

第9回 オステオポンチン研究会

会期：2009年9月12日（土）、13日（日）

会場：12日 北海道大学遺伝子病制御研究所5階 セミナー室
13日 ムトウビル6階 大講堂

■ 第9回 オステオポンチン研究会 プログラム ■

日時 : 平成 21 年 9 月 12 日 (土) 13:00~17:00 (終了後、18:00~ 懇親会)
平成 21 年 9 月 13 日 (日) 9:00~12:00

会場 : 12 日…北海道大学遺伝子病制御研究所 5F セミナー室
(〒060-0815 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目)

13 日…ムトウビル 6F 大講堂 (〒001-0011 北海道札幌市北区北 11 条西 4 丁目 1 番地)

参加費 : 無料

9 月 12 日 (土) 第 1 日目

13:00 - 13:10 開会の辞 上出 利光 先生 (北海道大学遺伝子病制御研究所 分子免疫分野)

13:10 - 14:30 セッション 1

座長 : 今野 哲 先生 (北海道大学 第一内科)

13:10 - 13:30 演題 1 :

オステオポンチン蛋白多型は樹状細胞による抗原提示を修飾する

宮崎龍彦¹⁾、田中ゆき¹⁾、倉田美恵¹⁾、小野栄夫²⁾、能勢真人¹⁾

- 1) 愛媛大学大学院医学系研究科 ゲノム病理学、
- 2) 東北大学大学院医学研究科 病理病態学

13:30 - 13:50 演題 2 :

オステオポンチンの尿路結石形成に関わるアミノ酸配列の同定と機能解析

浜本周造¹⁾、野村慎太郎²⁾、安井孝周¹⁾、岡田淳志¹⁾、広瀬真仁¹⁾、小林隆宏¹⁾、
新美和寛¹⁾、藤井泰普¹⁾、戸澤啓一¹⁾、郡健二郎¹⁾

- 1) 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野、
- 2) 大阪大学大学院医学系研究科 幹細胞病理学

13:50 - 14:10 演題 3 :

Osteopontin による変形性関節症の発症及び進行抑制効果

松井雄一郎¹⁾、岩崎倫政¹⁾、三浪明男¹⁾、今重之²⁾、上出利光²⁾

- 1) 北海道大学 整形外科、2) 北海道大学遺伝子病制御研究所 分子免疫分野

14:10 - 14:30 演題 4 :

心筋梗塞における Syndecan-4 の機能解析

松井裕¹⁾、池末昌弘²⁾、森本純子²⁾、小嶋哲人³⁾、上出利光²⁾

- 1) 北海道大学遺伝子病制御研究所 マトリックスメディスン研究部門、
- 2) 北海道大学遺伝子病制御研究所 分子免疫分野、
- 3) 名古屋大学医学部 保健学科

- 14 : 30 - 15 : 30** **セッション 2**
座長：持田 智 先生（埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科）
- 14 : 30 - 14 : 50** **演題 5 :**
肝病態の性差を規定する宿主要因:Osteopontin 遺伝子 promoter SNPs と雌性特有の新規転写因子の意義
名越澄子、内木佳代子、濱岡和宏、菅原通子、稲生実枝、中山伸朗、藤原研司、持田智
埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科、横浜労災病院
- 14 : 50 - 15 : 10** **演題 6 :**
インフルエンザ A ウイルス感染防御免疫応答における Opn の機能解析
森本純子¹⁾、佐藤佳代子²⁾、伊藤甲雄¹⁾、中山洋佑²⁾、松井裕¹⁾、喜田宏²⁾、宮崎忠昭²⁾、上出利光¹⁾
1) 北海道大学遺伝子病制御研究所病因研究部門 分子免疫分野、
2) 北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター
- 15 : 10 - 15 : 30** **演題 7 :**
Regulation of T cell responses by a novel subset of resident splenic macrophages
Daisuke Kurotaki¹⁾, Junko Morimoto²⁾, Bae Kyeonghwa²⁾ and Toshimitsu Uede^{1), 2)}
1) Division of Matrix Medicine and 2) Molecular Immunology, Institute for Genetic Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan
- 15 : 30 - 15 : 40** **休憩**

15 : 40 - 16 : 40 セッション 3

座長：宮崎 龍彦 先生（愛媛大学 ゲノム病理学）

15 : 40 - 16 : 00 演題 8 :

アレルギー全身感作に及ぼすオステオポンチン(OPN)の影響

今野哲¹⁾、黒川真嗣²⁾、高橋歩¹⁾、松井裕³⁾、上出利光³⁾、
足立満²⁾、西村正治¹⁾、Shau-Ku Huang⁴⁾

1) 北海道大学医学部 第一内科、2) 昭和大学医学部 呼吸器・アレルギー内科、
3) 北海道大学遺伝子病制御研究所 分子免疫分野、4) Division of Allergy and
Clinical Immunology, Department of Medicine, Johns Hopkins University

16 : 00 - 16 : 20 演題 9 :

**Synovial fibroblasts and macrophages differentially contributes to the
development of autoimmune arthritis via $\alpha 9$ integrin**

Masashi Kanayama¹⁾, Daisuke Kurotaki²⁾, Tsuyoshi Asano^{1),3)}, Junko
Morimoto¹⁾, Yutaka Matsui²⁾ and Toshimitsu Uede¹⁾

1) Division of Molecular Immunology, Institute for Genetic Medicine, Hokkaido
University,

2) Department of Matrix Medicine, Institute for Genetic Medicine, Hokkaido
University,

3) Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Hokkaido
University

16 : 20 - 16 : 40 演題 10 :

**ヒトオステオポンチン遺伝子ノックインマウス(FL-OPN KI)における OPN の発現解
析**

藤原幸雄¹⁾、瀬川辰也²⁾、前田雅弘²⁾

株式会社 免疫生物研究所 製造開発部 1) 三笠研究所、2) 藤岡研究所

16 : 40 - 17 : 00 教育講演

座長：松井 裕 先生（北海道大学遺伝子病制御研究所 マトリックスメディ
シン研究部門）

Osteopontin and its Involvement in Stress Responses

Dr. Kathryn X. Wang

**Sanofi-Aventis U.S., Department of Exploratory Internal Medicine, New
Jersey, USA**

18 : 00 - 懇親会 於 北海道大学エンレイソウレストラン エルム

9月13日(日)第2日目

9:00 - 10:00

特別講演

座長：上出 利光 先生（北海道大学遺伝子病制御研究所 分子免疫分野）

Characterization of Novel Anti-Osteopontin Monoclonal Antibodies

Dr. David T. Denhardt

Department of Cell Biology and Neuroscience, Rutgers, The State University of New Jersey

10:00 - 10:10

休憩

10:10 - 11:10

セッション4

座長：雑賀 司珠也 先生（和歌山県立医科大学 眼科）

10:10 - 10:30

演題 11:

Tenascin-C は乳癌細胞の上皮間葉移行を誘導する

吉田利通¹⁾、永春圭規¹⁾、小塚祐司²⁾、花村典子³⁾

三重大学大学院医学系研究科

1) 修復再生病理、2) 腫瘍病態解明、3) 乳腺外科

10:30 - 10:50

演題 12:

Administration of osteopontin small interfering RNA ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis model in mice.

Kazuya Iwabuchi^{1), 4)}, Daiju Iwata^{1), 3)}, Mizuki Kitamura^{1), 3)}, Yoshinari Saito²⁾, Shigeyuki Kon²⁾, Junko Morimoto²⁾, Shigeaki Ohno^{3), 4)}, Susumu Ishida³⁾, Toshimitsu Uede²⁾ and Kazunori Onoe¹⁾

Division of 1) Immunobiology, 2) Molecular Immunology, Institute for Genetic Medicine; Department of 3) Ophthalmology, 4) Ocular Inflammation and Immunology,

Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

10:50 - 11:10

演題 13:

オステオポンチンの欠如は皮膚創傷治癒を遅延する

木田真紀¹⁾、岡田由香²⁾、藤田織人²⁾、北野愛²⁾、雑賀司珠也²⁾、上出利光³⁾

1) 和歌山県立医科大学 救急集中治療部、2) 和歌山県立医科大学 眼科、3) 北海道大学 遺伝子病制御研究所

- 11 : 10 - 11 : 50 **セッション 5**
座長：岩渕 和也 先生（北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫生物分野）
- 11 : 10 - 11 : 30 **演題 14 :**
アルドステロンによる腎線維化には、オステオポンチンにより惹起される酸化ストレスが関与する
入田純、大蔵隆文、長尾知明、城徳昌典、榎本大次郎、倉田美恵、三好賢一、
檜垣實男
愛媛大学大学院医学系研究科 病態情報内科学
- 11 : 30 - 11 : 50 **演題 15 :**
絡膜血管新生におけるオステオポンチンの役割
藤田識人¹⁾、岡田由香¹⁾、上出利光²⁾、今重之²⁾、Susan R. Rittling³⁾、
David T. Denhardt³⁾、松岡雅人⁴⁾、緒方奈保子⁴⁾、雑賀司珠也¹⁾
1) 和歌山県立医科大学、2) 北海道大学遺伝子病制御研究所 分子免疫分野、
3) Departments of Genetics and Cell Biology and Neuroscience, Rutgers
University, Piscataway, NJ, USA. 、4) 関西医科大学
- 11 : 50 - 12 : 00 閉会の辞 上出 利光 先生（北海道大学遺伝子病制御研究所 分子免疫分野）

演題 1

オステオポンチン蛋白多型は樹状細胞による抗原提示を修飾する

宮崎 龍彦¹⁾、田中 ゆき¹⁾、倉田 美恵¹⁾、小野 栄夫²⁾、能勢 真人¹⁾

1) 愛媛大学大学院医学系研究科 ゲノム病理学、2) 東北大学大学院医学研究科 病理病態学

【目的】我々は、膠原病疾患モデルマウスである MRL/lpr を用いた糸球体腎炎疾患感受性遺伝子座の検索において、その疾患感受性を規定する候補遺伝子としてオステオポンチン(Opn)を同定した。Opn は構造遺伝子多型に基づく蛋白多型を持ち、多型による蛋白の構造・機能差異をもつことを我々は明らかにしてきた。これまで、マクロファージに対する活性化誘導能、マクロファージ存在下に於けるポリクローナルな抗体産生誘導能、マクロファージへの結合アフィニティーに関し、多型による差異があることを明らかにしてきた。今回、糸球体腎炎の発症・進展機序に於いて、オステオポンチン蛋白多型が樹状細胞機能を修飾して関与するか否かを明らかにすることを目的として以下を解析した。

【方法】PCR-Based mutagenesis の手法で OPN 蛋白の多型構造を遺伝子工学的に改変することにより腎炎好発系由来の allele A, 嫌発系由来の allele B それぞれのアミノ酸多型部位を対立 allele のものに入れ替えた蛋白を、コムギ胚芽による無細胞蛋白合成系で作成した。C57BL/6 マウス骨髓細胞から GM-CSF 存在下で樹状細胞を誘導し、合成多型 OPN 添加により卵白アルブミンを用いた T 細胞への抗原提示が修飾されるか否かを OT1 cell をターゲットとして解析した。

【結果】RGDS モチーフ近傍のアミノ酸を一カ所入れ替えることにより、*in vitro* における抗原提示誘導能は有意に修飾された。OPN の蛋白多型が樹状細胞による免疫系の modulation を修飾して糸球体腎炎発症・進展に関与する可能性が示唆された。

【Memo】

演題 2

オステオポンチンの尿路結石形成に関わるアミノ酸配列の同定と機能解析

浜本 周造¹⁾、野村 慎太郎²⁾、安井 孝周¹⁾、岡田 淳志¹⁾、広瀬 真仁¹⁾、小林 隆宏¹⁾、
新美 和寛¹⁾、藤井 泰普¹⁾、戸澤 啓一¹⁾、郡 健二郎¹⁾

1) 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野、

2) 大阪大学大学院医学系研究科 幹細胞病理学

【目的】 尿路結石は 90%の無機物質と数%の有機物質(マトリックス)から構成される。私たちは結石マトリックス成分として、オステオポンチン(OPN)を同定し、結石形成に重要な働きをしていることを報告してきたが、その詳細な機能は判っていない。今回は、OPN が結石形成において 2 つの特徴的なアミノ酸配列(①カルシウム(Ca)親和性が高い 2 箇所の Ca 結合領域、②インテグリンと結合し細胞接着に関わる Arg-Gly-Asp (RGD)配列)を有することに着目し、各々のアミノ酸配列を変異・欠失させた遺伝子改変マウスにおいて、腎結晶形成に与える影響を検討した。

【対象と方法】 ①Ca 結合領域を欠失させた変異 OPN 遺伝子導入マウス、②RGD 配列を RGE 配列へ変異させた RGD 機能不全マウス、をマイクロインジェクション法にて作製した。さらに OPN ノックアウトマウス(KO 群)と交配させ、内在性 OPN の発現を認めないマウス(CaX 群、RGE 群)を作製した。8 週齢 C57BL/6 雄マウスの Wild-type マウス(WT 群)、KO 群、CaX 群、RGE 群の 4 群に、グリオキシル酸(100mg/kg)を腹腔内に連日 9 日間投与したのち、各群における腎結晶形成について検討した。

【結果】 腎結晶の形成量は、WT 群で最も多く、次いで CaX 群で多く、RGE 群と KO 群では、同程度で少量であった。結晶の微細構造は、RGE 群では WT 群に類似し、結晶が整然と放射状に重なり花弁状構造を示していたが、CaX 群では直方体の結晶が層状に連なる特徴的な形態を示した。KO 群では、他 3 群と異なり、結晶核が小さく、砂状に集まる形態を示した。

【考察】 OPN は、腎結晶形成に関わる 2 つの機能的アミノ酸配列が存在し、細胞接着領域(RGD 配列)は尿路結石形成の初期において、結晶が尿細管上皮に付着する段階で作用し、カルシウム結合領域は結晶の核形成および成長過程に各々作用している可能性があると考えられた。

【Memo】

演題 3

Osteopontin による変形性関節症の発症及び進行抑制効果

松井 雄一郎¹⁾、岩崎 倫政¹⁾、三浪 明男¹⁾、今 重之²⁾、上出 利光²⁾

1) 北海道大学 整形外科、2) 北海道大学遺伝子病制御研究所 分子免疫分野

【目的】細胞外基質の一種である Osteopontin (OPN)は、変形性関節症 (OA)の進行に伴い、関節軟骨組織において発現上昇がみられることは報告されているが、OA の進行に伴う OPN の役割については不明である。本研究の目的は、OA 変化に伴う OPN の発現様式の変化を示し、OPN 欠損マウスを用いて OA の発症、進行における OPN の機能を明らかにすることである。

【方法】*In vivo* 評価：8 週齢 WT 及び OPN 欠損マウスにおいて膝関節の力学的不安定性を誘発するモデル (instability induced OA モデル)を作成し、術後 8w で組織学的検討を行った。また、15 ヶ月齢において関節の加齢に伴う変化 (aging associated OA モデル)を組織学的かつ軟 X 線画像にて評価した。*In vitro* 評価：4 週齢 WT 及び OPN 欠損マウス大腿骨頭軟骨を採取し、serum-free DMEM にて組織片培養した後、グリコサミノグリカン (sGAG)放出量 (%)を測定した。さらには、OPN に関わる候補遺伝子を cDNA GEArray を用いて検索し、real-time RT-PCR にてその遺伝子発現の再現性を確認した。

【結果】*In vivo* 評価：免疫組織化学的評価において、正常軟骨では OPN の発現は関節軟骨石灰化層にのみ認められるが、OA の進行に伴い関節面表層においても認めた。また、両 OA モデル共に、OPN 欠損マウスにおいて有意に OA 変化が進行し、aging associated OA モデルでは軟骨下骨の骨硬化も有意に進行していた。*In vitro* 評価：OPN 欠損マウス軟骨において有意に sGAG の放出が亢進し軟骨変性が進行していた。さらには、OPN 欠損マウスでは軟骨変性に伴い MMP-13 の発現が有意に亢進していた。

【考察】本研究結果は、OA の進行に OPN の機能が深く関与していることを示した。OPN は正常な軟骨代謝を維持する重要な機能を持ち、さらには MMP-13 の発現を制御し OA の進行を抑制していると考えられた。

【Memo】

演題 4

心筋梗塞における Syndecan-4 の機能解析

松井 裕¹⁾、池末 昌弘²⁾、森本 純子²⁾、小嶋 哲人³⁾、上出 利光²⁾

1) 北海道大学遺伝子病制御研究所 マトリックスメディスン研究部門、

2) 北海道大学遺伝子病制御研究所 分子免疫分野、3) 名古屋大学医学部 保健学科

【背景】細胞外マトリックスタンパクである Syndecan-4(Syn-4)は、膜貫通型ヘパラン硫酸プロテオグリカンで、そのヘパラン硫酸鎖は増殖因子、細胞接着分子、血液凝固阻止因子などと結合し多彩な機能を有していると考えられている。その中でも Syn-4 とオステオポンチンの結合は、炎症の制御に重要な働きを持つことが報告されている。また、Syn-4 遺伝子欠損 (Syn-4 KO)マウスは、皮膚創傷モデルにおいて、肉芽組織形成と血管新生の減弱を認め、障害を受けた皮膚の修復能が低下していることが報告されている。更に Syn-4 は心筋梗塞部位でその発現が亢進し、またヒトの心筋梗塞発症後に血中 Syn-4 濃度が上昇することから、心筋梗塞後の組織修復過程に関与することが示唆されているが、その機能は不明である。そこで本研究では、Syn-4 KO マウスを用いて、心筋梗塞における Syn-4 の役割について検討することを目的とした。

【方法および結果】C57BL/6 野生型(WT)マウスの冠動脈を結紮し心筋梗塞を作製し、心臓における Syn-4 の発現をリアルタイム PCR 及びウエスタンブロッティングで検討したところ、心筋梗塞発症後早期に Syn-4 の発現の亢進が認められた。更に ELISA により測定した血中 Syn-4 濃度も心筋梗塞後早期に増加した。心筋梗塞後リモデリングにおける Syn-4 の直接的な役割を調べるため、WT 及び Syn-4 KO マウスに心筋梗塞を作製し生存率を観察した。その結果、WT と比較して Syn-4 KO マウスで有意に生存率が低下しており、心破裂の増加がその主因であった。更に、心筋梗塞発症後 28 日の生存例における心機能は両群間で差異は認めなかったが、心筋梗塞発症後 5 日の心機能を計測したところ、WT と比較して Syn-4 KO マウスでその低下を認めた。以上より、心筋梗塞後に発現亢進した Syn-4 は、心破裂及び心不全発症の抑制に働いている可能性が示唆された。

【Memo】

演題 5

肝病態の性差を規定する宿主要因:Osteopontin 遺伝子 promoter SNPs と雌性特有の新規転写因子の意義

名越 澄子、内木 佳代子、濱岡 和宏、菅原 通子、稲生 実枝、中山 伸朗、藤原 研司、持田 智
埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科、横浜労災病院

C 型慢性肝炎では男性に比して女性で肝炎活動性が軽微な症例が多いなど肝病態には性差がある。肝炎は Th1 系免疫応答により発症するが、osteopontin はその開始に必須の cytokine であり、肝細胞にその発現が見られる。従って、肝炎活動性は肝細胞の発現する osteopontin によって調節されていると推定され、これが肝病態における性差も規定している可能性がある。我々は、osteopontin 遺伝子 promoter 領域の塩基配列を解析し、ほぼ 100%の連鎖不平衡を呈する nt -155, -616, -1,748 の 3SNPs と、これと独立した nt -443 の SNP を見出した。C 型慢性肝疾患における検討では、これら SNPs は肝炎活動性のみならず、肝発癌に関わる性差を規定している可能性がある。

そこで、osteopontin 遺伝子の転写調節機構を明らかにするため、雄性の HepG2 細胞および雌性の MCF-7 細胞に由来する核抽出物を用いて、nt -155 を含むオリゴヌクレオチドと gel-shift assay を実施した。HepG2 細胞の核抽出物を用いた assay では SRY 及び FoxD3 と想定される結合シグナルが検出された。しかし、MCF-7 の場合には Y 染色体でコードされる SRY に一致したシグナルは検出されなかったが、HepG2 細胞の場合には検出されないシグナルが認められ、雌性細胞特有の未知の転写因子が存在すると推定された。なお、この転写因子との結合シグナルは、エストロゲン処理後の MCF-7 細胞の核抽出物ではより高度であった。

以上から、osteopontin の転写を介する宿主による肝病態の差異は t -155 の SNPs の allele によって規定されている可能性があり、その調節には SRY とともに、エストロゲンで誘導される雌性特有の未知転写因子が関与していると推定された。

【Memo】

演題 6

インフルエンザ A ウイルス感染防御免疫応答における Opn の機能解析

森本 純子¹⁾、佐藤 佳代子²⁾、伊藤 甲雄¹⁾、中山 洋佑²⁾、松井 裕¹⁾、喜田 宏²⁾、宮崎 忠昭²⁾、上出 利光¹⁾

- 1) 北海道大学遺伝子病制御研究所病因研究部門 分子免疫分野、
- 2) 北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター

インフルエンザ A ウイルスはヒトのみならず多種多様な動物に感染する人獣共通感染症である。現行の不活化ワクチンは HA および NA に対する抗体を誘導することを目的としている為に、頻繁にその HA と NA を変化させるインフルエンザ A ウイルスによって引き起こされる感染症に対応することは極めて困難となっているのが現状である。その一方でインフルエンザ A ウイルス感染に伴い生体内で誘導されるウイルス抗原特異的 CD8+T 細胞は、亜型間で高率に保存されている nucleoprotein (NP) を標的とするため、ウイルス抗原特異的 CD8+T 細胞の形成と維持機構の解明は効果的なワクチン開発の重要な課題となっている。今回我々は Opn 欠損(Opn^{-/-})マウスを用いてインフルエンザ A ウイルス感染防御免疫応答における Opn の機能解析を行った。その結果、野生型(Wt)マウスにおいてウイルス感染後の肺で、Opn の著しい発現上昇を認めたが、感染後 9~10 日目にかけての炎症性サイトカインおよびケモカインの産生、ウイルスのクリアランス、抗体産生、ウイルス抗原特異的 effector CD8+T 細胞の形成は、Wt マウスと Opn^{-/-}マウス間で差は認められなかった。しかしながら感染後 60 日目の肺、脾臓、骨髄におけるウイルス抗原特異的 memory CD8+ T 細胞の数は Wt マウスと比較して Opn^{-/-}マウスで有意に増加していた。Opn^{-/-}マウスで形成されたウイルス抗原特異的 memory CD8+ T 細胞は、Wt マウスで形成されたウイルス抗原特異的 memory CD8+ T 細胞と同等の分裂能力および IFN- γ 産生能力を有していた。以上の結果より Opn が memory CD8+T 細胞の維持機構を制御している可能性が示唆された。

【Memo】

演題7

Regulation of T cell responses by a novel subset of resident splenic macrophages

Daisuke Kurotaki¹⁾, Junko Morimoto²⁾, Bae Kyeonghwa²⁾ and Toshimitsu Uede^{1), 2)}

1) Division of Matrix Medicine and 2) Molecular Immunology, Institute for Genetic Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

The balance between immune activation and suppression must be regulated to maintain immune homeostasis. Tissue macrophages (M ϕ) constitute the major cellular subsets of antigen presenting cells within the body, however, it is poorly understood what kind of and/or how resident M ϕ is involved in the regulation of immune homeostasis in the peripheral lymphoid organs. Here, we report that splenic M ϕ can be divided into two subsets by the expression of F4/80 and Mac-1 (F4/80^{int}Mac-1^{hi} and F4/80^{hi}Mac-1^{low}M ϕ). Importantly, these two M ϕ subsets have clearly distinct anatomical locations, surface phenotypes and functions. F4/80^{int}Mac-1^{hi}M ϕ expressed an inflammatory chemokine receptor, CCR2 and showed the strong production of IL-6 and IL-12p40. In contrast, F4/80^{hi}Mac-1^{low}M ϕ , localized in the red pulp of the spleen, expressed α 9 integrin which is a osteopontin receptor and secreted suppressive cytokines such as TGF- β and IL-10. F4/80^{int}Mac-1^{hi}M ϕ functioned as antigen presenting cells and induced CD4⁺T cell proliferation, while F4/80^{hi}Mac-1^{low}M ϕ inhibited CD4⁺T cell proliferation and more importantly induced the differentiation of naïve CD4⁺T cells into Foxp3⁺ regulatory T cells via endogenous TGF- β . We then examined whether these two M ϕ subsets can be generated under the influence of distinct cytokines. We found that bone marrow derived-M ϕ induced by exogenous M-CSF expressed α 9 integrin and similar to splenic F4/80^{hi}Mac-1^{low}M ϕ , these M ϕ could suppress antigen specific CD4⁺T cell proliferation and induced the expression of Foxp3 by CD4⁺T cells. In sharp contrast, bone marrow-derived M ϕ induced by exogenous GM-CSF expressed CCR2 and similar to splenic F4/80^{int}Mac-1^{hi}M ϕ , these M ϕ could potently induce antigen specific CD4⁺T cell proliferation. These results suggest that distinct subsets of resident M ϕ reciprocally control T cell immune responses and peripheral immune homeostasis.

[Memo]

演題 8

アレルギー全身感作に及ぼすオステオポンチン(OPN)の影響

今野 哲¹⁾、黒川 真嗣²⁾、高橋 歩¹⁾、松井 裕³⁾、上出 利光³⁾、足立 満²⁾、西村 正治¹⁾、
Shau-Ku Huang⁴⁾

1) 北海道大学医学部 第一内科、2) 昭和大学医学部 呼吸器・アレルギー内科、

3) 北海道大学遺伝子病制御研究所 分子免疫分野、

4) Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Medicine, Johns Hopkins University

【背景】以前我々は、蜂毒免疫療法前後の末梢血単核球における遺伝子発現解析の結果、OPN の発現が亢進し、更には、血清中 OPN 濃度が、免疫療法後に上昇する事を報告した。しかし、OPN の発現亢進が、アレルギー反応、特にアレルギー全身感作に及ぼす影響は明らかではない。

【目的】OPN がアレルギーの全身感作に及ぼす影響を検討する。

【方法】卵白アルブミン (OVA) を用いたアレルギー感作マウスモデルにおいて、1 OPN 欠損マウスと野生型マウスにおける OVA 特異的 IgE 抗体(OVA-IgE)の産生の比較 2 リコンビナント OPN (rOPN)の投与が OVA-IgE 産生に及ぼす影響を検討した。更には、OPN 欠損及び野生型マウスより樹立した樹状細胞 (DC) と OVA 感作後の脾臓細胞より抽出した CD4 陽性 T 細胞を共培養し、培養上清中の IL-13、IFN- γ 濃度を測定した。この系に更に rOPN 及び抗 IL-12 抗体を投与し、その効果を検討した。

【結果】OPN 欠損マウスは、野生型マウスと比較し、OVA-IgE の産生が亢進した。また、rOPN の投与により、OVA-IgE の産生は抑制された。しかし、IL-12 欠損マウスにおいては、rOPN 投与による OVA-IgE の抑制効果は減弱した。OPN 欠損マウス由来の DC と CD4 陽性 T 細胞の共培養では、野生型マウス由来の DC を用いた場合と比較し、IL-13 の産生は亢進し、IFN- γ は低下した。その効果は、rOPN の投与により抑制され、また、rOPN の効果は抗 IL-12 抗体により減弱した。

【結論】OPN はアレルギーの全身感作に関して抑制的にはたらく可能性が示された。蜂毒免疫療法における OPN の発現亢進は、免疫療法の効果発現のひとつの機序である可能性が示唆された。

【Memo】

演題 9

Synovial fibroblasts and macrophages differentially contributes to the development of autoimmune arthritis via $\alpha 9$ integrin

Masashi Kanayama¹⁾, Daisuke Kurotaki²⁾, Tsuyoshi Asano^{1), 3)}, Junko Morimoto¹⁾, Yutaka Matsui²⁾ and Toshimitsu Uede¹⁾

1) Division of Molecular Immunology, Institute for Genetic Medicine, Hokkaido University

2) Department of Matrix Medicine, Institute for Genetic Medicine, Hokkaido University

3) Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Hokkaido University

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease. It became clear that not only inflammatory cells but also synovial resident cells play an important roles in the pathogenesis of RA. Previously, we showed that $\alpha 9$ integrin and its ligands, osteopontin (OPN) and tenascin-C (TN-C) were expressed by synovial cells and the administration of anti- $\alpha 9$ integrin antibody dramatically inhibited the pathology of collagen antibody induced arthritis (CAIA). These data suggest that the interaction between $\alpha 9$ integrin on synovial cells and its ligands leads to the development of autoimmune arthritis. In this study, we attempted to dissect the differential roles of synovial fibroblasts (SF) and macrophages (SM) in the pathogenesis of RA.

In the arthritic microenvironment, the expansion of SF occurred at early phase of arthritis. Surprisingly, SF dominate in cell number at joints and there were 2~4 fold as many SF as SM in arthritic joints. Both SF and SM expressed $\alpha 9$ integrin. SF produced the significant amounts of OPN and TN-C at arthritic joints. Thus, arthritic joint microenvironment allows the autocrine and/or paracrine interaction of $\alpha 9$ integrin on synovial cells with its ligands, OPN and TN-C. We then examined the outcome of those autocrine and/or paracrine interaction between $\alpha 9$ integrin and its ligands. SF or SM was stimulated with OPN or TN-C and the production of various inflammatory factors were examined in vitro. IL-1 β , TNF α , TGF β , CCL3, CCL4 and CXCL2 could be derived from SM, but not from SF. In contrast, CXCL12 and MMP-9 could be derived from SF, but not from SM. IL-6, IL-1 α , CCL2 and CXCL5 were expressed by both types of cells.

Thus, SF and SM can complement each other and differentially contribute to the autoimmune arthritis mediated by $\alpha 9$ integrin.

[Memo]

演題 10

ヒトオステオポンチン遺伝子ノックインマウス(FL-OPN KI)における OPN の発現解析

藤原 幸雄¹⁾、瀬川 辰也²⁾、前田 雅弘²⁾

株式会社免疫生物研究所 製造開発部 1) 三笠研究所、2) 藤岡研究所

オステオポンチン(OPN)遺伝子の *in vivo* における生理的機能を理解するため、遺伝子ターゲティングの手法でマウス OPN 遺伝子のコード領域を削除し、ヒト OPN 遺伝子座のコード領域(FL-OPN)のゲノム配列を正確に挿入させた、FL-OPN 遺伝子ノックインマウスを作成した。現在弊社にて繁殖飼育を行っており、B6 バッククロスは 5 世代、BALB バッククロスは 4 世代、DBA/2 バッククロスは 3 世代目である。

本 FL-OPN 遺伝子ノックインマウスにおける OPN の発現、機能解析の一環として、ConA 肝炎におけるヒト OPN の発現を確認したところ、尿中及び血漿中ヒト OPN タンパク発現の増加が認められた。さらに、ConA を投与した FL-OPN 遺伝子ノックインマウスの肝臓には肝細胞の壊死及び細胞の浸潤が顕著に認められた。

また、関節リウマチの実験モデルであるコラーゲン誘導関節炎(CIA)を FL-OPN 遺伝子ノックインマウスに誘導させたときの発症病態を確認した。Type II コラーゲンを認識する 4 種のモノクローナル抗体混合液を投与後、3 日目に LPS を投与した。LPS のみ投与した群および未処置群に比べ、カクテル抗体投与群では抗体投与後 3 及び 7 日に関節炎スコアが顕著な上昇を示した。抗体投与後 7 及び 10 日には体重の減少が認められた。抗体投与後 10 日に血漿中の OPN 濃度を測定したところ、LPS のみ投与した群および未処置群に比べ OPN 発現の増加が認められた。

以上より、ConA 肝炎および CIA を FL-OPN 遺伝子ノックインマウスに誘導したときの、病態の発症とヒト OPN の発現における関連性が示唆された。本マウスは創薬研究においても有効なツールになりうると考える。

【Memo】

教育講演

Osteopontin and its Involvement in Stress Responses

Kathryn X. Wang

Sanofi-Aventis U.S., Department of Exploratory Internal Medicine, New Jersey, USA

I have recently reported that OPN-deficient mice differ from WT mice in how they respond to hind limb unloading and chronic restraint stress (Wang KX *et al.*: Proc Natl Acad Sci 104:14777-82,2007; J Immunol. 182:2485-91,2009). Substantial atrophy of the thymus, and to a lesser extent the spleen, occurs in WT mice to a much greater extent than in the KO mice. I also showed that the stress-induced immune organ atrophy was dependent on the presence of OPN in the plasma, and could be inhibited by at least one anti-OPN monoclonal antibody. In addition, corticosterone and ACTH production was affected in opposite ways by stress in the two cell types. In more recent research, in collaboration with members of the Denhardt laboratory, I have looked at corticosterone, ACTH and NO levels in acutely stressed WT and KO mice. We are also studying the mouse pituitary tumor cell line AtT-20 in an effort to understand how OPN might regulate the hormones of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis. OPN appears to regulate the production of proopiomelanocortin (POMC) by these cells.

[Memo]

特別講演

Characterization of Novel Anti-Osteopontin Monoclonal Antibodies

David T. Denhardt

Department of Cell Biology and Neuroscience, Rutgers, The State University of New Jersey

We have isolated and partially characterized a set of hybridomas producing monoclonal antibodies targeting epitopes in OPN, either recombinant (made in *E. coli*) or purified from human milk. The hybridomas were all derived from the 129 OPN-deficient mouse strain. Characterization includes: 1) determining the nature of the immunoglobulin; 2) identifying the epitope recognized by the mAb; 3) characterizing their ability to recognize different forms of OPN; 4) assessing their ability to inhibit OPN function in cell culture or in the mouse.

Notable findings (tentative!) include:

- 1) The epitopes identified in the protein that are recognized by the mAbs are not randomly distributed.
- 1) 2C5 inhibits OPN action in mice subjected to chronic restraint stress
- 2) Several mAbs stimulate the growth of mouse B16F10 melanoma cells in soft agar
- 3) 21B1 inhibits the formation of colonies in soft agar by the human melanoma cell line Yusiti.
- 4) Efforts to identify mAbs that are specific for phosphorylated sequences have not been definitive.

[Memo]

演題 11

Tenascin-C は乳癌細胞の上皮間葉移行を誘導する

吉田 利通¹⁾、永春 圭規¹⁾、小塚 祐司²⁾、花村 典子³⁾

三重大学大学院医学系研究科 1) 修復再生病理、2) 腫瘍病態解明、3) 乳腺外科

【目的】 Tenascin-C (TN-C)は乳癌で高発現し浸潤性を高めるとされている。上皮間葉移行(EMT)は癌浸潤の形質変化として重要である。本発表では TN-C 及び TGF- β 1 の EMT への関与について検討した。

【方法】 乳癌細胞株 MCF-7 を TN-C/TGF- β 1 刺激下で培養し、蛍光抗体法、western blotting を行い、形態的变化と E-cadherin と β -catenin の局在を観察した。Focal adhesion kinase (FAK)、SRC と TN-C レセプタである integrin $\alpha\beta$ 6 との関与について検討を行った。

【結果】 ヒト乳癌組織では、小型癌巣や孤在性癌細胞のみられる組織の間質で、TN-C が高発現しており、大型の癌巣の周囲での発現はまれであった。integrin β 6 の発現も同様の傾向を示し、TN-C 陽性部で共発現を認めた。乳癌培養細胞 MCF-7 への TN-C 添加では、EMT 様の形態変化と E-cadherin と β -catenin の細胞質内移行、TGF- β 1/TN-C 刺激下ではより強い EMT 変化と β -catenin の核移行が認められた。EMT 様変化に伴い integrin $\alpha\beta$ 6 が動員され、同陽性接着斑の増加がみられた。さらに接着斑で SRC Y418、FAK Y861、Y925 のリン酸化の亢進が認められた。integrin $\alpha\beta$ 6 に対する機能中和抗体や SRC kinase 阻害薬の添加は EMT 様変化を阻害したが、 $\alpha\beta$ 6 の中和抗体や integrin β 6 のノックダウンは阻害しなかった。

【考察】 TN-C は乳癌細胞の EMT 様形態的变化（不完全な EMT）を誘導し、SRC と FAK の活性化が分子機構として働くと考えられた。この変化は integrin $\alpha\beta$ 6 の発現増加を伴ったが、この現象に不可欠なものではなかった。

【Memo】

演題 12

Administration of osteopontin small interfering RNA ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis model in mice.

**Kazuya Iwabuchi^{1), 4)}, Daiju Iwata^{1), 3)}, Mizuki Kitamura^{1), 3)}, Yoshinari Saito²⁾, Shigeyuki Kon²⁾, Junko Morimoto²⁾, Shigeaki Ohno^{3), 4)}, Susumu Ishida³⁾, Toshimitsu Uede²⁾ and Kazunori Onoe¹⁾
Division of 1) Immunobiology, 2) Molecular Immunology, Institute for Genetic Medicine;
Department of 3) Ophthalmology, 4) Ocular Inflammation and Immunology,
Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan**

[Background] Osteopontin (OPN) is elevated during the progression of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in C57BL/6 (B6) mice, and EAU symptoms are ameliorated when treated with anti-OPN antibody (M5). OPN has been shown to promote the Th1 response not only as a secretory protein but also as a signaling component in cytosol. Thus, we attempted to reduce OPN in both compartments and to block the function by using a small interfering RNA (siRNA) targeting the OPN coding sequence (OPN-siRNA).

[Materials & Methods] EAU was induced in B6 mice by immunization with human interphotoreceptor retinoid-binding protein peptide sequence 1–20 (hIRBP₁₋₂₀). The OPN- or control-siRNA (50 µg/head) was administered with hydrodynamic methods on day (d) -1 and d 0 with immunization (prevention regimen) or treated on d 7 and d 8 after immunization when the clinical symptoms appeared overt (reversal regimen). Lymph node cells from sensitized mice that received OPN- or control siRNA were cultured with hIRBP₁₋₂₀. Cytokine concentration in the supernatants was quantified with FlowCytomix™ (Bender MedSystems GmbH).

[Results & Discussion] Plasma OPN level in the OPN-siRNA-treated group was significantly lower than that in the control-siRNA-treated group with the prevention regimen. Accordingly, the clinical and histopathological scores of EAU were significantly reduced in B6 mice when siRNA caused OPN blockade. On the other hand, the protection was not significant with reversal regimen. In the prevention regimen, although the proliferative responses of T lymphocytes from regional lymph nodes against immunogenic peptides was not significantly reduced, TNF-α, IFN-γ, IL-2, GM-CSF and IL-17 levels in the culture supernatants were markedly suppressed in the OPN-siRNA treated group. Thus, Th1 and Th17 immune responses appeared to be efficiently suppressed with preventive regimen of OPN blockade. Our results suggest that OPN-blockade with OPN-siRNA can be an alternative choice for anti-OPN therapy and may serve as an even better method for blocking OPN activity and controlling uveoretinitis than the anti-OPN Ab infusion in the preventive regimen. For the improvement of therapeutic efficacy of reversal regimen, a combination of anti-OPN antibody with OPN-siRNA should be examined in further investigation.

[Memo]

演題 13

オステオポンチンの欠如は皮膚創傷治癒を遅延する

木田 真紀¹⁾、岡田 由香²⁾、藤田 織人²⁾、北野 愛²⁾、雑賀 司珠也²⁾、上出 利光³⁾

1) 和歌山県立医科大学 救急集中治療部、2) 和歌山県立医科大学 眼科、

3) 北海道大学遺伝子病制御研究所

オステオポンチン欠如 (KO) マウスを用い、オステオポンチンの皮膚の創傷治癒過程に与える影響について調べた。

【方法】 KO マウスと C57BL/6 (WT) マウスの背部の上皮全層を径 5mm の円形に切除し皮膚全層欠損モデルを作製した。経時的に創部の治癒過程を肉眼的、組織学的、免疫組織化学的に観察した。創部を径 5mm の円形に切除し、治癒部組織の mRNA を抽出し、TGFβ1 とコラーゲン Iα1 の発現を調べた。また、胎児線維芽細胞 (MEF) を用いて KO、WT の線維芽細胞における αSMA、フィブロネクチン、リン酸化 Smad2 の発現を比較した。

【結果】 肉眼的観察における創部の閉鎖は KO マウスの方が WT に比べ遅延していた。組織学的には HE 染色で肉芽組織は KO マウスの方が WT マウスより薄く、また、マッソントリクローム染色でも KO マウスの方が WT マウスより膠原線維は少なかった。免疫組織化学では αSMA、F4/80 陽性マクロファージの発現は両群で差はなかった。創傷治癒部の TGFβ1 コラーゲン Iα1 の mRNA の発現は KO マウスの方が WT マウスに比べ低かった。MEF の αSMA、フィブロネクチン、リン酸化 Smad2 の発現は WT に比べ KO の方が抑制されていた。

【結語】 皮膚の創傷治癒過程において、オステオポンチンが欠如した状態では肉芽組織の形成が抑制されており、その結果、創部の収縮と再上皮化が遅延することが考えられた。

【Memo】

演題 14

アルドステロンによる腎線維化には、オステオポンチンにより惹起される酸化ストレスが関与する

入田 純、大蔵 隆文、長尾 知明、城徳 昌典、榎本 大次郎、倉田 美恵、三好 賢一、檜垣 實男
愛媛大学大学院医学系研究科 病態情報内科学

【目的】最近私達は、腎線維芽細胞においてアルドステロン (ALDO) により誘導されるコラーゲン産生に炎症性サイトカインであるオステオポンチン (OPN) が深く関与していることを報告した。本研究の目的は OPN 欠損マウス (OPN KO) を用いて、ALDO 負荷腎障害モデルを作成し、ALDO によって惹起される腎線維化における OPN の役割、腎線維化のメカニズムの解明することである。

【方法】27-30g の OPN KO または C57/BL6J マウス(WT)を用いて、片腎摘出・1%NaCl 水負荷を行い、浸透圧ミニポンプにてアルドステロン(0.5 μ g/時間)もしくは Vehicle を持続注入した。4週後、血圧・尿中アルブミン排泄量・血液生化学検査・形態学的変化 (PAS 染色・Masson Trichrome 染色)・免疫組織学的検査・real time PCR 法による遺伝子発現量・Western blot 法によるタンパク発現量を 4 群間で比較・検討した。

【結果】血清 Cr に関しては、群間に差を認めなかった。ALDO 投与群では、Vehicle 群と比較して血清 K 濃度は有意に低下したが、WT 群と OPN KO 群では有意差を認めなかった。WT 群において ALDO 負荷は、血圧、一日尿中アルブミン排泄量、OPN 及び線維化関連遺伝子である fibronectin、I・III・IV 型 collagen 遺伝子発現を有意に増加させた。さらに MT 染色では、尿細管間質の線維化が著明に増強された。免疫組織染色では尿細管に OPN の発現増加を認め、FSP-1 (線維芽細胞) や F4/80 (マクロファージ) 陽性細胞の尿細管間質への浸潤を認めた。さらに WT 群において ALDO 負荷は、酸化ストレス関連因子 (p47phox, p67phox, NOX2) の遺伝子発現増加を示した。一方 OPN KO 群では、ALDO による血圧上昇は WT 群と比較して差を認めなかったが、尿中アルブミン排泄量は有意に低下し、腎線維化も著明に抑制されていた。また、尿細管間質への線維芽細胞やマクロファージの細胞浸潤は抑制され、線維化関連遺伝子発現や酸化ストレス関連物質遺伝子発現は有意に低下していた。

【結論】ALDO によって誘導される腎線維化は、OPN の発現を抑制することで改善した。ALDO は、OPN を介して線維芽細胞増殖やマクロファージを遊走させ、酸化ストレスを惹起することで腎線維化を起していることが示唆された。そして OPN 発現抑制は、酸化ストレスの抑制、腎線維化抑制を介して腎保護的に作用することが示された。

Osteopontin deficiency protects against aldosterone-induced inflammation, oxidative stress, and interstitial fibrosis of the kidney

Jun Irita, Takafumi Okura, Tomoaki Nagao, Masanori Jotoku, Daijiro Enomoto, Mie Kurata, Ken-ichi Miyoshi, Jitsuo Higaki

The department of Integrated Medicine and Informatics, Ehime University Graduate School of Medicine.

Abstract

Osteopontin, a secreted glycosylated phosphoprotein and proinflammatory cytokine, has been implicated in several renal pathological conditions. More recently, we reported that aldosterone plays an important role in collagen synthesis and renal fibroblast cell proliferation through the induction of osteopontin in vitro study. We studied its possible role in aldosterone-mediated renal injury by infusing wild type (WT) and osteopontin knockout mice (OPN(-/-)) with aldosterone. The effects of 4-week aldosterone (0.15 μ g/hour)/salt (1% drinking water) on renal histology, gene expression, protein expression were determined in WT and OPN(-/-) mice. We found that it raised systolic blood pressure in both aldosterone-infused mice. At 4 weeks, urine albumin excretion were greater in aldosterone-infused WT mice compared vehicle-infused WT or aldosterone-infused OPN(-/-) mice. Interstitial fibrosis evaluated with Masson trichrome stain was increased in aldosterone-infused WT mice compared to vehicle-infused WT mice and aldosterone-infused OPN(-/-) mice. In WT mice, aldosterone increased renal mRNA expression of OPN, collagen I, collagen III, collagen IV and fibronectin. In contrast, the fibrosis related gene expression and renal OPN expression were diminished in aldosterone-infused OPN(-/-) compared to aldosterone-infused WT mice. In addition, aldosterone-infused WT mice had increased gene expression of NADPH oxidase subunits such as p47phox, p67phox and NOX2 compared to vehicle-infused WT or aldosterone-infused OPN(-/-) mice. Immunohistochemistry indicated that aldosterone-infused WT mice exhibited OPN staining that was strongly present in the proximal and distal tubules. In contrast, there was a little OPN staining in kidneys from vehicle-infused WT mice. F4/80 positive cells (macrophage) and FSP-1 positive cells (fibroblast) were significantly higher in aldosterone-infused WT than vehicle-infused WT and aldosterone-infused OPN(-/-) mice. These results suggest that OPN is a promoter of aldosterone-induced inflammation, oxidative stress and renal fibrosis. The inhibition of OPN for the prevention of renal injury might be one of therapeutic targets.

【Memo】

演題 15

脈絡膜血管新生におけるオステオポンチンの役割

藤田 識人¹⁾、岡田 由香¹⁾、上出 利光²⁾、今 重之²⁾、Susan R. Rittling³⁾、David T. Denhardt³⁾、松岡 雅人⁴⁾、緒方 奈保子⁴⁾、雑賀 司珠也¹⁾

1) 和歌山県立医科大学、2) 北海道大学遺伝子病制御研究所 分子免疫分野、

3) **Departments of Genetics and Cell Biology and Neuroscience, Rutgers University, Piscataway, NJ, USA.**、4) 関西医科大学

【背景】病的新生血管は様々な病態を引き起こす。角膜に新生血管が侵入すれば透明性が失われ、脈絡膜新生血管により加齢黄斑変性症などが発症する。オステオポンチン (OPN) はインテグリン結合能を有するリガンドとして、炎症細胞の増殖遊走や新生血管の発生を調整している。我々は角膜組織における新生血管の動態に対する OPN の役割について *in vitro*、*in vivo* の観点から第 8 回 OPN 研究会で発表した。今回、加齢黄斑変性症の原因となる脈絡膜新生血管に対する OPN の作用について検討した。

【方法】アルゴンレーザーを網膜脈絡膜に照射すると、脈絡膜の損傷の修復のために新生血管が発生するという反応を利用した脈絡膜新生血管モデルを使用した。野生種マウスおよび OPN ノックアウトマウスを用いて脈絡膜新生血管モデルを作成し、OPN の関与について検討した。また、抗 OPN 抗体を野生種マウスに投与し、脈絡膜新生血管の発生についてコントロール試薬を投与された群との差異を比較検討した。

【結果】OPN ノックアウトマウスから作成された脈絡膜新生血管モデルでは、発生した新生血管の面積が野生種群に比較して有意に減少していた。また、抗 OPN 抗体を投与したマウスでの脈絡膜新生血管モデルでは、コントロール群に比較して、新生血管の面積が有意に減少していた。

【結論】OPN は、角膜新生血管に対して促進的に働くことがわかっていたが、脈絡膜新生血管でも同様に新生血管の発生について促進的に作用し、中和抗体を用いることで発生する新生血管を抑制することが示された。現在、加齢黄斑変性症の治療として抗 VEGF 抗体が使用されている。抗 OPN 抗体が加齢黄斑変性症の新しい治療になることが期待される。

【Memo】

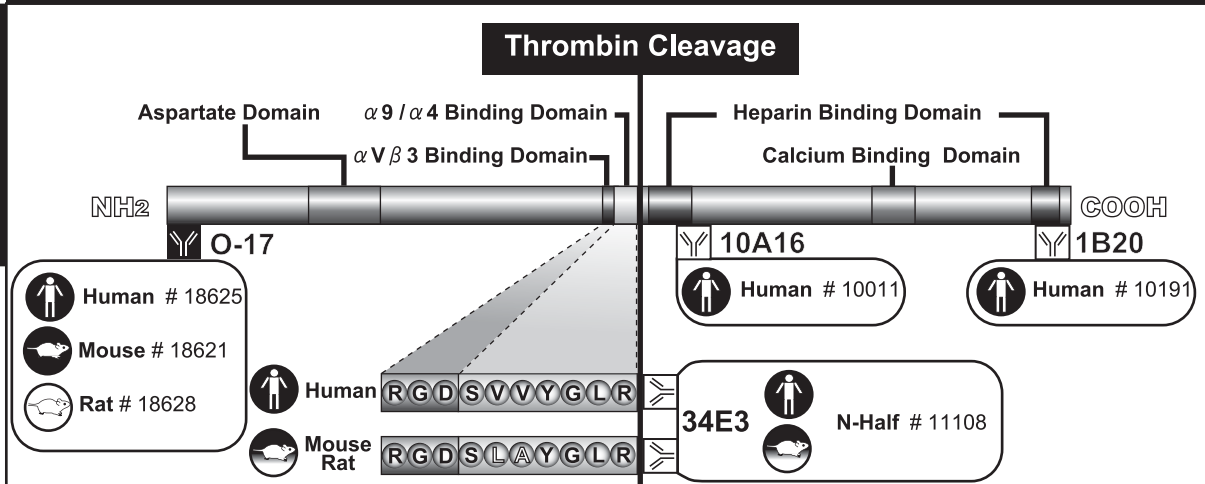
Osteopontin

 Polyclonal Antibody

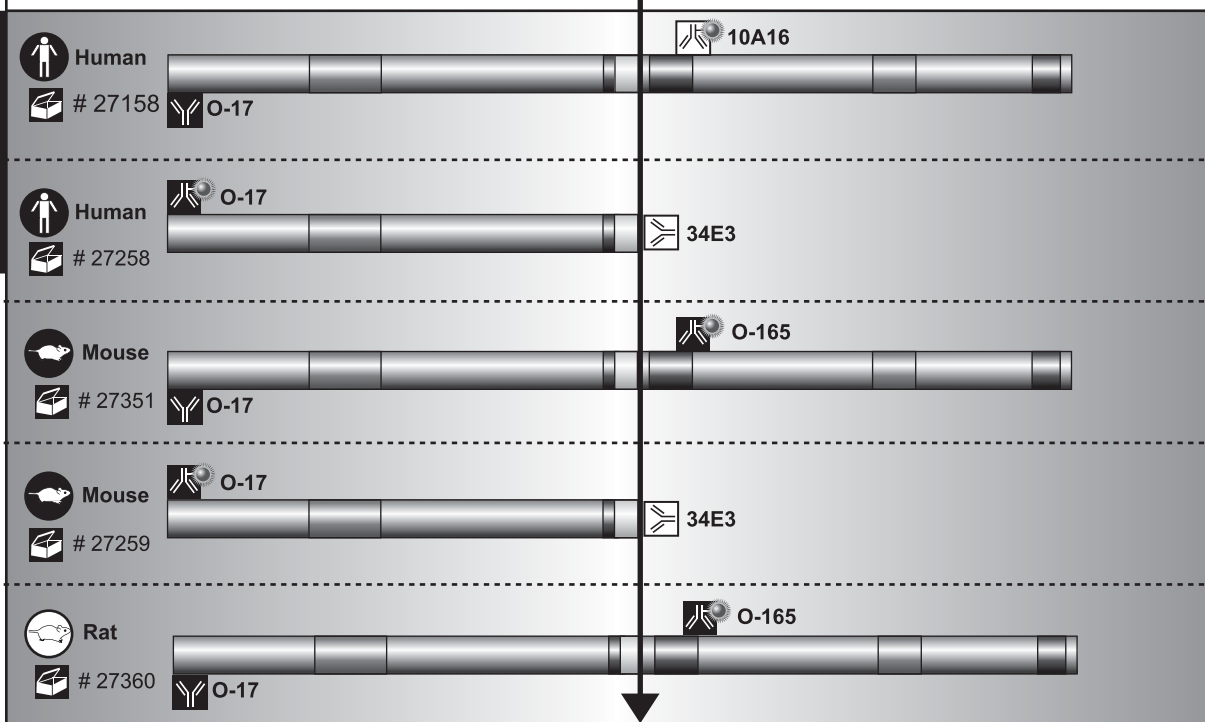
 Monoclonal Antibody

 Assay Kit

Antibodies



ELISA Kits



オステオポンチン研究会事務局

〒370-0831 群馬県高崎市あら町5番地1 株式会社免疫生物研究所内

TEL: 027-310-8040 (代) FAX: 027-310-8045

osteopontin@ibl-japan.co.jp