

## &lt;特集「臨床免疫学の進歩」&gt;

## 新しいヘルパー T 細胞 “Th17”

山本 相浩\*, 川人 豊

京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学

## New Helper T Cell “Th17”

Aihiro Yamamoto and Yutaka Kawahito

*Department of Inflammation and Immunology,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

## 抄 録

Th17は、これまでTh1とTh2だけでは説明出来なかった種々の病態解明に新たな光をもたらす、新しいヘルパーT細胞サブセットである。Th17細胞はインターロイキン(IL)-17やIL-22などのサイトカインを産生することで、関節リウマチや多発性硬化症などの自己免疫疾患や、感染防御、アレルギー応答などに関与していると考えられている。Th17細胞は形質転換増殖因子(TGF)- $\beta$ とIL-6の刺激によりナイーブCD4+T細胞から分化し、マスター遺伝子として転写因子ROR $\gamma$ tを発現する。また、IL-21によりオートクライン的に自己増殖し、IL-23によってその活動性は維持される。一方で、制御性T細胞(regulatory T: Treg)はTGF- $\beta$ によってナイーブCD4+T細胞から誘導され、Th17と相互抑制し免疫応答を調節する。これらヘルパーT細胞の役割についてはまだ解明されていない点も多い。本稿では、Th17の発見の経緯、分化制御、免疫疾患における役割などについて概説する。

キーワード: Th17, IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ , ROR $\gamma$ t.

## Abstract

Th17 is a new helper T cell subset that sets a light to elucidate the immunopathological mechanism that cannot be explained up to now with Th1 and Th2 alone. Th17 cells induce cytokines such as Interleukin - (IL)17 and IL-22, and are thought to be associated with the progress of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and systemic sclerosis, phylaxis, and allergic response. Naïve CD4 +T cells differentiate into Th17 cells by the stimulation of transforming growth factor (TGF) - $\beta$  and IL-6, and Th17 cells express transcription factor ROR $\gamma$ t as a master gene. Moreover, IL-21 induces self-proliferation of Th17 cells by autocrine, and IL-23 maintains the function of Th17 cells. On the other hand, regulatory T (Treg) cells are induced from naïve CD4+T cells by TGF- $\beta$  and control Th17 cells each other. The roles of these helper T cells have not been clarified yet. In this review, we summarize the knowledge regarding Th17 and describe the differential regulation and the roles in immunologic disorders.

**Key Words:** Th17, IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ , ROR $\gamma$ t.

## はじめに

生体に微生物の感染や外来異物の侵入が起こると、免疫反応や炎症反応が惹起されるが、それを排除するメカニズムとして免疫システムが存在する。ヘルパー T (Th) 細胞は、T 細胞受容体 (TCR) を介して抗原提示細胞が提示する抗原と主要組織適合抗原複合体 (MHC) を認識し活性化する。T 細胞の活性化により、T 細胞は分化が促進され、種々のサイトカイン産生やエフェクター機能亢進が惹起される。これまでエフェクター T 細胞として Th1, Th2 が、また他に胸腺由来の制御性 T 細胞 (naturally occurring regulatory T: nTreg) が知られていたが、最近、末梢で TGF- $\beta$  存在下に誘導される制御性 T 細胞 (induced regulatory T: iTreg) や、インターロイキン (IL)-17 を産生する Th17 とよばれる新たな T 細胞サブセットが発見された。これらが自己免疫疾患や、感染防御、アレルギー応答などで非常に重要な役割を果たしていることが分かってきており、本稿では Th17 の分化制御を説明するとともに、Th17 と疾患の関連について述べる。

## Th17 とは

ナイーブ CD4+Th 細胞が抗原を認識し活性化すると、Th1 細胞、および Th2 細胞という 2 つの細胞群に分化していくことが長く知られており、Th1 細胞は主にインターフェロン (IFN)- $\gamma$  を産生し、Th2 細胞はインターロイキン (IL)-4, 5, 10, 13 などを産生する。Th1/2 の産生するサ

イトカインは互いの分化を抑制し、Th1/2 の免疫応答のバランスが崩れることで様々な疾患が説明されると考えられていた。しかし、2000 年に IL-17 を産生する新たな Th 細胞 Th17 が、Kamradt ら<sup>1)</sup> によって初めて報告された。IL-17 自体は 1993 年にマウス活性化 T 細胞からクローニングされており、CTLA-8 (cytotoxic T lymphocyte antigen 8) として報告されたサイトカインである。その後、関連サイトカインが他 5 種類発見され、計 6 種類の IL-17 ファミリーを形成している (表 1)。この IL-17 は好中球を主体とした強力な炎症惹起サイトカインであり、IL-6, TNF- $\alpha$  やケモカインなどの産生を誘導することがわかった<sup>2)</sup>。

## Th17 の分化誘導

2003 年、Th17 は IFN- $\gamma$  や IL-4 を抑制した状況で IL-23 によって誘導されると報告されたが、その後 IL-23 単独での IL-17 誘導効果は小さいことが示された。その後 2006 年には、M. Veldhoen らにより、ナイーブ CD4+T 細胞と CD4+CD25+Treg 細胞を共培養すると、IFN- $\gamma$  産生細胞の分化が阻害されるとともに、Th17 細胞が強く誘導されることが報告された。この実験から Th17 の分化に TGF- $\beta$  が重要であることがわかった。TGF- $\beta$  と IL-6 が存在すればナイーブ T 細胞から Th17 細胞が誘導されることが示され<sup>3)</sup>、IL-23 は Th17 の維持に必要なサイトカインであると考えられるようになった<sup>4)</sup>。さらに Th17 細胞は IL-21 を分泌し、オートクライン作用で Th17 自身の増殖を促進することが

表 1 IL-17 ファミリーとそのレセプター

リガンド	別名	レセプター
IL-17A	IL-17, CTLA	IL-17RA, IL-17RC
IL-17B	CX1	IL-17RB
IL-17C	CX2	?
IL-17D	IL-27, IL-27A	?
IL-17E	IL-25	IL-17RB
IL-17F	ML-1	IL-17RA, IL-17RC

明らかにされた。また一方で、IL-6 は TGF- $\beta$  により誘導される iTreg (induced regulatory T) の分化を抑制している<sup>3)</sup>。つまり、TGF- $\beta$  は Th17 と Treg の分化に必要な因子であるとともに、IL-6 が単独で Th17 分化を誘導することはなく、IL-6 が関与するか否かで、その分化誘導が異なることになる。また、転写因子として、Th1 や Th2 では各々 T-bet や GATA-3 がマスター転写因子と知られているが、Treg では Foxp3 が<sup>4)</sup>、Th17 では IL-17 や IL-23 受容体の発現を誘導する ROR $\gamma$ t が<sup>5)</sup>、必要なマスター転写因子であることが分かってきた<sup>5)</sup> (図 1)。そこで、Ichiyama らは、TGF- $\beta$  が iTreg と Th17 の分化をどのように制御しているのかを検討し、ROR $\gamma$ t が IL-17 プロモータを活性化する一方、Foxp3 はその ROR $\gamma$ t を抑制することを示した。また、IL-6 が Foxp3 の誘導を抑制することも示した。つまりそれは、Treg の分化抑制を意味すると同時に、IL-6 によって Foxp3 が抑制される

ことで ROR $\gamma$ t の活性が上昇し、それによって Th17 の分化誘導、IL-17 の産生が増加することを意味する (図 2)。

その他にも、最近、vitamin A の代謝産物であるレチノイン酸や、ダイオキシン受容体が、Th17 と iTreg を制御する因子として報告されている。

レチノイン酸は、TGF- $\beta$  存在下で iTreg を誘導することがわかっており、おそらく IL-6 とは逆に Foxp3 を強力的に誘導する結果として、ROR $\gamma$ t が抑制され Th17 が減少すると考えられている<sup>6)</sup>。この意義として、消化管における食物抗原や腸内細菌に対する寛容が示唆されている。細菌由来の ATP は粘膜固有層に存在する CD11b+CD11c+樹状細胞を刺激し、IL-6 や IL-23 の産生、Th17 分化を誘導することで腸管炎症を引き起こす。一方で、CD11b+CD11c+樹状細胞はレチノイン酸合成酵素 RALDH2 を高発現しており、これらの細胞によって産生されるレチノイン酸が iTreg の誘導を促進していることが

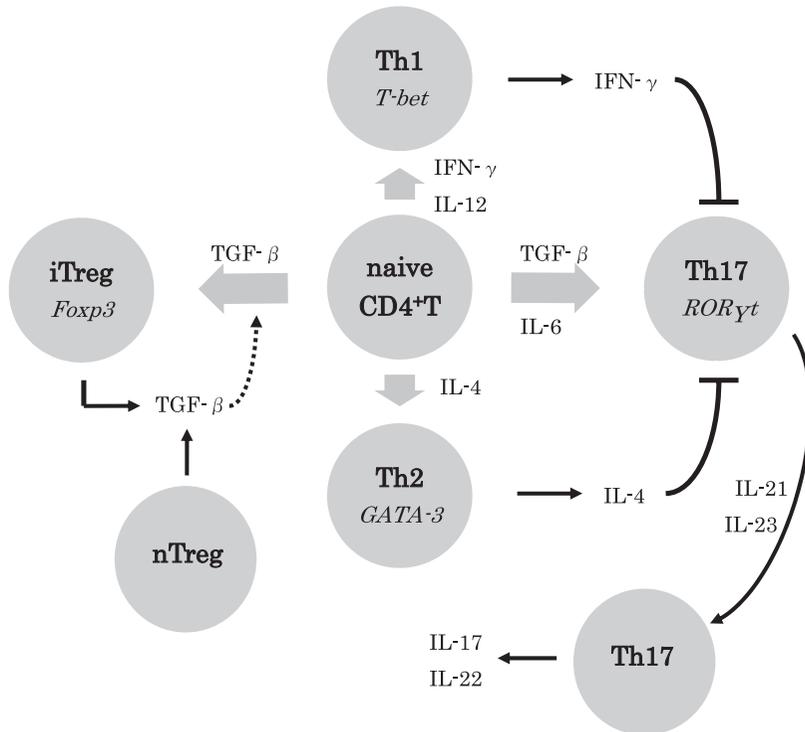


図 1 サイトカインによるヘルパー T 細胞の分化制御

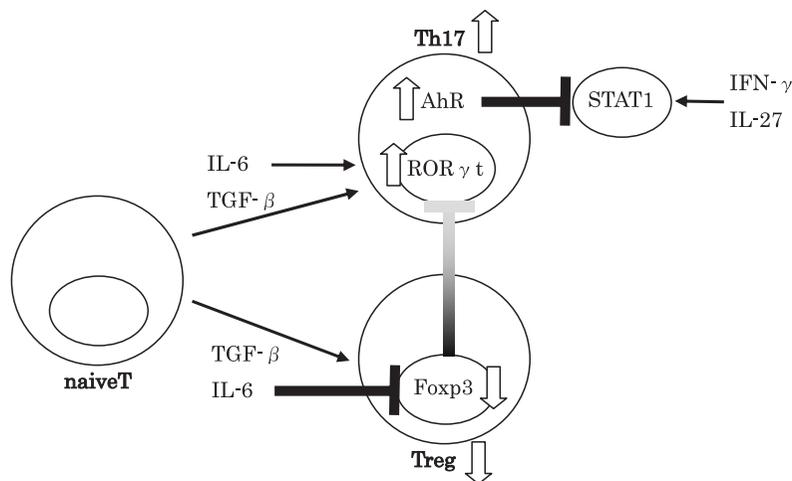


図2 IL-6 および Foxp3 による ROR $\gamma$ t の制御と AhR による Th17 の分化制御

IL-6 が Foxp3 誘導を抑制することで Treg 分化を抑制し、かつ ROR $\gamma$ t を抑制する Foxp3 を抑制することで Th17 分化を促進し、IL-17 産生を増加させる。

ナイーブ T 細胞を TGF- $\beta$  と IL-6 で刺激することで発現する AhR は、Th17 分化を抑制する STAT1 活性を抑制することで Th17 を分化制御している。

確認されている。Th17 と iTreg のバランスにより、腸内炎症の発症が制御されている可能性が考えられる (図3)。

ダイオキシン受容体 aryl hydrocarbon receptor (AhR) は、リガンドである 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) による活性化で Treg を誘導し、6-formylindolo[3,2-b]carbazole による活性化で Treg の分化を抑制することが知られている<sup>7)</sup>。また、ナイーブ T 細胞を TGF- $\beta$  と IL-6 で刺激することで、この AhR の発現が誘導されることがわかっている。IFN- $\gamma$  や IL-27 が STAT1 を介して Th17 の分化を抑制していることや、AhR が STAT1 に結合していることなどから、AhR は Th17 の分化を抑制する STAT1 の活性を抑制することで Th17 を分化制御していることが示されている (図2)。

### Th17 と自己免疫疾患

Th17 の産生するサイトカイン IL-17 は、炎症部位への好中球遊走の誘導や、NF- $\kappa$ B 活性化受容体リガンド (RANKL) 誘導を介した破骨細胞の分化に関わっている<sup>8)</sup>。また、IL-17 はユビ

キタスに発現している IL-17 受容体を介して上皮細胞や線維芽細胞などを刺激し、CXCL8/IL-8 や G-CSF を産生させることで、好中球遊走や骨髄における好中球分化を誘導する。これらの作用を持つ IL-17 が、特に関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患などの自己免疫疾患で重要な役割を果たしていることがわかってきている。

#### 1. 関節リウマチ (rheumatoid arthritis RA)

関節リウマチ RA の病態研究モデルとしてマウス collagen induced arthritis (CIA) モデルやラット adjuvant induced arthritis (AIA) が広く用いられている。RA の発症には Th1 細胞および IFN- $\gamma$  が関与していると考えられていたが、近年 CIA モデルや AIA モデルにおいて、IFN- $\gamma$  および IFN- $\gamma$  受容体欠損マウスでは関節症状が悪化することが判り、これらの関節炎の発症に Th1 の関与が不要であることがわかった。また、通常飼育環境下でヒト RA に酷似した症状を示す SKG マウスは、ZAP-70 遺伝子変異により胸腺での T 細胞 negative selection に異常を来し、CD4T 細胞依存性の自己免疫性関節炎を起

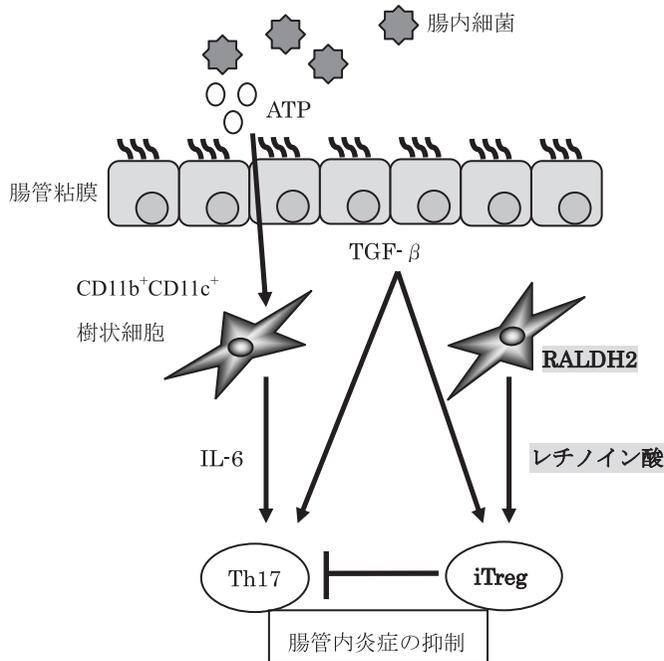


図3 腸管における Th17 および iTreg の誘導および腸管免疫におけるレチノイン酸の役割

こす。IL-6 もしくは IL-17 を欠損した SKG マウスが関節炎を発症しないことから、SKG 関節炎は Th17 の関与が示唆された。ヒトにおいては、RA 患者の血清や関節液中に IL-17 濃度の上昇が認められたことや<sup>9)</sup>、IL-6, TNF, and IL-1 $\beta$  を添加した滑膜細胞培養上清中に IL-17 濃度上昇が認められたこと、IL-17 欠損マウスでは CIA の発症が強く抑制されることなどが示され、IL-17 が RA 病態形成に深く関与していることが明らかになってきた。実際、RA の生物学的治療薬であるヒト化抗 IL-6 受容体抗体 (トシリズマブ) は、IL-6 が Th17 分化誘導に関わっていることを考えると、Th17 分化を抑制することで著効を示している可能性がある。

## 2. 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus SLE)

MRL-Fas (lpr) マウスや NZBxNZW マウスは全身性エリテマトーデス SLE モデルマウスとして知られている。IFN- $\gamma$  欠損あるいは IFN- $\gamma$  受容体欠損マウス、また IL-12 および IL-23 欠損マ

ウスで腎炎等の SLE 病態が抑制されることがわかっている。これらマウスモデルの実験より、SLE において IFN- $\gamma$  や IL-12, IL-23 が関与し、さらには IL-17 の関与が推測された。SLE 増悪症例、特に血管炎を伴う症例において Th17 細胞が増加、nTreg (naturally occurring regulatory T) 細胞が減少していることが示され、病勢に比例して血清中 IL-17 産生が増加することも示されている<sup>10)</sup>。

## 3. 強皮症 (systemic sclerosis SSc)

皮膚をはじめとして様々な組織の線維化を特徴とする強皮症において、TGF- $\beta$  および IL-6 はその病因の中心的な役割を担っている。TGF- $\beta$  と IL-6 は Th17 分化誘導に必要な因子であり、早期強皮症患者で血清 IL-17 濃度が上昇していることが示されている<sup>11)</sup>。また、著明な皮膚硬化で modified Rodnan total skin thickness score (TSS) の低い症例や、抗 topoisomerase I 抗体陽性の症例で、血清 IL-17 濃度が有意に高値を示し、時間経過とともに濃度が低下していくこ

とが示されている。IL-17は組織コラーゲン分解酵素である matrix metalloproteases 発現を誘導することが報告されており、強皮症の皮膚硬化は時間経過で自然軽快傾向を示すことも多いことから、Th17の病因への関与が示唆される。

#### 4. 乾癬 (psoriasis)

乾癬は、表皮角化の異常亢進、表皮過形成、真皮への炎症細胞浸潤、真皮血管の拡張などで特徴付けられる原因不明の慢性炎症性皮膚炎である。発症機序については以前よりTh1の関与が示唆されていたが、最近Th17細胞の分泌するIL-17およびIL-22が病態形成に関与していると考えられている。IL-22はケラチノサイトを刺激して強力に増殖させる力を持つ。さらに、IL-17の共刺激がSTAT3の活性化を引き起こし、IL-8などの炎症促進性サイトカインやケモカインを産生させる。表皮内に存在するTNF- $\alpha$  and inducible nitric oxide synthetase (iNOS)-producing dendritic cells (TIP-DCs)が、Th17細胞の増殖維持に必要なIL-23を産生し、自身が産生するTNF- $\alpha$ はautocrine的に活性維持に寄与している<sup>12</sup>。TNF- $\alpha$ 抗体は既に乾癬治療薬として使用されているが、IL-12p40抗体ustekinumabやbriakinumabは、同じくp40を持つIL23をも阻害することによってその効果が説明される。実際に、ustekinumabは日本でも2011年1月に承認を受け、現在乾癬治療薬ステララ®として使用され効果を上げている。

#### 5. 多発性硬化症 (multiple sclerosis MS)

多発性硬化症MSの実験動物モデルとして、マウスやラットにミエリンオリゴ糖タンパクで免疫することで多発性硬化症に似た病態を示す実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE) が長年研究されてきた。EAEでは、IL-12で活性化されるTh1系がその発症に重要であると考えられていたが、Th1細胞が産生するIFN- $\gamma$ の中和抗体の投与やIFN- $\gamma$ 遺伝子欠損マウスで病態が悪化することがわかり、Th1だけでは説明不可能と考えられた。その後、IL-12と構成分子p40を共有するIL-23の関与が示され、IL-23依存的なTh17系が中心的な役割を果たしていること示さ

れた<sup>13</sup>。MS患者の末梢血単核球においてIL-17のmRNA発現が亢進していることや、MS患者の樹状細胞のIL-23産生量が健常人のそれと比べて多いことが報告されている。

#### 6. 炎症性腸疾患

クローン病や潰瘍性大腸炎が自己免疫性炎症性腸疾患としてよく知られているが、血清中のIL-17濃度が健常人より高値を示すことが報告されている。クローン病の発症にIL12とIL-23の関与が示唆されており<sup>14</sup>、IL-23抗体投与による病態の改善も確認されている。また、病変部位でのCD3+T細胞がIL-17を発現し、IL-23p19のmRNAの発現が亢進していることが報告されている。

上記以外では、Th17が感染防御においても重要な役割を果たしていることが明らかになっている。細菌、真菌、原虫、ウイルスなどの病原体により、獲得免疫におけるTh17や自然免疫におけるT細胞受容体(TCR)  $\gamma\delta$ 型T細胞あるいは $\alpha\beta$ 型T細胞にIL-17の発現が誘導される。IL-17は好中球誘導、肉芽腫形成に関与したり、さらにはIL-17の刺激を受けた細胞が抗菌活性を示す分子 $\beta$ -defensinやcalprotectinを産生することで、殺菌および細菌増殖抑制の機能を示す<sup>15,16</sup>。また、アレルギー疾患では、気管支喘息や接触型過敏症応答において、その発症と病態形成にIL-17/Th17細胞の関与が示唆されている<sup>17,18</sup>。

### おわりに

以上に述べたように、Th17はその存在が報告されてから、自己免疫疾患、感染防御、アレルギー応答など、その役割が非常に大きいことが判ってきた。ただ、IL-17をはじめIL-22、IL-23などTh17細胞が産生するサイトカインの機能も十分に解明されていない。また、Th17の分化、誘導、機能はTh1/Th2/Tregが相互的に関連しており、そのバランスがどのように制御されているのか、どのように免疫異常を引き起こすのかなど、まだ詳細は不明である。このTh17の解明が、自己免疫異常、感染などに対する治療の発展に大きく寄与するものと考えられる。

## 文 献

- 1) Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol* 2000; 165: 6107-15.
- 2) Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, McClanahan T, Kastelein RA, Cua DJ. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 17: 233-40.
- 3) Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-8.
- 4) McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, Laurence A, Joyce-Shaikh B, Blumenschein WM, McClanahan TK, O'Shea JJ, Cua DJ. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nat Immunol* 2009; 10: 314-24.
- 5) Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, Cua DJ, Littman DR. The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$  directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell* 2006; 126: 1121-33.
- 6) Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, Cheroutre H. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317: 256-60.
- 7) Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E, Caccamo M, Oukka M, Weiner HL. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 2008; 453: 65-71.
- 8) Okamoto K, Takayanagi H. Osteoclasts in arthritis and Th17 cell development. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 543-8.
- 9) Ziolkowska M, Koc A, Luszczkiewicz G, Ksiezopolska-Pietrzak K, Klimczak E, Chwalinska-Sadowska H, Maslinski W. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism. *J Immunol* 2000; 164: 2832-8.
- 10) Wong CK, Lit LC, Tam LS, Li EK, Wong PT, Lam CW. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity. *Clin Immunol* 2008; 127: 385-93.
- 11) Kurasawa K, Hirose K, Sano H, Endo H, Shinkai H, Nawata Y, Takabayashi K, Iwamoto I. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2455-63.
- 12) Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 3-9.
- 13) Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, Lucian L, To W, Kwan S, Churakova T, Zurawski S, Wiekowski M, Lira SA, Gorman D, Kastelein RA, Sedgwick JD. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003; 421: 744-8.
- 14) Fuss IJ, Becker C, Yang Z, Groden C, Hornung RL, Heller F, Neurath MF, Strober W, Mannon PJ. Both IL-12p70 and IL-23 are synthesized during active Crohn's disease and are down-regulated by treatment with anti-IL-12 p40 monoclonal antibody. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 9-15.
- 15) Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Fouser LA. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 2006; 203: 2271-79.
- 16) Hamada S, Umemura M, Shiono T, Tanaka K, Yahagi A, Begum MD, Oshiro K, Okamoto Y, Watanabe H, Kawakami K, Roark C, Born WK, O'Brien R, Ikuta K, Ishikawa H, Nakae S, Iwakura Y, Ohta T, Matsuzaki G. IL-17A produced by gammadelta T cells plays a critical role in innate immunity against listeria monocytogenes infection in the liver. *J Immunol* 2008; 181: 3456-63.
- 17) Wong CK, Ho CY, Ko FW, Chan CH, Ho AS, Hui DS, Lam CW. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-gamma, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 177-83.
- 18) He D, Wu L, Kim HK, Li H, Elmetts CA, Xu H. CD8+ IL-17-producing T cells are important in effector functions for the elicitation of contact hypersensitivity responses. *J Immunol* 2006; 177: 6852-8.

## 著者プロフィール



## 山本 相浩 Aihiro Yamamoto

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・免疫内科学・助教

略 歴：2001年3月 京都府立医科大学医学部卒業

2001年5月 京都府立医科大学第一内科

2003年4月 丹後中央病院内科

2004年4月 国立病院機構舞鶴医療センター消化器科

2005年4月～2009年3月

京都府立医科大学大学院医学研究科生体機能制御学博士課程

2009年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・免疫内科学

後期専攻医

2011年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・免疫内科学助教

専門分野：自己免疫疾患，膠原病

最近興味のあること：ワインバー巡り

- 主な業績：1. Yamamoto A, Ashihara E, Nakagawa Y, Obayashi H, Ohta M, Hara H, Adachi T, Seno T, Kadoya M, Hamaguchi M, Ishino H, Kohno M, Maekawa T, Kawahito Y. Allograft inflammatory factor-1 is overexpressed and induces fibroblast chemotaxis in the skin of sclerodermatous GVHD in a murine model. *Immunol Lett* 2011; 135: 144-50.
2. Yamamoto A, Kawahito Y, Niimi M, Kadoya M, Hamaguchi M, Ishino H, Wada M, Kohno M, Tsubouchi Y, Yoshikawa T. Pneumatosis Intestinalis and Hepatic Portal Venous Gas caused by gastrointestinal perforation with amyloidosis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 64-9.
3. Wada M, Kawahito Y, Kimura S, Kohno M, Ishino H, Kimura M, Omoto A, Yamamoto A, Hamaguchi M, Tsubouchi Y, Tokunaga D, Hojo T, Ashihara E, Maekawa T, Yoshikawa T. siRNA targeting PLK-1 induces apoptosis of synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 353-359.
4. Ishino H, Kawahito Y, Tsubouchi Y, Kohno M, Wada M, Yamamoto A, Hamaguchi M, Kadoya M, Tokunaga D, Hojo T, Matsuyama M, Yoshimura R, Yoshikawa T. Feedback Control of the Arachidonate Cascade in Osteoblastic Cells by 15-deoxy-delta12, 14-Prostaglandin J2. *J Clin Biochem Nutr* 2006; 115: 65-73.
5. Hamaguchi M, Kawahito Y, Omoto A, Kimura M, Wada M, Ishino H, Yoshida M, Yamamoto A, Tsubouchi Y, Kohno M, Fukuda W, Sano H, Hirohata S, Yoshikawa T. Serum anti-ribosomal P antibody reflected the activity of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: Report 2 cases. *京都府立医科大学雑誌* 2006; 115: 65-73.
6. Kimura M, Kawahito Y, Hamaguchi M, Nakamura T, Okamoto M, Matsumoto Y, Endo H, Yamamoto A, Ishino H, Wada M, Omoto A, Tsubouchi Y, Kohno M, Yoshikawa T. SKL-2841, a dual antagonist of MCP-1 and MIP-1 beta, prevents bleomycin-induced skin sclerosis in mice. *Biomed Pharmacother* 2007; 61: 222-8.