

## 最終講義

### 私の歩んだ道

—マクロファージ研究を中心に—

内藤 眞

新潟大学大学院医歯学総合研究科

細胞機能講座分子細胞病理学分野（病理学第二講座）

### My Way – With Special Reference to Macrophage Research

Makoto NAITO

*Division of Cellular and Molecular Pathology, Department of Cellular Function,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

#### Abstract

Macrophages are important immune cells for host defence and involved in the pathogenesis of various disorders. In vertebrates, primitive macrophages first develop in yolk sac hematopoiesis and differentiate into fetal macrophages. Monocytes are differentiated from hematopoietic stem cells in the late stage of fetal hematopoietic organs and bone marrow. Macrophages serve as an effector in metabolism and host defense. Macrophage scavenger receptors are involved in host defense and atherogenesis. Macrophage growth factors are critical for macrophage differentiation and function. In macrophage colony – stimulating factor – deficient osteopetrotic mice, monocytes, tissue macrophages and osteoclasts are deficient. Granulocyte macrophage colony – stimulating factor – deficient mice develop alveolar proteinosis due to impaired surfactant catabolism by alveolar macrophages. Accumulation of glucocerebroside in macrophages in lysosomes produces Gaucher cells. Macrophages incorporate chemically modified low – density lipoprotein (LDL) and transform into foam cells. Binding oxidized LDL to liver X receptor  $\alpha$  (LXR  $\alpha$ ) upregulates the expression of its target genes, which act as cholesterol removers from macrophages. Inflammatory signals down – regulate the expression of LXR  $\alpha$  and enhance lipid accumulation. Thus, macrophages play a pivotal role in metabolism and host defense. Clarification of molecular mechanism of macrophage function may provide useful tools for establishing therapeutic strategy against various disorders.

**Key words:** macrophages, Gaucher disease, M – CSF, GM – CSF, host defense, ontogeny, scavenger receptor

Reprint requests to: Makoto NAITO  
Department of Cellular Function  
Division of Cellular and Molecular Pathology  
Niigata University Graduate School of Medical and  
Dental Sciences  
1 – 757 Asahimachi – dori Chuo – ku,  
Niigata 951 – 8510 Japan

別刷請求先：〒951 – 8510 新潟市中央区旭町通 1 – 757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科  
細胞機能講座分子細胞病理学分野 内藤 眞

## はじめに

筆者は病理学の道に進んでから40年間、マクロファージ (macrophage) の研究を続けてきた<sup>1)</sup>。マクロファージは白血球の一種で、系統発生的に単細胞生物を除くすべての動物に存在するアメーバ状の細胞である。マクロファージは細胞表面に微絨毛、偽足や籬壁など取り込みや運動、遊走のための装置を有し(写真1)、大きな物質は貪食(phagocytosis)によって、小さな物質は貪飲(pinocytosis)によって取り込み、ライソゾーム内で消化し、生体に必要な分子にまで分解する。さらに、種々の生活活性物質を外界に分泌して病原体や腫瘍細胞から生体を防御する。このようにマクロファージは代謝に必須の細胞であり、免疫・炎症反応においても重要な役割を果たしている。

本稿では筆者のマクロファージ研究の軌跡を振り返り、ミャンマーとの交流と福島第一原発事故

被災地での活動についても触れる。

## Gaucher病患者との出会い

昭和47年に筆者は福島医大を卒業し、小島瑞教授の主宰する病理学教室に大学院生として入局した。小島先生にKupffer細胞のテーマを頂き、それが縁でオランダのライデン大学電子顕微鏡研究所に留学する機会を得た。昭和53年、筆者は太田総合病院に赴任し、病理診断に携わりながら電顕観察に没頭した。Gaucher病のO君が入院していた。Gaucher病ではライソゾーム酵素であるglucocerebrosidaseの遺伝子変異によりglucocerebrosideが分解されず、ライソゾーム内に蓄積する。glucocerebrosideが蓄積して泡沫状に大型化したマクロファージをGaucher細胞と称する。この細胞が肝、脾、骨髄などに集積して肝脾腫や骨変化を起こす。O君も脾腫のため、5才の時脾摘を受けた。骨変化が強く、何度も骨折を起

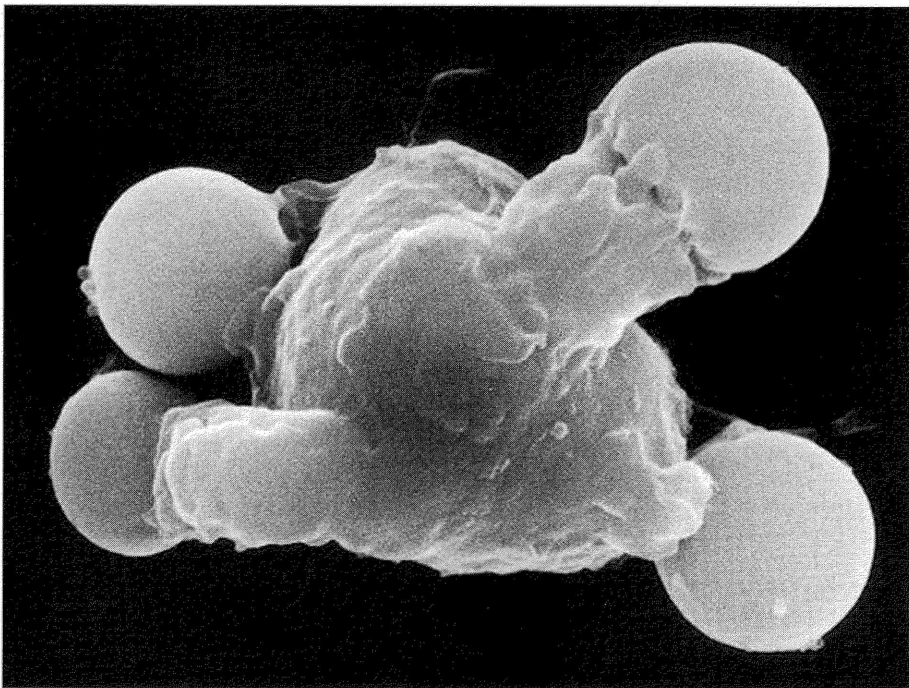


写真1 マクロファージの走査電顕像。

細胞表面に多数の突起や籬壁を有し、赤血球を補足し、取り込もうとしている。

こした。組織を観察すると、Gaucher 細胞のライソゾームには glucocerebroside が小管状構造として存在した。筆者は血球の消化分解過程でライソゾーム内に小管構造が形成されることを観察し、その立体構造を明らかにした。さらに形成機序を *in vitro* で再現するため、O 君から血液を採取させてもらい、単球を培養してマクロファージに分化させて赤血球を貪食させた。試行錯誤の末、ライソゾーム内に小管構造が観察された<sup>2)</sup>。Gaucher 細胞から放出された小管構造をマクロファージが取り込むことによっても Gaucher 細胞が形成された。つまり、貪食能のあるマクロファージにしか蓄積しない理由が明らかになった。研究が終了し、熊本大学に移った筆者に毎年 O 君から年賀状が届いた。「研究が進んで治療法が早く開発されることを期待します。」と書いてあった。彼は間もなく亡くなったが、その数年後酵素製剤が開発された。彼に間に合わなかったことは残念であったが、この経験は筆者を研究の道に駆り立てた。

### マクロファージの発生

1984 年に熊本大学医学部第二病理に移り、高橋潔教授の指導の下で筆者はマクロファージの個体発生を研究した。系統発生的に単細胞生物を除くすべての動物に貪食能を有する細胞が存在する。血球の存在しない無脊椎動物ではマクロファージはアメボサイトと呼ばれるが、単球系細胞に相当するものはない。一方、脊椎動物ではマクロファージも単球も存在する。

脊椎動物のマクロファージは卵黄嚢造血巣に最初に発生する。ヒトでは胎齢 4 週の卵黄嚢に多数のマクロファージが出現した。この時期のマクロファージには未熟および成熟した形態の細胞が見られ、筆者は前者を原始マクロファージ、後者を胎生マクロファージと呼んだ<sup>3)–6)</sup>。この時期に造血幹細胞や顆粒球の前駆細胞は観察されるが、単球は検出されないことから、卵黄嚢のマクロファージは単球系細胞の分化段階を経由せずに造血幹細胞や顆粒球前駆細胞から分化すると考えた。やがて造血幹細胞は大動脈領域、肝原基へと移行

し、単球系細胞が発生した。個体発生過程では単球より早くマクロファージが出現するので、卵黄嚢で発生した原始・胎生マクロファージ由来の組織マクロファージと炎症病変に出現する単球由来の滲出マクロファージとは異なった細胞群であると主張した<sup>3)–6)</sup>。しかし、マクロファージはすべて単球由来とする単核食細胞系学説が一般に信じられていた。2012 年の *Science* 誌に卵黄嚢由来のマクロファージと単球由来のマクロファージの遺伝子発現がまったく異なるという論文が出た<sup>7)</sup>。組織のマクロファージは卵黄嚢由来のマクロファージの遺伝子発現を示していた。筆者の長年の主張が新しい手法で確認されたことは嬉しいことであった。今年、発表者の Dr. Geissner とマクロファージ分子生物学国際シンポジウムで討議することができた。そして、一緒に総説を書こうと約束した。

### *Op/op* マウスと M-CSF

1989 年、熊本大学免疫病理の西川伸一教授から大理石病マウス (*op/op* マウス) をいただいた。西川教授のグループはこのマウスではマクロファージコロニー刺激因子 macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) 遺伝子の突然変異によって M-CSF の産生が障害されていることを発見したばかりだった<sup>8)</sup>。

*op/op* マウスでは M-CSF 欠損によって破骨細胞が作られず、骨吸収ができないため、骨硬化と骨格異常と骨硬化を特徴とする大理石病を発症する。さらに、顎骨の吸収ができず、歯が萌出するスペースをつくることができないため歯が生えない。*op/op* マウスの胎児は母親由来の M-CSF の影響下で育つため、生下時は正常である。しかし、生後、M-CSF 欠損による異常が発現する。丸顔で体格が小さく、絶対に噛まれることのないかわいいマウスである。しかし、固形物を食べられないので、粉や練り餌を毎日与えなければならないという手間のかかるネズミでもあった。

*op/op* マウスの末梢血中には単球がない。組織内のマクロファージは少ないが、組織によって減

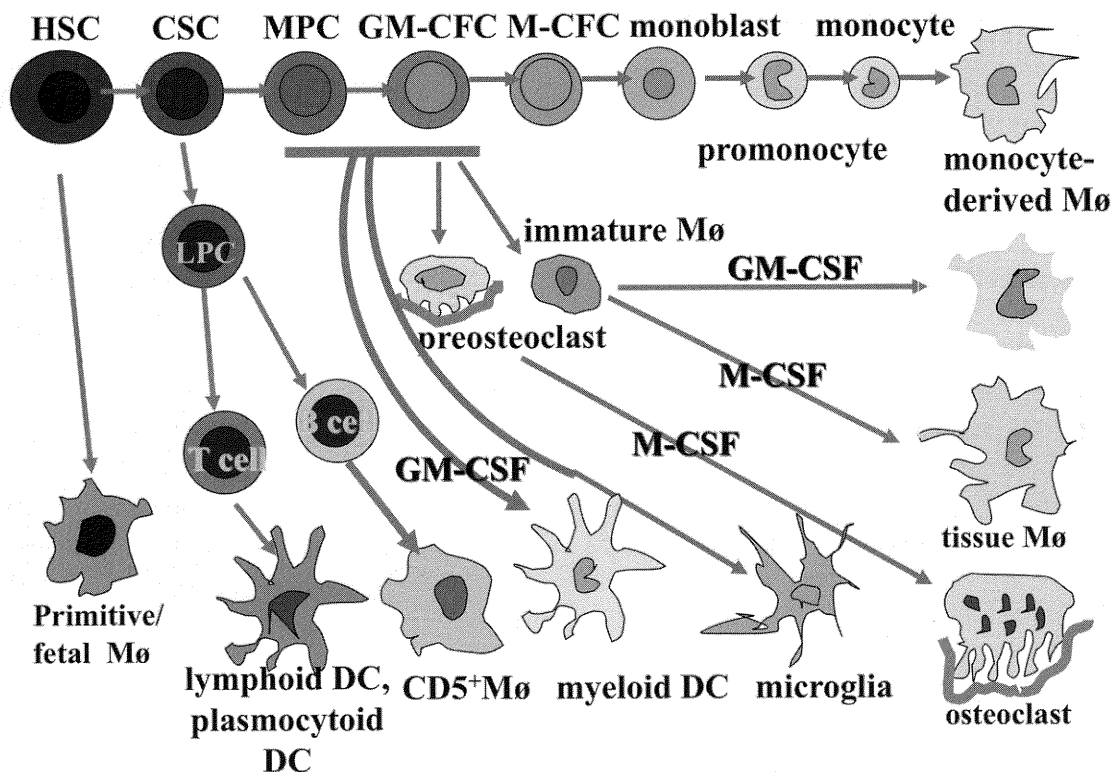


図1 マクロファージおよび類縁細胞の分化の模式図。

M-CSFとGM-CSFの作用によって種々のマクロファージとその類縁細胞が分化する。

マクロファージ (Mφ), 造血幹細胞 (HSC), committed stem cell (CSC), myeloid progenitor cells (MPC), 単芽球 (monoblast), 単球 (monocyte), lymphoid progenitor cell (LPC), 原始・胎生マクロファージ (Primitive/fetal Mφ), 樹状細胞 (DC), ミクログリア (microglia), 前破骨細胞 (preosteoclast), 破骨細胞 (osteoclast), 顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞 (GM-CFC), マクロファージコロニー形成細胞 (M-CFC), 顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF), マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF)。

少の程度が異なり, しかも未熟な形態を示した。少数ながら存在するマクロファージは顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) など他の増殖因子によって分化するもので, 組織によるマクロファージの数の差は組織環境の違いを反映するものと考えられた<sup>9) - 14)</sup>。単球が欠損しているのであるから, 未熟なマクロファージは単球に由来した細胞ではなく, それ以前の分化段階のマクロファージ前駆細胞に由来したものと考えた。当然ながら, GM-CSFに依存して分化する

樹状細胞は *op/op* マウスでは異常がなかった<sup>15)</sup>。

*op/op* マウスに M-CSF を連続投与した。予想通り単球も破骨細胞も出現し, 大理石病は治った。*op/op* マウスの Kupffer 細胞数は正常マウスの 30% であるが, M-CSF の投与で 100% に回復し, 成熟した形態に変化した。生後早期から M-CSF を投与すると菌も生えてきて, ただのネズミになった。

## 肺胞蛋白症と GM-CSF

M-CSFと同様、マクロファージの分化に重要な因子として GM-CSF がある。東大医科研の中田光先生が熊本に来て、ヒトの肺胞マクロファージの研究を紹介してくれた。中田先生によると、肺は GM-CSF が豊富な臓器で、肺胞マクロファージの分化や機能発現に重要だという。1994年に GM-CSF ノックアウトマウスが作られた。このマウスでは組織マクロファージは普通に存在し、しばらくは異常がない。やがて肺胞蛋白症をおこして死亡する<sup>16)</sup>。GM-CSF 欠損によって肺胞マクロファージは肺胞サーファクタントの処理ができなくなり、肺胞内に貯まるのであった。この研究に呼応するように、中田先生がヒト肺胞蛋白症を解明した<sup>17)18)</sup>。本症では GM-CSF に対する自己抗体ができていて、肺胞マクロファージが機能できず、肺胞サーファクタントが貯留してしまう。中田先生はさらに、GM-CSF を吸入させることによって肺胞蛋白症を軽快、治癒できることを実証した<sup>7)</sup>。基礎研究が診断と治療に結びついた素晴らしい成果である。筆者はこの研究に大いに刺激を受けた。現在、中田先生は新潟大学で肺胞蛋白症をはじめ肺の難病に取り組んでいる。

こうして生体内で GM-CSF や M-CSF がどのように機能しているかを見ることができ、マクロファージの分化経路の大枠を示すことができた(図 1)。

## スカベンジャー受容体と動脈硬化

op/op マウスの研究を始めた頃、アメリカでスカベンジャー受容体<sup>19)</sup>のクローニングに成功した児玉龍彦先生(東大)が帰国し、共同研究が始まった。スカベンジャー受容体はコレステロール、アポトーシス細胞、病原体などに結合する。現在 9 つのスカベンジャー受容体が知られているが、児玉先生が発見したのはクラス A スカベンジャー受容体(macrophage scavenger receptor class A: MSR-A)である。MSR-A は化学変化を起こした化学修飾低密度リポ蛋白(chemically modi-

fied low density lipoprotein: mLDL) のコレステロールを認識し、取り込み、細胞質に脂肪滴として蓄積してマクロファージを泡沫細胞に変態させる。泡沫細胞の動脈内蓄積はアテローム斑を作る。

筆者は MSR-A の組織、細胞発現を検討した。ところが児玉先生は牛の MSR-A に対する抗体を作製したので、牛の組織を使わなければならなかった。幸い、熊本大学医学部のすぐ近くに屠殺場があり、解体現場で組織を分けてもらうことができた。臓器が大きいので、気管支から液を流し込み、肺を洗うと必要量の 10 倍の肺胞マクロファージがとれた。児玉先生はボストンで同じように牛肺胞マクロファージを集め、冷蔵庫で蛋白を精製したという。

筆者は MSR-A の細胞内動態を観察した<sup>20)</sup>。MSR-A はマクロファージ細胞表面に存在し、リガンドと結合して、細胞内に取り込まれ、ライゾゾームと融合する前にリガンドと離れてゴルジ装置に入り、小胞となって細胞膜へリサイクルすることが免疫電顕で観察された。マクロファージは受容体蛋白を大変効率的に使っているのであった。そのうち、ヒトの抗体もでき、動脈硬化病変に発現していることを確認した<sup>21)</sup>。

その後、核内受容体プロジェクトに加わり、Liver X receptor  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ) の良い抗体ができた<sup>22)</sup>。LXR はマクロファージのコレステロール代謝に深く関わり、細胞内コレステロールを低減させる ABCA1 などの発現を亢進する。つまり、LXR $\alpha$  はマクロファージからコレステロールを抜き出して、泡沫細胞への変態を阻止し、動脈硬化を抑制する。動脈硬化は酸化 LDL によって引き起こされる一種の慢性炎症ともみなされている。*Chlamydia pneumoniae* などの病原体は動脈硬化を促進すると考えられているが、マクロファージにおける感染と脂質代謝の関係は不明であった。培養マクロファージに酸化 LDL を添加すると LXR $\alpha$  と ABCA1 の発現は増加したが、lipopoly-saccharide (LPS) を添加すると低下した。マクロファージに LPS などの菌体成分を添加し、さらに酸化 LDL を添加すると、5 日後にマクロファージに著しい脂質の蓄積が見られた。炎症性刺激は

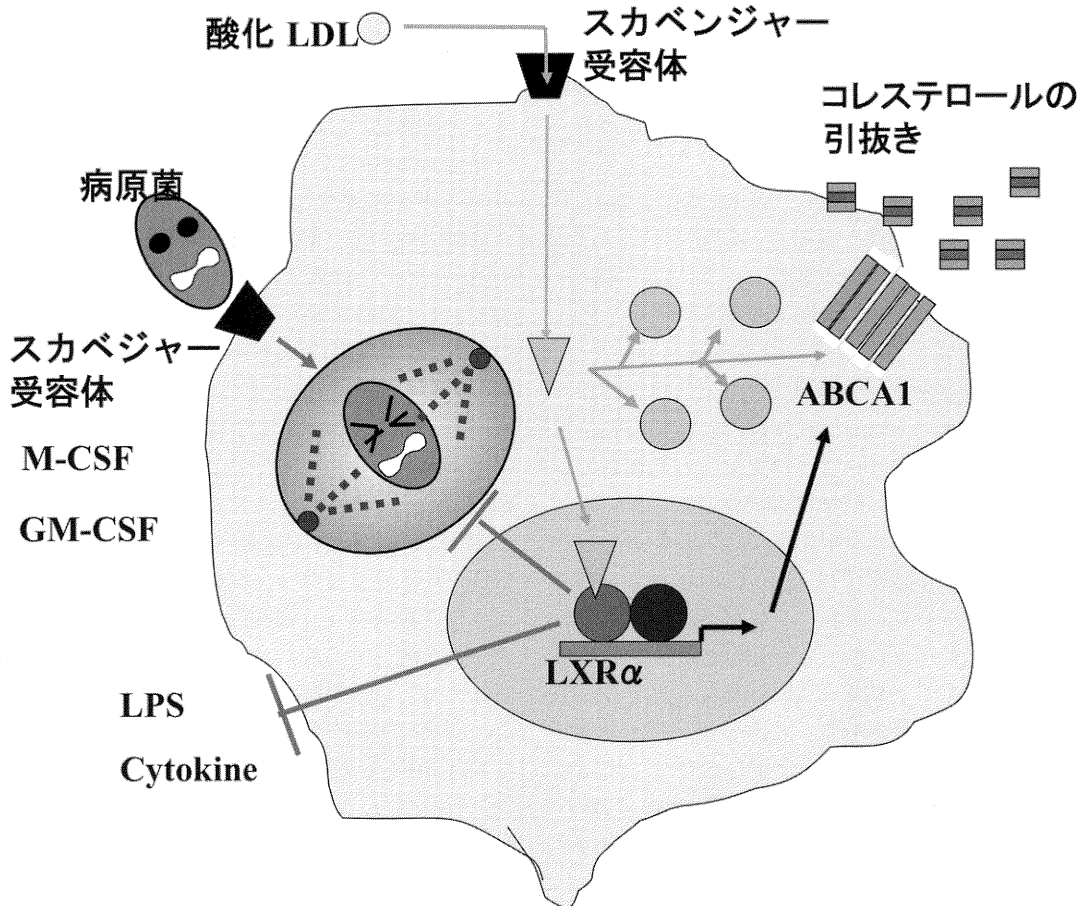


図2 マクロファージのスカベンジャー受容体.

スカベンジャー受容体はコレステロール取り込みの受容体であると同時に病原体取り込みの受容体であり、自然免疫機構の一つとして殺菌機構に関わる。

LXR $\alpha$ とABCA1の発現を低下させ、マクロファージ内に脂質が蓄積して泡沫細胞形成を促した<sup>23)</sup>(図2)。つまり、炎症性刺激は動脈硬化を促進することが示された。

#### スカベンジャー受容体と生体防御

動脈硬化はヒトにのみ見られる。系統発生的に考えると、動脈硬化を起こすための受容体など存在するはずもなく、もともとは生体防御に働く

受容体だったのだろう。この受容体がたまたま変性したコレステロールを認識することで動脈硬化の引き金を引くことになったと考えられる。事実、MSR-Aは化学修飾LDL、グラム陰性菌の壁成分であるLPS、グラム陽性菌のリポタイコ酸のような陰性荷電の分子を認識し、生体防御に一定の役割を果たしている(図2)。そこで、MSR-Aノックアウトマウスを使って感染実験を行った。L. monocytogenesは自然界に広く存在するグラム陽性菌で、ヒトや哺乳類に時に強い感染を引き起

こす。マクロファージは補体受容体 C3 や inter-nalin A に対する受容体を介して菌を取り込み、一方リステリア菌は食胞の膜に穴をあける分泌性毒素の listeriolysin-O (LLO) を用いて食胞から逃れる。実験の結果、MSR-A ノックアウトマウスは野生型マウスよりも LLO 産生リステリア菌に感受性が高かった。野生型マウスの Kupffer 細胞はノックアウトマウスよりも多くの菌を貪食するが殺菌能は高く、ノックアウトマウスの Kupffer 細胞では菌増殖は野生型マウスより活発であった。しかし、LLO 活性のないリステリア菌に対してはノックアウトマウスも野生型マウスのマクロファージも同程度の殺菌能を示した。菌のほとんどは野生型マウスマクロファージの食胞内で殺菌されるが、ノックアウトマウスのマクロファージでは菌は食胞膜を溶かし、細胞質内に脱出した。以上の結果から、スカベンジャー受容体はリステリア菌の取り込みだけでなく、LLO に依存する菌の脱出機構にも関与することが明らかになった<sup>24)</sup>。

### ミャンマーとの交流

1992年(平成4年)に新潟大学に赴任し、上記のようにマクロファージの研究を教室員や大学院生と一緒に進めた。その中にミャンマーからの留学生 Dr. Yadanar Kyaw がいた。心やさしい女医さんだった。帰国した彼女をパートナーとして、筆者は2000年からミャンマーで医療と医学教育の支援を始めた。劣悪な現地の医療状況は想像を絶していたが、医師に寄せる患者の絶対的信頼に医療の原点を見る思いであった。抗結核剤、中古の顕微鏡やPCRを運んだ。免疫染色講習会を行い、抗体を補充して、免疫染色が現地に定着した。やがて公衆衛生の鈴木宏教授と齋藤玲子先生とともに現地でインフルエンザの調査を始めた。2005年にはミャンマー保健省と協定を締結できて共同研究は軌道にのり、ミャンマーのインフルエンザ情報を世界に発信できるようになった<sup>25)</sup>。予期せぬことに、ミャンマーは2010年の総選挙後民主化へ向けて急激に動き出し、先進国がどっと入り込んできた。筆者が退任を迎えた今、ミャンマー

との交流・共同研究は大きな転換期を迎えた<sup>26)</sup>。

### 福島の支援活動

平成23年3月11日、東日本大震災は日本のみならず世界を震撼させた。事態を深刻にしたのは福島第一原発事故による放射性物質の大量放出であった。筆者は福島県南相馬市の生まれであるが、親戚も避難して状況がわからなかった。7月末、国会での参考人発言で児玉先生が南相馬市で線量測定と除染指導をしていることを知った。筆者はアイソトープ総合センターのスタッフの協力を得て南相馬市へ毎週のように通った。長年の共同研究者である児玉先生と故郷で放射線に関して共同作業をするとは思ってもよらなかった。保育所、幼稚園、小中学校を中心に校庭、校舎、遊具、プールなどを調べた。測定結果をもとに除染が進められ、南相馬市原町区と鹿島区の学校は安全域に達した。昨年夏、ほとんどの学校でプールが使用できるようになり、ほっとした。さらに、浪江町からの要請で線量の高い警戒区域の調査を行った<sup>27)</sup>。原発事故収束までには40年とも言われている。継続的な支援が必要とされる。退任直前の2013年3月、本学医学部とアイソトープ総合センターは南相馬市および浪江町と連携協定を締結し、筆者はアイソトープ総合センター長として協定書に署名した。新潟から支援の輪が拡がることを願っている。

### おわりに

最終講義ではこれまで歩んだマクロファージ研究の足跡を振り返った。マクロファージはこれからの治療戦略の柱となる細胞であり、その基礎研究は将来大きな成果につながると信じている。

留学生との縁で始まったミャンマープロジェクトは13年継続され、医学部の国際交流・研究戦略の一つとなった。ミャンマーが急激な変貌をとげようとしている今、交流が益々盛んになることを期待する。東日本大震災からの復興は日本全体の課題であり、特に福島第一原発事故被災地が困

難な状況から抜け出せるように、今後も研究者として貢献したい。

#### 謝 辞

小島 瑞先生(福島医大名誉教授), 高橋 潔先生(熊本大学名誉教授)のご指導に心から御礼申し上げます。本研究にご協力をいただいた新潟大学医学部の皆様および第二病理教室員に謝意を表します。共同研究者の東京大学先端科学技術研究センター 田中十志也先生, 浜窪隆雄 教授, 野口範子 教授, 柴崎芳一 教授, 酒井寿郎 教授, 児玉龍彦 教授, ペルセウス・プロテオミクス社 岩成宏子 先生, 伊藤行夫 先生, 熊本大学大学院竹屋元裕 教授, 梅田修二 先生, 山村文衛 先生, 山田正彦 先生, 阪大大学院薬学系 土井健史 教授, 理化学研究所 西川眞一 先生, 長岡赤十字病院 江村 巖 先生, 京都大学大学院 光山正雄 教授, 比較免疫研究所 古田恵美子 先生, 東京医科大学 瀬尾直美 先生, 徳島大学薬学部 際田弘志 教授, 新潟大学病院生命科学センター 中田 光 教授, 新潟大学大学院 名倉 徹 先生, 川村宏樹 先生, 安保 徹 教授, Leiden University (The Netherlands) Prof. Eddie Wisse, The Jackson Laboratory (USA) Dr. Leonard D. Shultz, University of Basel (Switzerland) Prof. Jean Pieters, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (USA) Prof. Bruce Trapnell に感謝いたします。ミャンマープロジェクトは公衆衛生学 鈴木 宏 教授, 国際保健 齋藤玲子 教授, Dr. Clyde Dapat, 新潟県保健環境科学研究所 田村務 先生, 病理長谷川剛准 教授にご協力いただきました。福島支援プロジェクトは, アイソトープ総合センターおよび医歯学総合研究科のRI関係者および国際保健学教室有志の協力を頂きました。篤く御礼申し上げます。なお, 本研究および諸活動は 保健医療分野における基礎研究推進事業, 科学研究費基盤B, C, 萌芽研究, 科学技術振興調整費など多くの研究助成を受けて行われました。深く謝意を表します。

#### 文 献

- 1) Naito M: Macrophage differentiation and function in health and disease. *Pathol Int* 58: 143-155, 2008.
- 2) Naito M, Takahashi K and Hojo H: An ultrastructural and experimental study on the development

of tubular structures in the lysosomes of Gaucher cells. *Lab Invest* 58: 590-598, 1988.

- 3) Takahashi K, Yamamura F and Naito M: Differentiation, maturation, and proliferation of macrophages in the mouse yolk sac: A light-microscopic enzyme-cytochemical, immunohistochemical and ultrastructural study. *J Leukoc Biol* 45: 87-96, 1988.
- 4) Naito M, Yamamura F, Nishikawa S-I and Takahashi K: Development, differentiation, and maturation of fetal mouse yolk sac macrophages in cultures. *J Leukoc Biol* 46: 1-10, 1989.
- 5) Naito M, Takahashi K and Nishikawa S-I: Development, differentiation, and maturation of macrophages in the fetal mouse liver. *J Leukoc Biol* 48: 27-37, 1990.
- 6) Naito M, Umeda S, Yamamoto T, Moriyama H, Umezumi H, Hasegawa G, Usuda H, Shultz LD and Takahashi K: Development, differentiation, and phenotypic heterogeneity of murine tissue macrophages. *J Leukoc Biol* 59: 133-138, 1996.
- 7) Schulz C, Gomez Perdiguero E, Chorro L, Szabo-Rogers H, Cagnard N, Kierdorf K, Prinz M, Wu B, Jacobsen SE, Pollard JW, Frampton J, Liu KJ and Geissmann F: A Lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. *Science* 336: 86-90, 2012.
- 8) Yoshida H, Hayashi S, Kunisada T, Ogawa M, Nishikawa S, Okamura H, Sudo T, Shultz LD and Nishikawa S: The murine mutation "osteopetrosis" (op) is a mutation in the coding region of the macrophage colony stimulating factor (Csfm) gene. *Nature* 345: 442-444, 1990.
- 9) Naito M, Hayashi S, Yoshida H, Nishikawa S, Shultz LD and Takahashi K: Abnormal differentiation of tissue macrophage populations in 'osteopetrosis' (op) mice defective in the production of macrophage colony-stimulating factor. *Am J Pathol* 139: 657-667, 1991.
- 10) Naito M, Umeda S, Takahashi K and Shultz LD: Macrophage differentiation and granulomatous inflammation in osteopetrosic mice (op/op) defective in the production of CSF-1. *Mol Reprod Dev* 46: 85-91, 1997.



- 11) Umeda S, Takahashi K, Naito M, Shultz DL and Takagi K: Neonatal changes of osteopetrosis in osteopetrosis (*op/op*) mice defective in production of functional macrophage colony - stimulating factor (M - CSF) protein and effects of M - CSF on osteoclast development and differentiation. *J Submicrosc Cytol Pathol* 28: 13 - 26, 1996.
- 12) Usuda H, Naito M, Umeda S, Takahashi K and Shultz LD: Ultrastructure of macrophages and dendritic cells in osteopetrosis (*op*) mutant mice lacking macrophage colony - stimulating factor (M - CSF/CSF - 1) activity. *J Submicrosc Cytol Pathol* 26: 111 - 119, 1994.
- 13) Umeda S, Takahashi K, Shultz LD, Naito M and Takagi K: Effects of macrophage colony - stimulating factor (M - CSF) on macrophages and their related cell populations in osteopetrosis (*op*) mouse defective in production of functional M - CSF protein. *Am J Pathol* 149: 559 - 574, 1996.
- 14) Takatsuka H, Umezu H, Hasegawa G, Usuda H, Ebe Y, Naito M and Shultz LD: Bone remodeling and macrophage differentiation in osteopetrosis (*op*) mutant mice defective in the production of macrophage colony - stimulating factor. *J Submicrosc Cytol Pathol* 30: 239 - 247, 1998.
- 15) Takahashi K, Naito M, Shultz LD, Hayashi S and Nishikawa S: Differentiation of dendritic cell populations in macrophage colony - stimulating factor - deficient mice homozygous for the osteopetrosis (*op*) mutation. *J Leukoc Biol* 53: 19 - 28, 1993.
- 16) Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall JA, Maher DW, Cebon J, Sinickas V and Dunn AR: Granulocyte/macrophage colony - stimulating factor - deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 5592 - 5596, 1994.
- 17) Tazawa R, Hamano E, Arai T, Ohta H, Ishimoto O, Uchida K, Watanabe M, Saito J, Takeshita M, Hirabayashi Y, Ishige I, Eishi Y, Hagiwara K, Ebina M, Inoue Y, Nakata K and Nukiwa T: Granulocyte - macrophage colony - stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 1142 - 1149, 2005.
- 18) Uchida K, Nakata K and Trapnell BC: High affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte - macrophage colony - stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Blood* 103: 1089 - 1098, 2004.
- 19) Kodama T, Freeman M, Rohrer L, Zabrecky J, Matsudaira P and Krieger M: Type I macrophage scavenger receptor contains  $\alpha$  - helical and collagen - like coiled coils. *Nature* 343: 531 - 535, 1990.
- 20) Naito M, Kodama T, Matsumoto A, Doi T and Takahashi K: Tissue distribution, intracellular localization, and in vitro expression of bovine macrophage scavenger receptors. *Am J Pathol* 139: 1411 - 1423, 1991.
- 21) Naito M, Suzuki H, Mori T, Kodama T, Matsumoto A and Takahashi K: Coexpression of type I and II human macrophage scavenger receptors in macrophages in various organs and foam cells in atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 141: 591 - 599, 1992.
- 22) Sakamoto A, Kawasaki T, Kazawa T, Ohashi R, Jiang S, Tanaka T, Iwanari H, Hamakubo T, Sakai J, Kodama T and Naito M: Expression of liver X receptor  $\alpha$  in fetal macrophages in rats. *J Histochem Cytochem* 55: 641 - 649, 2007.
- 23) Imamura M, Kawasaki T, Savchenko AS, Ohashi R, Jiang S, Miyamoto K, Ito Y, Iwanari H, Sagara M, Tanaka T, Hamakubo T, Kodama T, Uchiyama M and Naito M: Lipopolysaccharide induced expression of pentraxin 3 in human neutrophils and monocyte - derived macrophages. *Cell Immunol* 248: 86 - 94, 2007.
- 24) Ishiguro T, Naito M, Yamamoto T, Hasegawa G, Gejyo F, Mitsuyama M, Suzuki H and Kodama T: Role of macrophage scavenger receptors in response to *Listeria monocytogenes* infection in mice. *Am J Pathol* 158: 179 - 188, 2001.
- 25) Dapat C, Saito R, Kyaw Y, Naito M, Hasegawa G,

Suzuki Y, Dapat IC, Zaraket H, Cho TM, Li D, Oguma T, Baranovich T and Suzuki H: Epidemiology of human influenza A and B viruses in Myanmar from 2005 to 2007. *Intervirology* 52: 310 - 320, 2009.

26) 内藤 眞：黄金のパゴダーミャンマーの光と陰。第1版，新潟日報事業部（新潟），pp1 - 231 2013.

27) 内藤 眞：BISHAMONの軌跡。第2版，新潟日報事業部（新潟），pp1 - 240 2013.

---