

転写因子制御による胆汁酸の免疫調節作用に関する研究

課題番号 12470117

平成12年度～平成14年度科学研究費補助金（基盤研究(B)(2)）

研究成果報告書

平成15年2月

研究代表者 平野史倫

（旭川医科大学医学部講師）

【はしがき】

自己免疫性肝炎・原発性胆汁性肝硬変をはじめとした自己免疫性肝・胆道系疾患の病因はいまだに不明であり、根本的治療法も存在しない。1991年、原発性胆汁性肝硬変患者において胆汁酸製剤であるウルソデオキシコール酸が病理学的に肝細胞の主要組織適合抗原クラスⅠ分子の発現を減少させ臨床的にも有効であることが報告された。すなわち、従来主として消化吸收を補助する生理活性物質と考えられていた胆汁酸がそれ自体免疫応答を調節する可能性が強く示唆され、その後の胆汁酸研究に新たな展開をもたらした。現在までに明らかにされたウルソデオキシコール酸の免疫調節作用は、(1)リンパ球のサイトカイン産生調節、(2)肝・胆管細胞の主要組織適合抗原クラスⅠおよびクラスⅡ発現調節などであるが、その臨床的有効性に比較して理論的根拠に乏しいといえる。

1999年に胆汁酸によって活性化される farnesoid X receptor の発見によって、胆汁酸が標的遺伝子である小腸胆汁酸結合蛋白 (ileal bile acid-binding protein; iBAP) の転写調節作用を有していることが報告された (Science 284:1365,1999. Mol Cell 3:543,1999)。これらの報告から胆汁酸によって活性化された farnesoid X receptor は主に retinoid X receptor と二量体を形成して iBAP のプロモーター上に結合し転写を誘導していることが明らかとなった。さらに、転写因子 NF- κ B の抑制分子の一つである I κ B β が retinoid X receptor と結合し転写活性を抑制していることも報告されている。かかる報告から、研究代表者らは胆汁酸による farnesoid X receptor / retinoid X receptor の活性化過程に I κ B β が関与している可能性を想定し検討中に、胆汁酸が farnesoid X receptor のみならず I κ B β の分解を誘導することによって NF- κ B をも活性化する事実を見いだした。NF- κ B はサイトカインや接着分子など様々な免疫機能分子の発現に関与し、炎症・自己免疫反応に重要な役割を果たしていると考えられている。すなわち、胆汁酸による免疫調節作用が従来の報告に加え farnesoid X receptor や NF- κ B などの転写因子を介して担われている可能性を想定した。

そこで、本研究は、

- 1) 胆汁酸による farnesoid X receptor の活性化機構の解明
- 2) 胆汁酸による NF- κ B 活性化機構の解明
- 3) farnesoid X receptor の標的遺伝子の検索
- 4) NF- κ B 活性化に伴う免疫機能分子に及ぼす胆汁酸の作用の検討

の4プロジェクトを推進することによって胆汁酸の免疫調節作用を転写因子の活性化を中心に分子レベルで明らかにし、自己免疫性肝・胆道系疾患の病態解明・治療法開発を、研究成果の臨床応用をも視野に入れて包括的に解明することを目的とする。

【研究経過・成果】

1) 胆汁酸による farnesoid X receptor の活性化機構の解明

farnesoid X receptor は核受容体の一つであり、その分子構造は N 末端から転写調節部位、DNA 結合部位、リガンド結合部位の順で構成されており、各部位を欠損させた mutant を肝細胞内に発現させることによる検討から、核移行シグナルは DNA 結合部位とリガンド結合部位の間にある hinge 部位に存在すること、C 末端側にリガンドである胆汁酸の結合する部位が存在することを明らかにした。さらに、N 末端を欠損させると転写活性化作用が消失し、N 末端にコアクチベーターが結合している可能性を見出した。また、FXR は胆汁酸非存在下においても核内に存在し、核移行シグナルが重要な役割を果たしていることを解明した。これら farnesoid X receptor の機能解析を推進中に、farnesoid X receptor にスプライシングバリエーションフォームが存在していることが明らかとなり、farnesoid X receptor- α と farnesoid X receptor- β として、機能解析中である。

2) 胆汁酸による NF- κ B 活性化機構の解明

NF- κ B は様々な免疫分子を活性化することが知られている。その NF- κ B を胆汁酸は直接活性化することを明らかにした。すなわち、胆汁酸は NF- κ B の抑制分子で

ある I κ B α と I κ B β を分解することによって NF- κ B の核移行を可能にし活性化している。その活性化は 2 峰性を示し持続的で、活性化される NF- κ B の構成蛋白は p65 と p50 のヘテロダイマーであった。さらに、胆汁酸による NF- κ B の活性化に細胞内の酸化ストレスが重要であることが明らかとなり、肝細胞におけるレドックス制御が NF- κ B の活性化を調節する可能性が示唆された。一方、細胞内情報伝達系、特にリン酸化酵素に及ぼす胆汁酸の作用として、MAP3K に位置する MEKK1 と MAP キナーゼに位置する p38 を活性化している事実を明らかにした。これら MEKK1 と p38 はともに NF- κ B の活性化に関与しているリン酸化酵素として知られており、これらの経路を介して NF- κ B が活性化されていることが推測された。

3) farnesoid X receptor の標的遺伝子の検索

従来から胆汁酸は腸肝循環やコレステロール代謝の調節分子として注目されていたが、その標的遺伝子は不明であった。そこで、腸肝循環やコレステロール代謝に関与している機能分子の発現を解析しそのプロモーター上に farnesoid X receptor の結合部位が存在しているか否かを確認した上で farnesoid X receptor の転写制御に及ぼす作用について検討した。その結果、腸肝循環においては、従来から明らかにされている iBAPB 以外に、肝に発現している Bile salt export pump 遺伝子を正に調節していることが明らかになった。さらに、現在、farnesoid X receptor の標的遺伝子は精力的に解析されており、Phospholipid transfer protein 遺伝子、Cholesterol 7 α -hydroxylase 遺伝子、Dehydroepiandrosterone sulfotransferase 遺伝子、Apolipoprotein C-II 遺伝子、および Apolipoprotein A-I 遺伝子を調節していることが明らかとなっている。

4) NF- κ B 活性化に伴う免疫機能分子に及ぼす胆汁酸の作用の検討

胆汁酸による NF- κ B と farnesoid X receptor 活性化機構について検討中に、NF- κ B のコンポーネントである p65 と farnesoid X receptor が相互作用を有し、ともにそれぞれの固有の標的遺伝子の転写を相乗的に正に調節していることを明らかにした。かかる成績は、腸肝循環とコレステロール代謝のみで作用すると考えられてい

る farnesoid X receptor が炎症や免疫反応に直接関与していることを示唆している。特に、farnesoid X receptor が強く発現している肝臓や腎臓における局所の免疫反応に、胆汁酸が重要な役割を果たしている可能性を示していると考えられた。

また、胆汁酸による NF- κ B の活性化を介した機能分子発現への作用として、ケモカイン RANTES や抗アポトーシス分子 IAP-1 の発現を転写レベルで正に調節していることを明らかにした。なかでも、胆汁酸が IAP-1 の発現を誘導する事実は肝臓内で胆汁酸が肝細胞の生存維持に直接関与していることを示唆し、胆汁酸作用をさらに飛躍的に発展させる発見と思われた。

【研究組織】

研究代表者	平野史倫	(旭川医科大学医学部講師)
研究分担者	牧野 勲	(旭川医科大学副学長)
海外共同研究者	C. Scheidereit	(Max-Delbrück Cener, Germany)

【交付決定額 (配分費)】

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成12年度	6,300	0	6,300
平成13年度	4,600	0	4,600
平成14年度	3,100	0	3,100
総計	14,000	0	14,000

【研究発表】

(1) 学会誌など

1、英文

Hirano F, Kobayashi A, Makino I.

Inhibition of TNF- α -induced RANTES expression in human hepatocyte-derived cells by fibrates, the hypolipidemic drugs.

Int Immunopharmacol. 2002; in press.

Hirano F, Komura K, Fukawa E, Makino I.

TNF- α induced RANTES chemokine expression via activation of NF- κ B and p38 MAP kinase: roles of TNF- α in alcoholic liver diseases.

J Hepatol. 2002; in press.

Hirano F, Kobayashi A, Hirano Y, Nomura Y, Fukawa E, Makino I.

Thrombin-induced expression of RANTES mRNA through protease activated receptor-1 in human synovial fibroblasts.

Ann Rheum Dis. 2002;61(9):834-7.

Hirano F, Kobayashi A, Hirano Y, Nomura Y, Fukawa E, Makino I.

Nuclear factor- κ B regulates RANTES chemokine expression in response to tumor necrosis factor- α in fibroblast-like synoviocytes.

Mod Rheumatol. 2002;12(1):37-43.

Hirano Y, Hirano F, Fujii H, Makino I.

Fibrates suppress chenodeoxycholic acid-induced RANTES expression through inhibition of NF- κ B activation.

Eur J Pharmacol. 2002;448(1):19-26.

Kanbayashi H, Itoh H, Kashiwaya T, Atoh K, Makino I.

Spatial distribution of nociceptive neuropeptide and nerve growth factor depletion in experimental diabetic peripheral nervous system.

J Int Med Res. 2002;30(5):512-9.

Nakamura K, Ito T, Yoneda M, Takamoto S, Nakade Y, Okamoto S, Okada M, Yokohama S, Aso K, Makino I.

Antithrombin III prevents concanavalin A-induced liver injury through inhibition of macrophage inflammatory protein-2 release and production of prostacyclin in mice.

J Hepatol. 2002;36(6):766-73.

Nakade Y, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A.

Involvement of endogenous CRF in carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats.

Am J Physiol. 2002;282(6):R1782-8.

Kitano Y, Yokoyama K, Matsumoto K, Makino I, Tanaka H.

Amelioration of cerulein-induced acute pancreatitis by 2,2'-dipyridyl in rats.

Hokkaido Igaku Zasshi. 2002;77(2):161-7.

Hinz M, Lemke P, Anagnostopoulos I, Hacker C, Krappmann D, Mathas S, Dorken B, Zenke M, Stein H, Scheidereit C.

Nuclear factor κ B-dependent gene expression profiling of Hodgkin's disease tumor cells, pathogenetic significance, and link to constitutive signal transducer and activator of transcription 5a activity.

J Exp Med. 2002;196(5):605-17.

Mathas S, Hinz M, Anagnostopoulos I, Krappmann D, Lietz A, Jundt F, Bommert K, Mehta-Grigoriou F, Stein H, Dorken B, Scheidereit C.

Aberrantly expressed c-Jun and JunB are a hallmark of Hodgkin lymphoma cells, stimulate proliferation and synergize with NF- κ B.

EMBO J. 2002;21(15):4104-13.

Jundt F, Kley K, Anagnostopoulos I, Schulze Probsting K, Greiner A, Mathas S, Scheidereit C, Wirth T, Stein H, Dorken B.

Loss of PU.1 expression is associated with defective immunoglobulin transcription in

Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin disease.

Blood. 2002;99(8):3060-2.

Hawkes NA, Otero G, Winkler GS, Marshall N, Dahmus ME, Krappmann D, Scheidereit C, Thomas CL, Schiavo G, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Svejstrup JQ.

Purification and characterization of the human elongator complex.

J Biol Chem. 2002;277(4):3047-52.

Hirano F, Kobayashi A, Hirano Y, Nomura Y, Fukawa E, Makino I.

Bile acids regulate RANTES gene expression through its cognate NF- κ B binding sites.

Biochem Biophys Res Commun. 2001;288(5):1095-101.

Komura K, Hayashi S, Makino I, Poellinger L, Tanaka H.

Aryl hydrocarbon receptor/dioxin receptor in human monocytes and macrophages.

Mol Cell Biochem. 2001;226(1-2):107-18.

Yokohama S, Yoneda M, Watanobe H, Kono T, Nakamura K, Makino I, Terano A.

Effect of central urocortin on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats.

Neurosci Lett. 2001;313(3):149-52.

Nakamura K, Okada M, Yoneda M, Takamoto S, Nakade Y, Tamori K, Aso K, Makino I.

Macrophage inflammatory protein-2 induced by TNF- α plays a pivotal role in concanavalin A-induced liver injury in mice.

J Hepatol. 2001;35(2):217-24.

Miura T, Ouchida R, Yoshikawa N, Okamoto K, Makino Y, Nakamura T, Morimoto C, Makino I, Tanaka H.

Functional modulation of the glucocorticoid receptor and suppression of NF- κ B-dependent transcription by ursodeoxycholic acid.

J Biol Chem. 2001;276(50):47371-8.

Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A.
Plasma transforming growth factor- β 1 level and efficacy of α -tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study.

Aliment Pharmacol Ther. 2001;15(10):1667-72.

Miyamoto Y, Yoneda M, Morikawa A, Itoh H, Makino I.
Gastric neuropeptides and gastric motor abnormality in streptozotocin-induced diabetic rats: observation for four weeks after streptozotocin.

Dig Dis Sci. 2001;46(8):1596-603.

Schmidt-Ullrich R, Aebischer T, Hulsken J, Birchmeier W, Klemm U, Scheidereit C.
Requirement of NF- κ B/Rel for the development of hair follicles and other epidermal appendices.

Development. 2001;128(19):3843-53.

Krappmann D, Patke A, Heissmeyer V, Scheidereit C.
B-cell receptor- and phorbol ester-induced NF- κ B and c-Jun N-terminal kinase activation in B cells requires novel protein kinase C's.

Mol Cell Biol. 2001;21(19):6640-50.

Muller DN, Heissmeyer V, Dechend R, Hampich F, Park JK, Fiebeler A, Shagdarsuren E, Theuer J, Elger M, Pilz B, Breu V, Schroer K, Ganten D, Dietz R, Haller H, Scheidereit C, Luft FC.

Aspirin inhibits NF- κ B and protects from angiotensin II-induced organ damage.

FASEB J. 2001;15(10):1822-4.

Wuchter C, Krappmann D, Cai Z, Ruppert V, Scheidereit C, Dorken B, Ludwig WD, Karawajew L.

In vitro susceptibility to TRAIL-induced apoptosis of acute leukemia cells in the context of TRAIL receptor gene expression and constitutive NF- κ B activity.

Leukemia. 2001;15(6):921-8.

Hinz M, Loser P, Mathas S, Krappmann D, Dorken B, Scheidereit C.
Constitutive NF- κ B maintains high expression of a characteristic gene network,
including CD40, CD86, and a set of antiapoptotic genes in Hodgkin/Reed-Sternberg
cells.
Blood. 2001;97(9):2798-807.

Slaugenhaupt SA, Blumenfeld A, Gill SP, Leyne M, Mull J, Cuajungco MP, Liebert CB,
Chadwick B, Idelson M, Reznik L, Robbins C, Makalowska I, Brownstein M,
Krappmann D, Scheidereit C, Maayan C, Axelrod FB, Gusella JF.
Tissue-specific expression of a splicing mutation in the IKBKAP gene causes familial
dysautonomia.
Am J Hum Genet. 2001;68(3):598-605.

Heissmeyer V, Krappmann D, Hatada EN, Scheidereit C.
Shared pathways of I κ B kinase-induced SCF(β TrCP)-mediated ubiquitination and
degradation for the NF- κ B precursor p105 and I κ B α .
Mol Cell Biol. 2001;21(4):1024-35.

Maruyama N, Hirano F, Yoshikawa N, Migita K, Eguchi K, Tanaka H.
Thrombin stimulates cell proliferation in human fibroblast-like synoviocytes in nuclear
factor- κ B activation and protein kinase C mediated pathway.
J Rheumatol. 2000;27(12):2777-85.

Matsumoto A, Iwashima Y, Abiko A, Morikawa A, Sekiguchi M, Eto M, Makino I.
Detection of the association between a deletion polymorphism in the gene encoding
angiotensin I-converting enzyme and advanced diabetic retinopathy.
Diabetes Res Clin Pract. 2000;50(3):195-202.

Iida T, Makino Y, Okamoto K, Yoshikawa N, Makino I, Nakamura T, Tanaka H.
Functional modulation of the mineralocorticoid receptor by cis-
diamminedichloroplatinum (II).
Kidney Int. 2000;58(4):1450-60.

Abiko A, Eto M, Makino I, Araki N, Horiuchi S.

Increased levels of advanced glycosylation end products in the kidney and liver from spontaneously diabetic Chinese hamsters determined by immunochemical assay.

Metabolism. 2000;49(5):567-73.

Krappmann D, Hatada EN, Tegethoff S, Li J, Klippel A, Giese K, Baeuerle PA, Scheidereit C.

The κ B kinase (IKK) complex is tripartite and contains IKK gamma but not IKAP as a regular component.

J Biol Chem. 2000;275(38):29779-87.

Lange K, Kleuser B, Gysler A, Bader M, Maia C, Scheidereit C, Korting HC, Schafer-Korting M.

Cutaneous inflammation and proliferation in vitro: differential effects and mode of action of topical glucocorticoids.

Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2000;13(2):93-103.

Kordes U, Krappmann D, Heissmeyer V, Ludwig WD, Scheidereit C.

Transcription factor NF- κ B is constitutively activated in acute lymphoblastic leukemia cells.

Leukemia. 2000;14(3):399-402.

Hehner SP, Hofmann TG, Ushmorov A, Dienz O, Wing-Lan Leung I, Lassam N, Scheidereit C, Droge W, Schmitz ML.

Mixed-lineage kinase 3 delivers CD3/CD28-derived signals into the κ B kinase complex.

Mol Cell Biol. 2000;20(7):2556-68.

Hatada EN, Krappmann D, Scheidereit C.

NF- κ B and the innate immune response.

Curr Opin Immunol. 2000;12(1):52-8.

2、邦文

平野史倫、牧野勲

胆汁酸とアポトーシスの誘導：最近の知見

BIO Clinica 17(11): 983-7, 2002.

平野史倫、牧野勲

胆汁酸による転写因子 NF- κ B 活性化調節作用

臨床胆汁酸研究の進歩 2002 (印刷中)

牧野勲

胆汁酸療法の展開—利胆から免疫調整作用まで、そして現在—

日本消化器病学会雑誌 99(10):1163-72, 2002

中出幸臣, 米田政志, 中村公英, 牧野勲, 寺野彰

実験肝障害に対する中枢性 stressin の効果について

消化器心身医学 9(1): 17-22, 2002

横浜吏郎, 石関哉生, 田森啓介, 稲場守, 谷光憲, 村川力彦, 福良巖宏, 西山徹, 牧野勲, 徳差良彦, 三代川齊之

十二指腸原発 mucinous papillary adenocarcinoma の 1 例

消化器画像 4(2): 233-9, 2002

平野史倫, 牧野勲

胆汁酸による NF- κ B の活性化とアポトーシスへの影響

肝胆膵 43(6): 1029-37, 2001

平野史倫, 小林厚志, 片山耕, 青木喜満, 松野丈夫, 金田清志, 松野誠夫, 牧野勲

滑膜細胞におけるトロンピンによるケモカイン RANTES の発現誘導作用の検討

医学のあゆみ 197(10): 827-8, 2001

平野史倫, 牧野勲

酸化ストレスの基礎 グルココルチコイド受容体のレドックス制御(解説/特集)

医学のあゆみ

別冊酸化ストレスフリーラジカル医学生物学の最前線 61-4, 2001

三浦貴徳, 田中廣壽, 牧野勲

免疫調整作用の発現機序とその評価(解説/特集)

肝胆膵 43(6): 1001-9, 2001

中出幸臣, 米田政志, 中村公英, 牧野勲, 寺野彰

実験肝障害に対する内因性 corticotropin-releasing factor(CRF)の役割について

消化器心身医学 8(1) 1-6, 2001

中村公英, 高本秀二郎, 中出幸臣, 伊藤拓, 岡本聡, 岡田充巧, 田森啓介, 麻生和信,
牧野勲

免疫学的肝細胞障害における CXC ケモカインと多核白血球の関与

薬理と治療 29(Suppl.1): S57-S61, 2001

牧野勲

胆汁酸の腸肝循環機構と機能

胆道 15(1): 15-24, 2001

横浜吏郎, 石関哉生, 田森啓介, 稲場守, 谷光憲, 牧野勲

プロトンポンプ阻害剤の投与後に食道狭窄を来した重症逆流性食道炎の2症例

日本消化器病学会雑誌 98(8):942-7, 2001

牧野勲

胆石症の病態・診断・治療—特に、胆汁酸の腸肝循環機能を中心に—

日本内科学会雑誌 90(3):428-33, 2001

平野史倫, 牧野勲

胆汁うっ滞でのケモカイン RANTES 産生に対する抑制効果

肝胆膵 41(5): 801-6, 2000

牧野勲、中村公英、三浦貴徳、麻生和信
原発性胆汁性肝硬変の診断と治療
日本内科学会雑誌 89(9):203-8, 2000

小村景司, 平野淑子, 畑山尚生, 三浦貴徳, 平野史倫, 牧野勲
過去1年間の甲状腺疾患に対する超音波検査の検討について
旭川厚生病院医誌 10(1): 11-5, 2000

中村公英, 米田政志, 牧野勲
わが国における自己免疫性肝炎の予後 自己免疫性肝炎に対するウルソデオキシコ
ール酸(UDCA)の長期投与効果と予後
肝臓 41(7): 523-6, 2000

横山和典, 牧野勲
胆汁うっ滞の成因と鑑別
胆と膵 21(8): 629-33, 2000

横山和典, 牧野勲
肝・胆・膵 胆石症の病型分類
内科 85(6): 1205-8, 2000

麻生和信, 三浦貴徳, 中村公英, 牧野勲
高齢者の胆汁酸代謝と胆汁排泄能
肝胆膵 40(5): 681-7, 2000

牧野勲, 横山和典
成因論 胆汁成分から
肝胆膵 40(4): 551-6, 2000

中村公英, 牧野勲
胆汁酸の腸肝循環
The Lipid 11(3): 229-34, 2000

(2) 口頭発表 (主なもの)

Annual European Congress of Rheumatology (EULAR2002)

June 12–15, 2002, Stockholm, Stockholm International Fairs and Congress Centre
Protease-activated receptor-1 expression of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis: Correlation with rheumatoid factor.

○ Fumiori Hirano, Atsushi Kobayashi, Yoshinobu Nomura, Etsushi Fukawa and Isao Makino.

The 20th Congress of the International League of Associations for Rheumatology
August 26–30, 2001, Edmonton, SHAW Conference Centre

Thrombin Induces Chemokine RANTES Production via Protease-activated Receptor-1 in Synovial Cells from Patients with Rheumatoid Arthritis

○ Fumiori Hirano, Atsushi Kobayashi, Naoki Maruyama, Yoshiko Hirano, Etsushi Fukawa and Isao Makino.

Annual Meeting of the American Gastroenterological Association

May 21–22, 2001, Atlanta, Georgia

High Molecular but not Low Molecular Hyaluronan Prevents Concanavalin A-Induced Liver Injury by Reducing Proinflammatory Cytokines in Mice

○ Kimihide Nakamura, Sujiro Takamoto, Yukiomi Nakade, Taku Ito, Satoshi Okamoto, Mitsuyoshi Okada, Kazunobu Aso, Masashi Yoneda, and Isao Makino.

Annual European Congress of Rheumatology (EULAR2000)

June 21–24, 2000, Nice, Acropolis Convention Center

Thrombin Activates NF- κ B and Induces Chemokine RANTES Production in Synovial Cells from Patients with Rheumatoid Arthritis.

○ Fuminori Hirano, Naoki Maruyama, Yoshiko Hirano, and Isao Makino

第99回日本内科学会講演会

平成14年3月28日～30日、名古屋、名古屋国際会議場

慢性関節リウマチ(RA)患者の末梢血単核球におけるトロンビン受容体(ThrR)の発現と臨床パラメーターとの関連

○平野史倫、小林厚志、小村景司、野村嘉伸、府川悦士、牧野勲

第88回日本消化器病学会総会

平成14年4月24日～26日、旭川、旭川市民文化会館

パネルディスカッション「消化器疾患と胆汁酸研究：今後の展開」

肝細胞におけるCDCAによるアポトーシス誘導作用の検討

○平野史倫、牧野勲

第88回日本消化器病学会総会

平成14年4月24日～26日、旭川、旭川市民文化会館

会長講演

胆汁酸療法の展開—利胆から免疫調整作用まで—

○牧野勲

第13回臨床胆汁酸研究会

平成14年7月6日、東京、新高輪プリンスホテル

胆汁酸による転写因子NF- κ B活性化調節作用

○平野史倫、牧野勲

第9回北海道リウマチのケア・フォーラム

平成14年9月14日、旭川、藤田観光ワシントンホテル

ステロイド誘発骨粗鬆症

○平野史倫

第12回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術総会

平成14年9月21日～22日、札幌、北大学術交流会館

RA患者末梢血単核球におけるトロンビン受容体の発現について

○平野史倫、小林厚志、小村景司、岡本健作、野村嘉伸、府川悦士、牧野勲

第87回日本消化器病学会総会

平成13年4月18日～20日、東京 京王プラザホテル

ワークショップ「胆汁酸をめぐる最近の進歩」

ケノデオキシコール酸 (CDCA) によるケモカイン RANTES と転写因子 NF- κ B 誘

導作用の検討

○平野史倫、小林厚志、牧野勲

第45回日本リウマチ学会総会

平成13年5月14日～16日、東京 京王プラザホテル

ワークショップ「リウマチ性疾患と細胞表面分子 (II)」

RA 滑膜細胞における protease-activated receptor (PAR)-1, 3, 4 の発現とトロンビン作用の検討

○平野史倫、小林厚志、丸山直紀、野村嘉伸、府川悦士、牧野勲

第1回東日本胆汁酸研究会

平成13年7月7日、東京 経団連会館

胆汁酸による転写因子 NF- κ B 活性化機構の解明

○平野史倫、小林厚志、平野淑子、野村嘉伸、府川悦士、牧野 勲

第43回日本消化器病学会大会 (DDW2001)

平成13年10月17日～19日、京都 国立京都国際会館

肝細胞における farnesoid X receptor (FXR)による標的遺伝子の転写調節機構の解明

○平野史倫、牧野勲

第23回胆汁酸研究会

平成13年12月1日、福岡、九州大学医学部同窓会館

肝細胞における farnesoid X receptor (FXR)の転写調節機構の検討

○平野史倫、小林厚志、小村景司、野村嘉伸、府川悦士、牧野勲

第97回日本内科学会講演会

平成12年4月6日～8日、京都、国立京都国際会館

慢性関節リウマチ (RA) 患者滑膜細胞におけるトロンビン受容体の発現と RANTES の産生

○平野史倫、小林厚志、丸山直紀、吉川賢忠、飯田高久、三浦貴徳、牧野勲

第97回日本内科学会講演会

平成12年4月6日～8日、京都、国立京都国際会館

教育講演

原発性胆汁性肝硬変の診断と治療

○牧野勲

第44回日本リウマチ学会総会

平成12年5月13日～15日、横浜、パシフィコ横浜

ワークショップ「ケモカイン (II)」

RA 滑膜細胞におけるケモカイン RANTES 産生に与えるトロンビン/トロンビン受容体の役割

○平野史倫、丸山直紀、小林厚志、飯田高久、三浦 貴徳、川上隆子、牧野 勲

日本消化器病関連学会週間 (DDW-Japan2000)

平成12年10月25日～28日、神戸、神戸国際会議場

シンポジウム「難治性肝疾患への免疫学の挑戦」

難治性肝疾患におけるケモカイン RANTES の発現とウルソデオキシコール酸療法の有効性とその限界—新規併用療法への基礎的検討

○平野史倫、牧野 勲

第36回日本胆道学会総会

平成12年10月26日、神戸、ポートピアホテル

特別講演

胆汁酸の腸肝循環と機能

○牧野勲

第22回胆汁酸研究会

平成12年11月25日、京都、京都府立医大大講堂

Farnesoid X receptor (FXR)の細胞内局在の検討

○平野史倫、小林厚志、丸山直紀、府川悦士、藤井博、牧野勲

(3) 出版物

なし