

オステオポンチンと肉芽腫性疾患

四十坊典晴

【要旨】

オステオポンチンは分子内に異なる2つのインテグリン結合部位を有するリン酸化糖蛋白であり、分子内にトロンビン切断部位やmatrix metalloproteinase-3(MMP-3)とMMP-7切断部位が存在する。オステオポンチンは構造的にはマトリックス蛋白質と類似するが、細胞接着や遊走および細胞性免疫の制御に関与するサイトカイン様作用が良く解析されている。血中オステオポンチンは肉芽腫性疾患において病勢のマーカーとなる。オステオポンチンの発現は肺胞マクロファージ、T細胞、肺胞上皮細胞でサルコイドーシス、結核症および肺線維症などの肺疾患において亢進し、肺肉芽腫形成や線維化に関する制御に関連している。今後の研究により診断的有用性やオステオポンチンの機能制御により治療への可能性が期待される分子である。

[日サ会誌 2005;25:3-9]

キーワード： オステオポンチン，サルコイドーシス，インテグリン，結核

Osteopontin and Granulomatous Diseases

Noriharu Shijubo

【ABSTRACT】

Osteopontin is a glycosylated phosphoprotein that contains two distinct integrin binding domains and that has cleavage sites by thrombin and by matrix metalloprotease-3 (MMP-3) and MMP-7. Osteopontin structurally resembles a matrix protein and has well-characterized cytokine-like properties including the regulation of cellular adhesion and migration and cell-mediated immunity. Circulating osteopontin is a marker of disease activity in granulomatous disorders. Osteopontin expression is increased in alveolar macrophages, T cells and alveolar epithelial cells in a range of lung diseases such as sarcoidosis, tuberculosis, and lung fibrosis and has been shown to regulate aspects of pulmonary granuloma formation and fibrosis. Future investigations will explore the diagnostic and therapeutic potentials of modulating the function of osteopontin.

[JJSOG 2005;25:3-9]

keywords ; Osteopontin, Sarcoidosis, Integrin, Tuberculosis

札幌鉄道病院呼吸器科

著者連絡先：四十坊典晴

〒060-0033 札幌市中央区北3条東1丁目

札幌鉄道病院 呼吸器科

TEL：011-241-4971

FAX：011-222-9260

E-Mail：n-sijubo@jrhokkaido.co.jp

Department of Respiratory Medicine, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

はじめに

オステオポンチンは分子内に少なくとも2つの異なるインテグリン結合部位を有するリン酸化糖蛋白であり^{1)~5)}, さらに, 分子内にトロンビン切断部位⁶⁾ や複数の matrix metalloproteinase-3(MMP-3)と MMP-7切断部位⁷⁾ が存在する. 切断により, 断片化されたオステオポンチンは種々の機能が生じ, 断片化およびリン酸化の程度の違いによりオステオポンチンは異なる細胞接着性や炎症細胞の遊走活性を有するようになるため, 炎症性サイトカインの1つとされている^{1)~5)}. さらにオステオポンチンは in vitro 系及び動物実験において, interleukin-12(IL-12) 産生や interferon- γ (IFN- γ) 産生亢進に関与し, T helper type 1(Th1) 反応に促進的に作用する炎症性サイトカインであると報告されている³⁾. 本稿では, オステオポンチンの構造と機能に関して解説し, 肉芽腫性疾患を中心にオステオポンチンの意義および病態との関連についても言及する.

オステオポンチンの構造

オステオポンチン遺伝子はヒト染色体4q13上に存在し^{2), 8)}, オステオポンチン分子は314個のアミノ酸から成り, 蛋白質としての分子量は32kDと予測されるが, phosphorylation や N-linked glycosylation などの翻訳後修飾により, 44kD から 75kD の分子量となる. 酸性, 親水性で極めて陰性に荷電された分子で, 膜アンカードメインを欠く分泌蛋白質である^{4), 5)}. 機能に関わる特徴的配列として, ヒトオステオポンチンは分子内に RGD (arginine-glycine-aspartate) と SVVYGLR (serine-valine-valine-tyrosine-glycine-leucine-arginine) の2つのインテグリン結合部位を有する¹⁾. さらに, カルシウム結合部位, 2つのヘパリン結合部位およびヒドロキシアパタイトの結合部位と考えられる8個のアスパラギン酸残基配列 D⁸⁶-D⁹⁵ を持つ (Figure 1). また, オステオポンチン遺伝子自体が multiallelic でヒトでは少なくとも2つのアレルが存在する. ヒトではアレルの違いによる機能は不明であるが, マウスではアレルの違いがリケッチア感染に対する抵抗性と相関すると報告されている⁸⁾.

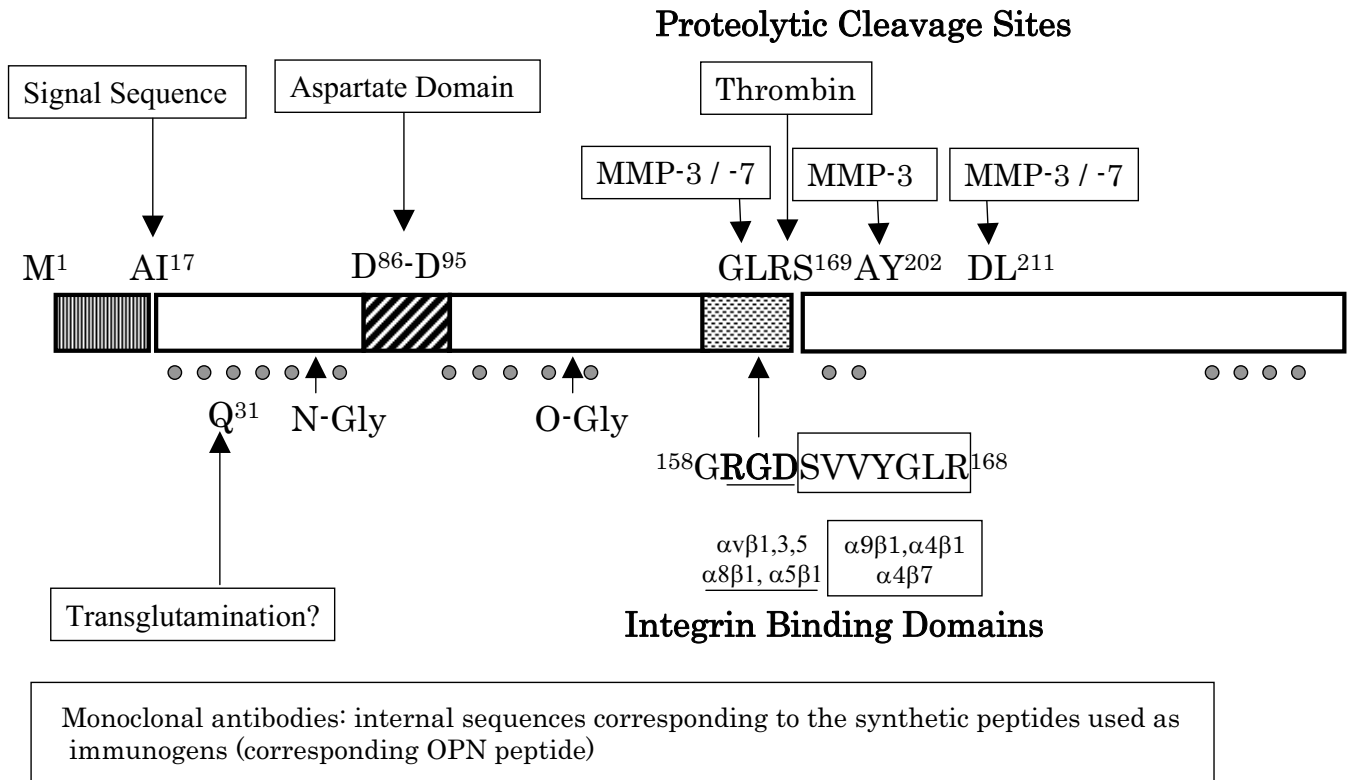


Figure 1. Schematic representation of protein structure showing binding motifs, cleavage sites, and putative phosphorylation sites. Monoclonal antibodies (5A1, 2K1, 10A16, 4C1 and 1B20) and internal sequences corresponding to the synthetic peptides (OPN1, OPN5, OPN3, OPN6 and OPN4) used as immunogens are also shown. N-Gly, N-glycosylation; MMP, matrix metalloproteinase; O, phosphorylation sites.

また、alternative RNA splicingにより、ヒトでは3つのsplicing アイソフォームが知られており (Figure 1のオステオポンチンは最もアミノ酸配列が長いアイソフォームで示した)、phosphorylation等の差により機能的差異が生じる可能性が推定されている^{2)・4)}。オステオポンチンはSIBLING (small integrin-binding ligand, N-linked glycoproteins)ファミリーに属することが知られている⁵⁾。

酵素によるオステオポンチン断片化と重合による修飾

オステオポンチンはトロンピンにより断片化され⁶⁾、そのN-terminal側にはRGDとSVVYGLRのインテグリン結合部位が表出されるようになる。 $\alpha 9\beta 1$ インテグリンは全長型オステオポンチンにはほとんど接着しないが、トロンピンにより断片化されたN-terminal側に対してはSVVYGLRを介した接着能が著しく高まる¹⁾。MMP-3とMMP-7もオステオポンチンを基質とし、断片化に関与する⁷⁾。オステオポンチン分子内にはMMP-3に対し3つの開裂部位があり、MMP-7に対し2つの開裂部位がある。その中でMMP-3とMMP-7の両者によりSVVYGLRに含まれるGRの間で断片化が起きるため、この部位で断片化された場合には $\alpha 9\beta 1$ インテグリンとの接着能は消失することが推定される⁷⁾。また、牛オステオポンチンはtransglutaminaseにより、グルタミン酸とリジン間で重合される。重合によりコラーゲンとの結合性が著しく高まり、骨組織でその重要性が注目されている⁹⁾。また、線維化にも関連する可能性が高い⁵⁾。ヒトオステオポンチンでの報告はないが、組織のWestern blottingで高分子オステオポンチンがヒトでも検出されることから、牛オステオポンチンでの検討に近いQ³¹を推定部位としてFigure 1に記載した。また、血中では分子量が大きいオステオポンチンはほとんど認めないので、血中ではtransglutaminaseによる重合はほとんど起こらないと推定される。肺組織および肉芽腫形成部位においてオステオポンチンの重合がどの程度おこっているかは不明である。また、重合されたオステオポンチンをトロンピンやMMP-3/MMP-7が基質とし、断片化がおこるのか、酵素で断片化されたオステオポンチンが他の酵素の基質となりうるかに関してもいまだ不明のままである。

オステオポンチン受容体

ヒトオステオポンチンにおいては158から168番目のアミノ酸残基GRGDSVVYGLR中に2つの重要なインテグリン結合部位RGDとSVVYGLRが近接して存在する。 αv クラス ($\alpha v\beta 3$, $\alpha v\beta 1$, $\alpha v\beta 5$), $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 8\beta 1$ インテグリンはRGD配列に接着する⁵⁾。 $\alpha v\beta 3$ インテグリンはRGD配列があれば、その近傍のアミノ酸配列は問題としな

い強固な接着であるが、RGD配列と接着するその他のインテグリンでは近傍のアミノ酸配列が接着に影響を与えるので、酵素による断片化での接着性が変化すると推定される。SVVYGLR配列には $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 7$, $\alpha 9\beta 1$ インテグリンが接着能を有するとされるが^{1)・5)}、 $\alpha 4\beta 1$ と $\alpha 4\beta 7$ インテグリンでは高濃度の2価の陽イオンの存在が必要であり、生理的条件下でどの程度接着するはいまだ不明である。また、オステオポンチンはstandard CD44受容体ではなく、splicing variantsのCD44 v6またはv7に対して接着能を有することが報告されている^{5)・10)}。CD44v6またはv7に対するオステオポンチンの結合部位はいまだ不明である。

オステオポンチンの発現と誘導

オステオポンチンは骨組織や腎で恒常的に発現を認め、多くの上皮細胞で発現が認められる。また、T細胞の活性化抗原の一つとして同定されたearly T cell activation-1 (Eta-1)がオステオポンチンと同一の分子であることが明らかにされている⁵⁾。

正常肺組織ではオステオポンチンは気道上皮細胞と肺胞マクロファージに軽度の発現を認める。病的状態ではオステオポンチンの発現は傷害された上皮細胞や肺胞および間質マクロファージに強い発現を認め、T細胞や血管内皮細胞にも発現を認める⁵⁾。

オステオポンチンの発現誘導を起こす分子としては種々の増殖因子 (GM-CSF, TGF- β)、サイトカイン (IL-1, IL-2, IL-3, TNF- γ)、ホルモン (ビタミンD, PTH)、菌体成分 (リポ多糖類、抗酸菌、完全フロイドアジュバント)、bone morphogenic protein, angiotensin IIなどが報告されている⁵⁾。しかし機能的に異なる種々の細胞が使用されており、気道上皮細胞や肺胞上皮細胞などの肺細胞や肺胞マクロファージやT細胞などの免疫担当細胞にどの因子がオステオポンチン産生亢進を誘導するかなど不明な点が多い。また、オステオポンチン遺伝子のプロモータ領域に特異的に反応する因子に関してもほとんどわかっていないのが現状である。

オステオポンチンの生物学的活性

オステオポンチンの骨代謝や種々の組織の石灰化、腎結石の形成に関与することが知られている。前述したようにオステオポンチンは活性化されたCD4陽性T細胞に発現する。オステオポンチンは種々の免疫担当細胞に対し遊走活性を示し、活性化に関与することが知られている。代表的な免疫担当細胞として、単球/マクロファージ⁵⁾、T細胞⁶⁾、樹状細胞¹¹⁾、好中球¹²⁾、NKT細胞¹²⁾などが挙げられるが、 αv 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 9$ サブユニットを有するインテグリン

ンおよびCD44vが遊走や活性化に関与するとされる。トロンピンやMMP-3/MMP-7による異なる断片化オステオポンチンフラグメントになることにより、種々の免疫担当細胞の遊走・活性化への多様な関与が推定される。また、血管内皮細胞において $\alpha v \beta 3$ インテグリンはvascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2)と複合体を形成し、VEGFとオステオポンチンはともに血管新生を誘導する分子であり、癌間質の血管新生因子としても注目されている。オステオポンチンは癌細胞、線維芽細胞や平滑筋細胞に対しても細胞接着、遊走活性亢進作用を有することが知られ、各種臓器の浸潤転移および線維化で注目されている^{5), 12)}。 $\alpha 9 \beta 1$ インテグリンはリンパ脈管内皮細胞に発現を認め、オステオポンチンのリンパ脈管新生への関与が注目される。

動物実験におけるオステオポンチンとTh1反応

オステオポンチン欠損マウスにBCGを感染された場合には感染が拡がり、結核の感染防御にオステオポンチンが重要な役割を果たすことが推定される⁵⁾。さらに、異なるオステオポンチン欠損マウスを用いたジストマ感染モデルにおいて肉芽腫形成は著しく阻害される¹³⁾。Ashar et al.³⁾はオステオポンチン欠損マウスではヘルペスウイルス1型感染やリステリア感染においてTh1反応が著しく減弱することを見出し、さらにオステオポンチンを添加することによりIL-12産生作用とIL-10産生抑制作用は回復することを明らかにした。

$\alpha v \beta 3$ インテグリン受容体を介したオステオポンチンの反応はオステオポンチンのリン酸化の程度とIL-12産生は関連していた。さらにオステオポンチンはリン酸化の程度とは関連なくIL-10産生を低下させ、この反応はCD44依存性であることを明らかにした。

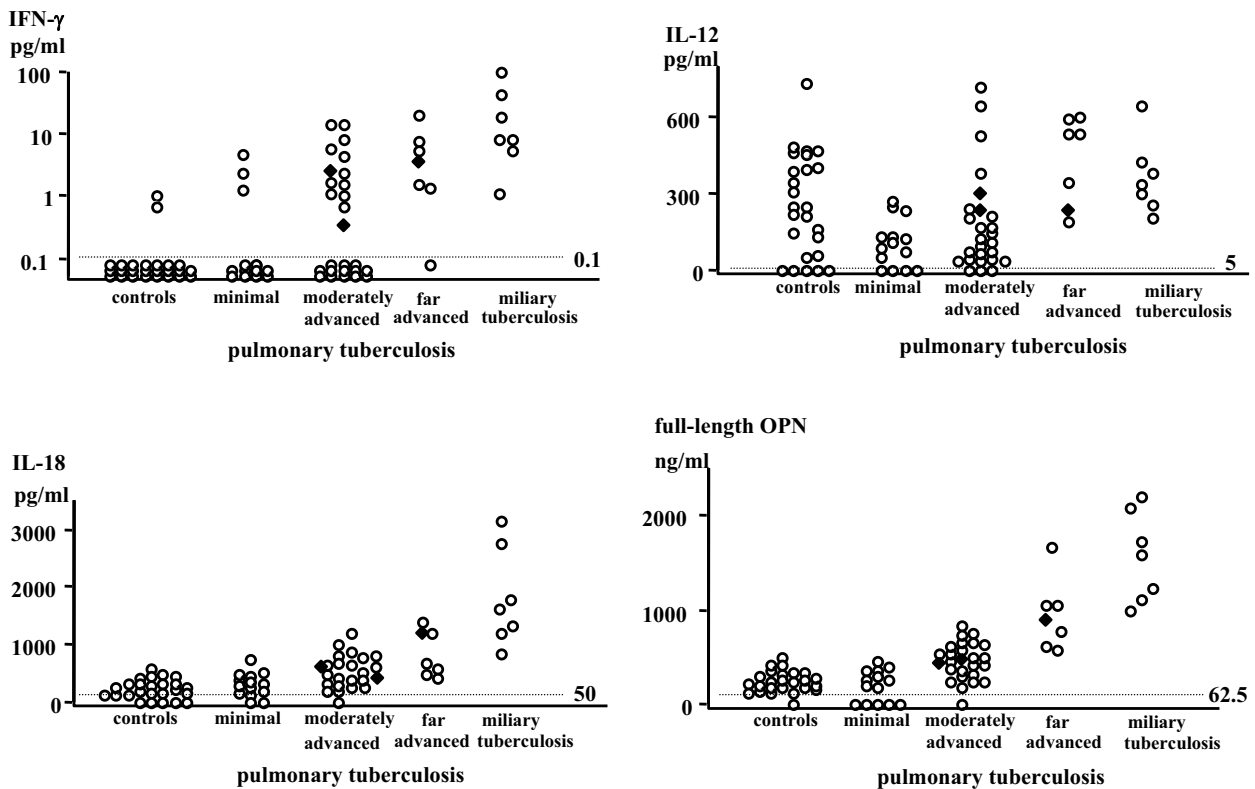


Figure 2. Circulating interferon- γ (IFN- γ), interleukin-12 (IL-12), IL-18 and osteopontin (OPN) levels in patients with pulmonary tuberculosis and miliary tuberculosis and healthy controls. According to the radiological extent of lung lesions, patients with pulmonary tuberculosis were divided into 3 groups: minimal, moderately and far advanced pulmonary tuberculosis groups. Solid diamonds indicate patients who had significant pleural effusion. The horizontal lines at 0.1 pg/ml, 5 pg/ml, 50 pg/ml and 62.5 ng/ml represent the lower limit of the IFN- γ , IL-12, IL-18 and OPN assays, respectively. Significantly higher levels of circulating IFN- γ , IL-18 and OPN are found in patients with pulmonary tuberculosis and miliary tuberculosis than healthy controls (all $p < 0.0001$), while there are no significant differences in circulating IL-12 levels of patients with pulmonary tuberculosis and miliary tuberculosis and healthy controls. Patients with miliary tuberculosis show significantly higher circulating IFN- γ ($p = 0.0002$), IL-12 ($p = 0.0059$), IL-18 ($p < 0.0001$), OPN ($p < 0.0001$) levels than patients with pulmonary tuberculosis. Circulating IFN- γ , IL-12, IL-18 and OPN are significantly increased according to the radiologic extent of lung lesions.

ヒト肉芽腫性疾患におけるオステオポンチン

抗酸菌に感染したマクロファージにおいてオステオポンチンは強発現する⁵⁾。結核症においてオステオポンチンは病変局所のマクロファージとT細胞に強い発現を認めるが、細胞外に分布するオステオポンチンの免疫反応は肉芽腫内には認められない。血中（トロンピンで分解されるので血漿を使用することが望ましい）では、オステオポンチンは断片化や重合されず、全長型として結核患者においても認められる¹⁴⁾。血中オステオポンチン値は肺結核症では拡がりによって増加しており、その変動は血中IFN- γ や血中IL-18値と並行し（Figure 2）、血中IL-18値と強い相関を認める¹⁴⁾。血中オステオポンチン値は粟粒結核では著明に上昇する。治療効果と血中オステオポンチン値は良く相関し、結核症の病勢を反映するマーカーとなる¹⁴⁾。Koguchi et al.¹⁵⁾も肺結核症で血中オステオポンチン値が増加することを報告し、BCGにより正常ヒト末梢血単核球からのIL-12p40とIFN- γ 産生は増加し、その系に抗オステオポンチン単クローン抗体10A16を添加することによりIL-12p40産生及びIFN- γ 産生が低下することを示した（抗オステオポンチン単クローン抗体10A16の認識部位に関してFigure 1参照）。この場合のオステオポンチン産生は単球からであった。また、Koguchi et al.¹⁵⁾は*Penicillium marneffei*感染モデルを用い、正常ヒト末梢血単核球がオステオポンチンを産生すること、さらにその時IL-12p40の産生が誘導されることを示し、IL-12p40産生が抗オステオポンチン単クローン抗体10A16で阻害されることを明らかにした。抗オステオポンチン単クローン抗体10A16の認識部位はインテグリン結合部位とは異なり、新たな機能部位の存在が示唆されるデータと考えられる。さらに、興味あることにIFN- γ 受容体を遺伝的欠損した患者が抗酸菌症になった場合には、オステオポンチンの発現が著しく低下することが報告され¹⁷⁾、オステオポンチン誘導とIFN- γ との関連が注目される。

サルコイドーシス患者の血中オステオポンチン値は増加する^{19)~20)}（Figure 3）。BAL液（10倍濃縮で測定可能）のオステオポンチン値は全長型（OPN4-OPN1 ELISA系は全長型のみ検出可能、各OPNペプチドはFigure 1参照）では差がなく、断片化されたオステオポンチンフラグメント（OPN5-OPN1 ELISA系では全長型と断片化されたオステオポンチンのN端側を検出可能）の増加が認められる²⁰⁾。血中とBAL中のオステオポンチン値は正の相関を認める。サルコイドーシス患者と健常者のBAL細胞を培養すると培養上清中に全長型オステオポンチンが検出され、無刺激でBAL細胞を培養した場合、サルコイドーシス患者においてオステオポンチン分泌が亢進する（Figure 4）。BAL付着細胞の培養上清中ではオステオポンチンが検出されたが、サ

ルコイドーシス患者のBAL T細胞を培養しても上清中のオステオポンチンは全て感度以下であり、肺胞マクロファージからのオステオポンチン分泌が亢進している。LPSやIL-12とIL-18で刺激した場合にはIFN- γ 産生は亢進するが、培養上清中のオステオポンチンは著しく減少する。しかしながら、BAL細胞をオステオポンチンとマクロファージのマーカーであるCD68の二重染色を行い、比較した場合には、無刺激と同様にIL-12とIL-18で刺激した場合もオステオポンチンはBAL中の肺胞マクロファージとリンパ球に強く発現する²⁰⁾。このことから、細胞外へ分泌されるオステオポンチンの由来はT細胞ではなく主に肺胞マクロファージであるが、サルコイドーシスにおいては活性化された肺胞マクロファージやT細胞の細胞内にオステオポンチン発現が増強されていることが明らかになった。サルコイドー

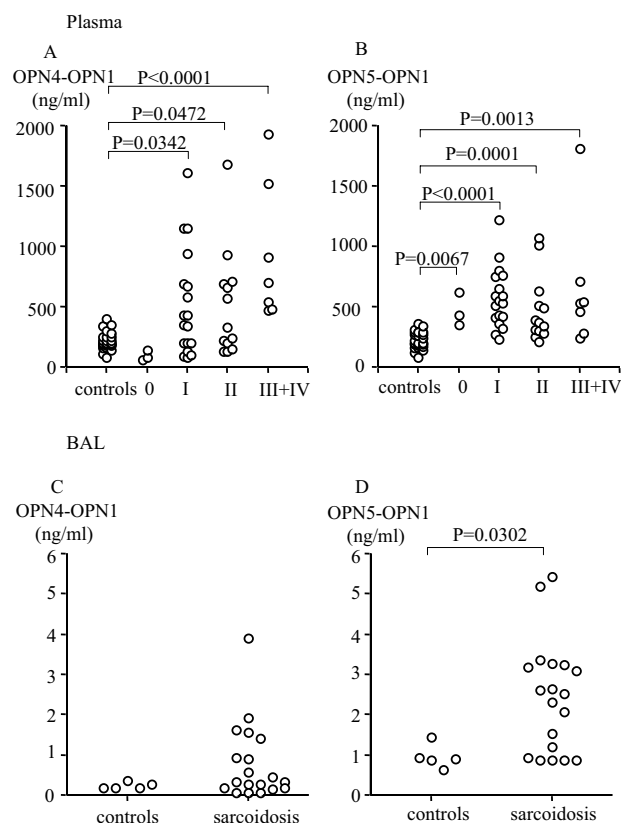


Figure 3. Plasma and bronchoalveolar lavage (BAL) osteopontin levels in patient with sarcoidosis and healthy controls; 0, I, II, III+IV, stage I, stage II, stage III and stage IV sarcoidosis; OPN4-OPN1, osteopontin levels measured with ELISA using antibodies against OPN4 and OPN1 peptides (detection of only full-length osteopontin); OPN5-OPN1, osteopontin levels measured with ELISA using antibodies against OPN5 and OPN1 peptides (detection of full-length osteopontin and amino-terminal fragment of cleaved osteopontin with thrombin). OPN1, OPN4 and OPN 5 peptides are synthetic peptides of OPN as immunogens as shown in Figure 1.

シス患者BAL細胞に対し合成オステオポンチンおよびヒト初乳精製オステオポンチンで刺激してもIL-12およびIFN- γ 産生は誘導されず、細胞外にオステオポンチンを加えてもBAL細胞からのIL-12およびIFN- γ 産生亢進作用は認められなかった。しかし、抗オステオポンチン単クローン抗体を用いてIL-12とIL-18刺激下BAL細胞におけるIFN- γ 産生への影響を評価した場合、 $\alpha v \beta 3$ および $\alpha 9 \beta 1$ インテグリンへの結合阻害作用を有する単クローン抗体2K1はIFN- γ 産生にほとんど影響を与えなかったが、単クローン抗体10A16はIFN- γ 産生を著明に減少させた(抗オステオポンチン単クローン抗体の認識部位に関してはFigure 1参照)。さらにBAL T細胞に対する中和実験でも単クローン抗体10A16のみが有意にIFN- γ 産生を抑制した。この結果からオステオポンチン自体がIL-12とIL-18刺激以降に $\alpha v \beta 3$ および $\alpha 9 \beta 1$ インテグリン受容体を介さず、サルコイドーシス患者の活性化されたT細胞からのIFN- γ 産生を亢進させる可能性があり、抗オステオポンチン単クローン抗体10A16が認識する部位またはその近傍においてオステオポンチンはIFN- γ 産生誘導に関与する可能性がある。サルコイドーシスにおいてオステオポンチンはIFN- γ 産生促進作用を有するが、その機構は複雑であり、今後、分子機構の解明が必要である。

おわりに

肉芽腫性疾患において血中オステオポンチンは上昇が認められ、病勢のマーカーとなる。サルコイドーシスでは活性化されたT細胞およびマクロファージもオステオポンチンを発現し、細胞外に分泌されたオステオポンチンは免疫担当細胞の病変局所への動員には重要な役割を果たす。細胞外オステオポンチンによるIL-12の産生誘導とIL-10産生抑制だけで説明されないTh1反応への関与が示唆されている。また、特発性間質性肺炎において血中オステオポンチン値は極めて高値である¹⁹⁾。肺線維化においても他臓器のリモデリング同様にオステオポンチンは重要な分子と考えられる。今後、Th1反応に関与するオステオポンチンと線維化に関与するオステオポンチンがどのような分子機構で制御されているかを検討される必要がある。これらの研究により診断および治療法の開発が期待される。

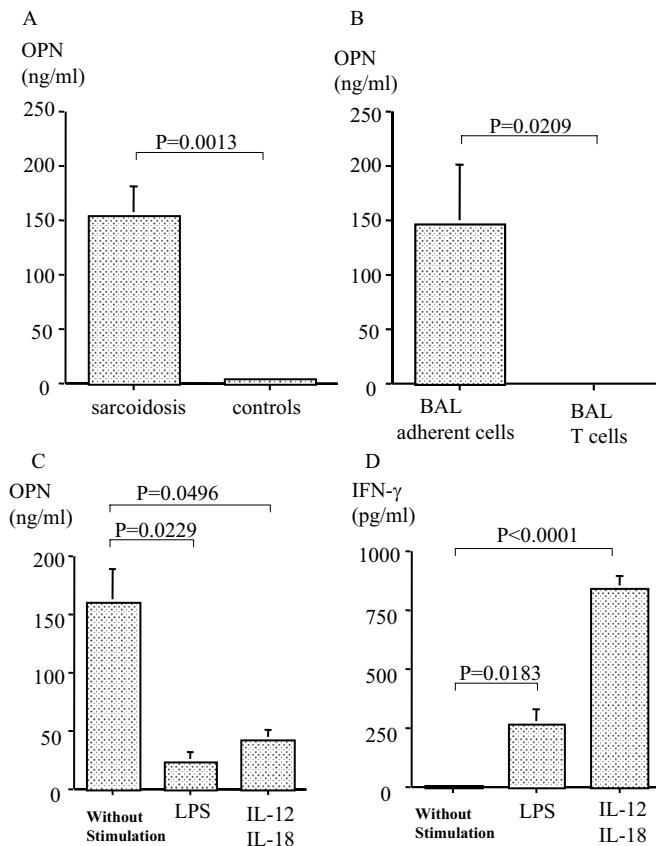


Figure 4. Osteopontin (OPN) levels in culture supernatants of bronchoalveolar lavage (BAL) cells of sarcoidosis and healthy controls (A) and BAL adherent cells and BAL T cells without stimulation (B) and OPN (C) and interferon- γ (IFN- γ) levels (D) in culture supernatants of BAL cells of sarcoidosis without stimulation, lipopolysaccharide (LPS, 1 μ g/ml) stimulation, and interleukin-12 (IL-12, 7 ng/ml) and IL-18 (20 ng/ml) stimulation. OPN levels are significantly increased in culture supernatants of BAL fluid cells of sarcoidosis without stimulation compared with those of healthy controls. BAL adherent cells, but not BAL T cells, secrete OPN. In culture supernatants, IFN- γ levels are increased with LPS stimulation, and IL-12 and IL-18 stimulation, but OPN levels are decreased.

引用文献

- 1) Yokosaki Y, Matsuura N, Sasaki T, et al: The integrin $\alpha 9\beta 1$ binds to a novel recognition sequence (SVVYGLR) in the thrombin-cleaved amino-terminal fragment of osteopontin J Biol Chem 1999; 274: 36328-36334.
- 2) O'Regan AW, Berman JS: Osteopontin: a key cytokine in cell-mediated and granulomatous inflammation. Int J Exp Path 2000; 81: 373-390.
- 3) Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, et al: Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell mediated) immunity. Science 2000; 287: 860-864.
- 4) Kon S, Yokosaki Y, Maeda M, et al: Mapping of functional epitopes of osteopontin by monoclonal antibodies raised against defined internal sequences. J Cell Biochem 2002; 84: 420-432.
- 5) O'Regan AW: The role of osteopontin in lung disease. Cytokine Growth Factor Rev 2003; 14: 479-488.
- 6) O'Regan AW, Chupp GL, Lowry JA, et al: Osteopontin is associated with T cells in sarcoid granulomas and has T cell adhesive and cytokine-like properties in vitro. J Immunol 1999; 162: 1024-1031.
- 7) Agnihotri R, Crawford HC, Haro H, et al: Osteopontin, a novel substrate for matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) and matrix metalloproteinase-7 (matrilysin). J Biol Chem 2001; 276: 28261-28267.
- 8) Patarca R, Saavedra RA, Cantor H: Molecular and cellular basis of genetic resistance to bacterial infection: the role of the early T-lymphocyte activation-1/osteopontin gene. Crit Rev Immunol 1993; 13 : 225-246.
- 9) Kaartinen MT, Pirhonen A, Linnala-Kankkunen A, et al: Cross-linking of osteopontin by tissue transglutaminase increases its collagen binding properties. J Biol Chem 1999; 274: 1729-1735.
- 10) Weber GF, Ashkar S, Glimcher MJ, et al: Receptor-ligand interaction between CD44 and osteopontin (Eta-1). Science 1996; 271: 509-512.
- 11) Weiss JM, Renkl AC, Maier CS, et al: Osteopontin is involved in the initiation of cutaneous contact hypersensitivity by inducing Langerhans and dendritic cell migration to lymph nodes. J Exp Med 2001; 194: 1219-1229.
- 12) Diao H, Kon S, Iwabuchi K, et al: Osteopontin as a mediator of NKT cell function in T cell-mediated liver diseases. Immunity 2004; 21: 539-550.
- 13) O'Regan AW, Hayden JM, Body S, Liaw L, et al: Abnormal pulmonary granuloma formation in osteopontin-deficient mice. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2243-2247.
- 14) Inomata S, Shijubo N, Kon S, et al: Circulating interleukin-18 and osteopontin are useful to evaluate disease activity in patients with tuberculosis. Cytokine 2005; 30: 203-211.
- 15) Koguchi Y, Kawakami K, Uezu K, et al: High plasma osteopontin level and its relationship with interleukin-12-mediated type 1 T helper cell response in tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1355-1359.
- 16) Koguchi Y, Kawakami K, Kon S, et al: *Penicillium marneffe* causes osteopontin-mediated production of interleukin-12 by peripheral blood mononuclear cells. Infect Immun 2002; 70: 1042-1048.
- 17) Nau GJ, Chupp GL, Emile JF, et al: Osteopontin expression correlates with clinical outcome in patients with mycobacterial infection. Am J Pathol 2000; 157: 37-42.
- 18) Maeda K, Takahashi K, Takahashi F, et al: Distinct roles of osteopontin fragments in the development of the pulmonary involvement in sarcoidosis. Lung 2001; 179: 279-291.
- 19) Kadota J, Mizunoe S, Mito K, et al: High plasma concentrations of osteopontin in patients with interstitial pneumonia. Respir Med 2005; 99: 111-117.
- 20) 市村志保. サルコイドーシスにおけるインターフェロン γ 産生に対するオステオポンチンの重要性の検討. 札幌医誌 印刷中

