

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19390440

研究課題名（和文） 眼内自然免疫機構と機能分子に関する免疫学的・分子生物学的研究

研究課題名（英文） Molecular mechanisms of natural immunity in the eye

研究代表者

望月 學 (MOCHIZUKI MANABU)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：10010464

研究成果の概要（和文）：

眼内局所免疫分子機構を明らかにするために、マウスの細胞培養系において眼色素上皮細胞（虹彩、毛様体、網膜）が活性化Tリンパ球を抑制する分子機構を解明した。虹彩色素上皮細胞は細胞接触により活性化CD4<sup>+</sup>T細胞を抑制し、網膜色素上皮細胞は液性因子を介して抑制する。その免疫抑制に働く重要な分子としてTSP-1、B7-2、CTLA-4、TGF-β、CTLA-2αなどが解明された。また、眼色素上皮細胞に接触した一部の活性化T細胞は制御性T細胞(regulatory T cell)に変換され、免疫抑制機能を増幅させる作用があり事が明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

To identify regional immune system in the eye, in vitro studies using ocular pigment epithelial cells (iris, ciliary body, retina) isolated from mouse were carried out. Iris pigment epithelial cells suppressed activated CD4 T cells via cell-to-cell contact through B7-2 on iris pigment epithelial cells, CTLA-4 on activated T cells, and TGF-β and CTLA-2a. In addition, ocular pigment epithelial cells have capacities to promote regulatory T cells and enhance its immune-regulatory activities.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2008年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2009年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2010年度	3,000,000	900,000	3,900,000
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：自然免疫、眼虹彩色素上皮細胞、眼網膜色素上皮細胞、制御性T細胞、免疫調節分子機構

## 1. 研究開始当初の背景

眼は透明性と高度視機能を維持するために、解剖学的バリアーの他に、特殊な免疫学的バリアーが存在する事が知られている。しかし、眼内の防御機構における自然免疫の関与はまだ解明されておらず、虹彩色素上皮細胞、毛様体色素上皮細胞、網膜色素上皮細胞、角

膜内皮細胞など解剖学的バリアーに存在する眼固有細胞が眼局所免疫機構に果たす役割も明らかでない。本研究はこれらの諸点について研究し、眼内防御機構における自然免疫分子機構を解明するものである。

## 2. 研究の目的

免疫機構には、生体に侵入した異種抗原や

病原微生物を速やかに非特異的に排除する自然免疫機構と、特異抗体や感作Tリンパ球により特異的に排除する獲得免疫機構があり、いずれも生体防御に不可欠である。眼における最初の防御機構は血液眼関門であるが、それを通過し眼内に浸入した病原微生物、自己抗原、炎症細胞に対しては、眼に存在する特殊な免疫機構immune privilegeにより不活性化あるいは排除されると考えられる。従来のimmune privilegeに関する研究では、獲得免疫に属するものとされてきたが、最近では自然免疫の関与が注目されつつある。最近の我々の研究で、眼内組織の一部の構成細胞(虹彩色素上皮、毛様体色素上皮、網膜色素上皮など)は、眼内に浸潤した非特異的活性化Tリンパ球と接触してこれらのT細胞自身を、免疫抑制作用を有する調節性T細胞に変化させる機能があることが明らかになった(J Immunol, 172: 418-94, 2004)。

本研究は、この眼内防御機構を担う自然免疫の分子機構を明らかにし、その免疫調節分子を同定し、眼の免疫防御機構を解明することを目的とし、新しい免疫治療の開発に寄与する知見を得ようとする基盤研究である。

### 3. 研究の方法

#### マウス眼色素上皮細胞および角膜内皮細胞の樹立

生後6~8週のC57BL/6マウスから眼球摘出し、前眼部、後眼部の2つに分離し、前眼部から角膜内皮細胞、虹彩色素上皮、毛様体色素上皮を分離し、酵素処理を37℃にて1時間incubateする。眼球後部からは網膜色素上皮細胞を分離培養する。

#### マウス前房水の採取

生後6~8週の正常のC57BL/6マウスの前房水を採取する。数匹から採取しプールしたものを研究に用いる。

#### マウスT細胞の分離

正常マウスの脾細胞から、T cell separation columnを用いてCD4<sup>+</sup> またはCD8<sup>+</sup> purified naive T cellを採取しX線照射して使用する。

#### マウス眼由来抑制T細胞の樹立

上記マウス虹彩色素上皮(IPE)あるいは前房水を用いて、脾細胞由来CD8陽性T細胞と48時間共生培養して抑制T細胞を誘導する。回収したT細胞はX線照射(2000 rad)し使用する。

#### ヒト前房水、虹彩組織の採取

学内倫理委員会の承認を得て、患者からのインフォームド・コンセントを得た上で、白内障患者から手術時に少量の前房水液を採取し研究に用いる。これらの眼内炎症のない患者からの硝子体、前房水の作用の解析の後に、

各種ぶどう膜炎患者由来の硝子体、前房水も採取する。

**ヒト虹彩色素上皮細胞(human IPE)の樹立**  
human IPEは、マウスIPEの方法に従い行う。炎症の既往のない緑内障患者から得られた虹彩組織を採取する

#### ヒトT細胞の分離

インフォームド・コンセントで同意の得られた健常人、白内障、あるいは緑内障患者抹消血から、T cell separation columnを用いてCD4<sup>+</sup> またはCD8<sup>+</sup> purified naive T cellを採取する。抑制T細胞として用いる場合、回収したT細胞にX線照射し使用する。

#### ヒト眼由来抑制T細胞の樹立

市販のヒト網膜色素上皮細胞、あるいは、白内障患者から得られた前房水を用いて、自己の抹消血由来CD8陽性T細胞と48時間共生培養する事で抑制T細胞を誘導する。回収したT細胞はX線照射(2000 rad)し、使用する。

#### 眼内液と眼内細胞による活性化T細胞サイトカイン産出に対する作用

マウスの実験系では、樹立する活性化T細胞は、anti-mouse CD3 antibodyとanti-mouse CD28 antibody naive T cellに加えて72時間培養したものを使用する。培養上清中のサイトカイン(IL-2、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$ )をELISA法で、T細胞クローンにおける遺伝子発現はRT-PCR法で測定する。次に、樹立した角膜内皮細胞と眼色素上皮細胞(IPE、CBPE、RPE)と眼由来抑制T細胞を活性化T細胞に加えてサイトカイン産出に対する変化をELISAとRT-PCRで確認する。ヒトの実験系では、サイトカインを構成的に発現している各種ぶどう膜炎由来CD4陽性T細胞(T細胞クローンまたはT細胞株)を、眼内炎症のない患者から採取した前房水(老人性白内障)、硝子体液(特発性黄斑円孔)、あるいはリン酸緩衝液(PBS)を種々の濃度(0%、2%、10%、20%)含むRPMI-1640培養液で24時間培養し、培養上清中のサイトカインをELISA法で、T細胞における遺伝子発現はRT-PCR法で測定する。次に、樹立したヒト由来の角膜内皮細胞、虹彩色素上皮をぶどう膜炎患者由来T細胞クローンまたはT細胞株に加えて同様の方法にて検討する。

#### 眼内液と眼内細胞の活性化T細胞増殖に対する免疫抑制分子機構の解析

C57BL/6マウスから採取した前房水、角膜内皮細胞、眼内色素上皮細胞(IPE、CBPE、RPE)、眼由来抑制T細胞をそれぞれマウス活性化T細胞に添加し、抗原刺激あるいはマイトージェン刺激によるリンパ球増殖反応に対する作用を、トリチウム(3H)取り込み法、MTT取り込み法、フローサイトメトリーを用いたCFSE取り

込み法により測定する。ヒトの系でも同様に、眼内炎症のない患者から採取した前房水、硝子体、角膜内皮細胞、IPE、眼由来抑制T細胞をT細胞クローンまたはT細胞に添加し、抗原刺激あるいはマイトージェン刺激によるリンパ球増殖反応に対する作用を、トリチウム(3H)取り込み法、MTT取り込み法、CFSE取り込み法により測定する。

#### 正常角膜内皮、虹彩色素上皮、毛様体色素上皮、網膜色素上皮、眼内液の機能蛋白の網羅的解析

マウスの角膜内皮細胞、虹彩色素上皮、毛様体色素上皮、網膜色素上皮の蛋白発現をプロテオーム法により比較解析し、これらの細胞で多量に作られている蛋白を解析する。

#### 眼色素上皮細胞（虹彩色素上皮、毛様体色素上皮、網膜色素上皮）、角膜内皮細胞の免疫調節分子の同定

3種類の眼色素上皮細胞、角膜内皮細胞からRNAを抽出精製し、DNAマイクロアレイを東京大学先端科学技術研究センターが開発したマイクロアレイにより解析する。(1)虹彩色素上皮、(2)毛様体色素上皮、(3)網膜色素上皮について遺伝子発現量比を比較検討する。発現が高い蛋白遺伝子の確認のためRT-PCR、Western blots、flow cytometry、免疫染色、ELISAなどをその分子に特異的な primer や抗体を用いて検討する。また、眼色素上皮細胞上のその分子(リガンド)に対するT細胞上のレセプターの発現に関しても検討する。

#### 眼由来抑制T細胞の解析

Anti-CD3 antibody、anti-CD28 antibodyをT細胞に加えて72時間培養するか、またはMixed lymphocyte reaction (MLR)を利用して活性化T細胞を樹立する。この場合、X線照射した allogenic spleen cellとauto-spleen cellを用いて、96時間培養する。In vitroの眼色素上皮由来抑制T細胞の活性化T細胞の抑制能の評価は細胞増殖試験のサイミジン取り込み試験かflow cytometryを用いたCFSE取り込み試験にて検討する。また、DNAマイクロアレイ法を用いて眼色素上皮由来抑制T細胞とコントロールのT細胞の遺伝子発現の違いを網羅的に検討する。

#### 正常角膜内皮、虹彩色素上皮、毛様体色素上皮、網膜色素上皮、眼内液の機能蛋白の網羅的解析

ヒトの上記細胞の遺伝子発現をマイクロアレイ法により網羅的に解析し、発現量の極めて多い遺伝子を同定する。また、プロテオーム解析によりこれらの細胞で多量に作られている蛋白を解析する。

## 4. 研究成果

### I. 眼色素上皮細胞の免疫抑制作用

#### A) 免疫抑制様式

C57BL/6 マウスから虹彩色素上皮細胞、毛様体色素上皮細胞、網膜色素上皮細胞を抗CD3抗体の存在下でマウス CD4<sup>+</sup>T リンパ球と培養すると、いずれの眼色素上皮細胞も活性化 CD4<sup>+</sup>T リンパ球の増殖反応を強く抑制した。また、色素上皮細胞と T リンパ球の間に cell insert membrane を入れて二つの細胞を分離すると、①虹彩色素上皮による活性化 CD4<sup>+</sup>T リンパ球抑制作用は消失する、②網膜色素上皮の作用は変化なく CD4<sup>+</sup>T リンパ球を強く抑制する、③毛様体色素上皮は虹彩色素上皮と網膜色素上皮の中間程度の抑制作用を示した。このことから、虹彩色素上皮は細胞同士が直接接触することにより T リンパ球を抑制し、網膜色素上皮は可溶性因子を介して T リンパ球を抑制し、毛様体色素上皮は細胞接触と可溶性因子の両方を用いて T リンパ球を抑制すると結論される。

#### B) 網膜色素上皮細胞の免疫抑制分子機構

網膜色素上皮の免疫抑制作用に thrombospondin-1(TSP-1)と形質転換増殖因子β (transforming growth factor β、以下 TGF-β) が特に強く発現しており、これらの可溶性因子が重要と考えられた。

##### (i) TGF-β

TGF-βは強力な免疫抑制物質としてよく知られている。TGF-βは網膜色素上皮と毛様体色素上皮で産生分泌されていた。また、網膜色素上皮は野生型マウスの活性化 CD4<sup>+</sup>T リンパ球の増殖を強く抑制したのに対して、T リンパ球細胞表面の TGF-β受容体から TGF-βシグナルが入らない DN TGF-βR マウスマウスの CD4<sup>+</sup>T リンパ球の増殖反応は抑制せず、むしろ増強した。このことから、網膜色素上皮で産生分泌された TGF-βのシグナルが適正に活性化 CD4<sup>+</sup>T リンパ球に入ることにより T細胞が抑制されると結論される。

##### (ii) Thrombospondin-1 (TSP-1)

TSP-1 は遺伝子レベルでもタンパクレベルでも3つの眼色素上皮細胞に発現していたが、特に網膜色素上皮に強く発現していた。種々の中和抗体で網膜色素上皮を前処置したところ、抗 TSP-1 抗体だけが網膜色素上皮の T リンパ球抑制作用を中和した。さらに、レコンビナント TSP-1 (rTSP-1) は RPE の total TGF-βの産生には影響しなかったが、活性化型 TGF-β産生分泌を強く抑制した。これらのことから、TSP-1 は網膜色素上皮に存在し、潜伏型 TGF-βを活性化型の可溶性 TGF-βに変換させる重要な作用があると考えられる。

#### C) 虹彩色素上皮細胞の免疫抑制分子機構

構

(i) B7-2 分子

三種類の眼色素上皮細胞において、細胞表面に発現され免疫抑制分子の発現を RT-PCR 法により比較検討した。多くの候補分子の中で、B7-2 (CD86) 分子は虹彩色素上皮で強く発現され、毛様体色素上皮ではごく僅かに発現され、網膜色素上皮では発現されていなかった。B7-2 分子の機能を B7-2 ノックアウトマウス (B7-2KO マウス) で実験した。野生型マウス由来の 3 種類の色素上皮細胞は活性化 CD4<sup>+</sup>T リンパ球の増殖反応を強く抑制したが、B7-2KO マウス由来の虹彩色素上皮は抑制出来なかった。一方、B7-2KO マウス由来の網膜色素上皮や毛様体色素上皮は虹彩色素上皮と異なり活性化 CD4<sup>+</sup>T リンパ球を抑制した。これらのことから、虹彩色素上皮は細胞表面に発現している B7-2 分子を介して T リンパ球を抑制すると結論される。

(ii) CTLA-4

B7-2 分子のリガンドである CTLA-4 は、虹彩色素上皮と接触している活性化 CD4<sup>+</sup>T リンパ球の細胞表面に強く発現されていた。また、CTLA-4KO マウスから採取した T リンパ球は、野生型マウス由来の R リンパ球と異なり虹彩色素上皮で抑制されない。即ち、虹彩色素上皮が活性化 CD4<sup>+</sup>T リンパ球を抑制するためには T リンパ球表面に CTLA-4 が発現していることも必要である。

(iii) 虹彩色素上皮の免疫抑制機能分子としての TGF- $\beta$

培養虹彩色素上皮において TGF- $\beta$  が発現しているか否かを免疫染色法で検討すると、虹彩色素上皮細胞表面には TGF- $\beta$  が強く発現されている。虹彩色素上皮は野生型マウス由来の活性化 CD4<sup>+</sup>T リンパ球のサイトカイン産生を強く抑制したのに対して、DN TGF- $\beta$ R マウス由来の T リンパ球を全く抑制しなかった。このことから、虹彩色素上皮細胞表面に発現している TGF- $\beta$  のシグナルが活性化 CD4<sup>+</sup>T リンパ球に入ることが T 細胞抑制に必要であると結論される。

II. マウス眼色素上皮細胞による制御性 T

A) 制御性 T 細胞誘導の実験系

マウスから採取した CD4<sup>+</sup>T リンパ球あるいは CD8<sup>+</sup>T リンパ球を低濃度の抗 CD3 抗体 (0.01 $\mu$ g/ml) 存在下で 3 種類の眼色素上皮細胞と共培養し、その後 T リンパ球だけを回収し放射線照射する。この放射線処置により T リンパ球は細胞増殖の機能は失うが、他の生物活性は残っている状態になる。マウスから採取した CD4<sup>+</sup>T 細胞 (レスポンドー T 細胞) と高濃度の抗 CD3 抗体 (1 $\mu$ g/ml) の培養系に、先ほどの眼色素上皮細胞に暴露し放射線照射した T リンパ球を加えて共培養し、この T リンパ球がレスポンドー T 細胞の増殖反応に与える作用を調べる。もし、この

実験系においてレスポンドー T 細胞の増殖が色素上皮細胞に暴露処理された T リンパ球により抑制されれば、色素上皮細胞が制御性 T 細胞を誘導したことになる。実際の実験結果を以下に示す。

B) 眼色素上皮により誘導される制御性 T 細胞のサブタイプ

虹彩色素上皮と共培養して誘導された CD8<sup>+</sup>T リンパ球はレスポンドー T 細胞増殖を強く抑制したが、虹彩色素上皮に共培養して誘導された CD4<sup>+</sup>T リンパ球のレスポンドー T 細胞抑制作用は弱かった。一方、網膜色素上皮に共培養して誘導された CD4<sup>+</sup>T リンパ球はレスポンドー T 細胞の増殖を非常に強く抑制したが、網膜色素上皮に共培養して誘導された CD8<sup>+</sup>T リンパ球のレスポンドー T 細胞作用は弱かった。即ち、虹彩色素上皮は主に CD8<sup>+</sup>T 細胞を制御性 T 細胞へと誘導し、網膜色素上皮は主に CD4<sup>+</sup>T 細胞を制御性 T 細胞へ誘導することが明らかとなった。一方、毛様体色素上皮には制御性 T 細胞を誘導する機能はなかった。

C) 眼色素上皮細胞により誘導される制御性 T 細胞のプロファイル

網膜色素上皮細胞により誘導された制御性 T 細胞は、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> で可溶性 TGF- $\beta$  を産生分泌し、TGF- $\beta$  受容体を発現し、TSP-1 分子を発現している T 細胞であった。一方、虹彩色素上皮細胞により誘導された制御性 T 細胞は、CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> で、膜結合型 TGF- $\beta$ 、TGF- $\beta$  受容体、TSP-1 を細胞表面に発現する細胞であった。

D) 網膜色素上皮の制御性 T 細胞誘導に關与する分子

網膜色素上皮の制御性 T 細胞誘導にかかわる特異な可溶性因子が存在するかどうかを知るために、マウスの虹彩色素上皮、毛様体色素上皮、網膜色素上皮の培養細胞を用いて GeneChip で遺伝子発現を網羅的に比較検討した。網膜色素上皮細胞における発現が他の 2 種類の色素上皮細胞と比べ signal log ratio で 5.0 以上強いものは cytotoxic T lymphocyte -associated antigen 2 $\alpha$  (CTLA-2 $\alpha$ ) だけであった。CTLA-2 $\alpha$  は網膜色素上皮で mRNA レベルの発現が強かったが、虹彩色素上皮と毛様体色素上皮では発現していなかった。タンパク発現も免疫組織染色で網膜色素上皮の細胞表面に斑状顆粒状に確認されたが、虹彩色素上皮では染色されない。マウス・レコンビナント CTLA-2 $\alpha$  と前処置して作製した CTLA-2 $\alpha$  処置 T 細胞は rCTLA-2 $\alpha$  の濃度に依存してレスポンドー T 細胞の増殖反応を抑制した。この rCTLA-2 $\alpha$  処置 T 細胞の中でも CD25<sup>+</sup> 細胞は Foxp3 遺伝子を強く発現しているが、CD25<sup>-</sup> T 細胞は Foxp3 遺伝子の発現はなかった。CTLA-2 $\alpha$  を small interfering RNA (si-RNA)

でブロックすることで CTLA-2 $\alpha$ の機能を更に解析した。網膜色素上皮に暴露したTリンパ球はレスポンドーT細胞の増殖を強く抑制し制御性T細胞を誘導するが、CTLA-2 $\alpha$ の si-RNA を遺伝子導入した網膜色素上皮細胞に暴露したT細胞はレスポンドーT細胞の増殖反応を抑制できず、このことから CTLA-2 $\alpha$ は網膜色素上皮細胞の制御性T細胞誘導に不可欠な因子であるといえる。

E) 虹彩色素上皮による制御性T細胞の誘導

虹彩色素上皮細胞も同様に活性化T細胞を制御性T細胞に変換して免疫抑制を増幅する機能がある。しかし、虹彩色素上皮は網膜色素上皮と異なり、CD8<sup>+</sup>Tリンパ球を制御性T細胞に誘導する事が明らかとなった。虹彩色素上皮表面のB7-2とCD8<sup>+</sup>Tリンパ球表面のCTLA-4分子により二つの細胞が直接接触し、T細胞上のTSP-1が潜伏型TGF- $\beta$ を膜結合型の活性化TGF- $\beta$ に変化させ、CD8<sup>+</sup>Tリンパ球表面のTGF- $\beta$ レセプターに抑制シグナルを送ることで、CD8<sup>+</sup>Tリンパ球が制御性T細胞に誘導される。

III. ヒト眼色素上皮細胞によるT細胞抑制作用と制御性T細胞の誘導

マウスの眼色素上皮細胞の局所防御機構と同様な機構がヒトにおいても存在するかについて研究した。

正常眼圧緑内障の緑内障手術時に採取した虹彩から虹彩色素上皮細胞を分離培養した。このヒト虹彩色素上皮細胞は、allogeneicまたは autogeneic なTリンパ球の増殖反応を抑制し、また、ぶどう膜炎患者の眼局所の浸潤細胞から樹立したCD4<sup>+</sup>T細胞クローンの増殖反応も強く抑制した。これらの抑制反応は、虹彩色素上皮とT細胞の間に cell insert 膜を置くと消失した。これらのことはマウスの虹彩色素上皮で得られた結果と全く同じであることから、ヒトにおいてもマウスと同様な制御機構とその分子機構が存在し機能していると考えられる。

ヒトの網膜色素上皮細胞もマウスの網膜色素上皮細胞と同様に、抗CD3抗体の存在下で共培養したCD4<sup>+</sup>Tリンパ球を制御性T細胞に誘導した。しかし、ヒトの場合は効率よく制御性T細胞を誘導するにはTGF- $\beta$ の刺激が必要で、このようにしてヒト網膜色素上皮細胞により誘導したヒトの制御性T細胞は、ぶどう膜炎患者(原田病、サルコイドーシス、急性網膜壊死)から樹立したT細胞クローンの増殖反応を抑制した。

IV. 眼色素上皮による活性化Tリンパ球抑制の生物学的意義

眼血液関門が破綻して眼内に活性化Tリンパ球が浸潤すると眼内に炎症を生じる。これを防ぐ手段として眼血液関門の入り口に位置する虹彩色素上皮、毛様体色素上皮、網膜

色素上皮が眼内に侵入しようとするTリンパ球を捕らえて不活性化することが明らかになった。房水に囲まれた前眼部の虹彩色素上皮は細胞接触を介して抑制するのに対して、細胞が高密度に存在する後眼部の網膜色素上皮は可溶性因子を介して免疫抑制をおこなう分子機構が存在する。しかし、無数に浸潤してくる活性化Tリンパ球を効率よく抑制するために眼は驚くべき機構をもっている。それが、眼色素上皮による制御性T細胞の誘導である。即ち、眼色素上皮細胞は眼内に侵入してきた活性化Tリンパ球を利用して、これらの細胞を他の活性化Tリンパ球を抑制する能力をもつ制御性T細胞に変えて眼内局所の免疫防御の効率を上げているのである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計15件)

1. Futagami Y, Sugita S, Vega J, Ishida K, Takase H, Maruyama K, Aburatani H, Mochizuki M. *J Immunol*, 2007; 178: 6994-7005.
2. Sugita S, Takase H, Taguchi C, Mochizuki M. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007; 48: 3246-3252.
3. Sugita S, Futagami Y, Horie S, Mochizuki M. *Exp Eye Res*, 2007; 85: 626-636.
4. Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, Mizukami M, Morio T, Sugamoto Y, Mochizuki M. *Br J Ophthalmol*, 2008; 92: 928-932.
5. Sugita S, Horie S, Nakamura O, Futagami Y, Takase H, Keino H, Aburatani H, Katunuma N, Ishidoh K, Yamamoto Y, Mochizuki M. *J Immunol*, 2008; 181: 7525-7536.
6. Sugita S, Usui Y, Horie S, Futagami Y, Yamada Y, Ma J, Kezuka T, Hamada H, Usui T, Mochizuki M, Yamagami S. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009; 50: 263-271
7. Horie S, Sugita S, Futagami Y, Kawaguchi T, Kamoi K, Shirato S, Mochizuki M. *Exp Eye Res*, 2009; 88: 1033-1042.
8. Sugita S, Usui Y, Horie S, Futagami Y, Aburatani H, Okazaki T, Honjo T, Takeuchi M, Mochizuki M. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009; 50: 2862-2870.
9. Sugita S, Horie S, Nakamura O, Maruyama K, Takase H, Usui Y, Takeuchi M, Ishidoh K, Koike M, Uchiyama Y, Peters C, Yamamoto Y,

- Mochizuki M. *J Immunol*, 2009; 183: 5013-5022.
10. 望月 學. 日本眼科学会雑誌, 2009; 113: 344-378.
  11. Mochizuki M. *Acta Ophthalmol*, 2010; 88: 292-299.
  12. Horie S, Sugita S, Futagami Y, Yamada Y, Mochizuki M. *Clin Immunol*, 2010;
  13. Sugita S, Horie S, Yamada Y, Keino H, Usui Y, Takeuchi M, Mochizuki M. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010; 51: 2529-2536.
  14. Yamada Y, Sugita S, Horie S, Yamagami S, Mochizuki M. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010; 51: 2548-2557.
  15. Yamada Y, Sugita S, Horie S, Yamagami S, Mochizuki M. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51: 2548-2557.

[学会発表] (計 12 件)

1. Sugita S, Futagami Y, Yamada Y, Horie S, Takase H, Mochizuki M. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2008 Annual Meeting, Fort Lauderdale(U.S.A.), 2008.4.29.
2. Horie S, Sugita S, Futagami Y, Kawaguchi T, Shirato S, Mochizuki M. ARVO, 2008 Annual Meeting, Fort Lauderdale(U.S.A.), 2008.4.29.
3. 杉田 直, 堀江真太郎, 二神百合, 高瀬 博, 望月 學. 第 42 回日本眼炎症学会, 東京, 2008.7.4.
4. 堀江真太郎, 杉田 直, 二神百合, 山田由季子, 望月 學. 第 42 回日本眼炎症学会, 東京, 2008.7.4.
5. 望月 學. 第 112 回日本眼科学会総会特別講演, 横浜, 2008.4.18.
6. 杉田 直. <日本眼科学会学術奨励賞記念講演>. 第 112 回日本眼科学会総会, 横浜, 2008.4.19.
7. Horie S, Sugita S, Futagami Y, Yamada Y, Mochizuki M. 10<sup>th</sup> International Ocular Inflammation Society Congress, Prague (Austria), 2009.5.30.
8. 山田由季子, 杉田 直, 堀江真太郎, 望月 學. 山上 聡. 第 43 回日本眼炎症学会, 大阪, 2009.7.10.
9. Mochizuki M. Regional immunity of the eye. 10<sup>th</sup> International Congress of the Middle East African Council of Ophthalmology, Bahrain, 2009.3.29.

10. 杉田 直. シンポジウム. 第 113 回日本眼科学会総会, 東京, 2009.4.17.
11. 杉田 直, 堀江真太郎, 山田由季子, 望月 學. 白井嘉彦, 竹内 大. 第 114 回日本眼科学会総会, 名古屋, 2010.4.15.
12. Sugita S. Symposium, ARVO 2010 Annual Meeting, Fort Lauderdale, 2010.5.5.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

望月 學 (MOCHIZUKI MANABU)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号 : 10010464

### (2) 研究分担者

大野 京子 (OHNO KYOUKO)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号 : 30262174

杉田 直 (SUGITA SUNAO)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号 : 10299456

田中 明子 (TANAKA AKIKO)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号 : 60302874

菅本 良治 (SUGAMOTO YOSHIHARU)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号 : 20334419

研究者番号 :

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :