., **Nakanishi, K.**, Kishimoto, T. and Naka, T. A regulatory role for SOCS-1 in T helper polarization in vivo. *Int. Immunol.* (14, 1343-1350. 2002.)
9. Nakagawa, R., Naka, T., **Tsutsui, H.**, Fujimoto, M., Kimura, A., Abe, T., **Seki, E.**, Sato, S., Takeuchi, O., Takeda, K., Akira, S., Yamanishi, K., Kawase, I., **Nakanishi, K.** and Kishimoto, T. SOCS-1 participates in negative regulation of LPS responses. *Immunity* (17, 677-687. 2002.)
10. Kawamura, M., Naito, T., Ueno, M., Akagi, T., Hiraishi, K., Takai, I., Makino, M., Serizawa, T., **Sugimura, K.**, Akashi, M. and Baba, M. Induction of mucosal IgA following intravaginal administration of inactivated HIV-1-capturing nanospheres in mice, *J. Med. Virol.* (66, 291-298. 2002.)

11. **Ito, Y.**, Gejima, R., Okuhara, S., Matsumoto, R., **Hashiguchi, S.**, Yoshizaki, K. and **Sugimura, K.** Structure-activity Relationship of Cytokine-mimic Peptide from Phage Library, PEPTIDE SCIENCE 2001, The Japanese Peptide Society, (113-116. 2002)
12. **Ito, Y.**, Kajiwar, Y., Kimura, A., **Hashiguchi, S.**, Akashi, M. and **Sugimura, K.** Enhanced immunogenicity of a single-dose antigen based on nanospheres with antigen presenting cell-targeting function, Peptides 2002 (520-521. 2002.)
13. Sakamoto, K., **Ito, Y.**, Yoshinaga, K., **Hashiguchi, S.** and **Sugimura, K.** Peptide phage library based on the tertiary structure of binding region on immuno-receptor, Peptide Science 2002 (279-280. 2002.)
14. Hayashi, H., Inoue, Y., **Tsutsui, H.**, **Okamura, H.**, **Nakanishi, K.** and Onozaki, K. TGF beta down-regulates IFN-gamma production in IL-18 treated NK cell line LNK5E6. Biochem. Biophys. Res. Commun. (300, 980-985. 2003.)
15. Suzuki, N., Chen, N-J., Millar, D. G. , Suzuki, S., Horacek, T., Hara, H., Bouchard, D., **Nakanishi, K.**, Penninger, J. M., Ohashi, P. S. and Yeh, W-C. IRAK-4 is essential for Interleukin-18-mediated natural killer and T helper cell type 1 responses. J. Immunol. (170, 4031-4035. 2003.)
16. **Yoshimoto, T.**, Min, B., **Sugimoto, T.**, **Hayashi, N.**, **Ishikawa, Y.**, **Sasaki, Y.**, **Hata, H.**, Takeda, K., Okumura, K., Kaer, L. V., Paul, W. E. and **Nakanishi, K.** Non-redundant roles for CD1d-restricted NKT cells and conventional CD4⁺ T cells in the induction of IgE antibodies in response to IL-18 treatment of mice. J. Exp. Med. (197, 997-1005. 2003.)
17. **Nakano, H.**, **Tsutsui, H.**, **Terada, M.**, **Yasuda, K.**, **Matsui, K.**, **Yumikura-Futatsugi, S.**, **Yamanaka, K.**, **Mizutani, H.** Yamamura, T. and **Nakanishi, K.** Persistent secretion of IL-18 in the skin contributes to systemic IgE response in mice. Int. Immunol. (15, 611-621. 2003.)
18. Ogushi, I., Iimuro, Y., **Seki, E.**, Sonm G., Hirano, T., Hada, T., **Tsutsui, H.**, **Nakanishi, K.**, Morishita, R., Kaneda, Y. and Fujimoto, J. Nuclear factor κB decoy oligodeoxynucleotides prevent endotoxin-induced fatal liver failure in a murine model. Hepatology (38, 335-344. 2003.)
19. Nagamine, Y., Hayano, M., **Kashiwamura, S-I.**, **Okamura, H.**, **Nakanishi, K.**, Krudsod, S., Wilairatana, P., Looareesuwan, S. and Kojima, S. Involvement of interleukin-18 in severe *Plasmodium falciparum* malaria. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. (97, 236-241. 2003.)
20. Kaizu, M., Ami, Y., Nakasone, T., Sasaki, Y., Izumi, Y., Sato, H., Takahashi, E., Sakai, K., Shinohara, K., **Nakanishi, K.** and Honda, M. Higher levels of IL-18 circulate during primary infection of monkeys with a pathogenic SHIV than with a nonpathogenic SHIV. Virology (313, 8-12. 2003.)
21. **Mizutani H.**, **Yamanaka K.**, **Konishi H.**, **B** and **Murakami T.** Animal models of psoriasis and pustular psoriasis. Arch. Dermatol. Res. (295, S67-S68. 2003.)
22. **Hashiguchi, S.**, Nakashima, T., Nitani, A., **Yoshihara, T.**, Yoshinaga, K., **Ito, Y.**, Maeda Y. and **Sugimura, K.** Human FcεRIα-Specific Human Single-Chain Fv (scFv) Antibody with Antagonistic Activity toward IgE/FcεRIα-Binding, J. Biochem. (133, 43-49. 2003.)
23. Gejima, R., Tanaka, K., Nakashima, T., **Hashiguchi, S.**, **Ito, Y.**, Yoshizaki, K. and **Sugimura, K.** Human single-chain Fv (scFv) antibody specific to human IL-6 with the

- inhibitory activity on IL-6-signaling, Human Antibodies (11, 121-129. 2003.)
24. Tsuji, N.M., **Tsutsui, H., Seki, E.,** Kuida, K., **Okamura, H., Nakanishi, K.** and Flavell, R.A. Roles of caspase-1 in *Listeria* infection in mice. *Int. Immunol.* (16, 335-343. 2004.)
 25. Kojima, S., Nagamine, Y., Hayano, M., Looareesuwan, S. and **Nakanishi, K.** A potential role of interleukin 18 in severe falciparum malaria. *Acta. Trop.* (89, 279-84. 2004.)
 26. Fujimoto, M., **Tsutsui, H.,** Xinshou, O., Tokumoto, M., Watanabe, D., Shima, Y., **Yoshimoto, T.,** Hirakata, H., Kawase, I., **Nakanishi, K.,** Kishimoto, T. and Naka, T. Inadequate induction of suppressor of cytokine signaling-1 causes systemic autoimmune diseases. *Int. Immunol.* (16, 303-314. 2004.)
 27. **Sugimoto, T., Ishikawa, Y., Yoshimoto, T., Hayashi, N.,** Fujimoto, J. and **Nakanishi, K.** Interleukin 18 acts on memory T helper cells type 1 to induce airway inflammation and hyperresponsiveness in a naive host mouse. *J. Exp. Med.* (199, 535-545. 2004.)
 28. Li, Y., Ishii, K., Hisaeda, H., Hamano, S., Zhang, M., **Nakanishi, K., Yoshimoto, T.,** Hemmi, H., Takeda, K., Akira, S., Iwakura, Y. and Himeno, K. IL-18 gene therapy develops Th1-type immune responses in *Leishmania* major-infected BALB/c mice: is the effect mediated by the CpG signaling TLR9? *Gene Ther.* (11, 941-948. 2004.)
 29. **Adachi, K., Tsutsui, H., Seki, E., Nakano, H.,** Takeda, K., Okumura, K., Van Kaer L. and **Nakanishi, K.** Contribution of CD1d-unrestricted hepatic DX5⁺ NKT cells to liver injury in *Plasmodium berghei*-parasitized erythrocyte-injected mice. *Int. Immunol.* (16, 787-798. 2004.)
 30. Okamoto, T., Yamada, N., Tsujimura, T., Sugihara, A., Nishizawa, Y., **Ueda, H., Kashiwamura, S., Tsutsui, H.,** Futani, H., Maruo, S., **Okamura, H.,** Terada, N. (2004) Inhibition by interleukin-18 of the growth of Dunn osteosarcoma cells. *J. Interferon Cytokine Res.* 24, 161-167. 2004.
 31. Itoi, H., Fujimori, Y., **Tsutsui, H., Matsui, K.,** Hada, T., Kakishita, E., **Okamura, H.,** Hara, H. and **Nakanishi, K.** Differential upregulation of interleukin-18 receptor alpha chain between CD4(+) and CD8(+) T cells during acute Graft-Versus-Host Disease in mice. *J. Interferon Cytokine Res.* (24, 291-296. 2004.)
 32. Saiki, O., Uda, H., Nishimoto, N., Miwa, T., Mima, T., Ogawara, T., Azuma, N., Katada, Y., **Sawaki, J., Tsutsui, H.,** Matsui, K., Maeda, A. and **Nakanishi, K.** Adult Still's disease reflects a Th2 rather than a Th1 cytokine profile. *Clin. Immunol.* (112, 120-125. 2004.)
 33. **Mori, H., Yamanaka, K.,** Kaketa, M., Tamada, K., Hakamada, A., Isoda, K., **Yamanishi, K.** and **Mizutani, H.** Drug eruption caused by azathoprine: value of using the drug-induced lymphocytes stimulation test for diagnosis. *J. Dermatol.* (31(9), 731-736. 2004.)
 34. Yamamoto, M., Yaginuma, K., **Tsutsui, H.,** Sagara1,J., Guan1, X., **Seki, E., Yasuda, K.,** Yamamoto, M. Akira, S., **Nakanishi, K.,** Noda, T., and Taniguchi1, S. ASC is essential for LPS-induced activation of procaspase-1independently of TLR-associated signal adaptor molecules. *Genes Cells.* (9 (11), 1055-1067. 2004.)
 35. Tanaka, K., Miyazaki, A., Yoshinaga, K., **Hashiguchi, S., Ito, Y.,** Yoshizaki, K. and **Sugimura, K.** Affinity maturation of IL-6 mimic peptide IL-6/37 isolated from phage library, *Peptide Science* 2003, Ed by M. Ueki, (347-350. (The Japanese Peptide Society) 2004.)

36. Matsumoto, R., Fujino, K., Nagata, Y., **Hashiguchi, S., Ito, Y.**, Aihara, Y., Takahashi, Y., Maeda, K. and **Sugimura, K.** Molecular characterization of a 10-kDa buckwheat molecule reactive to allergic patient's IgE. *Allergy* (59, 533-538. 2004.)
37. Oku, H., Tsuji, Y., **Kashiwamura, S.**, Adachi, S., Kubota, A., **Okamura, H.** and Koyama, K. Role of IL-18 in pathogenesis of endometriosis. *Hum. Reprod.* (19, 709-714. 2004.)
38. **Mizutani, H.**, Nishiguchi, T. and **Murakami, T.** Animal model of atopic dermatitis. *JAMAJ* (47, 501-507, 2004.)
39. Kanno, T., Nagata, T., Yamamoto, S., **Okamura, H.** and Nishizaki, T. Interleukin-18 stimulates synaptically released glutamate and enhances postsynaptic AMPA receptor responses in the CA1 region of mouse hippocampal slices., *Brain Res.*(25,190-193. 2004.)
40. Matsumoto, R., Fujino, K., Nagata, Y., **Hashiguchi, S., Ito, Y.**, Aihara, Y., Takahashi, Y., Maeda, K. and **Sugimura, K.** Molecular characterization of a 10-kDa buckwheat molecule reactive to allergic patients' IgE. *Allergy* (59, 533-538. 2004.)
41. **Ito, Y.**, Yamashita, S., Tomichi, A., Maeda, M., **Hashiguchi, S.**, Sakamoto, K., Torikai, M., Nakashima, T. and **Sugimura, K.** Blockade of costimulatory signals by anti B7RP-1 scFv antibodies from a human antibody phage library, *Immunology2004* (467-470, Medimond Internationala Proceeding, 2004.)
42. **Hamasaki, T., Hashiguchi, S., Ito, Y., Nakanishi, K.** and **Sugimura, K.** Human antibody recognizing the epitope of Interleukin-18 Binding Site III for IL-18 receptor, *Immunology2004* (381-384, Medimond Internationala Proceeding, 2004.)
43. **Hashiguchi, S.**, Hayashi, T., **Ito Y.** and **Sugimura, K.** Binding Epitope of Human Anti-FcεRI α-chain Receptor Antibody, RE51, with the Blocking Activity on IgE-mediated Histamine Release, *Immunology2004* (541-544, Medimond Internationala Proceeding, 2004.)
44. Itoi, H., Fujimori, Y., **Tsutsui, H., Matsui, K.**, Sugihara, A., Terada, N., Hada, T., Kakishita, E., **Okamura, H.**, Hara, H. and **Nakanishi, K.** Involvement of interleukin-18 in acute graft-versus-host disease in mice. *Transplantation* (78, 1245-1250. 2004.)
45. **Hata H, Yoshimoto T, Hayashi N,** Hada T, **Nakanishi K.** IL-18 together with anti-CD3 antibody induces human Th1 cells to produce Th1- and Th2-cytokines and IL-8. *Int Immunol.* (16, 1733-1739. 2004.)
46. **Imai, Y.**, Habe, K., Imada, M., Hakamada, A., Isoda, K., **Yamanishi, K.**, Uchida, A. and **Mizutani, H.** A case of a large dermatofibrosarcoma protuberans successfully treated with radiofrequency ablation and transcatheter arterial embolization. *J. Dermatol.* (31(1), 42-46, 2004.)
47. **Seki, E., Tsutsui, H.**, Iimuro, Y., Naka, T., Son, G., Akira, S., Kishimoto, T., **Nakanishi, K.** and Fujimoto, J. Contribution of Toll-like receptor/Myeloid differentiation factor 88 signalling to liver regeneration. *Hepatology* (41, 443-450. 2005.)
48. Kumanogoh, A., Shikina, T., Suzuki, K., Uematsu, S., Yukawa, K., Kashiwamura, S., **Tsutsui, H.**, Yamamoto, M., Takamatsu, H., Ko-Mitamura, EP., Takegahara, N., Marukawa, S., Ishida, I., Morishita, H., Prasad, DV., Tamura, M., Mizui, M., Toyofuku, T., Akira, S., Takeda, K., Okabe, M. and Kikutani, H. Roles of Sema4A in the Immune System: Defective T Cell Priming and Th1/Th2 Regulation in Sema4A-Deficient Mice. *Immunity* (22, 305-16. 2005.)

49. Oh, K., Iimuro, Y., Takeuchi, M., Kaneda, Y., Iwasaki, T., Terada, N., Matsumoto, T., **Nakanishi, K.** and Fujimoto, J. Ameliorating effect of hepatocyte growth factor on inflammatory bowel disease in a murine model. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* (288, G729-35. 2005.)
50. Suzuki, T., **Nakanishi, K., Tsutsui, H.,** Iwai, H., Akira, S., Inohara, N., Chamaillard, M., Nunez, G. and Sasakawa C. A novel caspase-1/Toll-like receptor 4-independent pathway of cell death induced by cytosolic *Shigella* in infected macrophages. *J. Biol. Chem.* (280, 14042-14050. 2005.)
51. Yamaguchi, N., Fujimori, Y., Fujibayashi, Y., Kasumoto, I., **Okamura, H., Nakanishi, K.** and Hara, H. Interferon-gamma production by human cord blood monocyte-derived dendritic cells. *Annals of Hematology* (84, 423-8. 2005.)
52. Fujii, H., Seki, S., Kobayashi, S., Kitada, T., Kawakita, N., **Adachi, K., Tsutsui, H., Nakanishi, K.,** Fujiwara, H., Ikarashi, Y., Taniguchi, M., Mitchell, K., Ikemoto, M., Nakajima, Y., Arakawa, T. and Kaneda, K. A murine model of NKT cell-mediated liver injury induced by alpha-galactosylceramide/ d-galactosamine. *Virchows Archiv.* (446, 663-673. 2005.)
53. Kyo, F., Futani, H., **Matsui, K., Terada, M., Adachi, K.,** Nagata, K., Sano, H., Tateishi, H., **Tsutsui, H. and Nakanishi, K.** Endogenous IL-6 but not TNF- α contributes to the development of TLR4/MyD88-mediated acute arthritis in mice. *Arthritis & Rheum.* (52, 2530-2540. 2005.)
54. **Sasaki, Y., Yoshimoto, T.,** Maruyama, H., Tegoshi, T., Ohta, N., Arizono, N. and **Nakanishi, K.** IL-18 with IL-2 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type 2 innate immunity. *J. Exp. Med.* (202, 607-616. 2005.)
55. Sekiyama, A., **Ueda, H., Kashiwamura, S.,** Sekiyama, R., Takeda, M., Rokutan, K. and **Okamura, H.** A stress-induced, superoxide-mediated caspase-1 activation pathway causes plasma IL-18 upregulation. *Immunity* (22, 669-677, 2005.)
56. Nakatani-Okuda, A., **Ueda, H., Kashiwamura, S.,** Sekiyama, A., Kubota, A., Fujita, Y., Adachi, S., Tsuji, Y., Tanizawa, T. and **Okamura, H.** Protection against bleomycin-induced lung injury by IL-18 in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* (289, L280-287, 2005.)
57. Yamada, N., Tsujimura, T., **Ueda, H.,** Hayashi, S., Ohyama, H., **Okamura, H.** and Terada, N. Down-regulation of osteoprotegerin production in bone marrow macrophages by macrophage colony-stimulating factor. *Cytokine* (21, 288-297, 2005.)
58. Ueno, N., **Kashiwamura, S., Ueda, H., Okamura, H.,** Tsuji, N.M., Hosohara, K., Kotani, J., Marukawa, S. Role of interleukin 18 in nitric oxide production and pancreatic damage during acute pancreatitis. *Shock* (2, 564-570. 2005.)
59. Sekiyama, A., **Ueda, H., Kashiwamura, S.,** Nishida, K., Kawai, K., Teshima-Kondo, S., Rokutan, K., and **Okamura, H.** IL-18; a cytokine translates a stress into medical science. *J. Med. Invest.* (52, Suppl:236-239. 2005.)
60. Kawasaki, D., Tsujino, T., Morimoto, S., Masai, M., Masutani, M., Ohyanagi, M., **Kashiwamura, S.I., Okamura, H.** and Masuyama, T. Plasma interleukin-18

concentration: a novel marker of myocardial ischemia rather than necrosis in humans. *Coron Artery Dis.* (16, 437-441. 2005.)

61. **Hamasaki,T., Hashiguchi,S., Ito,Y., Kato,Z., Nakanishi,K., Nakashima, T. and Sugimura,K.** Human Anti-human IL-18 antibody recognizing the IL-18-binding site 3 with IL-18 signaling blocking activity, *J.Biochem.* (138, 433-442. 2005.)
62. **Shen, C., Tsuda, T.,Fushiki, S., Mizutani, H.and Yamanishi, K.** The Expression of p63 during Epidermal Remodeling in Psoriasis, *J. Dermatol.* (32,4,236-242, 2005.)
63. Matsuno, K., Yamada, H., Iwata, K., Jin, D., Katsuyama, M., Matsuki, M., Takai, S., **Yamanishi, K.,** Miyazaki, M., Matsubara, H., Yabe-Nishimura, C. Nox1 Is Involved in Angiotensin II-mediated Hypertension – A Study in Nox1-deficient mice, *Circulation* (112,17, 2677-2685, 2005.)
64. Sekiyama, A., **Ueda, H., Kashiwamura, S.,** Nishida, K., Yamaguchi, S., Sasaki, H., Kuwano, Y., Kawai, K., Teshima-Kondo, S., Rokutan, K. and **Okamura, H.** A role of the adrenal gland in stress-induced up-regulation of cytokines in plasma. *J. Neuroimmunol.*(171, 38-44. 2006.)
65. **Yamanaka, K.,** Clark, R., Dowgiert, R., Hurwitz, D., Shibata, M., Rich, B. E., Hirahara, K., Jones, D.A., Eapen, S., Mizutani, H. and Kupper, T. S. Expression of interleukin-18 and caspase-1 in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.* (12, 376-382. 2006.)
66. **Yamanaka, K.,** Clark, R., Rich ,B., Dowgiert, R., Hirahara ,K., Hurwitz ,D., Shibata, M., Mirchandani, N., Jones, D.A., Goddard, D.S., Eapen, S., **Mizutani, H.** and Kupper T.S. Skin-derived interleukin-7 contributes to the proliferation of lymphocytes in cutaneous T-cell lymphoma, *Blood* (107, 2440-2445. 2006.)
67. **Terada, M., Tsutsui, H., Imai, Y., Yasuda, K., Mizutani, H., Yamanishi, K.,** Kubo, M., **Matsui, K.,** Sano, H. and **Nakanishi, K.** Contribution of interleukin-18 to atopic dermatitis-like skin inflammation induced by *Staphylococcus aureus* product in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (103, 8816-8821. 2006.)
68. **Ishikawa, Y., Yoshimoto, T. and Nakanishi, K.** Contribution of IL-18-induced innate T cell activation to airway inflammation with mucus hypersecretion and airway hyperresponsiveness. *Int. Immunol.* (18, 847-855. 2006.)
69. **Murakami, T., Yamanaka, K., Tokime, K.,** Kurokawa, I., **Tsutsui, H., Nakanishi, K. and Mizutani, H.** Topical supltast tosilate (IPD) ameliorates Th2 cytokine-mediated dermatitis in caspase-1 transgenic mice by downregulating interleukin-4 and interleukin-5. *Br. J. Dermatol.* (155, 27-32. 2006.)
70. Inokuchi, T., Moriwaki, Y., **Tsutsui, H.,** Yamamoto, A., Takahashi, S., Tsutsumi, Z., Ka, T., **Nakanishi, K.** and Yamamoto, T. Plasma interleukin (IL)-18 (interferon-gamma-inducing factor) and other inflammatory cytokines in patients with gouty arthritis and monosodium urate monohydrate crystal-induced secretion of IL-18. *Cytokine.* (33, 21-27. 2006.)
71. Sakamoto, K., **Ito, Y.,** Mori, T. and **Sugimura, K.** Interaction of human lactoferrin with cell adhesion molecules through RGD motif elucidated by lactoferrin-binding epitopes. *J. Biol. Chem.* (281, 24472-24478. 2006.)
72. **Umeda, K.,** Noro, Y., **Murakami, T., Tokime, K.,** Sugisaki, H., **Yamanaka, K.,** Kurokawa, I., Kuno, K., **Tsutsui, H., Nakanishi, K. and Mizutani, H.** A novel acoustic

evaluation system of scratching in mouse dermatitis: Rapid and specific detection of invisibly rapid scratch in an atopic dermatitis model mouse. Life Sci. (79, 2144-2150. 2006.)

73. **Omoto, Y., Tokime, K., Yamanaka, K.,** Habe, K., Morioka, T., Kurokawa, I., **Tsutsui, H., Yamanishi, K., Nakanishi, K. and Mizutani, H.** Human mast cell chymase cleaves pro-IL-18 and generates a novel and biologically active IL-18 fragment. J. Immunol. (177, 8315-8319, 2006.)

② 国内誌

1. **村上貴章, 山中恵一, 吉川由美子, 水谷 仁** 皮膚炎モデルマウスにおける外用 IPD の効果. 西日本皮膚科 (64, 490-491. 2002.)

(2)その他の著作物

① 欧文

1. **Tsutsui, H., Yoshimoto, T., Okamura, H.,** Akira, S. and **Nakanishi, K.** IL-18 and IL-18 Receptor Knockout Mouse. In: Cytokine Knockouts (Giamila Fantuzzi, ed), Human Press, Totowa, New Jersey (303-322. 2003.)
2. **Tsutsui, H., Yoshimoto, T., Okamura, H. and Nakanishi, K.** Interlukin-18. In: Encyclopedia of Hormones, (H.L. Henry and A.W. Norman, eds.), Elsevier Science (493-500. 2003.)
3. **Tsutsui, H., Adachi, K., Seki, E. and Nakanishi, K.** Cytokine-induced inflammatory liver injury. Current Molecular Medicine (3, 545-559. 2003.)
4. **Matsui, K., Tsutsui, H. and Nakanishi, K.** Pathophysiological roles for IL-18 in inflammatory arthritis. Expert Opinion on Therapeutic Targets (7, 701-724. 2003.)
5. **Okamura, H., Lotze, M. T., Tsutsui, H., Kashiwamura, S-I., Ueda, H., Yoshimoto, T. and Nakanishi, K.** Interleukin-18. [IL-1F4] In: The cytokine handbook (4th edition), (Thomson, A. W. and Lotze, M. T., eds), Elsevier Science Ltd., London (709-733. 2003.)
6. **Tsutsui, H., Yoshimoto, T., Hayashi, N., Mizutani, H. and Nakanishi, K.** Induction of allergic inflammation by IL-18 in experimental animal models. Immunological Review (202, 115-138. 2004.)
7. **Tsutsui, H.** Editorial: TNF signaling as pleiotropic gates in the liver. Hepatol. Res. (31, 121-123. 2005.)
8. Naka, T., Fujimoto, M., **Tsutsui, H.** and Yoshimura, A. Negative regulation of cytokine signalings by SOCS. Advances in Immunol. (87, 61-122. 2005.)
9. **Mizutani, H.** Cytokines in Atopic Dermatitis (Eczema), Handbook of Atopic Eczema 2nd Edition, Ring, J Ed., Springer, Berlin (350-356. 2005.).
10. **Yamanishi, K., Shen SC. and Mizutani H.** Apoptosis in the epidermis in " Methods in Molecular Biology, Epidermal Cells: Methods and Protocols. Kursad Turkesen ed. Humana Press Inc. Totowa, NJ, USA. (289, 171-174, 2005.)
11. **Hashiguchi, S., Yamamoto, M., Kitamoto, S., Ito, Y., Nakashima, T., Yamanaka, H., Ishibashi, D., Sakaguchi, S., Katamine, S. and Sugimura, K.** Prion-conformation-specific human antibodies established from phage display library, PRIONS: Food and Drug Safety,

T. Kitamoto (Ed.) Springer (191-192, 2005.)

12. **Yoshimoto, T. and Nakanishi, K.** Roles of IL-18 in basophils and mast cells. *Allergology International* (55, 105-113. 2006.)

② 和文

1. 筒井ひろ子, 中西憲司 自己免疫、免疫学コア講義, (木本雅夫, 坂口薫雄, 山下優毅 編), 南山堂, 東京 (147-152, 2002.)
2. 善本知広, 中西憲司 アレルギー、免疫学コア講義, (木本雅夫, 坂口薫雄, 山下優毅 編), 南山堂, 東京 (152-157. 2002.)
3. 中西憲司 IL-18 による Th1 と Th2 免疫応答の調節、結核 (77(2), 87-93. 2002.)
4. 中西憲司 IL-18 による IgE 産生の誘導と制御、感染・炎症・免疫 (32(1), 52-54. 2002.)
5. 善本知広, 中西憲司 IL-18 と好塩基球、アレルギー科 (13, 505-511. 2002.)
6. 筒井ひろ子, 中西憲司 感染防御における IL-18 の重要性. 血液・免疫・腫瘍 (28, 78-83. 2002.)
7. 筒井ひろ子, 中西憲司 病態とアポトーシス「肝炎」、臨床免疫 (38, 297-306. 2002.)
8. 中埜廣樹, 筒井ひろ子, 中西憲司 Caspase-1 トランスジェニックマウスにみられる高 IgE 血症、アレルギー科 (14, 268-274. 2002.)
9. 善本知広, 中西憲司 IL-18 による IgE 産生誘導の分子機構、臨床免疫 (38, 164-170. 2002.)
10. 善本知広, 筒井ひろ子, 中西憲司 IL-18 による Th1/Th2 免疫応答の制御、Annu. Rev. 免疫 2003 (78-88. 2002.)
11. 中西憲司, 筒井ひろ子, 善本知広 IL-18 とアトピー性炎症、蛋白質、核酸、酵素「免疫研究の最前線」 (2362-2368. 2002.)
12. 石 亦宏, 筒井ひろ子, 藤元治朗, 中西憲司 LPS 刺激による MyD88 を介さない IL-18 の産生、臨床免疫, (37, 309-315. 2002.)
13. 筒井ひろ子, 中西憲司 感染防御における IL-18 の役割、Molecular Medicine (39, 136-142. 2002.)
14. 山中恵一, 小西 博, 村上貴章, 杉崎一美, 水谷 仁 IL-18 とアトピー性皮膚炎モデルマウス. アレルギー科 (13, 500-504. 2002.)
15. 杉村和久 ヒト抗体エンジニアリングー分子標的医療の復活へ、 BIOベンチャー (2 (4), 30-36. 2002.)
16. 伊東祐二 フェージディスプレイライブラリー法～原理から最新技術まで～、 BIOベンチャー (2 (4), 51-58, 2002.)

17. 中西憲司 Innate immunity とアレルギー、The 10th Symposium of Asthma in Tokyo.(河野陽一, 伊藤幸治 監修), ライフサイエンス出版株式会社, 東京 (3-13. 2003.)
18. 中西憲司 インターロイキン 18、分子生物学・免疫学キーワード事典(第2版) (永田和宏, 宮坂昌之, 宮坂信之, 山本一彦 編集), 医学書院, 東京 (116. 2003.)
19. 筒井ひろ子 自然免疫受容体の活性化を契機とする肝障害、炎症・免疫制御とサイトカイン, (藤原研司, 石井裕正, 佐藤信紘, 荒川泰行, 井廻道夫 編集), 自然科学社, 東京 (13-32. 2003.)
20. 善本知広, 中西憲司 寄生虫感染症と免疫、内科 (91, 341-344. 2003.)
21. 筒井ひろ子, 中西憲司 皮膚局所の過剰な IL-18 はアトピー性皮膚炎を惹起する. 医学のあゆみ (205, 86-91. 2003.)
22. 中西憲司 IL-18 によるアトピー性炎症反応、炎症と免疫 (11, 331-338. 2003.)
23. 中西憲司 アレルギーとインターロイキン 18、学術月報 (56, 75-82. 2003.)
24. 中西憲司 IL-18 による Th1/Th2 免疫応答の調節、医学のあゆみ (207, 237-243. 2003.)
25. 筒井ひろ子, 中西憲司 自然免疫型アレルギー、アレルギー科 (16, 223-231. 2003.)
26. 善本知広, 中西憲司 アトピー性皮膚炎とサイトカイン、Annual Review 免疫 2004 (284-290. 2003.)
27. 石 亦宏, 筒井ひろ子, 中西憲司 IL-1/IL-18 シグナリングと炎症性疾患、分子細胞治療 (2, 533-538. 2003.)
28. 水谷 仁, 西口 健, 村上貴章 アトピー性皮膚炎の動物モデル. 日本医師会雑誌 (129, 1409-1413. 2003.)
29. 伊東祐二, 田中孝一, 橋口周平, 杉村和久 抗体エンジニアリングの最前線: ヒト抗体エンジニアリングと分子標的医療, BIOindustry (20 (7), 34-42. 2003.)
30. 杉村和久, 橋口周平, 伊東祐二 ファージディスプレイ法、Molecular Medicine (40 (10), 1150-1158. 2003.)
31. 伊東祐二, 橋口周平, 杉村和久 タンパク質研究のための抗体実験マニュアル: ヒト抗体をディスプレイするバクテリオファージ、実験医学別冊, (181-187.(羊土社) 2003.)
32. 善本知広, 中西憲司 IL-18 の生体内投与で誘導される NKT 細胞依存性 IgE 産生誘導、臨床免疫 (41, 340-345. 2004.)
33. 筒井ひろ子, 中西憲司 自然免疫によって誘導されるアレルギー性炎症、臨床免疫 (41, 411-416. 2004.)

34. 善本知広, 中西憲司 感染実験:原虫(リーシュマニア)、実験医学別冊すべてのバイオ研究に役立つ 免疫学的プロトコール、(198-204. (羊土社) 2004.)
35. 善本知広, 林 伸樹, 中西憲司 IL-18 による Th1 型気管支喘息の誘導、アレルギー科 (18, 153-160. 2004.)
36. 善本知広 IL-18 とアレルギー性炎症、医学のあゆみ (211, 707-713. 2004.)
37. 善本知広, 中西憲司 IL-18による免疫制御、別冊・医学のあゆみ サイトカイン—state of arts (75-79. 2004.)
38. 林 伸樹, 善本知広, 中西憲司 IL-4、サイトカイン・ケモカインのすべて-基礎から最新情報まで-, 第三版改訂新版, 笹倉新平・松島綱治 編 日本医学館, 東京 (113-127. 2004.)
39. 筒井ひろ子, 中西憲司 IL-18、サイトカイン・ケモカインのすべて-基礎から最新情報まで-, 第三版改訂新版, 笹倉新平・松島綱治 編 日本医学館, 東京 (250-267. 2004.)
40. 善本知広 サイトカインとアレルギー性疾患—IL-18 とアレルギー、アレルギー・アトピー性疾患[Ⅱ]アレルギー性疾患とサイトカイン/転写因子, 126 回日本医学会シンポジウム記録集 (28-37. 2004.)
41. 善本知広 自然型アトピー —IL-18 とアレルギー性炎症—、皮膚アレルギーフロンティア (2, 244-245. 2004.)
42. 筒井ひろ子, 中西憲司 リステリア菌初期排除における IL-18 とカスパーゼ 1 の重要性、臨床免疫 (42, 468-473. 2004.)
43. 橋口周平, 杉村和久 抗体エンジニアリングと診断技術、検査と技術 (32(11), 1319-1322. 2004.)
44. 杉村和久 抗体療法: 最近の進歩、ファージディスプレイ法、医学のあゆみ (211, 729-732. 2004.)
45. 杉村和久, 濱崎隆之, 吉永圭介 ファージディスプレイとヒト抗体エンジニアリング、Dojin news, (109, 1-7, (同仁化学) 2004.)
46. 伊東祐二, 田中孝一, 杉村和久 単クローン抗体を利用した 3 次元分子設計法、分子細胞治療(3, 65(459)-70(464). 2004.)
47. 村上貴章, 山中恵一, 時女和也, 山西清文, 水谷仁 アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける外用トシル酸スプラタストの効果、日本皮膚科学会雑誌 (114 (6), 1159-1160, 2004.)
48. 村上貴章, 山中恵一, 小西 博, 水谷 仁 炎症性皮膚疾患のモデルマウス: アトピー性皮膚炎、アレルギー科 (17, 103-108. 2004.)
49. 水谷 仁 アトピー性皮膚炎のモデルマウス、医学のあゆみ (210, 29-34. 2004.)

50. 善本知広 IL-17, IL-18 とアレルギー. アレルギー (54, 53-58. 2005.)
51. 筒井ひろ子 Toll 様受容体. アレルギー (54, 1-6. 2005.)
52. 善本知広 IL-17, IL-18 とアレルギー—気管支喘息を中心に—. 臨床免疫(43, 60-69. 2005.)
53. 安達圭志, 筒井ひろ子, 中西憲司 マラリア感染による肝障害と NKT 細胞. 臨床免疫 (43, 344-348. 2005.)
54. 松井 聖, 麩谷博之, 筒井ひろ子, 中西憲司 Toll-like receptor, MyD88. 関節外科 (24, 896-898. 2005.)
55. 善本知広 学会印象記 第 74 回日本寄生虫学会. 臨床と微生物 (32, 406. 2005.)
56. 筒井ひろ子, 善本知広, 中西憲司 自然型アトピー性皮膚炎. 臨床皮膚科 (59, 34-38. 2005.)
57. 筒井ひろ子, 中西憲司 IL-18 とアレルギー応答. 臨床免疫 (44, 19-25. 2005.)
58. 善本知広, 筒井ひろ子, 中西憲司 IL-18 とアトピーモデル. 免疫 2006 (Molecular Medicine 臨時増刊号) (42, 273-282. 2005.)
59. 水谷 仁 好酸球: 皮膚免疫ハンドブック(改訂 2 版). (玉置邦彦、塩原哲夫、編), 中外医学社, 東京. (56-62. 2005.)
60. 梅田幸嗣, 水谷 仁 アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける音響学的解析: 搔破行動への抗ヒスタミン薬の影響, アレルギー・免疫 (12, 70-78. 2005.)
61. 岡村春樹 IL-1 family (IL-1 α / β , IL-1Ra, IL-18), IL-16, IL-17. 日本臨床. (63, Suppl 4, 226-233. 2005.)
62. 岡村春樹, 柏村信一郎, 上田晴康 Interleukin-18 in pathogenesis of rheumatoid arthritis. 日本臨床 (63, Suppl 1, 175-180. 2005.)
63. 水谷 仁 アトピー性皮膚炎のモデルマウス. 別冊・医学のあゆみ(29-34, 2006.)
64. 中西憲司 アレルギーとインターロイキン 18. 感染・炎症・免疫(36, 112-124, 2006.)
65. 中西憲司 アレルギー性炎症とインターロイキン 18. 特集: Hygiene hypothesis—アレルギー疾患研究の最前線—, Progress in Medicine (26, 1761-1769, 2006.)
66. 寺田 信, 筒井ひろ子, 今井康友, 中西憲司 アトピー性皮膚炎における抗 IL-18 治療の可能性とその機序. 臨床免疫・アレルギー科 (46, 233-238, 2006.)
67. 安田好文, 中西憲司 IL-33. 臨床免疫・アレルギー科 (46, 324-328, 2006.)
68. 水谷 仁, 野呂雄一 痒みの新しい計測法 (音声解析による搔破行動の計測) 医学のあゆみ (218 (2), 176-178, 2006.)

(3)学会発表(国際学会発表及び主要な国内学会発表)

① 招待講演 (国内会議 25 件、国際会議 14 件)

国内会議

1. 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) IL-18 の生物活性と疾患との関係. (指定講演) 千里ライフサイエンスセミナー「自然免疫と獲得免疫のクロストーク」, 大阪. 2002.1.29.
2. 岡村春樹 (兵庫医大・先端研・生体防御、CREST, JST) 感染防御と組織損傷における IL-18 の役割. 第 75 回日本細菌学会総会, 横浜. 2002. 4.4-6.
3. 水谷 仁 (三重大・医・皮膚科、CREST, JST) シンポジウム・皮膚アレルギーと表皮細胞, 日本皮膚アレルギー学会, 大阪. 2002.7.20.
4. 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) モデルマウスを用いた IL-18 依存性アトピー性炎症の解析. (指定講演) 第 12 回国際痒みシンポジウム, 東京. 2002.9.14.
5. 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) innate immunity とアレルギー. (特別講演) The 10th Symposium of Asthma in Tokyo, 東京. 2002.12.21.
6. 杉村和久 (鹿児島大・工・生体工、CREST, JST) ヒト抗体エンジニアリングと分子標的医療—新バイオ分子と機能の創出をめざして—. 第 3 回コンビナトリアル・バイオエンジニアリング シンポジウム, 名古屋. 2003. 1. 24.
7. 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物, CREST, JST) IL-18 の生物活性と消化器病の関係. (特別講演) 日本消化器病学会第 78 回近畿支部例会, 神戸. 2003.2.15.
8. 杉村和久 (鹿児島大・工・生体工、CREST, JST) ファージディスプレイ法の現状と展望: 特にヒト抗体エンジニアリングと分子標的. 日本薬学会第123年会, 長崎. 2003. 3. 27-29.
9. 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物, CREST, JST) 自然免疫と獲得免疫を結合するサイトカインについて. (特別講演) 第 72 回日本寄生虫学会大会&日本住血吸虫発見 100 年記念国際シンポジウム, 久留米. 2003.3.28-30.
10. 水谷 仁 (三重大・医・皮膚, CREST, JST) アトピー性皮膚炎の動物モデルについて, 第102回日本皮膚科学会総会, 千葉. 2003.5.23.
11. 筒井ひろ子 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) 自然免疫受容体の活性化を契機とする肝障害. (招待講演) 第 8 回東京肝臓シンポジウム, 東京. 2003. 6.7.
12. 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) IL-18 とアレルギー. (特別講演) 第 53 回日本アレルギー学会総会「教育セミナー」, 岐阜. 2003.10.24.
13. 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) IL-18 と innate atopy. (特別講演) 第 24 回日本炎症・再生医学会, 京都. 2003.11.26-27.
14. 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) 自然免疫とアレルギー. (特別講演) 第 19 回 Wako ワークショップ 自然免疫機構: 病原体認識、シグナル伝達、疾患との関連, 東京. 2003.11.28.

15. 善本知広（兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST）（教育講演）IL-18, IL-18 とアレルギー。第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会，群馬。2004.5.12-14.
16. 筒井ひろ子（兵庫医大・免疫・医動物，CREST, JST）（教育講演）Toll 様受容体と自然免疫。第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会，群馬。2004.5.12-14.
17. 水谷 仁（三重大・皮膚科、CREST, JST）皮膚バリア破壊による炎症惹起。第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会，群馬。2004. 5.12-14.
18. 善本知広（兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST）アレルギー・アトピー性疾患：サイトカインとアレルギー。（招待講演）第 126 回日本医学会シンポジウム，東京。2004. 6.24.
19. 柏村信一郎，上田晴康，岡村春樹（兵庫医大・先端研・生体防御、CREST, JST）IL-18 による宿主感染抵抗性獲得機構の解析。第 26 回 日本炎症・再生医学会，東京。2005. 7.12-13.
20. 筒井ひろ子、中西憲司（兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST）黄色ブドウ球菌成分起因性アトピー性皮膚炎。第 70 回インターフェロン・サイトカイン学会学術集会，京都。2005. 7.20-21.
21. 林 伸樹、中西憲司（兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST）感染（エンドトキシン）と気管支喘息。第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会，盛岡。2005.10.20-22.
22. 筒井ひろ子^{1,2}、寺田 信^{1,3}、中西憲司^{1,2}（¹ 兵庫医大・免疫・医動物、² CREST, JST、³ 兵庫医大・内科）自然免疫とアトピー性皮膚炎。第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会，盛岡。2005.10.20-22.
23. Nakanishi, K. (Dept. of Immunol. and Med. Zool, Hyogo College of Medicine、CREST, JST) The role of Interleukin 18 in the pathogenesis of bronchial asthma in animal models. 第 35 回日本免疫学会総会，横浜。2005. 12.13-15.
24. 中西憲司（兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST）IL-18: 多彩な生物活性と医学的意義。第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会，西宮。2006.7.7-8.
25. 中西憲司（兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST）インターロイキン 18 とアレルギー性炎症。第 2 回箱根カンファレンス，箱根。2006. 8.19-20.

国際会議

1. Mizutani, H. (Dept. Dermatol., Mie University Graduate School of Medicine、CREST, JST) IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like lesions independently of IgE/Stat6, 20th World congress of dermatology 2002 Paris, 2002.6.30-7.5.
2. Nakanishi, K. (Dept. Immunol. and Med. Zool, Hyogo College of Medicine、CREST, JST) Protective role of IL-18 in the host infected with protozoa or helminth. (特別講演) 第 8 回日韓寄生虫学シンポジウム，群馬。2002.10.5-7.
3. Nakanishi, K. (Dept. Immunol. and Med. Zool, Hyogo College of Medicine、CREST, JST) Cytokines/Chemokines and Their Receptors as Regulators of Immune Response. (Conference) The Organizing Committee of FIMSA Advanced Course and Conference on “Molecular

Mechanisms of Infection and Immunity”, Ayuttaya, Thailand. 2002.10.20-25.

4. **Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool, Hyogo College of Medicine、CREST, JST) Therapeutic Uses of Cytokines and Cytokine Receptors. (Conference) The Organizing Committee of FIMSA Advanced Course and Conference on “Molecular Mechanisms of Infection and Immunity”, Ayuttaya, Thailand. 2002.10.20-25.
5. **Nakanishi, K., Tsutsui, H. and Yoshimoto, T.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine、CREST, JST) IL-18 induces innate type allergic inflammation. International symposium on regulations of Immune response in health and disease. Osaka, 2003.2.20-23.
6. **Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine、CREST, JST) IL-18 induces innate type allergic inflammation. (特別講演) The 1st International Symposium of Cutaneous Biology Research Institute, Korea, 2003.11.20.
7. **Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine、CREST, JST) IL-18 in allergic disorders. (特別講演) The Korean Association of Immunobiologists(KAI), Korea. 2003.11.21-22.
8. **Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine、CREST, JST) Critical role of IL-18 in host defense against parasite by regulation of Th1 and Th2 responses. The annual meeting of the Korean society of parasitology. (KSP), Korea. 2004.10.29.
9. **Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine、CREST, JST) Interleukin 18 induces airway inflammation and hyper responsiveness in animal models. VI National Conference of Indian Academy of Allergy. Visakhapatnam, India. 2005.1.21-23.
10. **Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine、CREST, JST) The role of IL-18 in the Pathogenesis of Asthma. Allergy and clinical Immunology. Korea. 2005. 5.27-28.
11. **Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine、CREST, JST) Atopic vs. Non-atopic Dermatitis in Animal models. The Korean academy of Asthma, Allergy and clinical Immunology. Korea. 2005.5.27-28.
12. **Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine、CREST, JST) The role of IL-18 new regulatory cytokine in allergic diseases. International cytokine society conference 2005, Korea. 2005. 10.27-31.
13. **Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine、CREST, JST) The role of IL-18 in intrinsic allergic diseases. RCAI-JSI International symposium of Immunology, Yokohama, 2006. 6.16-18.
14. **Ito, Y. and Sugimura, K.** (Dept. Bioengin, Facult. Engin', Kagoshima Univ., CREST, JST) Human anti-human IL-18 antibody recognizing the IL-18-binding site3 with IL-18 signaling blocking activity, Antibody Engineering Conference Kagoshima, 2006. 6.16-17.

② 口頭発表 (国内会議 67 件、国際会議 18 件)

国内会議

1. 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) IL-18 によるアレルギー性炎症の誘導機序. (シンポジウム) 高次複雑系免疫システムの情報伝達制御第三回公開シンポジウム, 東京. 2002.2.19.
2. 善本知広^{1,4}, 佐々木由紀^{1,4}, 杉本貴昭², 山田 稔³, 有菌直樹³, 中西憲司^{1,4} (¹兵庫医大・免疫・医動物、²同 第一外科、³京都府立医大・医動物、⁴CREST, JST) (2002) IL-18 による小腸粘膜肥満細胞の集積誘導作用. 第 71 回日本寄生虫学会大会, 神奈川. 2002.3.29-30.
3. 佐々木由紀^{1,3}, 善本知広^{1,3}, 丸山治彦², 太田伸生², 中西憲司^{1,3} (¹兵庫医大・免疫・医動物、²名古屋市大・医動物、³CREST, JST) IL-18 によるヴェネズエラ糞線虫排虫促進作用. 第 71 回日本寄生虫学会大会, 神奈川. 2002.3.29-30.
4. 安達圭志^{1,3}, 柏村信一郎^{2,3}, 筒井ひろ子^{1,3}, 中西憲司^{1,3} (¹兵庫医大・免疫・医動物、²同 先端研・生体防御、³CREST, JST) マラリア感染時に誘導される肝細胞傷害性細胞の同定について. 第 71 回日本寄生虫学会大会, 神奈川. 2002.3.29-30.
5. 石 亦宏^{1,2}, 小串伊知郎¹, 山中潤一¹, 飯室勇二¹, 藤元治朗¹ (¹兵庫医科大・第一外科、²CREST, JST) マラリアエンドトキシン肝障害における IL-18 活性化機構の解析. 第 102 回日本外科学会学術集会, 京都. 2002.4.11-13.
6. 小西 博, 村上貴章, 山中恵一, 水谷 仁 (三重大・医・皮膚科、CREST, JST) IL-18 によるアトピー性皮膚炎の誘導, 第101回日本皮膚科学会総会, 熊本市. 2002. 6.9.
7. 石 亦宏^{1,3}, 平野公通¹, 山中潤一¹, 飯室勇二¹, 筒井ひろ子^{1,3}, 中西憲司^{1,3}, 藤元治朗^{1,3} (¹兵庫医科大・第一外科、²同 免疫・医動物、³CREST, JST) (TLR4/MyD88 はエンドトキシン肝障害において治療のターゲットとなりうるか?. 第 38 回日本肝臓学会総会, 大阪. 2002.6.13-14.
8. 佐々木由紀^{1,4}, 善本知広^{1,4}, 丸山治彦², 太田伸生², 有菌直樹³, 中西憲司^{1,4} (¹兵庫医大・免疫・医動物、²名古屋市大・医動物、³京都府立医大・医動物、⁴CREST, JST) IL-18 による粘膜型肥満細胞の誘導とヴェネズエラ糞線虫排虫促進作用. 第 67 回インターフェロン／サイトカイン学会, 東京. 2002.7.18-19.
9. 安達圭志^{1,3}, 柏村信一郎^{2,3}, 筒井ひろ子^{1,3}, 岡村春樹^{2,3}, 中西憲司^{1,3} (¹兵庫医科大・免疫・医動物、²同 先端研・生体防御、³CREST, JST) マウスマラリア *P. berghei* 感染時に認められる IL-18 について. 第 67 回インターフェロン・サイトカイン学会, 東京. 2002.7.18-19.
10. 木村亜紀子¹, 上田晴康^{2,3}, 柏村信一郎^{2,3}, 三村 治¹, 岡村春樹^{2,3} (¹兵庫医大・眼科、²同・先端研・生体防御、³CREST, JST) 角膜上皮細胞における IL-18 の分泌について第 67 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 東京. 2002. 7.18-19.
11. 石 亦宏^{1,5}, 筒井ひろ子^{2,5}, 辻 典子³, 審良静男⁴, 藤元治朗¹, 中西憲司^{2,5} (¹兵庫医大・第一外科・²同 免疫・医動物、³独立行政法人 農業生物資源研究所、⁴大阪大・微研・癌抑制遺伝子、⁵CREST, JST) Critical roles of MyD88 in early phase clearance of *Listeria monocytogenes* (LM) in mice. (肝臓リステリア症における MyD88 の役割) 第 67

回インターフェロン・サイトカイン学会, 東京. 2002.7.18-19.

12. 石 亦宏^{1,3}, 筒井ひろ子^{2,3}, 中西憲司^{2,3}, 藤元治朗¹ (¹兵庫医大・第一外科・²同 免疫・医動物、³CREST, JST) (リステリア菌感染における TLR/MyD88 及び IL-12, IL-18 の重要性. 第 57 回消化器外科学会総会, 京都. 2002.7.28-30.
13. 石 亦宏^{1,3}, 筒井ひろ子^{2,3}, 中西憲司^{2,3}, 藤元治朗¹ (¹兵庫医大・第一外科・²同 免疫・医動物、³CREST, JST) Critical roles of MyD88 in early phase clearance of *Listeria monocytogenes* in mouse liver. 第 6 回肝臓病学会大会, 横浜. 2002.10.24-25.
14. 伊東祐二^{1,3}, 中島敏博², 橋口周平^{1,3}, 杉村和久^{1,3} (¹鹿児島大・工・生体工、²化血研、³CREST, JST) コンビナトリアル・バイオエンジニアリングの進展〜ファージディスプレイによるヒト抗体エンジニアリング. 日本生物工学会創立80周年記念大会, 大阪. 2002. 10. 27-30.
15. 石 亦宏^{1,5}, 筒井ひろ子^{2,5}, 辻 典子³, 審良静男^{4,5}, 藤元治朗¹, 中西憲司^{2,5} (¹兵庫医大・一外、²同・免疫・医動物、³独立行政法人 農業生物資源研究所、⁴阪大・微研・癌抑制遺伝子、⁵CREST, JST) 肝臓リステリア症における MyD88 の役割. 第 32 回日本免疫学会総会・学術集会, 東京. 2002. 12.4-6.
16. 山口薫子¹, 藤森好啓², 糸井久幸¹, 垣下榮三¹, 岡村春樹^{3,5}, 中西憲司^{3,4,5}, 原 宏^{1,2} (¹兵庫医大・総合内科、²同・先端研・細胞移植、³同・先端研・生体防御、⁴同・免疫・医動物、⁵CREST, JST) ヒト樹状細胞からインターフェロン- γ 産生における IL-18 の役割. 第 32 回日本免疫学会総会・学術集会, 東京. 2002. 12.4-6.
17. 善本知広^{1,2,3}, 杉本貴昭^{3,4}, 佐々木由紀^{1,3}, 秦 一美^{3,5}, 竹田和由⁶, 奥村 康⁶, PAUL William⁷, 中西憲司^{1,2,3} (¹兵庫医大・免疫・医動物、²同・先端医研・生体防御、³CREST、⁴兵庫医大・第一外科、⁵同・総合内科、⁶順天堂大・免疫、⁷NIH, Bethesda, MD, USA) IL-18 の生体内投与で誘導される NKT 細胞依存性 IgE 産生誘導. 第 32 回日本免疫学会総会・学術集会, 東京. 2002. 12.4-6.
18. 佐々木由紀^{1,3}, 善本知広^{1,2,3}, 丸山治彦⁴, 手越達也⁵, 太田伸生⁴, 有菌直樹⁵, 中西憲司^{1,2,3} (¹兵庫医大・免疫・医動物、²同・先端医研、³CREST, JST、⁴名古屋市大・医・医動物、⁵京都府立医大・医動物) IL-18 による粘膜型肥満細胞の誘導とヴェネズエラ糞線虫排虫促進作用. 第 32 回日本免疫学会総会・学術集会, 東京. 2002. 12.4-6.
19. 中川れい子¹, 仲 哲治¹, 筒井ひろ子², 藤本 穰¹, 竹田 潔³, 審良静男³, 中西憲司², 岸本忠三¹ (¹大阪大・分子病態内科、²兵庫医大・免疫・医動物、³大阪大・微研・癌抑制遺伝子、⁴CREST, JST) SOCS-1 による LPS シグナル制御機構の解析. 第 32 回日本免疫学会総会・学術集会, 東京. 2002. 12.4-6.
20. 木村彰宏¹, 中川れい子¹, 藤本 穰¹, 安部辰夫¹, 渡邊 大¹, 欧陽新収¹, 筒井ひろ子^{2,3}, 中西憲司^{2,3}, 仲 哲治¹, 岸本忠三¹ (¹阪大・分子病態内科、²兵庫医大・免疫・医動物、³CREST, JST) JAK 制御タンパク (SOCS-1) による TNF- α シグナル伝達機構の解明. 第 32 回日本免疫学会総会・学術集会, 東京. 2002. 12.4-6.
21. 濱崎隆之^{1,4}, 内野加奈子¹, 橋口周平^{1,4}, 伊東祐二^{1,4}, 中島敏博², 筒井ひろ子^{3,4}, 中西憲司^{3,4}, 杉村和久^{1,4} (¹鹿児島大・工・生体工、²化血研、³兵庫医大・免疫・医動物、⁴CREST, JST) ヒト一本鎖抗体ファージライブラリを用いた IL-18 に特異的なファージクローンの単離. 第 32 回日本免疫学会総会・学術集会, 東京. 2002. 12.4-6.

22. Tsuji, N.M.¹, Watanabe, J.¹, **Tsutsui, H.**^{2,4}, **Nakanishi, K.**^{2,4}, Takeda, K.³, Akira, S.³ (¹Dept. Mol. Biol. And Immunol., Natl. Inst. Agrobiol. Sci., ²Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College Medicine, ³Dept. Host Defense, Res Inst Microbial Diseases, Osaka Univ., ⁴CREST, JST) IL-18 plays an important role for the activation and maintenance of antigen-specific CD4⁺ regulatory T cells in Peyer's pathes. 第 32 回日本免疫学会総会・学術集会, 東京. 2002. 12.4-6.
23. 佐々木由紀^{1,4}, 善本知広^{1,4}, 丸山治彦², 手越達也³, 太田伸生², 有菌直樹³, 中西憲司^{1,4} (¹兵庫医大・免疫・医動物、²名古屋市大・医動物、³京都府立医大・医動物、⁴CREST, JST) IL-18 と IL-2 の生体内投与が示す相乗的な粘膜型肥満細胞の誘導効果と線虫の排虫促進作用. 感染症若手研究者沖縄フォーラム, 沖縄. 2003.1.21-23.
24. 安達圭志^{1,2}, 筒井ひろ子^{1,2}, 中西憲司^{1,2} (¹兵庫医大・免疫・医動物、²CREST, JST) 血球ステージの *Plasmodium berghei* 感染により誘導される肝細胞傷害効果細胞について. 感染症若手研究者沖縄フォーラム, 沖縄. 2003.1.21-23.
25. **Adachi, K, Tsutsui, H. and Nakanishi, K.** (¹Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo Col. Med., CREST, JST) Analysis of the mechanism for incidental IgE response in *Plasmodium berghei*-infected mice. 第 72 回日本寄生虫学会大会, 久留米. 2003.3.28-30.
26. 佐々木由紀^{1,4}, 善本知広^{1,4}, 丸山治彦², 手越達也³, 太田伸生², 有菌直樹³, 中西憲司^{1,4} (¹兵庫医大・免疫・医動物、²名古屋市大・医動物、³京都府立医大・医動物、⁴CREST, JST) IL-18 と IL-2 の生体内投与が示す相乗的な粘膜型肥満細胞の誘導効果と線虫の排虫促進作用. 第 72 回日本寄生虫学会大会, 久留米. 2003.3.28-30.
27. 中西憲司、善本知広、筒井ひろ子 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) サイトカインとアレルギー性疾患. (シンポジウム) 第 26 回日本医学会総会学術講演会, 福岡. 2003.4.6.
28. 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) 自然免疫と獲得免疫を結合するサイトカイン. (シンポジウム) 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜. 2003.5.12-14.
29. 善本知広、佐々木由紀、中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) アレルギー性炎症を基盤とした寄生線虫排除の分子機構: IL-18 による粘膜型肥満細胞の誘導. (シンポジウム) 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜. 2003.5.12-14.
30. 木村亜紀子^{1,3}, 柏村信一郎^{2,3}, 上田晴康^{2,3}, 関山敦生², 三村 治¹, 岡村春樹^{2,3} (¹兵庫医大・眼科、²同・先端研・生体防御、³CREST, JST) ヒトケラチノサイトの分化と IL-18 のプロセッシング. 第 68 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会. 東京. 2003. 7.23-24.
31. 奥田朱美², 上田晴康^{1,3}, 柏村信一郎^{1,3}, 関山敦生¹, 谷澤隆邦², 岡村春樹^{1,3} (¹兵庫医大・先端研・生体防御、²同・小児科、³CREST, JST) IL-18 によるブレオマイシン肺炎, 肺繊維症の抑制. 第 68 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会. 東京. 2003. 7.23-24.
32. 上野直子¹, 柏村信一郎^{2,3}, 上田晴康^{2,3}, 関山敦生², 丸川征四郎¹, 岡村春樹^{2,3} (¹兵庫医大・災害救急、²兵庫医大・先端研・生体防御、³CREST, JST) IL-18 によるセル

レイン肺炎の抑制. 第 68 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会. 東京. 2003. 7.23-24.

33. 李 文^{1,2}, 上田晴康^{1,2}, 柏村信一郎^{1,2}, 関山敦生¹, 岡村春樹^{1,2} (兵庫医大・先端研・生体防御,²CREST, JST) マクロファージにおける IL-18 レセプターの発現とその機能、肺繊維症の抑制. 第 68 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会. 東京. 2003. 7.23-24.
34. 杉本貴昭^{1,4}, 善本知広^{2,3,4}, 林 伸樹^{2,4}, 石川百合子^{2,4}, 藤元治朗¹, 中西憲司^{2,3,4} (¹兵庫医大・第一外科、²同・免疫・医動物、³同・先端研・生体防御、⁴CREST, JST) IL-18 刺激による Th1 細胞由来 IL-13 によるマウス気管支喘息の誘導. 第 33 回日本免疫学会総会, 福岡. 2003.12.8-10.
35. 濱崎隆之^{1,4}, 山本真由美¹, 橋口周平^{1,4}, 伊東祐二^{1,4}, 中島敏博², 中西憲司^{3,4}, 杉村和久^{1,4} (¹鹿児島大・工・生体工、²化血研、³兵庫医大・免疫医動物、⁴CREST, JST) 抗ヒト IL-18 ヒト一本鎖抗体 (h18-108) のエピトープ解析. 第 33 回日本免疫学会総会, 福岡. 2003.12.8-10.
36. 佐々木由紀^{1,3}, 善本知広^{1,2,3}, 丸山治彦⁴, 手越達也⁵, 太田伸生⁴, 有菌直樹⁵, 中西憲司^{1,2,3} (¹兵庫医大・免疫・医動物、²同・先端研・生体防御、³CREST, JST、⁴名古屋市大院・医・宿主寄生体、⁵京都府立医大医動物) STAT6 非依存的に IL-18 で誘導された小腸粘膜型肥満細胞 (MMC) によるヴェネズエラ糞線虫排虫促進作用. 第 33 回日本免疫学会総会, 福岡. 2003.12.8-10.
37. Adachi, K.¹, Tsutsui, H.^{1,2}, Taniguchi, M.^{3,4} and Nakanishi, K.^{1,2} (¹CREST, JST, ²Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ³RIKEN Res. Cent. All. and Immunol., ⁴Dept. Mol. Immunol., Grad. Sch. of Med., Chiba Univ.) Involvement of endogenous IL-18 in incidental IgE response in *Plasmodium berghei*-infected mice. 第 33 回日本免疫学会総会, 福岡. 2003.12.8-10..
38. Nowak, B.¹, Tsutsui, H.^{2,3}, Tsuji, N. M.¹ (¹Dept. Mol. Biol. and Immunol., Natl. Inst. Agrobiol. Sci., ²Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College Medicine, ³CREST, JST) Endogenous IL-18 participates in peripheral tolerance by inducing IL-10 and down-regulating immunogenic DC function. 第 33 回日本免疫学会総会, 福岡. 2003.12.8-10.
39. 佐々木由紀^{1,2}, 善本知広^{1,2}, 丸山治彦³, 手越達也⁴, 太田伸生³, 有菌直樹⁴, 中西憲司^{1,2} (¹兵庫医大・免疫・医動物、²CREST, JST、³名古屋市大院・医・宿主寄生体、⁴京都府立医大・医動物) IL-18 によるヴェネズエラ糞線虫感染防御機構の研究. 第 73 回日本寄生虫学会大会, 群馬. 2004.4.3-4.
40. 村上貴章^{1,2}, 山中恵一¹, 山西清文^{2,3}, 保富康宏⁴, 水谷 仁^{1,2} (¹三重大・医・皮膚科、²CREST, JST, ³兵庫医大・皮膚科、⁴三重大・生体防御) 結核予防ワクチンによるアトピー性皮膚炎モデルマウスの皮膚炎の抑制. 日本研究皮膚科学会第 29 回年次学術大会・総会. 京都. 2004. 4. 14-16.
41. 石川百合子, 善本知広, 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) IL-18 のマウスへの吸入曝露による stat6 依存性気管支喘息の誘導. 第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 群馬. 2004.5.12-14.
42. 善本知広 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) 抗原と IL-18 で刺激を受けた Th1 細胞によるマウス気管支喘息誘導機序の解明. 第 69 回日本インターフェロン・サイトカ

イン学会, 青森. 2004.7.29-31.

43. 石川百合子, 善本知広, 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) IL-18 のマウスへの吸入曝露による stat6 依存性気管支喘息の誘導. 第 69 回日本インターフェロン・サイトカイン学会, 青森. 2004.7.29-31.
44. 関山敦生^{1,3,4}, 上田晴康^{1,5}, 倉 文明², 柏村信一郎^{1,5}, 武田雅俊³, 岡村春樹^{1,5} (¹ 兵庫医大・先端研・生体防御、² 国立感染研究所・細菌第一部門、³ 大阪大学大学院・医学系研究科・生体統合医学・神経機能医学講座、⁴ 医療法人松柏会・榎坂病院、⁵CREST, JST) 拘束ストレスによる血中 IL-18 レベルの検討. 第 69 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 青森. 2004. 7.29-31.
45. 李 文^{1,2}, 柏村信一郎^{1,2}, 上田晴康^{1,2}, 関山敦生¹, 岡村春樹^{1,2} (¹ 兵庫医大・先端研・生体防御、²CREST, JST) IL-10 産生性の NKT 細胞の分化における IL-18 の役割. 第 69 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 青森. 2004.7.29-31.
46. 奥井 森¹, 柏村信一郎^{1,3}, 上田晴康^{1,3}, 関山敦生¹, 辻 典子², 岡村春樹^{1,3} (¹ 兵庫医大・先端研・生体防御、² 農業生物資源研究所・生体防御、³CREST, JST) シスプラチン腎障害における IL-18 の役割について. 第 69 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 青森. 2004.7.29-31.
47. 上田晴康^{1,2}, 柏村信一郎^{1,2}, 関山敦生¹, 岡村春樹^{1,2} (¹ 兵庫医大・先端研・生体防御、²CREST, JST) IL-18 と GM-CSF による IL-13 産生性 NK 細胞様細胞の誘導. 第 69 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 青森. 2004.7.29-31.
48. 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) IL-18 で誘導されるアレルギー性炎症. 第 54 回日本アレルギー学会総会, 横浜. 2004.11.4-6.
49. 濱崎隆之^{1,4}, 日高夕貴¹, 橋口周平^{1,4}, 伊東祐二^{1,4}, 中島敏博², 中西憲司^{3,4}, 杉村和久^{1,4} (¹ 鹿児島大・工・生体工学、² 化血研、³ 兵庫医大・免疫・医動物、⁴CREST, JST) IL-18 特異的ヒト scFv 抗体フラグメントの Fab 抗体, IgG への抗体エンジニアリング. 第 54 回日本アレルギー学会総会, 横浜. 2004.11.4-6.
50. 澤木潤子¹, 筒井ひろ子^{2,3}, 石 亦宏⁴, 谷澤隆邦⁴, 中西憲司^{2,3} (¹ 兵庫医大・小児科、² 兵庫医大・免疫・医動物、³ CREST, JST、⁴ 兵庫医大・第一外科) マウス肝由来 Natural Killer 細胞クローンの Toll like receptor を介した活性化. 第 34 回日本免疫学会総会, 札幌. 2004. 12.1-3.
51. 林 伸樹^{1,2}, 中西憲司^{1,2} (¹ 兵庫医大・免疫・医動物、²CREST, JST) Th1 環境マウスは LPS と抗原による気道刺激で IL-18 依存的な気道過敏性を誘導する. 第 34 回日本免疫学会総会, 札幌. 2004.12.1-3.
52. 杉村和久^{1,5}, 濱崎隆之^{1,5}, 日高夕貴¹, 加藤善一郎³, 橋口周平^{1,5}, 中島敏博⁴, 伊東祐二^{1,5}, 中西憲司^{2,5} (¹ 鹿児島大・工・生体工、² 兵庫医大・免疫・医動物、³ 岐阜大・医・小児病態、⁴ 化血研、⁵CREST, JST) IL-18 結合サイト III を認識するヒト一本鎖抗体. 第 34 回日本免疫学会総会, 札幌. 2004.12.1-3.
53. 筒井ひろ子^{1,6}, 石 亦宏², 仲 哲治³, 審良静男⁴, 岸本忠三⁵, 藤元治朗², 中西憲司^{1,6} (¹ 兵庫医大・免疫・医動物、² 兵庫医大・一外、³ 大阪大・医・分子病態、⁴ 大阪大・微研・がん抑、⁵ 大阪大院・生命機能研究科、⁶CREST, JST) 部分肝切除後肝再生における

TLR/MyD88 シグナル経路の重要性. 第 34 回日本免疫学会総会, 札幌. 2004.12.1-3.

54. 佐々木由紀^{1,2}, 善本知広^{1,2}, 丸山治彦³, 手越達也⁴, 太田伸生³, 有菌直樹⁴, 中西憲司^{1,2} (¹兵庫医大・免疫・医動物、²CREST, JST、³名古屋市大院・医・宿主寄生体、⁴京都府立医大・医動物) IL-18 によるヴェネズエラ糞線虫感染防御機構の研究. 第 34 回日本免疫学会総会, 札幌. 2004.12.1-3.
55. 寺田 信¹, 筒井ひろ子^{2,3}, 安田好文^{2,3}, 松井 聖¹, 佐野 統¹, 中西憲司^{2,3} (¹兵庫医大・総合内科、²兵庫医大・免疫・医動物、³CREST, JST) ブドウ球菌由来 protein A により惹起される IFN- γ 並びに IL-18 依存性新規 AD 様皮膚炎マウスモデルの作成. 第 34 回日本免疫学会総会, 札幌. 2004.12.1-3.
56. 善本知広, 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) 蠕虫感染とサイトカイン (Helminth infection and cytokine). 第 74 回日本寄生虫学会大会, 米子. 2005.4.8-9.
57. 佐々木由紀^{1,2}, 善本知広^{1,2}, 丸山治彦³, 太田伸生³, 有菌直樹⁴, 中西憲司^{1,2} (¹兵庫医大・免疫・医動物、²CREST, JST、³名古屋市大院・医・宿主寄生体、⁴京都府立医大・医動物) ヴェネズエラ糞線虫 (Sv) 感染防御に対する内因性 IL-18 の役割. 第 74 回日本寄生虫学会大会, 米子. 2005.4.8-9.
58. 善本知広, 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) マウスにおけるマスト細胞・好塩基球の最新知見. 第 17 回日本アレルギー学会春期臨床大会, 岡山. 2005.6.2-4.
59. 柏村信一郎, 上田晴康, 岡村春樹 (兵庫医大・先医研・生体防御、CREST, JST) IL-18 による宿主感染抵抗性獲得機構の解析. 第 26 回 日本炎症・再生医学会, 東京. 2005. 7.12-13.
60. 松井 聖¹, 筒井ひろ子^{2,3}, 寺田 信^{1,3}, 佐野 統¹, 中西憲司^{2,3} (¹兵庫医大・内科・リウマチ・膠原病科、²兵庫医大・免疫・医動物、³CREST, JST) (ワークショップ) TLR を介して誘導される関節炎モデルは IL-6 がメディエーターである. 第 70 回インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 京都. 2005.7.20-21.
61. Sawaki, J.^{1,2,3}, Tsutsui, H.^{2,3}, Tanizawa, T.¹ and Nakanishi, K.^{2,3} (ワークショップ) (¹Dept. Pediatrics and ²Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ³CREST, JST) Activation of NK cells through Toll-like receptors in mice. 第 35 回日本免疫学会総会, 横浜. 2005.12.13-15.
62. 石川百合子¹, 善本知広^{1,2}, 中西憲司^{1,2} (ワークショップ) (¹兵庫医大・免疫・医動物、²CREST, JST) IL-2 と共に IL-18 を点鼻投与することで誘導される気管支喘息の病態解析. 第 35 回日本免疫学会総会, 横浜. 2005.12.13-15.
63. Terada, M.^{1,2}, Tsutsui, H.^{1,3}, Sano, H.² and Nakanishi, K.^{1,3} (ワークショップ) (¹Dept. Immunol. and Med. Zool., ³Dept. Int. Med., Hyogo College of Medicine, ²CREST, JST) Interleukin-18 is a novel therapeutic target for intrinsic atopic dermatitis induced by staphylococcal product in mice. 第 35 回日本免疫学会総会, 横浜. 2005.12.13-15.
64. 善本知広 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) 蠕虫感染と IL-18. 公開シンポジウム免疫監視機構の基盤とその制御, 京都. 2006.2.17.
65. 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物、CREST, JST) IL-18 とアレルギー炎症. 兵庫医科大学 先端医学研究所第 4 回国際シンポジウム「IL-18 発見から 10 年」, 西宮.

2006.2.24.

66. 尾本陽一^{1,2}, 時女和也^{1,2}, 山中恵一^{1,2}, 森岡竜彦¹, 黒川一郎¹, 筒井ひろ子^{2,4}, 山西清文^{2,5}, 中西憲司^{2,3}, 水谷 仁^{1,2} (¹三重大・医・皮膚、²CREST, JST、³兵庫医大・免疫・医動物、⁴兵庫医大・病原微生物、⁵兵庫医大・皮膚科) マスト細胞キマーゼによる新活性型 IL-18 分子の産生、日本研究皮膚科学会第 31 回年次学術大会・総会, 京都. 2006. 5.31-6.2.
67. 林 伸樹^{1,3}, 田中英久^{1,3}, 黒田麻衣^{2,3}, 佐野 統², 中西憲司^{1,3}(¹兵庫医大・免疫・医動物、²同・内科・リウマチ・膠原病科、³CREST, JST) 気管支喘息と IL-18. 第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 西宮. 2006.7.7-8.
- 国際会議
1. Adachi, K.^{1,3}, Tsutsui, H.^{1,3}, Seki, E.^{2,3}, Nakano, H.^{1,3} and Nakanishi, K.^{1,3} (¹Dept. Immunol. and Med. Zool., ²First Dept. Surgery, Hyogo College of Medicine, ³CREST, JST) Hepatocytotoxic action of CD1d-independent hepatic DX5⁺ T cells in *Plasmodium berghei*-infected mice. 第 37 回日米医学協力寄生虫疾患専門部会日米合同会議, 長崎. 2002.8. 21-22.
 2. Tsutsui, H.^{1,4}, Seki, E.^{2,4}, Adachi, K.^{1,4}, Akira, S.³ and Nakanishi, K.^{1,4} (¹Dept. Immunol. and Med. Zool., ²First Dept. Surgery, Hyogo College of Medicine, ³Dept. Host Defense, Res Inst Microbial Diseases, Osaka Univ., ⁴CREST, JST) Critical roles of MyD88-dependent proinflammatory cytokine release in early phase clearance of *Listeria monocytogenes* (LM) in mice. The Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji island, Hyogo, Japan. 2002.8.24-27.
 3. Mizutani, H., Murakami, T. and Konishi, H. (Dept. Dermatol., Mie University Graduate School of Medicine, CREST, JST) IL-18 transgenic mice spontaneously develop atopic dermatitis-like skin lesions., 2^o INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ATOPIC DERMATITIS ISAD2003, Rome. 2003. 8.29-31.
 4. Murakami, T.^{1,3}, Yamanaka, K.^{1,3}, Yamanishi, K.^{1,3}, Yasutomi, Y.² and Mizutani, H.^{1,3} (¹Dept. Dermatol., ²Dept. Immunol., Mie University Graduate School of Medicine, ³CREST, JST) Heat killed mycobacterium vaccination suppressed severe dermatitis in AD-model mouse converting Th2 into Th1 cytokine profile, 2^o INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ATOPIC DERMATITIS ISAD2003, Rome. 2003.8.29-31.
 5. Nakanishi, K. (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, CREST, JST) Regulation of IgE Response by IL-18. 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS, Montreal, Canada. 2004.7.18-23.
 6. Nakanishi, K. (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, CREST, JST) The role of IL-18 in expulsion of intestinal helminths. 第 39 回日米医学協力・寄生虫疾患専門部会合同会議, 京都. 2004. 12.8-9.
 7. Sekiyama, A., Ueda, H., Kashiwamura, S-I., Takeda, M. and Okamura, H. (Lab. Host Defences, Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo College of Medicine, CREST) iNOS is involved in the regulation of IL-18 in plasma. 3rd International conference, biology, chemistry, and therapeutic applications of inducible Nitric Oxide Synthase, 2004. Nara, Japan. 2004.5.23-24,
 8. Mizutani, H.^{1,2}, Murakami, T.^{1,2} and Tokime, K.^{1,2}. (Dept. Dermatol., Mie University

Graduate School of Medicine, CREST, JST) Persistent secretion of IL-18 in the skin contributes to IgE response in mice. Japan-Italy Joint Meeting of Investigative Dermatology, Bari, Italy. 2004.5.27.

9. **Yoshimoto, T.^{1,2}, Sugimoto, T.¹, Ishikawa, Y.^{1,2}, Hayashi, N.^{1,2} and Nakanishi, K.^{1,2}** (¹Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ²CREST, JST) IL-18 acts on memory Th1 cells to induce airway inflammation and hyperresponsiveness in a naïve host mouse. 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS, Montreal, Canada. 2004.7.18-23.
10. **Sasaki, Y.^{1,4}, Yoshimoto, T.^{1,4}, Maruyama, H.², Tegoshi, T.³, Ohta, N.², Arizono, N.³ and Nakanishi, K.^{1,4}** (¹Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ²Dept. Med. Zool., Nagoya City Univ. Medical School and ³Dept. Med. Zool., Kyoto Prefectural University of Medicine, ⁴CREST, JST) The protective Roles of IL-18 against Gastro-Intestinal Nematode Infection by Induction and Activation of Mucosal Mast Cells. 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS, Montreal, Canada. 2004.7.18-23.
11. **Sekiyama, A.^{1,3,4}, Ueda, H.¹, Kura, H.², Kashiwamura, S-I.¹, Takeda, M.³ and Okamura, H.¹** (¹Lab. Host Defences, Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo College of Medicine, ²Dept. Bacteriol., National institute of infectious diseases, ³Pharmacolog Course of Medical Biosignaling, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, Osaka Univ., ⁴Esaka Hospital) A stress-induced, superoxide-mediated elevation of interleukin-18 in plasma. The 11th congress of the Asian collage of Psychosomatic Medicine. Okinawa, Japan. 2004. 10.23.
12. **Yoshimoto, T., Ishikawa, Y., Hayashi, N. and Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, CREST) IL-18-stimulated Th1 Cells induce allergic asthma. Keystone symposia (Cytokines, Disease and Therapeutic intervention) Santa Fe, New Mexico, USA. 2005.2.12-17.
13. **Mizutani H^{1,2}, Umeda K^{1,2}, Tokime K^{1,2}, Omoto Y^{1,2}.** (¹Dept. Dermatol., Mie University Graduate School of Medicine, ²CREST, JST) Rapid and specific acoustic analysis of the itch in atopic dermatitis model mouse. International Symposium on Atopic Dermatitis. Arcachon, France. 2005.9.15-17
14. **Yoshimoto, T., Sasaki, Y. and Nakanishi, K.** (Workshop) (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, CREST, JST) IL-18 with IL-2 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type 2 innate immunity. International cytokine society conference 2005, Korea. 2005. 10.27-31.
15. **Tsutsui, H.^{1,2}, Terada, M.^{1,3}, Sano, H.³ and Nakanishi, K.^{1,2}** (Workshop) (¹Dept. Immunol. and Med. Zool., ³Dept. Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, ²CREST, JST) Interleukin-18 is a novel therapeutic target for intrinsic atopic dermatitis induced by staphylococcal product in mice. International cytokine society conference 2005, Korea. 2005. 10.27-31.
16. **Yoshimoto, T.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, CREST, JST) Role of IL-18-induced mucosal mast cells in nematode expulsion. Keystone symposia, Colorado, 2006. 4.6-11.
17. **Yoshimoto, T., Sasaki, Y. and Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, CREST, JST) IL-18 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type-2 innate immunity. 11th international congress of parasitology. Scotland. 2006.8.6-11.

18. **Tsutsui, H.**^{1,4}, **Terada, M.**^{2,3} and **Nakanishi, K.**^{3,4} (¹Dept. Microbiology, ²Dept. Internal Medicine, ³Dept Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ⁴CREST, JST) Contribution of interleukin-18 to atopic dermatitis-like skin inflammation induced by *Staphylococcus aureus* product in mice. The 6th Awaji international forum on infection and Immunity. Hyogo, JAPAN. 2006.9.4-7.

③ ポスター発表 (国内会議 35 件、国際会議 29 件)

国内会議

1. **杉本貴昭**^{1,4}, **善本知広**^{2,3,4}, **佐々木由紀**^{2,4}, **藤元治朗**¹, **中西憲司**^{2,3,4} (¹兵庫医大・第一外科, ²同・免疫・医動物, ³同・先端研・生体防御, ⁴CREST, JST) IL-18 による CD4⁺T 細胞, Th1 細胞からの IL-9 の産生誘導. 第 32 回日本免疫学会総会・学術集会, 東京. 2002. 12.4-6.
2. **Adachi, K.**^{1,4}, **Tsutsui, H.**^{1,4}, **Seki, E.**^{2,4}, **Nakano, H.**^{1,4}, **Takeda, K.**³, **Okumura, K.**³ and **Nakanishi, K.**^{1,4} (¹Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ²First Dept. Surgery, Hyogo College of Medicine, ³Dept. Immunol., Juntendo Univ. Sch. Med., ⁴CREST, JST) Hepatocytotoxic action of CD1d-independent hepatic DX5⁺T cells in *Plasmodium berghei*-infected mice. 第 32 回日本免疫学会総会・学術集会, 東京. 2002. 12.4-6.
3. **秦 一美**^{1,3}, **林 伸樹**^{2,3}, **善本知広**^{2,3}, **波田寿一**¹, **中西憲司**^{2,3} (¹兵庫医大・総合内科, ²兵庫医大・免疫・医動物, ³CREST, JST) IL-18 刺激によるヒト Th1 細胞由来 IL-13 の産生. 第 33 回日本免疫学会総会, 福岡. 2003.12.8-10.
4. **山本真由美**¹, **濱崎隆之**^{1,4}, **橋口周平**^{1,4}, **伊東祐二**^{1,4}, **中島敏博**², **安田好文**^{3,4}, **中西憲司**^{3,4}, **杉村和久**^{1,4} (¹鹿児島大・工・生体工, ²化血研, ³兵庫医大・免疫・医動物, ⁴CREST, JST) ヒト一本鎖抗体ファージライブラリを用いたヒトとマウスの IL-18 に交差反応性を示すヒト一本鎖抗体の単離の試み. 第 33 回日本免疫学会総会, 福岡. 2003.12.8-10.
5. **松井 聖**¹, **筒井ひろ子**^{2,3}, **寺田 信**^{1,3}, **安達圭志**^{2,3}, **佐野 統**¹, **中西憲司**^{2,3} (¹兵庫医大・総合内科・リウマチ・膠原病科, ²兵庫医大・免疫・医動物, ³CREST, JST) LPS 刺激で誘導される関節炎モデルは IL-6 がメディエーターである. 第 34 回日本免疫学会総会, 札幌. 2004.12.1-3.
6. **安達圭志**^{1,2}, **筒井ひろ子**^{1,2}, **谷口 克**³, **中西憲司**^{1,2} (¹兵庫医大・免疫・医動物, ²CREST, JST, ³理研・免疫アレルギーセンター) マラリア感染時に認める IgE 産生は、内因性 IL-18 で刺激された NKT 細胞で誘導される. 第 34 回日本免疫学会総会, 札幌. 2004.12.1-3.
7. **石川百合子**^{1,2}, **善本知広**^{1,2}, **中西憲司**^{1,2} (¹兵庫医大・免疫・医動物, ²CREST, JST) IL-18 のマウスへの吸入暴露による自然型気管支喘息の誘導. 第 34 回日本免疫学会総会, 札幌. 2004. 12.1-3.
8. **時女和也**^{1,2}, **仙波りつ子**³, **水谷 仁**^{1,2} (¹三重大・医・皮膚科, ²CREST, JST, ³愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所) アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける神経成長因子の動態. 日本研究皮膚科学会第 30 回年次学術大会・総会, 横浜. 2005.4.20-21.
9. **梅田幸嗣**^{1,2}, **時女和也**^{1,2}, **村上貴章**^{1,2}, **野呂雄一**³, **水谷 仁**^{1,2} (¹三重大・医・皮膚科, ²CREST, JST, ³三重大・工学部) アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける搔破行

動の音響学的解析. 日本研究皮膚科学会第 30 回年次学術大会・総会, 横浜. 2005.4.20-21.

10. 澤木潤子^{1,3}, 筒井ひろ子^{2,3}, 谷澤隆邦¹, 中西憲司^{2,3} (¹兵庫医大・小児科、²同・免疫・医動物、³CREST, JST) マウス肝由来 Natural Killer 細胞クローンの Toll like receptor を介した活性化. 第 70 回インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 京都. 2005.7.20-21.
11. 上田晴康^{1,3}, 中谷朱美^{1,2}, 谷澤隆邦², 岡村春樹^{1,3} (¹兵庫医大・先医研・生体防御、²同・小児科、³CREST, JST) IL-18 による SOD 産生誘導とブレオマイシン肺炎の抑制. 第 70 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. 2005.7.20-21.
12. 細谷友雅^{1,3}, 柏村信一郎^{2,3}, 木村亜紀子^{1,3}, 関山敦生², 上田晴康^{2,3}, 三村 治¹, 岡村春樹^{2,3} (¹兵庫医大・眼科、²同・先医研・生体防御、³CREST, JST) 表皮ケラチノサイトにおける IL-18 の産生とアポトーシスの抑制. 第 70 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. 2005.7.20-21.
13. 辻 芳之¹, 長谷川昭子², 上田晴康^{3,4}, 柏村信一郎^{3,4}, 岡村春樹^{3,4} (¹兵庫アドベントリスト病院、²兵庫医大・先医研・発生生殖、³同・先端研・生体防御、⁴CREST, JST) 精巣における IL-18 の発現と精子形成における役割. 第 70 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. 2005. 7.20-21.
14. 柏村信一郎, 上田晴康, 岡村春樹 (兵庫医大・先端研・生体防御、CREST, JST) IL-18 による感染抵抗性獲得機構の解析. 第 70 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. 2005.7.20-21.
15. 林 伸樹^{1,3}, 田中英久^{1,3}, 黒田麻衣², 中西憲司^{1,3} (¹兵庫医大・免疫・医動物、²兵庫医大・総合内科、³CREST, JST) LPS と抗原で誘導される Th1 型喘息に対する抗 IL-18 抗体による治療効果の検討. 第 35 回日本免疫学会総会, 横浜. 2005.12.13-15
16. Yoshimoto, T., Sasaki, Y. and Nakanishi, K. (Dept. Immunol. & Med. Zool., Hyogo College of Medicine, CREST, JST) IL-18 with IL-2 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type 2 innate immunity. 第 35 回日本免疫学会総会, 横浜. 2005.12.13-15.
17. Kashiwamura, S-I.^{1,2}, Li, W.^{1,2}, Ueda, H.^{1,2}, Nomura, F.¹ and Okamura, H.^{1,2} (¹兵庫医大・先端研・生体防御、²CREST, JST) Roles of IL-18 on AICD of activated T cells. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜. 2005.12.13-15.
18. Li, W.^{1,2}, Kashiwamura, S-I.^{1,2}, Ueda, H.^{1,2}, Nomura, F.¹ and Okamura, H.^{1,2} (¹兵庫医大・先端研・生体防御、²CREST, JST) Protection of regulatory CD8⁺ T cells from activation-induced cell death by IL-18. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜. 2005.12.13-15.
19. 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物, CREST, JST) IL-18 で誘導される自然型アトピーとその制御ならびにヒト抗ヒト IL-18 抗体の紹介. 第二回「免疫難病・感染症等の先進医療技術」公開シンポジウム. 東京. 2005.12.16.
20. 善本知広, 佐々木由紀, 中西憲司 (兵庫医大・免疫・医動物, CREST, JST) IL-18 で活性化された肥満細胞依存性 2 型自然免疫による線虫の排虫. 第二回「免疫難病・感染症等の先進医療技術」公開シンポジウム, 東京. 2005.12.16.

21. 尾本陽一^{1,3}, 時女和也^{1,3}, 山中恵一^{1,3}, 筒井ひろ子^{2,3}, 中西憲司^{2,3}, 水谷仁^{1,3} (¹三重大・医・皮膚科、²兵庫医大・免疫・医動物、³CREST, JST) 皮膚における新しい IL-18 活性化経路. 第二回「免疫難病・感染症等の先進医療技術」公開シンポジウム, 東京. 2005.12.16.
22. 濱崎隆之^{1,5}, 林 伸樹^{2,5}, 橋口周平^{1,5}, 加藤善一郎³, 中島敏博⁴, 伊東祐二^{1,5}, 中西憲司^{2,5}, 杉村和久^{1,5} (¹鹿児島大・工・生体工、²兵庫医大・免疫医動物学、³岐阜大・医・小児病態、⁴化血研、⁵CREST, JST) ヒト抗ヒト IL-18 抗体の作製と機能. 第二回「免疫難病・感染症等の先進医療技術」公開シンポジウム, 東京. 2005.12.16.
23. 澤木潤子^{1,4}, 筒井ひろ子^{2,4}, 安田好文^{3,4}, 林 伸樹^{3,4}, 谷澤隆邦¹, 審良静男⁵, 中西憲司^{3,4} (¹兵庫医大・小児科、²同・病原微生物、³同・免疫・医動物、⁴CREST, JST、⁵大阪大・微研) NK 細胞の TLR リガンドによる活性化. 第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 西宮. 2006.7.7-8.
24. 宮田明子¹, 夏秋 優¹, 山西清文^{1,2} (¹兵庫医大・皮膚、²CREST, JST) Staphylococcal enterotoxin B は IFN- γ の産生を介してマウス接触過敏反応の遅延型再燃反応を増強させる. 第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 西宮. 2006.7.7-8.
25. 関山敦生^{1,2,3}, 柏村信一郎^{2,4}, 上田晴康^{2,4}, 西田憲生¹, 神里茉莉¹, 山口聖子¹, 山本悠太¹, 河合智子¹, 近藤茂忠¹, 六反一仁¹, 岡村春樹^{2,4} (¹徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス部 (医学部) プロテオミクス医科学部門, 生体制御医学講座ストレス制御医学分野、²兵庫医大・先端研・生体防御、³松柏会榎坂病院、⁴CREST, JST) 視床下部下垂体副腎軸 (HPA-axis) におけるインターロイキン 18 の役割の検討. 第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 西宮. 2006.7.7-8.
26. 上田晴康^{1,5}, 清野仁美^{1,2}, 湖海正尋^{2,3}, 辻 典子⁴, 柏村信一郎^{1,5}, 守田嘉男², 岡村春樹^{1,5} (¹兵庫医大・先端研・生体防御、²同・精神科神経科、³神戸学院大・人文・人間心理、⁴産業技術総合研究所・年齢軸生命工学研究センター、⁵CREST, JST) ストレス性胃障害における IL-18 の役割. 第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 西宮. 2006.7.7-8.
27. 李 文, 上田晴康, 柏村信一郎, 岡村春樹 (兵庫医大・先端研・生体防御、CREST, JST) 活性化 CD8 陽性 T 細胞の生存、蓄積における IL-18 の役割. 第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 西宮. 2006.7.7-8.
28. 山田直子¹, 中村佳照^{1,2}, 山根木康嗣¹, 大山秀樹¹, 中正恵二¹, 麩谷博之², 吉矢晋一², 岡村春樹^{3,4}, 寺田信行¹ (¹兵庫医大・第 1 病理、²同・整形外科、³同・先端研・生体防御、⁴CREST, JST) マウス骨肉腫細胞(LM8)に対する Interleukin-18 の肺転移抑制効果. 第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 西宮. 2006.7.7-8.
29. 井野口 卓¹, 山本麻子¹, 華 常祥¹, 堤 善多¹, 高橋澄夫¹, 森脇優司¹, 筒井ひろ子², 中西憲司³, 山本徹也¹ (¹兵庫医大・内科、内分泌・代謝科、²同・病原微生物、³同・免疫・医動物、⁴CREST, JST) 痛風発作時および尿酸塩結晶 (MSU) 刺激による IL-18 についての検討. 第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 西宮. 2006.7.7-8.
30. 濱崎隆之^{1,4}, 内田俊輔¹, 橋口周平^{1,4}, 伊東祐二^{1,4}, 中西憲司^{2,4}, 中島敏博³, 杉村和久^{1,4} (¹鹿児島大・工・生体工、²兵庫医大・免疫・医動物、³化血研、⁴CREST, JST)

ヒト IL-18 シグナルを阻止するヒト抗体、h18-108 の確立. 第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 西宮. 2006.7.7-8.

31. 今井康友^{4,5}, 寺田 信¹, 筒井ひろ子^{2,3}, 安田好文^{3,4}, 山西清文^{3,6}, 水谷 仁^{4,5}, 久保允人⁷, 松井 聖¹, 佐野 統¹, 中西憲司^{3,4} (¹兵庫医大・内科、²同・病原微生物、⁴同・免疫医動物、⁶同・皮膚科、⁵三重大・皮膚科、³CREST, JST、⁷理化学研) アトピー性皮膚炎 (AD) と IL-18. 第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 西宮. 2006.7.7-8.
32. 石川百合子¹, 善本知広^{1,2}, 中西憲司^{1,2} (¹兵庫医大・免疫・医動物、²CREST, JST) IL-18 誘導性自然型 T 細胞活性化が原因で起こるムチン分泌亢進を伴った気道炎症と気道過敏性亢進. 第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 西宮. 2006.7.7-8.
33. 藤盛好啓¹, 糸井久幸², 松井 聖², 筒井ひろ子^{3,6}, 岡村春樹⁴, 中西憲司^{4,5,6} (¹兵庫医大・先端研・細胞移植、²同・内科、³同・病原微生物、⁴同・先端研・生体防御、⁵同・免疫医動物、⁶CREST, JST) 急性移植片対宿主病(GVHD)における IL-18 の役割. 第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 西宮. 2006.7.7-8.
34. 今村美智子^{1,4}, 小串伊知郎¹, 飯室勇二¹, 筒井ひろ子^{2,4}, 中西憲司^{3,4}, 藤元治朗¹ (¹兵庫医大・第一外科、²同・病原微生物、³同・免疫・医動物、⁴CREST, JST) Nuclear Factor κ B (NF- κ B) Decoy Oligodeoxynucleotides(ODN)はマウスのエンドトキシン誘導性劇症肝障害を抑制する. 第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 西宮. 2006.7.7-8.
35. 尾本陽一^{1,2}, 時女和也^{1,2}, 山中恵一^{1,2}, 森岡竜彦¹, 黒川一郎¹, 筒井ひろ子^{2,4}, 山西清文^{2,5}, 中西憲司^{2,3}, 水谷 仁^{1,2} (¹三重大・医・皮膚科、²CREST, JST、³兵庫医大・免疫・医動物、⁴兵庫医大・病原微生物、⁵兵庫医大・皮膚科) 肥満細胞キマーゼによる新活性型 IL-18 分子の産生、第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 西宮. 2006.7.7-8.

国際会議

1. **Konishi, H., Murakami, T., Yamanaka, K., Tokime, K. and Mizutani, H.** (Dept. Dermatol., Mie University Graduate School of Medicine, CREST, JST) Epidermal IL-18 induces severe Th2 type dermatitis without IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions., 63rd Annual Meeting The Century Plaza Hotel, Los Angeles. California, 2002.5.15-18.
2. **Sasaki, Y.^{1,4}, Yoshimoto, T.^{1,4}, Maruyama, H.², Ohta, N.², Arizono, N.³ and Nakanishi, K.^{1,4}** (¹Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ²Dept. Med. Zool., Nagoya City Univ. Medical School, ³Dept. Med. Zool., Kyoto Prefectural University of Medicine, ⁴CREST, JST) Role of IL-18 in mucosal mast cells and immunity to gastro intestinal nematode. The Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji island, Hyogo, Japan. 2002.8.24-27.
3. **Adachi, K.^{1,4}, Tsutsui, H.^{1,4}, Seki, E.^{2,4}, Nakano, H.^{1,4}, Takeda, K.³, Okumura, K.³ and Nakanishi, K.^{1,4}** (¹Dept. Immunol. and Med. Zool., ²First Dept. Surgery, Hyogo College of Medicine, ³Dept. Immunol., Juntendo Univ. Sch. Med., ⁴CREST, JST) Hepatocytotoxic action of CD1d-independent hepatic DX5⁺ T cells in *Plasmodium berghei*-infected mice. The Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji island, Hyogo, Japan. 2002.8.24-27.
4. **Seki, E.^{1,4}, Tsutsui, H.^{2,4}, Akira, S.^{3,4}, Nakanishi, K.^{2,4} and Fujimoto, J.¹** (¹First Dept.

- Surgery, ²Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ³Dept. Host Defense, Res Inst Microbial Diseases, Osaka Univ., ⁴CREST, JST) LPS-induced IL-18 secretion from murine Kupffer cells independently of an essential adaptor molecule for signalings through TLR4. American Association for the Study of Liver Disease-2002, Boston. U.S.A. 2002.11.1-5.
5. **Seki, E.**^{1,4}, **Tsutsui, H.**^{2,4}, Akira, S.^{3,4}, **Nakanishi, K.**^{2,4} and Fujimoto, J.¹ (¹First Dept. Surgery, ²Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ³Dept. Host Defense, Res Inst Microbial Diseases, Osaka Univ., ⁴CREST, JST) Kupffer cells participate in early phase clearance of *Listeria monocytogenes*, intracellular bacterium, by production of proinflammatory cytokine release depending on TLR/MyD88. American Association for the Study of Liver Disease-2002, Boston. U.S.A. 2002.11.1-5.
 6. **Hamasaki, T.**^{1,4}, **Hashiguchi, S.**^{1,4}, Yamamoto, M.¹, Nakashima, T.², **Ito, Y.**^{1,4}, **Tsutsui, H.**^{3,4}, **Nakanishi, K.**^{3,4} and **Sugimura, K.**^{1,4} (¹Dept. Bioengin', Facult. Engin', Kagoshima Univ., ²The Chemo-Cero-Therapeutic Res. Inst., ³Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ⁴CREST, JST) Isolation of single chain Fv (scFv) antibody specific to human IL-18 with antagonistic activity. Cambridge Healthtech Institute's Fourth Annual RECOMBINANT ANTIBODIES, Cambridge. 2003. 5. 14-15.
 7. **Murakami, T.**^{1,3}, **Yamanaka, K.**^{1,3}, **Yamanishi, K.**^{1,3}, Yasutomi, Y.² and **Mizutani, H.**^{1,3} (¹Dept. Dermatol., ²Dept. Immunol., Mie University Graduate School of Medicine, ³CREST, JST) Heat killed mycobacterium vaccination completely suppressed severe dermatitis in AD-model mouse converting Th2 into Th1 cytokine profile., INTERNATIONAL INVESTIGATIVE DERMATOLOGY Miami(USA), 2003.4.30-5.4.
 8. **Yoshimoto, T., Sasaki, Y. and Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, CREST, JST) IL-18-induced accumulation and activation of mucosal mast cells in host defense against gastro-intestinal nematode. Keystone symposia. (Mast Cells in Physiology, Host Defense and Disease: Beyond IgE. Taos, New Mexico, USA. 2004.2.28.-3.4.
 9. **Hamasaki, T.**^{1,4}, **Hashiguchi, S.**^{1,4}, Yamamoto, M.¹, Nakashima, T.², **Ito, Y.**^{1,4}, **Tsutsui, H.**^{3,4} and **Nakanishi, K.**^{3,4} (¹Dept. Bioengin', Facult. Engin', Kagoshima Univ., ²The Chemo-Sero-Therapeutic Res. Inst., ³Dept. Immunol. and Med. Zool. Hyogo College of Medicine, ⁴CREST, JST) IL-18 binding site III-specific human scFv antibody with the blocking activity on IL-18 signaling. Cambridge Healthtech Institute's 5th annual Recombinant Antibodies, Boston. 2004.4.28-29.
 10. **Adachi, K.**¹, **Tsutsui, H.**^{1,2}, Taniguchi, M.³ and **Nakanishi, K.**^{1,2} (¹CREST, JST, ²Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ³Lab. Immune Regulation, RIKEN Research Center for Allergy & Immunology) Involvement of endogenous IL-18 in incidental IgE response in *Plasmodium berghei*-infected mice. 13th International Symposium on Molecular cell Biology of Macrophages. Osaka. 2004. 7.1-2.
 11. **Yoshimoto, T., Sasaki, Y. and Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, CREST, JST) The protective roles of IL-18 against gastro-intestinal nematode infection by induction and activation of mucosal mast cells. 13th International Symposium on Molecular cell Biology of Macrophages. Osaka. 2004.7.1-2.
 12. **Adachi, K.**¹, **Tsutsui, H.**^{1,2}, Taniguchi, M.^{3,4} and **Nakanishi, K.**¹ (¹CREST, ²Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ³Lab. of Immune Regulation, RIKEN Research Center for Allergy & Immunology, ⁴Dept. of Molecular Immunology, Graduate School of

Medicine, Chiba University) Involvement of endogenous IL-18 in incidental IgE response in *Plasmodium berghei*-infected mice. 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS, Montreal, Canada. 2004.7.18-23.

13. **Terada, M.**^{1,4}, **Tsutsui, H.**^{2,4}, **Yasuda, K.**^{2,4}, **Mizutani, H.**^{3,4} and **Nakanishi, K.**^{2,4} (¹Dept. Internal Medicine, ²Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ³Dept. Dermatol., Mie University Graduate School of Medicine, ⁴CREST, JST) Chronic dermatitis induced by cutaneous application of *Staphylococcus aureus* product in mice. 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS, Montreal, Canada. 2004.7.18-23.
14. **Sawaki, J.**^{1,3}, **Tsutsui, H.**^{2,3}, Tanizawa, T.¹ and **Nakanishi, K.**^{2,3} (¹Dept. Pediatrics and ²Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ³CREST, JST) Activation of NK cells through Toll-like receptors in mice. 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS, Montreal, Canada. 2004.7.18-23.
15. **Hamasaki, T.**^{1,3}, **Hashiguchi, S.**^{1,3}, **Ito, Y.**^{1,3}, **Nakanishi, K.**^{2,3} and **Sugimura, K.**^{1,3} (¹Dept. Bioengin', Facult. Engin', Kagoshima Univ., ²Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ³CREST, JST) Human antibody recognizing the epitope of Interleukin-18 Binding Site III for IL-18 receptor. 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS, Montreal, Canada. 2004.7.18-23.
16. **Seki, E.**^{1,2,6}, **Tsutsui, H.**^{2,6}, Naka, T.³, Iimuro, Y.¹, Akira, S.⁴, Kishimoto, T.⁵, **Nakanishi, K.**^{2,6}, Fujimoto, J. (¹First Dept. Surgery, Hyogo College of Medicine, ²Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ³Dept. Molecular Medicine, Osaka University Graduate School, ⁴Dept. of Host defenses, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, ⁵Osaka University Graduate School, ⁶CREST, JST) Innate immune responses evoke initial events of liver regeneration after partial hepatectomy. 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS, Canada. 2004.7.18-23.
17. Okuda-Nakatani, A.¹, **Ueda, H.**^{2,3}, **Kashiwamura, S-I.**^{2,3}, Sekiyama, A.², Tanizawa, T.¹ and **Okamura, H.**^{2,3} (¹Dept. Pediatrics, ²Lab. Host Defences, Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo College of Medicine, ³CREST, JST) Roles of IL-18 in Bleomycin-Induced Lung Injury. 12th International Congress of Immunology, Montreal, Canada. 2004.7.18-23.
18. **Li, W.**^{1,2}, **Ueda, H.**^{1,2}, **Kashiwamura, S-I.**^{1,2}, Sekiyama, A.¹ and **Okamura, H.**^{1,2} (¹Lab. Host Defences, Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo College of Medicine, ²CREST, JST) IL-18 Up-Regulates IL-10 Production. 12th International Congress of Immunology, Montreal, Canada. 2004.7.18-23.
19. **Kimura-Shinmyou, A.**^{1,3}, **Kashiwamura, S-I.**^{2,3}, **Ueda, H.**^{2,3}, Sekiyama, A.², Mimura, O.¹ and **Okamura, H.**^{2,3} (¹Dept. Ophthalmol., ²Lab. Host Defences, Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo College of Medicine, ³CREST, JST) Processing of Interleukin-18 in Keratinocytes Induced Differentiate by Calcium Chloride and Its Possible Function. 12th International Congress of Immunology, Montreal, Canada. 2004.7.18-23.
20. **Ueda, H.**^{1,2}, **Kashiwamura, S-I.**^{1,2}, Sekiyama, A.¹, Ogura, T.¹ and **Okamura, H.**^{1,2} (¹Lab. Host Defences, Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo College of Medicine, ²CREST, JST) In Vitro Induction of IL-13 Producing Cells by IL-12 and IL-18: Regulation of Th1 and Th2 Cytokine Productions by IL-18. 12th International Congress of Immunology, Montreal, Canada. 2004.7.18-23,
21. **Kashiwamura, S-I.**^{1,2}, **Li, W.**^{1,2}, **Ueda, H.**^{1,2}, Sekiyama, A.¹ and **Okamura, H.**^{1,2} (¹Lab.

- Host Defences, Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo College of Medicine, ²CREST, JST) Expression of IL-18 Receptor on Macrophages and Its Involvement in the Induction of NO and PGE2 Production. 12th International Congress of Immunology, Montreal, Canada. 2004. 7.18-23.
22. **Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, CREST, JST) IL-18 protects against gastro-intestinal nematode infection by induction and activation of mucosal mast cells. The Awaji international forum on infection and immunity. Awaji island, Hyogo, Japan. 2004. 8.30-9.2.
 23. **Yamanaka, K.**^{1,2,3}, Clark, R.¹, Dowgiert, R.¹, Hurwitz, D.¹, Shibata, M.¹, Rich, B.¹, Hirahara, K.¹, Jones, D.¹, Eapen, S.⁴, **Mizutani, H.**^{2,3} and Kupper T.¹ (¹Harvard Skin Disease Research Center, Dept. Dermatol., Brigham and Women's Hospital, ²Dept Dermatol., Mie University Graduate School of Medicine, ³CREST, JST, ⁴Biostatistics Core Facility of the Dana-Farber Harvard Cancer Center, and Dept. Biostatistics, Dana-Farber Cancer Institute) Expression of interleukin-18 and caspase-1 in cutaneous T cell lymphoma. Society for Investigative Dermatology. St.Louis, USA. 2005.5.4-5
 24. **Hayashi, N. and Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, CREST, JST) Co-administration of LPS and antigen induces airway inflammation and hyper responsiveness dependently of endogenous IL-18 in Th1-conditioned host. International cytokine society conference, Korea. 2005, 2005.10.27-31.
 25. **Sawaki, J.**^{1,3} **Tsutsui, H.**^{2,3}, Tanizawa, T.¹ and **Nakanishi, K.**^{2,3} (¹Dept. Pediatrics, ²Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, ³CREST, JST) Activation of NK cells through Toll-like receptors in mice. International cytokine society conference 2005, Korea. 2005.10.27-31.
 26. **Omoto, Y.**^{1,2}, **Tokime, K.**^{1,2}, **Yamanaka, K.**^{1,2}, Morioka T.¹, Kurokawa, I.¹, **Tsutsui, H.**^{2,4}, **Yamanishi, K.**^{2,3}, **Nakanishi, K.**^{2,4} and **Mizutani, H.**^{1,2} (¹Dept. Dermatol., Mie University Graduate School of Medicine, ²CREST, JST, ³Dept. Dermatol., ⁴Dept. of Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine) Effective conversion of human proIL-18 into a novel functional IL-18 by human mast cell chymase. 67th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Philadelphia, USA. 2006.5.3-6.
 27. **Yoshimoto, T., Ishikawa, Y. and Nakanishi, K.** (Dept. Immunol. and Med. Zool., Hyogo College of Medicine, CREST, JST) Contribution of IL-18-induced innate T cell activation to airway inflammation with mucus hypersecretion and airway hyperresponsiveness. RCAI-JSI International symposium of Immunology, Yokohama. 2006. 6.16-18.
 28. **Kashiwamura, S-I.**^{1,3}, **Hosotani, Y.**^{2,3}, Tsuji, R.¹, **Ueda, H.**^{1,3}, Ikeda, T.², Mimura, O.², and **Okamura, H.**^{1,3} (¹Lab. Host Defences, Institute for Advanced Medical Sciences, ²Dept. Ophthalmol., Hyogo College of Medicine, ³CREST, JST) Anti-apoptotic effect of IL-18 on normal Keratinocyte. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto. 2006.6.18-23.
 29. **Okamura, H., Li, W., Kashiwamura, S., Ueda, H.** (Lab. Host Defences, Institute for Advanced Medical Sciences, Hyogo College of Medicine, CREST, JST) Selective protection of CD8⁺T cells from AICD by IL-18: Effect on balance of CD4/CD8 ratio in activated T cells. Cytokines 2006 Molecular Biology & Human Diseases, Vienna, Austria. 2006.8.27-31.

(4)特許出願

①国内出願 (13 件)

1. 発明の名称：アトピー性皮膚炎モデル動物、アトピー性皮膚炎の治療用物質
のスクリーニング法、アトピー性皮膚炎用医薬品
発 明 者：中西憲司、水谷仁、筒井ひろ子
出 願 人：科学技術振興事業団
出 願 日：平成 14 年 7 月 12 日
出願番号：特願 2002-204888
2. 発明の名称：ナチュラルキラーT 細胞のインターロイキン 18 による刺激を
利用した免疫疾患治療薬剤および治療キット、並びに IgE 産生
の制御方法
発 明 者：中西憲司、善本知広
出 願 人：独立行政法人科学技術振興機構
出 願 日：平成 15 年 4 月 11 日
出願番号：特願 2003-108258
3. 発明の名称：ケラチノサイトによるインターロイキン 18 の産生の誘導減少
を利用した阻害剤のスクリーニング方法、およびアトピー性皮
膚炎様症状の誘導方法、並びにその利用
発 明 者：中西憲司、水谷 仁、筒井ひろ子
出 願 人：独立行政法人科学技術振興機構
出 願 日：平成 15 年 4 月 24 日
出願番号：特願 2003-120630
4. 発明の名称：ヒト抗ヒトインターロイキン-18 抗体およびその断片、並びに
それらの利用方法
発 明 者：杉村和久、中西憲司、中島敏博
出 願 人：杉村和久、中西憲司、財団法人化学及血清療法研究所、
独立行政法人科学技術振興機構
出 願 日：平成 15 年 4 月 30 日
出願番号：特願 2003-125948
5. 発明の名称：喘息モデル動物およびその作製方法、並びにその利用
発 明 者：中西憲司、善本知広
出 願 人：独立行政法人科学技術振興機構
出 願 日：平成 16 年 1 月 30 日
出願番号：特願 2004-024655
6. 発明の名称：動物の体動検出装置及び体動検出方法
発 明 者：水谷 仁、野呂雄一
出 願 人：水谷 仁、野呂雄一
出 願 日：平成 16 年 3 月 18 日
出願番号：特願 2004-79253
7. 発明の名称：ヒト抗プリオン抗体及び該抗体フラグメント
発 明 者：杉村 和久、中島 敏博

出 願 人：国立大学法人鹿児島大学、財団法人化学及血清療法研究所
出 願 日：平成 16 年 10 月 29 日
出願番号：特願 2004-316220

8. 発明の名称：Th1 型アレルギー疾患治療用組成物
発 明 者：中西憲司、善本知広、筒井ひろ子、林伸樹
出 願 人：科学技術振興機構
出 願 日：平成 17 年 1 月 19 日
出願番号：特願 2005-012142
9. 発明の名称：選択的 Th2 免疫反応抑制剤
発 明 者：藤元治朗、岩崎剛、中西憲司
出 願 人：藤元治朗、岩崎剛、中西憲司、住友製薬株式会社
出 願 日：平成 17 年 4 月 15 日
出願番号：特願 2005-118334

10. 発明の名称：IL-18 の生物活性を有する新規ポリペプチドおよびその利用
発 明 者：水谷 仁、中西憲司
出 願 人：科学技術振興機構
出 願 日：平成 17 年 11 月 30 日
出願番号：特願 2005-346987

11. 発明の名称：気管支喘息発症モデル動物およびその作製方法、
並びにその利用
発 明 者：中西憲司、善本知広
出 願 人：科学技術振興機構
出 願 日：平成 18 年 4 月 27 日
出願番号：特願 2006-124354

12. 発明の名称：アミロイドベーター線維化阻害ペプチド
発 明 者：杉村和久
出 願 人：鹿児島大学
出 願 日：平成 18 年 4 月 28 日
出願番号：特願 2006-125769

13. 発明の名称：Th2 型アレルギー性疾患治療薬及び感染症治療薬
発 明 者：善本知広、中西憲司、善本隆之、水口純一郎
出 願 人：科学技術振興機構
出 願 日：平成 18 年 11 月 10 日
出願番号：特願 2006-305852

その他 0 件

②海外出願（3 件）

1. 発明の名称：ケラチノサイトによるインターロイキン 18 の産生の誘導現象
を利用した阻害剤のスクリーニング方法、およびアトピー性皮膚
炎症状の誘導方法、並びにその利用
発 明 者：中西憲司、水谷仁、筒井ひろ子
出 願 人：科学技術振興機構

出 願 日：平成 16 年 4 月 21 日
出願番号：PCT/JP2004/005747

2. 発明の名称：ヒト抗ヒトインターロイキン-18 抗体およびその断片、並びにそれらの利用方法

発 明 者：杉村和久、中西憲司、中島敏博
出 願 人：科学技術振興機構、化学及血清療法研究所
出 願 日：平成 16 年 4 月 30 日
出願番号：PCT/JP2004/006403

3. 発明の名称：ヒト抗プリオン抗体及び該抗体フラグメント

発 明 者：杉村和久、中島敏博
出 願 人：国立大学法人鹿児島大学、財団法人化学及血清療法研究所
出 願 日：平成 17 年 5 月 16 日
出願番号：PCT/JP2005/015121

その他 0 件

(5)受賞等

①受賞

名 称： 兵庫県科学賞
付与団体： 兵庫県
受 賞 者： 中西憲司、岡村春樹
受賞年月日： 2005 年 11 月 10 日

②新聞報道

平成14年8月5日	中日新聞	「アトピー発症に新説」
平成14年8月7日	毎日新聞	「アトピー：原因物質がなくても発症する 仕組み発見 2 大学の教授」
平成15年2月17日	日本経済新聞	「論文の引用数 日本勢、免疫・素材で健闘」
平成15年2月24日	日経産業新聞	「日本のトップ研究者 論文引用調査から 免疫学 「自然免疫」の構造を解明」
平成15年3月31日	日経産業新聞	「世界が注目 日本の先端研究① 免疫 IL-18で新領域開拓」
平成 17 年 2 月 16 日	南日本新聞	「ヒト抗体作製について」
平成 17 年 11 月 11 日	読売新聞	「県 4 賞に 15 人、1 組 2 団体」
平成 18 年 5 月 29 日	毎日新聞	「アトピーが黄ブ菌感染で悪化 たんぱく質増加が原因 兵庫医大解明」
平成 18 年 6 月 16 日	南日本新聞	「炎症抑える抗体開発 杉村鹿大教授ら ぜんそく、 アトピーに効果期待／国際会議で発表へ」

(6)その他特記事項

(水谷グループ)

IL-18 遺伝子導入アトピー性皮膚炎マウスモデルと動物の体動検出装置及び体動検出方法を用いた皮膚搔痒評価システムを用いて既存の抗アレルギー薬(2薬剤)の評価を行った。

7 研究期間中の主な活動

(1)ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
H18.2.24.	兵庫医科大学先端医学研究所第4回国際シンポジウム-IL-18の発見から10年-	兵庫医科大学 平成記念会館	567 名	IL-18プロジェクトのこの5年間に得られた成果を公表した。また、学外からの著明な研究者の講演があった。そして、本学研究グループと学外研究グループの密接な意見の交換が行われた。

8 結び

忙しくとも充実した5年間が終了した。多くの成果が得られたが、積み残した問題、また新たに生まれた問題等が目の前に山積みになっている。研究課題が「IL-18 を標的とした自然型アトピー症の治療戦略」であることから、可能な限りテーマに即して実施したつもりである。IgE やアレルゲンが全く関与しないアトピー症が存在していることは臨床的に以前から知られていた。今回の実験で、IL-18 の過剰産生が原因で、アトピー性皮膚炎が発症することを証明できたものと思う。自然型アトピー症とは、この様なアトピー症を念頭に置いたものである。また、皮膚の黄色ブドウ球菌感染後にアトピー性皮膚炎が、あるいはインフルエンザ感染後に気管支喘息が増悪することは、臨床医の常識であった。しかし何故悪くなるのか。それがわかれば治療手段を提供できることから非常に重要である。この様な現実問題を直視した研究を実施してきた。当然、臨床各科との緊密な連携があった。更にこの研究の終了間近になって、痛風発作で IL-18 が上昇することが判明した。驚くなかれ、尿酸結晶でマクロファージを刺激すると、Caspase-1 依存的に IL-1 と IL-18 の産生が誘導された。即ち、IL-18 は生体防御、Th1 病、アレルギー性炎症、ストレスに伴う免疫病の増悪、そして新たに代謝病との関連が浮かんできた。今回の CREST 研究を通じて、中西グループを軸に、臨床、基礎に属するグループとの、有効な共同研究が実施され、日本発の研究成果を世界に発信できたと思う。CREST からの多大な研究助成、研究総括者、アドバイザーの先生方の的確なご指導、最後に非常に研究しやすい体制を作っていただいた、CREST 本部、「免疫難病・感染症等の先進医療技術」研究事務所の皆様に深謝申し上げます。



平成 18 年 10 月 30 日 兵庫医科大学キャンパスにて

