

東京大学大学院医学系研究科分子予防医学 教授

松島 綱治

「炎症反応分子機構のIL-8、細胞接着因子を中心とした解析」

## 1. 研究実施の概要

### 炎症反応分子機構解析ならびに抗炎症剤開発グループ

#### a. 炎症制御因子としてのケモカイン

ウサギにおける IL 8 に対するマウスハイブリドーマ由来抗体投与による様々な実験モデル（皮膚急性炎症、血清複合体急性腎炎、肺虚血後再灌流傷害、ARDS、脳梗塞など）を通して IL 8 が急性炎症に伴う好中球の浸潤ならびに活性化に中心的に関与し、IL 8 を阻害することにより急性組織損傷を防止できることを明らかにした。中外製薬との共同研究としてヒト型化 anti-human IL 8 抗体 (IgG4) を用いて臨床開発のための適応疾患を決定するための動物実験を行った。さらに、MCP-1 に対する抗体により、ラットでの馬杉腎炎による腎硬化症、モノクロタリン誘導性肺高血圧症発症、内頸動脈内皮損傷による動脈硬化を軽減できることを明らかにした。現在ケモカインとそれらの受容体を分子標的にしたヒト型化抗体と低分子アンタゴニストの開発が世界的に展開されているが、私達のこれらの実験結果が研究開発の出発点になっている。

#### b. ケモカインによる免疫システム制御

1) Th2 細胞表面上には CCR4 が発現し TARC/MDC が作用することを明らかにした。CD4+CD45RO+で CCR4 陽性細胞とアトピー性皮膚炎、喘息患者の病態、IgE 濃度が非常に相関する臨床データを得た。また、ケモカインによる Th1/Th2 優位免疫反応制御をマウス実験モデル（細菌性劇症肝炎モデル、気管支喘息モデル、アトピー性皮膚炎モデルなど）で実証した。肝炎モデルでは *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) 投与後肉芽形成過程はサイトカイン、ケモカイン産生、浸潤細胞のケモカイン受容体発現より Th1 優位な phase であることを証明し、LPS 投与により肉芽周囲を中心に強い肝傷害が生じる時、肉芽構成細胞により TARC が産生され CCR4+細胞の浸潤が起こり Th1 と Th2 細胞の混合反応が FasL と TNF $\alpha$  の高発現をもたらす組織傷害を引き起こすことを証明した (J. Clin. Invest. 102, 1933, 1998)。さらに、*P. acnes* 投与後数時間以内に大量の CD11c 陽性樹状細胞 (DC) 前駆体が血中に出現し、肝臓類洞における肉芽形成に参画することを見出した (炎症反応に伴って血中に出現する樹状細胞前駆体の最初の同定、肉芽に DC が存在することを証明した最初の報告)。しかも、この遊走がケモカイン MIP1a で制御され、肉芽部位で活性化／成熟した DC が門脈領域に移動し最初の抗原特異的免疫応答を誘発する (portal tract associated lymphoid tissue, PALT の発見) がこの移動もケモカイン SLC により制御されていることを確立した (J. Exp. Med. 193, 1393, 2001)。最近、PALT ならびに所属リンパ節である hepatic lymphnode に移動した樹状細胞 (IDC) は初期 (day2) には MDC を後期 (day5-7) には IP10 を主に産生し所属リンパ節における DC-T cell clustering に関与し Th1 polarization を制御すること、所属リンパ節から efferent lymphatics へのメモリー Th1 細胞の移行が IP10 により調整されていること、そして最終的にはメモリー Th1 リンパ球の肝臓類洞へのホー

ミングにより初めて肉芽部位での Th1 細胞の増殖が起こり肉芽が完成するというサルコイドーシスの原因とされる *P. acnes* による肉芽形成メカニズムのほぼ全貌を明らかにすることができた (投稿中)。また、OVA 反復投与による気道喘息モデルにて気道上皮細胞と血管内皮細胞により産生される TARC を単クローン性抗体投与により阻害することにより Th2 細胞、好酸球浸潤を抑制し、気道過敏症発症を防止することができた (生体内でケモカインを制御することにより Th2 サイトカインの産生を制御することができることを示した最初の仕事、*J. Immunol.* 166, 2055, 2001)。アトピー性皮膚炎モデル Nc/Nga マウスのケモカインとサイトカイン産生の解析結果より皮膚上皮基底細胞による TARC の産生が病態と相関し、且つ TNF+IL4+IFN $\gamma$ により非常に強く誘導されることを見出した (Th1 と Th2 サイトカインのクロストークが病態悪化につながるという実験的証明、*J. Clin. Invest.* 104, 1097, 1999)。2) SLE モデルマウスである BWF1 マウスにおいてループス腎炎発症に伴い、B 細胞ケモカイン BLC の発現が腎臓や胸腺において著明に増加していることを見出した。BLC はミエロイド系成熟 DC により産生され、自己抗体産生細胞である B1 細胞に強い細胞走化性を示した。胸腺では CD4 および CD8 SP T 細胞が B 細胞と同様に著明に増加するのに対して、CD4CD8 DP T 細胞は劇的に減少していた。これらの事実は BLC 産生性成熟型 DC が胸腺における中枢性トレランスの破綻をもたらすと同時に、B1 細胞や follicular helper T 細胞を胸腺や他の標的臓器へ遊走せしめ、強力な自己抗体産生を誘導していることを示唆するものである (*J. Exp. Med.* 193: 1393, 2001)。*J. Exp. Med.*ではこの論文の掲載号に3ページにわたるこの論文に対する commentary を載せ、粘膜免疫と自己免疫のリンクを説明する breakthrough 的仕事とした。3) SDF-1 intrakine 発現 retrovirus 感染血液幹細胞移植マウスを作製し、それらにおける造血、免疫システムの構築を検索したところ B リンパ球、顆粒球の再構築のみならず胸腺の再構築にも異常があることが判明した (*Blood* 96, 2074, 2000)。生体内で intrakine が稼動することを証明した最初の論文である。さらに、腸管 cryptopatch の形成とそこからの intraepithelial lymphocytes の出現が TECK/CCR9 によることを TEAC intrakine を用いた方法で明らかにした。4) GVHD を引き起こす CTL の最初の誘導が腸管の subepithelial dome (SED) において起こり CCR5 が決定的役割を有することを見出した。

### c. ケモカイン受容体シグナル伝達システムの解析

ケモカイン受容体、CCR2 に特異的に結合する分子群として CD55 をはじめとした GPI-anchor 型蛋白があり、ケモカイン受容体が lipid raft に存在することを明らかにした。さらに、CCR2 の細胞内 C-末端に結合する新規の clathrin motif を有する蛋白 (FROUNT と命名) を code する遺伝子を yeast two hybrid 法でクローニングし、この蛋白が CCR2 の細胞表面 (lipid raft) での MCP-1 依存性会合とそれに引き続く receptosome 形成、白血球遊走を制御することが明らかに成った。In vivo にても炎症時のマクロファージ浸潤を制御することを確認した。

#### d. エンドトキシンショックの分子機構の解析

LPS 受容体 signal transducer ならびに細胞内情報伝達分子の同定のため、マウス retrovirus vector を用いた macrophage library のスクリーニングを行い、現在数多く得られている候補遺伝子を解析中である。Natural selectin antagonist, sulfatide によるサイトカイン産生抑制機序について検索するとともに、sulfatide 結合蛋白の同定を行った。また、IL 6<sup>-/-</sup>マウスにおける、エンドトキシンショック抵抗性の原因について詳細に検討中した。さらに、エンドトキシンショック時の NO の関与を詳細に調べるために ESR を用いたマウス血液中 NO の定量法を確立し、エンドトキシンショック時の NO 量を従来 of グリース法と比較した。

#### マクロファージ・樹状細胞の起源、分化、活性化分子機序の解析と新規炎症関連遺伝子のクローニンググループ

マウスにおいて myeloid DC の骨髄血球前駆細胞、ならびに胎仔肝血球前駆細胞からの分化システムを世界で初めて確立するとともに、骨髄前駆細胞から DC への分化経路には少なくとも 3 通りあることを明らかにした。また、それぞれの DC サブセットが発現するケモカイン受容体を明らかにし、in vitro でのケモカインに対する反応性を検討した。

ヒトのほぼ全成熟白血球サブセット (Mo, LPS-activated Mo, Th1/Th2 subsets, immature and mature DC などを含む) の包括的遺伝子発現プロファイルを serial analysis of gene expression 法にて作成した。この仕事はヒト血球系細胞に於ける包括的な遺伝子発現検索としての最初の仕事であり、米国血液学会雑誌 (Blood, 94, 837, 1999) の Plenary Paper にも選ばれ、国際的にも大きなインパクトを与えた。論文発表とともにホームページを開設し詳細な最新情報を開示している。現在、この仕事で明らかになった多数の新規遺伝子のクローニングと機能確立の仕事を展開している。

#### 生体工学グループ

CXCR4 のノックアウトマウスを作製し、大阪母子センター研究所との共同研究でその phenotype を解析した結果、SDF-1/PBSF と CXCR4 が一対一の関係にあり胎生期の造血、B 細胞分化・増殖のみならず胃・上部腸管への血管形成に重要な役割を有することが判明した。CCR5 遺伝子欠損マウスを作成し C57BL/6 にバッククロスすることにより急性 GVHD の発症に CCR 5 が決定的役割を有することが判明した。

IL 1 receptor antagonist 欠損マウスを作製し、その phenotype を解析した。細菌誘導性肝障害モデルにおいて欠損マウスはより致死的であり、脾臓では Th2 シフトが観られた。

炎症関連遺伝子としてクローニングした ADAMTS-1 の欠損マウス作製により、ADAMTS-1 がマウスの正常な成長、腎・副腎などの臓器の形態と機能に重要な因子であることが明らかになった。現在 ADAMTS 分子群はメタロプロテアーゼ研究分野で最も注目を浴びている分子群であり私達が発見した ADAMTS-1 が最初の分子ある。

## 2. 研究構想及び経過概要

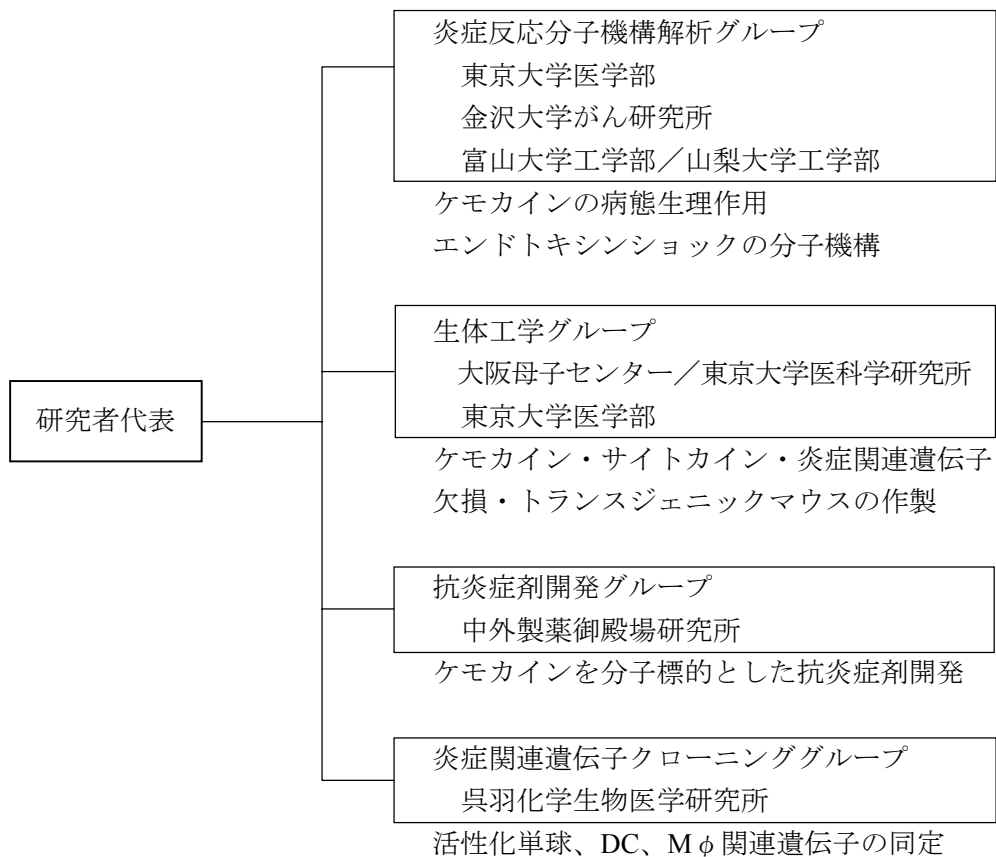
本研究においては、1) IL 8をはじめとしたケモカインの様々な炎症・免疫疾患モデルでの病態生理作用の確立とそれに基づく抗炎症・免疫抑制剤開発のための新たな分子標的の提供のための基礎実験 2) ケモカイン受容体シグナル伝達機構の解析 3) 白血球細胞接着因子の生物学的意義の確立と接着因子を介した細胞内シグナルの解析 4) エンドトキシンショックの分子機序の解析 5) マクロファージ・樹状細胞の起源、分化、活性化分子機序の解析と新規炎症関連遺伝子のクローニングならびにそれらの生物活性の確立を柱として研究を実施した。

研究開始時、既にウサギにおける IL 8 に対するマウスハイブリドマ由来抗体投与による様々な実験モデル（皮膚急性炎症、血清複合体急性腎炎、肺虚血後再灌流傷害、ARDS、脳梗塞など）を通して IL 8 が急性炎症に伴う好中球の浸潤ならびに活性化に中心的に関与し、IL 8 を阻害することにより急性組織損傷を防止できることが明らかになっていたために、IL 8 に対するヒト型抗体の作製と適応疾患探索のためのさらなる炎症モデルの解析を目指した。我々が発見したもう一つのケモカイン、MCP-1 の様々な慢性炎症性疾患モデルにおける役割の確立も当初の重要な研究課題であった。一方、炎症時の白血球浸潤において細胞接着も重要な役割を有することは、既に十分確立していたが白血球が生体内で活性化される時、足場の提供と言う意味で細胞接着因子が必須の役割を有するという発見は我々の独自のものであった。それ故、もう一つの解析対象として細胞接着因子をかかげた。これらの計画は、順調に進行した。

研究プロジェクト開始後他の研究者によって発見された、新規ケモカインが炎症細胞のみならず様々な免疫担当細胞サブセット特異的な細胞走化性因子であることが明らかになった。我々は炎症/免疫反応をケモカインによる白血球サブセット特異的移動制御という観点から精力的に解析した。いつも、疾患モデルを用い、病気の発症機序を念頭に場と時間軸と大切に文字通りの包括的で且つ分子/細胞レベルの *in vivo* 解析を行った。それらの解析の中でケモカインが生理的/病的条件下における白血球生体内移動ダイナミズムを制御する分子あることが確立すると共に、ケモカインによってリクルートされる樹状細胞による炎症と免疫のリンク、ケモカインによる Th1/Th2 反応制御、ケモカイン産生異常としての自己免疫病、GVHD の発症機序などが明らかになった。さらに、我々は樹状細胞が炎症/免疫反応のマスター細胞であると言う考えからヒト樹状細胞が発現する新規炎症関連遺伝子の探索の仕事を serial analysis of gene expression 法を用いて行った。その後、ほぼ全てのヒト白血球サブセットにおける遺伝子発現プロファイルの作製を行った。

### 3. 研究実施体制

#### (1) 体制



#### 4. 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	摘要
10. 9. 1	セミナー	東大医学部 1 号館 3 階セミナー室	35 名	Regulation of the Ras signaling pathway and its role in the generation of reactive oxygen species.
10.11.11	セミナー	東大医学部 1 号館 3 階 S317 号室	30 名	Stem cell characterization and manipulation: genetic purging and immune manipulation.
11.10.26	セミナー	東大医学部 1 号館 3 階 S317 号室	35 名	抗腫瘍免疫反応に対する抑制の免疫反応
12.6.5~6	シンポジウム	京都パークホテル	250 名	第 9 回国際マクロファージ分子細胞生物学シンポジウム
12. 7. 3	セミナー	東大医学部 1 号館 3 階 S317 号室	30 名	神経新生における神経変性疾患の治療をめざして:
12. 7.13	セミナー	東大医学部 1 号館 分子予防医学教室	35 名	マイコプラズマ感染マウスモデルを用いた血管リモデリングの解析
13. 6.21-22	シンポジウム	東京ガーデンパレス	250 名	第 10 回国際マクロファージ分子細胞生物学シンポジウム

#### 5. 主な研究成果

##### (1) 原著論文等

発表者	標題	発表先	Vol-Page	Year
Kawasaki, S., Takizawa, H., Yoneyama, H., Onai, N., Izumizaki, M., Imai, T., Yoshie, O., Homma, I., Yamamoto, K. and Matsushima, K.	Intervention of TARC attenuates the development of allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in mice.	Journal of Immunology	166:2055-2062	(2001)
Nagai, S., Hashimoto, S., Yamashita, T., Toyoda, N., Satoh, T., Suzuki, T. and Matsushima, K.	Comprehensive gene expression profile of human activated Th1-and Th2-polarized cells.	International Immunology	13:367-376	(2001)
Ishikawa S, Sato T, Abe M, Nagai S, Onai N, Yoneyama H, Zhang Y, Suzuki T, Hashimoto S, Shirai T, Lipp M, Matsushima K.	Aberrant high expression of B lymphocyte chemokine (BLC/CXCL13) by C11b+CD11c+ dendritic cells in murine lupus and preferential chemotaxis of B1 cells towards BLC.	Journal of Experimental Medicine	193:1393-402	(2001)
Yoneyama, H., Matsuno, K., Zhang, Y., Murai, M., Itakura, M., Ishikawa, S., Hasegawa, G., Naito, M., Asakura, H. and Matsushima, K.	Regulation by chemokines of circulating dendritic cell precursors, and the formation of portal tract-associated lymphoid tissue, in a granulomatous liver disease.	Journal of Experimental Medicine	193:35-49	(2001)
Itakura, M., Tokuda, A., Kimura, H., Nagai, S., Yoneyama, H., Onai, N., Ishikawa, S., Kuriyama, T. and Matsushima, K.	Blockade of secondary lymphoid-tissue chemokine exacerbates Propionibacterium acnes-induced acute lung inflammation.	Journal of Immunology	166:2071-2079	(2001)
Nishihori, H., Tsuji, H., Tahara, T., Akiyama, M., Ogawa, Y., Matsushima, K., Iwakura, Y. and Mukaida, N.	Participation of endogenously-produced interferon $\gamma$ for interleukin 4-mediated tumor rejection.	Human Gene Therapy	11:659-668	(2000)

発表者	標題	発表先	Vol-Page	Year
Zhang, Y., Zhang Y., Wang, Y., Ogata, M., Hashimoto, S. and Matsushima, K.	Development of dendritic cells in vitro from murine fetal liver-derived lineage phenotype-negative c-kit <sup>+</sup> hematopoietic progenitor cells.	Blood	95:138-146	(2000)
Suzuki, T., Hashimoto, S., Toyoda, N., Nagai, S., Yamazaki, N., Dong H.Y., Sakai, J., Yamashita, T., Nukiwa, T. and Matsushima, K.	Comprehensive Gene Expression Profile of LPS-stimulated human monocytes by SAGE.	Blood	96:2584-2591	(2000)
Yamashita, T., Hashimoto, S., Kaneko, S., Nagai, S., Toyoda, N., Suzuki, T., Kobayashi, K. and Matsushima, K.	Comprehensive gene expression profile of a normal human liver.	Biochemical and Biophysical Research Communications	269:110-116	(2000)
Matugo, S., Kitagawa, T., Minami, S., Esashi, Y., Oomura, Y., Tokumaru, S., Kojo, S., Matsushima, K. and Sasaki, K.	Age-dependent changes in lipid peroxide levels in peripheral organs, but not in brain, in senescence-accelerated mice.	Neuroscience Letters	278:105-108	(2000)
Tokuda, A., Itakura, M., Onai, N., Kimura, H., Kuriyama, T. and Matsushima, K.	Pivotal role of CCR1-positive leukocytes in bleomycin- induced lung fibrosis in mice.	Journal of Immunology	164:2745-2751	(2000)
Yamashita, T., Kaneko, S., Hashimoto, S., Sato, T., Nagai, S., Toyoda, N., Suzuki, T., Kobayashi, K. and Matsushima, K.	Comprehensive gene expression profile of hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis with hepatitis C virus infection.	Biochemical and Biophysical Research Communications	269:110-116	(2000)
Hashimoto, S., Suzuki, T., Nagai, S., Yamashita, T., Toyada, N. and Matsushima, K.	Identification of genes specifically expressed in human activated and mature dendritic cells through serial analysis of gene expression.	Blood	96:2206-2214	(2000)
Onai, N., Zhang, Y., Yoneyama, H., Kitamura, T., Ishikawa, S. and Matsushima, K.	Impairment of lymphopoiesis and myelopoiesis in mice reconstituted with bone marrow-hematopoietic progenitor cells expressing SDF-1-intrakine.	Blood	96:2074-2080	(2000)
Hashimoto, S., Suzuki, T., Dong H., Yamazaki, N. and Matsushima, K.	Serial analysis of gene expression in human Monocytes and Macrophages.	Blood	94:837-844	(1999)
Ogata, M., Zhang, Y., Wang, Y., Itakura, M., Zhang, Y., Harada, A., Hashimoto, S., Kawasaki, K. and Matsushima, K.	Chemotactic response toward chemokines and its regulation by transforming growth factor- $\beta$ 1 of murine bone marrow hematopoietic progenitor cell-derived different subset of dendritic cells.	Blood	93:3225-3232	(1999)
Tsuji, H., Mukaida, N., Harada, A., Kaneko, S., Matsushita, E., Nakanuma, Y., Tsutsui, H., Okamura, H., Nakanishi, K., Tagawa, Y., Iwakura, Y., Kobayashi, K. and Matsushima, K.	Alleviation of lipopolysaccharide-induced acute liver injury in Propionibacterium acnes-primed IFN- $\gamma$ -deficient mice by a concomitant reduction of TNF- $\alpha$ , IL-12, and IL-18 production.	Journal of Immunology	162:1049-1055	(1999)
Hashimoto, S., Suzuki, T., Yamazaki, N., Dong, H., Nagai, S. and Matsushima, K.	Serial analysis of expression in human monocyte-derived dendritic cells.	Blood	94:845-852	(1999)
Kuno, K. and Matsushima, K.	ADAMTS-1 is an active metalloproteinase associated with the extracellular matrix.	Journal of Biological Chemistry	274:18821-18826	(1999)



発表者	標題	発表先	Vol-Page	Year
Murai, M., Yoneyama, H., Harada, A., Zhang, Y., Vestergaard, C., Baoyu, G., Suzuki, K. Asakura, H. and Matsushima, K.	Active participation of CCR5+CD8+ T lymphocytes in the pathogenesis of liver injury in graft-versus-host disease.	Journal of Clinical Investigation	104:49-57	(1999)
Vestergaard, C., Yoneyama, H., Murai, M., Nakamura, K., Tamaki, K., Terashima, Y., Imai, T., Yoshie, O., Irimura, T., Mizutani, H. and Matsushima, K.	Overproduction of Th2-specific chemokines in NC/Nga mice exhibiting atopic dermatitis-like lesions.	Journal of Clinical Investigation	104:1097-1105	(1999)
Sonoda, Y., Mukaida, N., Wang, J., Shimada-Hiratsuka, M., Naito, M., Kasahara, T., Harada, A., Inoue, M. and Matsushima, K.	Physiologic regulation of postovulatory neutrophil migration into vagina in mice by aC-X-C chemokine(s).	Journal of Immunology	160:6159-6165	(1998)
Murayama, T., Mukaida, N., Khabar, K.S.A. and Matsushima, K.	Potential involvement of IL-8 in the pathogenesis of human cytomegalovirus infection.	Journal of Leukocyte Biology	64:62-67	(1998)
Mukaida, N., Harada, A. and Matsushima, K.	Interleukin-8 (IL-8) and monocyte chemotactic and activating gactor (MCAF/MCP-1), chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions.	Cytokine and Growth Factor Reviews	9:9-23	(1998)
Zang, Y., Harada, A., Wang, J., Zhang, Y., Hashimoto, S., Naito, M. and Matsushima, K.	Bifurcated dendritic cell differentiation in vitro from murine lineage phenotype-negative c-kit+ bone marrow hematopoietic progenitor cells.	Blood	92:118-128	(1998)
Yoneyama, H., Harada, A., Imai, T., Yoshie, O., Zhang, Y., Higashi, H., Murai, M., Asakura, H. and Matsushima, K.	Pivotal role of TARC, a CC chemokine, in bacteria-induced fulminant hepatic failure in mice.	Journal of Clinical Investigation	102:1933-1941	(1998)
Mukaida, N., Matsumoto, T., Yokoi, K., Harada, A. and Matsushima, K.	Inhibition of neutrophil-mediated acute inflammatory injury by an antibody against interleukin-8 (IL-8).	Inflammation Research	47, Supplement 3:S151-S157	(1998)
Murayama, T., Ohara, Y., Obuchi, M., Khabar, K.S.A., Higashi, H., Mukaida, N. and Matsushima, K.	Human Cytomegalovirus induces interleukin-8 production by a human monocytic cell line, THP-1, through acting concurrently on AP-1- and NF- $\kappa$ B-binding sites of the interleukin-8 gene.	Journal of Virology	71:5692-5695	(1997)
Su, S., Mukaida, N., Wang, J., Zhang, Y., Takami, A., Nako, S. and Matsushima, K.	Inhibition of immature erythroid progenitor cell proliferation by macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ by interacting mainly with a C-C chemokine receptor, CCR1.	Blood	90:605-611	(1997)
Wang, J., Mukaida, N., Zhang, Y., Nako, S. and Matsushima, K.	Enhanced mobilization of hematopoietic progenitor cells by mouse MIP-2 and granulocyte colony-stimulating factor in mice.	Journal of Leukocyte Biology	62:503-509	(1997)
Zang, Y., Mukaida, N., Wang, J., Harada, A., Akiyama, M. and Matsushima, K.	Induction of dendritic cell differentiation by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, stem cell factor, and tumor necrosis factor $\alpha$ in vitro from lineage phenotypes-negative c-kit+ murine hematopoietic progenitor cells.	Blood	90:4842-4853	(1997)

(2) 特許出願（国内 8件、海外 3件）

① 国内

発明者	発明の名称	出願番号	出願日
橋本真一、松島綱治、鈴木拓児	ヒト単球およびヒトマクロファージの発現遺伝子群	特願平 10-307532	H10.10.28
橋本真一、松島綱治、鈴木拓児	ヒト樹状細胞の発現遺伝子群	特願平 11-95481	H11.04.01
松島綱治、橋本真一、鈴木拓児	LPS 活性化ヒト単球に発現する遺伝子群の同定	特願平 11-195103	H11.07.08
松島綱治、橋本真一、金子周一、山下太郎	ヒト正常肝細胞発現遺伝子群	特願 2000-023170	H12.01.31
松島綱治、橋本真一、鈴木拓児、永井重徳	ヒト成熟／活性化樹状細胞発現遺伝子群	特願 2000-031079	H12.05.22
松島綱治、橋本真一、鈴木拓児	LPS 活性化ヒト単球発現遺伝子群	特願 2000-131079	H12.04.28
松島綱治、橋本真一、金子周一、山下太郎	ヒト肝疾患発現遺伝子群	特願 2001-12328	H13.01.19
永井重徳、松島綱治、橋本真一	ヒト活性化 Th1 及び Th2 細胞関連遺伝子群	特願 2110-385816	H12.12.19

② 海外

発明者	発明の名称	出願番号	出願日
橋本真一、松島綱治、鈴木拓児	ヒト単球およびヒトマクロファージの発現遺伝子群	PCT/JP99/	1999.10.28
橋本真一、松島綱治、鈴木拓児	ヒト樹状細胞の発現遺伝子群	PCT/JP00/02019	2000.03.30
永井重徳、松島綱治、橋本真一	ヒト活性化 Th1 及び Th2 細胞関連遺伝子群	PCT/JP01/	2001.09.26

(3) 受賞等

なし