

## 8. 免疫部

部長 竹森利忠

### 概要

免疫部で行われている研究を大別すると以下の項目に分類される。以下トピックスを述べる。

#### I. 感染症に関する免疫学的研究

HIV、結核菌、肝炎、マラリア感染について研究を行っている。HIV 感染におけるウィルス活性化の機構、免疫不全発症の要因、及び感染抵抗性の免疫学的要因を明らかにすることを目標として研究を行い、マクロファージ感染ウィルスの活性増殖に關与するシグナル分子が同定され、また HIVnef 発現により成熟 T 細胞の免疫反応とケモカイン遊走能の低下が示唆された。結核菌感染においては、作製された遺伝子欠失菌がワクチン株として強い効果を示すことが明らかにされ、また結核菌由来抗原と IFN $\gamma$  を共発現したリコンビナント BCG が強い抗結核ワクチン効果を有することが明らかにされた。

#### II. 免疫学的診断法に関する研究

ツベルクリン反応に代わる迅速で特異的な診断法の開発を目標として、結核菌/BCG 共通抗原遺伝子を発現するアデノウィルスを作製し、これを用いて BCG 感作 T 細胞が抗原特異的に活性化される系を開発した。

#### III. ワクチンに関する研究

ワクチン接種後のアレルギー副反応の原因の一つとしてゼラチンがこれまでに同定されたが、このアレルギーに反応する小児の多くで自己のコラーゲンに反応する可能性が認められ、副反応の作用機序を考察する上で興味深い結果が得られた。一方、ワクチン開発のための技術的な基盤の蓄積として、弱毒インフルエンザウィルスやサルモネラ菌をベクターとして用い、呼吸器及び消化器を対象としたワクチンデリバリーの開発を行っている。

#### IV. 粘膜免疫・免疫記憶に関する研究

免疫防御に重要な免疫記憶の形成と維持に必要な因子を明らかにする目的で記憶 B 細胞に強発現する遺伝子のクローニングを行い現在 7 種の遺伝子が同定されている。この内の 1 つが脊髄性筋萎縮症(SMA)の原因遺伝子である SMN であることが明らかにされた。

#### V. 免疫学的疾患の病態、治療に関する研究

スギ花粉症治療に関してアレルギー特異的 IgE 抗体産生

抑制ワクチンの開発が行われた。

#### VI. 免疫細胞機能発現に関する研究

骨髄前 B 細胞抗原受容体の発現制御に関する研究及び染色体転座部位に結合する Translin 遺伝子の機能解析が行われている。

人事では平成 14 年 3 月大竹かおり研究員が退職し現在名古屋大学医学部内科医師として勤務している。活躍を祈る。4 月、藤猪英樹博士が米国 Scripps 研究所より研究員として採用され、また 6 月には米国 NIH より大島正道博士が第 3 室室長として採用された。また高須賀直美研究員が平成 14 年 5 月より産休、育児休暇となった。

### 研究業績

#### I. 感染症に関する免疫学的研究

##### 1. HIV 感染における免疫不全発症に関する研究

##### (1) HIV-Nef の機能に関する研究

Nef による成熟 T 細胞機能への影響を個体レベルで明らかにする目的で、OVA 特異的 T 細胞レセプターを発現した DO11.10 マウスと、コクサッキー・アデノウイルス受容体発現トランスジェニックマウスを掛けあわせた double Tg マウスより CD4<sup>+</sup>T 細胞を精製し、この細胞に nef 発現アデノウィルスに感染させ、GFP と CD4 の発現量を指標に FACS を用いて nef 発現細胞と nef 非発現細胞とに分離した。Nef 発現、非発現 CD4<sup>+</sup>T 細胞に OVA ペプチドで刺激を加えると両者とも経日的な増殖がみられたが、nef 発現細胞の増殖は非発現細胞に比べて遅延した。いずれの細胞も刺激後に IFN- $\gamma$ 、IL-4 の両者を産生するが、その産生量は nef 発現細胞は非発現細胞に比べて低かった。さらに SDF-1、MIP-1 への遊走が nef 発現細胞では顕著に減弱しており、nef の発現が CD4<sup>+</sup>T 細胞の生体内組織におけるダイナミクスや抗原刺激による免疫応答に影響を及ぼす可能性が推察された。

(藤猪英樹、中山俊憲(千葉大院医) 谷口克(千葉大院

医) 竹森利忠)

## (2) HIV-Nef 発現によるアポトーシスの誘導

マクロファージや樹状細胞のような抗原提示細胞における Nef 発現の影響を解析するため、CAG およびテトラサイクリンで制御可能な T2 プロモーター下に Nef を発現するアデノウイルスを作製した。これらの細胞での効率よい発現と、ドキシサイクリンによる発現抑制を確認した。Nef を発現させた樹状細胞では T 細胞同様 CD4 や MHC Class I 分子の downmodulation が認められたが、樹状細胞の抗原提示に重要な MHC Class II や共刺激分子 (CD40, CD80, CD86) DC-SIGN などの発現には変化なく、LPS 刺激による成熟化も変わらなかった。しかしながら、Nef 発現アデノウイルスに感染した樹状細胞で高頻度に apoptosis が誘導された。また、LPS 刺激マクロファージに Nef を発現させた時の細胞遺伝子発現アレイ解析でも BID や Bax の発現が高かったことから、Nef と apoptosis シグナルの関係が強く示唆された。

(横田恭子、大竹かおり(名古屋大学医学部)、磯貝まや(協力研究員)、宮下恵(非常勤職員)、鎌形洋二郎(実習生、東京医薬専門学校)、竹森利忠)

## 2. HIV 感染における免疫応答

### (1) HIV 感染症の病態進行に関わる免疫応答の解析

フランスの長期未発症者 (LTNP) および発症者の HIV-1 Gag 抗原に対する CD8 陽性 T 細胞の機能的分化の違いについて比較解析するため、Yeast 由来 Gag 類似粒子 (yeast VLP) 抗原をパルスした DC を抗原提示細胞として、in vitro での cross-presentation による Gag 特異的 CD8 細胞の分化成熟化を解析した。慢性感染者は進行感染者においても Gag に反応する特異的 CD8 陽性 T 細胞は存在しているが、頻度は低くなる傾向にあった。また、LTNP の中で血中ウイルス量が制御できていない個体において、HIV 特異的 CTL の機能的分化が特に強く障害されていた。

(横田恭子、森川裕子(北里生命研)、Brigitte Autran(パリ大学 Pitié Salpêtrière Hospital))

### (2) HIV Gag に対する免疫応答の解析

HIV 感染者の CD8 陽性 T 細胞機能を測定するため、樹状細胞 (DC) に yeast VLP を添加、あるいは Gag や Nef を発現する adenovirus を感染させ、HIV 特異的な T 細胞反応性を ELISPOT 法で解析した。未治療の慢性感染者では、HIV 特異的な CD8 陽性 T 細胞の反応性は高いレベルで維持されている傾向があった。一方、HAART 治療においても血中ウイルス量を制御できていない感染者では、長期に渡って HIV 特異的な CD8 陽性 T 細胞の反応性が低レベルのまま維持されており、特異的 CD8 陽性 T 細胞がウイルスの増殖に対応できていないことが示された。

(横田恭子、森川裕子(北里生命研)、磯貝まや(協力研究員)、竹森利忠、川名(立川)愛(東大医科研)、岩本愛吉(東大医科研))

## 3. HIV ウィルス活性化に関与する分子の同定

### (1) ヒト単球由来マクロファージにおけるマクロファージ指向性 HIV の増殖応答の解析

マクロファージ指向性 HIV-1 は、ヒト単球由来 M-MΦ で増殖が強くおきるが、GM-MΦ やヒト肺胞 MΦ では増殖が抑制されること、これら MΦ におけるウイルス増殖能の違いは Hck および転写因子 C/EBPβ の発現の違いに一致し、アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて Hck 蛋白の発現を特異的に抑制することにより、M-MΦ でのウイルス産生を完全に抑制できることをすでに報告した。そこで、今年度は、GM-MΦ の C/EBPβ の発現をアンチセンスを用いて人工的に変化させることで、これらマクロファージにおけるウイルスの増殖を誘導できるか否か検討した。その結果、アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて、GM 型 MΦ の低分子型 C/EBPβ の発現を抑え、高分子型 C/EBPβ と低分子型 C/EBPβ の比を 1 以上にすることで、GM 型 MΦ における HIV-1 の増殖を誘導できた。これらの結果より、Hck と C/EBPβ のアイソフォームの発現パターンが MΦ における HIV-1 の増殖制御に重要なことが明らかになった。

(小室 巖(協力研究員)、横田恭子、岩本愛吉(東大医科研・感染)、赤川清子)

## 4. C 型肝炎ウイルス感染に見られる short RNA に関する研究

C型肝炎ウイルス(HCV)は培養細胞で効率よく増殖しない。Quadri & Negroの観察によるHCVの対ゲノム比  $10^4$  におよぶ過剰な 5' subgenomic RNAの報告、及びパラインフルエンザウイルスにおけるmRNA転写停止機構に基づき吉倉は、HCV RNA 新生の default が A-rich region(nt.364-382)で起こるという仮説を提出した(Yoshikura H. Digest. Liver Dis. 33: 449-451, 2001)。仮説の予見するプラス鎖 5' short HCV RNA は実際に感染肝組織や血清中に検出された。このshort RNA fragmentがウイルスコア蛋白と結合し増殖制御に関わる可能性また感染価に関する指標となりうるかについて検討を加えた。

(1) 感染肝臓ホモジェネートおよび血清を材料とし anti-HCV core 抗体でセレクトした分画から short RNA が検出された。コア蛋白結合 short RNA の 3'末端は A-rich region に存在した。

(2) 血漿 kiso#4 と F ではチンパンジー感染価は低くとも  $10^2$ 以下と報告されている。これらの血漿における

## 免疫部

short RNA fragmentの相対量はともに 25:1 であった。一方感染価の高い血漿H77 とkiso#6 (106.5, 105.5) ではshort RNAの相対量比は低くそれぞれ 1:1 および 5:1 であった。

コア蛋白は HCV ゲノムの 5'UTR と結合しヌクレオカプシドを形成すると報告されている。ウイルス感染で観察される HCVshort RNA もコア蛋白と結合していることが示唆される。ウイルスの感染性と short RNA の相対量比が逆相関する可能性が示された。現時点で利用可能な HCV replicon と肝臓癌由来細胞株 (Hu-7) の系においても short RNA が観察されるか現在検討中である。大島正道、清水洋子(国立医療センター)、土方美奈子(国立医療センター)、吉倉廣(所長)

### 5. 結核菌感染と免疫に関する研究

#### (1) 遺伝子欠失結核菌の抗結核ワクチン効果の検討

結核症は、日本では高齢者の感染が目立ち毎年 3 千人が死亡しており、世界中では、毎年 300 万人が死亡する感染症である。結核の予防に BCG が投与されているが、その効果に疑問が持たれている。我々は、すでに、相同組み替え法で 7 種の異なる結核菌の遺伝子を欠失させた遺伝子欠失結核菌を作成できた。そこで、この欠失菌をあらかじめモルモットの皮下に接種し、その後、強毒結核菌のエアロゾル接種に対する防御効果を測定したところ、3 株に明らかな抗結核ワクチン効果があることを見いだした。

(谷山忠義、田島貴司(研究生・早稲田大学)、中山慶子(研究生・早稲田大学)、成田・雅(協力研究員、エスエス製薬)、菅原勇(結核研究所))

#### (2) リコンビナント BCG を用いた抗結核ワクチンの開発

現在唯一の抗結核ワクチン株であり、長期間ヒトに使用され、比較的安全性の確認された BCG を遺伝子工学的に改変することにより強力な抗結核菌ワクチンを作成することを目指している。染色体遺伝子に組み込む方法により BCG パスツール株に欠損している結核菌由来の Mpt64 抗原を大量に発現するクローンを樹立できた。また、マウスインターフェロナーガンマー遺伝子を自己増殖型による方法で BCG に導入した株、および Mpt64 抗原とマウスインターフェロナーガンマーの両者を発現する株を樹立できた。マウスにおいて、Mpt64 抗原とマウスインターフェロナーガンマーの両者を発現する株がもっとも強い抗結核防御効果がみられた。また、モルモットインターフェロナーガンマー遺伝子のクローニングを行い、Mpt64 抗原とモルモットインターフェロナーガンマー遺伝子の両者を発現するリコンビナント BCG の作成に成功した。

(谷山忠義、田島貴司(研究生・早稲田大学)、大井俊明

(研究生・早稲田大学)、中山慶子(研究生・早稲田大学)、成田雅(協力研究員・エスエス製薬)、菅原勇(結核研究所))

### 6. 結核菌感染ヒトマクロファージにおけるシグナル伝達機構の解析

ヒト単球より M-CSF で誘導した M 型マクロファージ(MΦ)は、結核菌の殺菌を、また GM-CSF で誘導した GM 型 MΦ は、結核菌の増殖を促すことを報告した。今回、これら両 MΦ の結核菌に対する感染感受性の違いが、結核菌感染後の MAP キナーゼの活性化の違いと関連するかどうかについて検討した。結核菌感染時の MΦ 内の MAP キナーゼの活性化は、M 型 MΦ において p38MAPK、ERK1/2、JNK のいずれの MAP キナーゼにおいても活性化が認められたが、GM 型 MΦ では結核菌を感染してもこれらの MAP キナーゼの活性化は認められなかった。これらの結果より、結核菌感染に対する M 型 MΦ 及び GM 型 MΦ の感受性の違いは、MAP キナーゼの活性化の違いに関連する可能性が示唆された。

(金沢裕子(協力研究員)、山崎利雄(細菌第一部)、芳賀伸治(細菌第一部)、赤川清子)

### 7. マラリア感染防御に關与する免疫細胞の同定

#### (1) UV 照射によりマラリア抵抗性を喪失した B-10 マウスに対する感作脾細胞の移入に依る回復実験

UV を前照射したマラリア抵抗性の B-10 マウスは亜致死性のマラリア感染に対して感受性が增大し死亡するが、このマウスにマラリアに高度感作された B-10 マウスの脾細胞を移入すると回復し致死を免れる。これまでに MACS カラムで吸着した T+B 細胞をカラムより回収して得た分画に防御活性がみられることが判っているが、この分画には MΦ や Granulocyte の混入があり、またその逆に MΦ や Granulocyte をカラム吸着させた場合には、T や B が混入してくると言う状態で、まだ有効な因子の特定に至っていない。一方カラムを通過させた negative 分画では防御活性を示した例がなく、現在カラムの流速などを検討しながら、活性のある negative 分画を得ることに主眼を置いて進めている。

(山本紀一(協力研究員)、高橋宜聖、藤猪英樹、竹森利忠)

### 11. 免疫学的診断法に関する研究

#### (1) 新しい結核診断法の開発

ツベルクリン反応に代わる結核菌感染補助診断方法を確立するため、結核菌特異抗原遺伝子を抗原提示細胞に発現させ、それに対する T 細胞の反応の有無を測定する系の確立を行った。樹状細胞をターゲットとする結核菌特

## 免疫部

異的発現ベクター構築の第一ステップとして、コドンを高等真核動物での発現に適した仕様に変換した BCG / 結核菌共通抗原 Ag85a をアデノウイルスベクターに組み込み、ウイルス粒子を得た。更にコドン変換 Ag85a を HIVgag 末端に融合させシャトルベクター-GAP プロモーター下流に挿入し、酵母細胞を形質転換し最終的に Ag85a を発現する VLA (ウイルス様粒子) を得た。アデノウイルスベクター、VLP をマウスの樹状細胞に感染させ、BCG 接種マウスより得た T 細胞と試験管内で反応させ、活性の指標として培養上清中のインターフェロンガンマ (IFN $\gamma$ ) を測定した。この結果、Ag85a 組み込みアデノウイルス感染樹状細胞を LPS 刺激で成熟させると強い T 細胞反応が惹起されることが明らかとなった。

(藤猪英樹、森川裕子(北里生命研)、竹森利忠)

### III. ワクチンに関する研究

#### 1. ワクチン接種後の即時型全身性アレルギー反応に関する研究

ゼラチンアレルギーの小児におけるヒトコラーゲンに対する反応性ワクチン接種後のアナフィラキシー等の即時型アレルギー反応を起こした小児の多くは牛コラーゲンに対する IgE 抗体を保有していることから、この副反応の原因が、ワクチンに含まれるゼラチン (コラーゲンが主要アレルギー) であることが明らかになっている。本研究では、牛ゼラチンに対する IgE 抗体を保有している小児におけるヒトコラーゲンに対しての反応性を検討した。ワクチン接種後のアナフィラキシー等の即時型アレルギー反応を起こし、牛ゼラチンに対する IgE 抗体を保有している小児 50 例はワクチン接種後の副反応を認められなかった小児 50 例 (陰性対照) に比べ、ヒトコラーゲンに対する IgE 抗体が有意に高かった ( $p < 0.0001$ )。同様にヒトコラーゲンに対する IgG 抗体も副反応群が対照群に比べ、有意に高かった ( $p < 0.0001$ )。このヒトコラーゲン特異 IgE 活性は牛コラーゲンによって、よく阻害されることから、ヒトコラーゲンに対する反応性は牛コラーゲンの交差反応と考えられた。上記の結果から牛コラーゲンに対するアレルギーを持つ小児は、自己抗体としてのヒトコラーゲンに対する抗体反応性を有することが明らかになった。

(阪口雅弘、堀 久江 (東京医科歯科大学 難治研) 服部俊治、入江伸吉 (ニッピ))

#### 2. ワクチンデリバリーに関する研究

##### (1) HIV-gag 蛋白に対する粘膜免疫応答についての基礎的検討

HIV-1 Gag p24 蛋白をコレラトキシンをアジュバントとして鼻粘膜を介して免疫することにより、全身性および

鼻リンパ組織 (NALT) と所属リンパ節 (後頸部リンパ節 (pCLN)) に Gag に対する CTL を誘導できた。しかしながら、腸間膜リンパ組織 (MLN) や腸管上皮リンパ球には CTL 活性を誘導しにくいことから、経口での免疫方法としてサルモネラ菌を担体とする delivery system の確立を試みた。まず組織でのサルモネラ菌の動態解析を可能にするため、HIV Gag と EGFP の融合蛋白を効率よく発現するベクターを作成し、経口投与のための基礎的検討を行った。

(横田恭子、宮下恵(非常勤職員)、石毛真行(協力研究員、天藤製薬株式会社)、原正和(研究生、東海大工学部)、村上正裕(客員研究員、天藤製薬株式会社)、竹森利忠)

##### (2) 呼吸器粘膜をターゲットとした抗結核ワクチンの開発

結核の好初発部位である肺の免疫を賦活することにより、より強力なワクチン効果を得ることができると考えられる。そこで BCG の防御抗原のひとつである Antigen 85A を NS segment に組込んだインフルエンザウイルスをマウス鼻腔に感染させる実験を行った。H1N1 および H3N2 の表面抗原の異なる 2 種の組換えインフルエンザウイルスは、いずれも弱毒で、マウス鼻腔・肺内での増殖はほとんど見られないか、非常に限られたものであった。今後、Antigen 85A に対する免疫応答や、抗結核ワクチンとしての効果を検討していく予定である。

(高須賀直美、榎並正芳(金沢大学)、藤猪英樹、竹森利忠)

##### (3) 腸管内ワクチンデリバリー効果の評価

腸管を経由したワクチン投与の効果をも最適化するため、腸管における粘膜免疫応答活性化機序に関する基礎研究を行うとともに、腸管粘膜免疫系ターゲット微粒子による微小ワクチン・デリバリーシステム (VDS) の評価を行っている。モデル抗原として卵白アルブミン (OVA) を用い、キトサン分子の遊離アミノ基を架橋しないタイプのキトサンナノカプセルを作製した。キトサン分子はアジュバント活性を有することが知られている。VDS 機能として重要な粘膜組織内におけるゲスト分子 (この場合 OVA) の放出性は、キトサン分子間の架橋の程度で制御できると考えられるため、架橋に用いる材料や架橋の程度の異なる微粒子を作成し、in vitro における VDS 機能の評価、およびラットを用いた in vivo における免疫機能賦活性の比較評価を行っている。これまでに作製した OVA-キトサン含有シームレスカプセルでは OVA 含量が不足しており、ナノカプセル製造工程を改良検討する必要性のあることが明らかとなっている。

(大西和夫、竹森利忠、村上正裕 (天藤製薬(株)創薬センター))

### IV. 粘膜免疫・免疫記憶に関する研究

1. 免疫記憶の維持調節に関わる因子の同定

単独接種による長期持続ワクチンの開発が求められているが、そのためには免疫記憶の形成と維持の機構を明らかにすると共に、長期維持を促す因子を同定する事が必要とされる。これまで、記憶 B 細胞で特異的に発現が増加する遺伝子のスクリーニングを行なった結果、新規のものを含む 6 種類の完全長の cDNA をクローニングすることに成功した。解析の結果、その一つが脊髄性筋萎縮症(Spinal muscular atrophy; SMA)の原因遺伝子である脊髄運動神経生存遺伝子 *SMN1* であることが明かとなり、*SMN* 遺伝子機能ドメインである C 末側 7 番目のエクソンを B 細胞で欠失するモデルマウスを作製した。現在、このマウスを用い、免疫記憶に果たす SMN 分子の機能的役割を解析中である。

(高橋宜聖、島貫恵実(協力研究員)、宮下恵(非常勤職員)、稲嶺絢子(研究生・東京理科大)、吉岡絵美(研究生・東海大工)、Judith Melki(INSERM,フランス)、Klaus Rajewsky(Harvard Medical School, 米国)、竹森利忠)

2. 記憶 B 細胞で高発現する細胞表面分子の同定

記憶 B 細胞は、産生後組織内において長期にわたり維持される。この維持には細胞外環境との相互作用が必要であるとの仮定に基づき、記憶 B 細胞で高発現する細胞表面分子の探索をおこなった。数千個の記憶 B 細胞からレトロウィルスベクター-cDNA ライブラリーを作製する手法を確立し、これを用いて細胞表面分子をスクリーニングするシグナルシーケンストラップ法を行ったのち、得られた約 2000 のクローンをマイクロアレイ化して、記憶 B 細胞で発現量の高い分子を選別した。また同時に、マウスの約 8600 の cDNA を含むマイクロアレイについて、記憶 B 細胞から調製したプローブを用いて発現解析を行った。これらの実験の結果、記憶 B 細胞において高発現する 11 の膜蛋白の同定に成功した。これらのうち特に発現に差のある 4 つの遺伝子に着目し、培養細胞における強制発現の実験を行ったところ、このうちの一つに細胞のアポトーシスを促進する効果が観察された。

(橋本修一、小村仁美(実習生・東邦大)、道祖土陽一(実習生・東海大)、佐野仁美(非常勤職員)、竹森利忠)

V. 免疫学的疾患の病態、治療に関する研究

1. スギ花粉症治療に関する研究

(1) CpG 結合スギ花粉アレルゲンにおけるスギ花粉特異 IgE 抗体の抑制

CpG oligodeoxynucleotide (CpG-ODN)は Th1 優位の免疫応答を導くアジュバント様物質として注目されている。ス

ギ花粉症に対する根治的な治療法の開発研究として、CpG-ODN をスギ花粉主要アレルゲン(Cry j 1)に結合させたワクチンをマウスに投与して Cry j 1 特異的 IgE、IgG サブクラスおよびサイトカインの産生を検討した。BALB/c マウスに CpG-ODN 結合 Cry j 1 (ワクチン) を毎週 3 回皮下投与した。陰性対照群として PBS、Cry j 1、GpC-ODN 結合 Cry j 1 を投与した。ワクチン投与群では、対照群に比べ、Cry j 1 特異的 IgE および IgG1 の産生が抑制され、一方、IgG2a の産生は増加した。さらに CD4 陽性 T 細胞を精製し、Cry j 1 とともに培養したときの細胞上清中では、ワクチン群は対照群と比べ、有意に高い IFN- $\gamma$  の産生が認められた。以上の結果から、ワクチン投与により Th1 細胞への分化を誘導し、IgE 抗体産生を抑制することが示唆された。今後、CpG-ODN を用いた治療ワクチンの開発への応用も期待される。

(阪口雅弘、蕪木由紀子、蔵田圭吾、竹森利忠、安枝浩(国立相模原病院))

2. エリスロマイシン (EM) 及び EM 生体内代謝産物 EM201 の IL-2 レセプター (IL-2R) シグナル伝達への影響

14 員環マクロライドである EM は抗菌作用の他、リンパ球や好中球の増殖抑制や炎症性サイトカインの産生抑制など抗炎症作用を示すことが知られている。昨年、EM 及びその誘導体が PHA 刺激によるヒト T 細胞の増殖を抑制し、IL-2 依存性活性化 T 細胞の増殖抑制がその抑制機構の一つであること、EM の生体内代謝産物である EM201 は、抗菌活性を示さず EM よりも強い増殖抑制を示すことを報告した。今回、EM や EM201 による IL-2 依存性活性化 T 細胞の増殖抑制機構を解明すべく、これら薬剤の IL-2R 下のシグナル伝達への影響を検討した結果、EM、EM201 は STAT5 のリン酸化を抑制しなかったが、ERK1/2 のリン酸化および p70S6 キナーゼのリン酸化を抑制し、その抑制作用は T 細胞の増殖抑制と同様に EM より EM201 の方が強いことが知られた。一方、Rapamycin 及び LY294002 は ERK1/2 のリン酸化には影響せず、p70S6K のリン酸化のみを抑制した。また、PD98059 は、ERK1/2 のリン酸化のみを抑制し p70S6K のリン酸化は抑制しなかった。これらの結果より、EM 及び EM201 は、Rapamycin、LY294002 および PD98059 とは異なり IL-2R 下の増殖シグナル分子 ERK1/2 と p70S6K の両者のリン酸化を抑制することで細胞増殖を抑制している可能性が考えられる。

(大澤瑞穂(研究生・東京薬科大)、砂塚敏明(北里研究所)、大村 智(北里研究所)、赤川清子)

3. CD34 陽性白血病細胞株 HPC-1 における樹状細胞前駆細胞の解析

白血病細胞より樹立した CD34 陽性細胞株 HPC-1 は、GM-CSF、TNF $\alpha$ および Stem cell factor (SCF) 存在下に CD1a 陽性、Lag 陽性、E-カドヘリン陽性の樹状細胞(DC) に分化する。しかしこの細胞株は、すべての細胞を DC に分化誘導することは不可能であり、その表面抗原の発現において不均一な集団である。従って DC の直接の前駆細胞は、どのような細胞集団に含まれるのか、FACS Vantage で表面抗原の発現に応じて陽性細胞と陰性細胞に分離回収し、GM-CSF + TNF $\alpha$  + SCF 存在下で培養し、CD1a 陽性 DC への誘導率を検討した。その結果、CD13 陽性細胞および CD114 陽性細胞から DC が分化誘導されることが知られた。また、DC の前駆細胞は CD114 を発現することと一致して、G-CSF 添加により DC の分化誘導が増強された。

(岩田汐理(実習生・東京薬科大)、正田絵里子(協力研究員)、青木克己(東大・医・血液腫瘍)、赤川清子)

## VI. 免疫細胞機能発現に関する研究

### 1. プレB細胞受容体の機能に関する研究

プレB細胞受容体は抗体産生B細胞の分化・発生と免疫グロブリンのレパトア形成に中心的な役割を果たす。プレB細胞期において代替L鎖は、VDJ再構成の結果新しく発現するH鎖タンパク質の品質をチェックする機能があると考えられている。すなわち、VDJ再構成・転写・翻訳された新生H鎖タンパク質は、その免疫グロブリンドメイン構造が妥当なものであれば代替L鎖が結合し、プレB細胞レセプターを形成する。これを介してB細胞分化シグナルが伝達され、L鎖の合成を経てH鎖が抗体レパトアに組み込まれてゆく。一方、VDJ組み替えの結果がフレームシフトを起こしている場合や、新生H鎖が代替L鎖と結合できない場合にはこの経路から排除される。しかし、このようなH鎖の多くはL鎖と結合することが出来、抗体を形成できることが示唆された。すなわち、代替L鎖を介した新生H鎖の選択は、L鎖と結合して抗体を形成できるH鎖をも排除している可能性がある。(柳沢有紀(実習生・筑波大)、山口沙由理(非常勤職員)、竹森利忠、大西和夫)

### 2. リンパ球に発現するカドヘリン分子に関する研究

我々が発見した BILL カドヘリンについて、この遺伝子を欠損したノックアウトマウスを作成し、各種免疫機能の解析を行った結果、以下のことが明らかになった。

(1) BILL カドヘリン欠損マウスにおいては、T依存性抗原に対する応答性は変化がないものの、T非依存性抗原に対する応答性が有意に低下していた。また、脾辺縁帯の性状に変化が見られたことから、B1細胞の機能異常

が疑われた。

(2) B細胞の発生・分化を通じて BILL カドヘリン分子の発現量は大きく変異し、他のカドヘリン・スーパーファミリー分子と同様"spatiotemporal"な発現制御を受けている。B細胞の活性化にともなう発現量の変化を検討した結果、CD40+IL7刺激で低下し、LPS刺激で増加した。両刺激後の発現量の差は10倍に達した。このことは、T細胞類似の刺激とToll様レセプターを介した刺激の結果で細胞表面BILLカドヘリン分子の発現が10倍異なることを示し、それぞれの刺激で活性化されたB細胞のその後の挙動に反映されることが予想された。

(大西和夫、山口沙由理(非常勤職員)、清水健之(東京理科大)、Fritz MELCHERS (Basel Univ.))

### 3. Translin 遺伝子欠損マウスにおけるリンパ球の分裂や成熟の異常

Translin 蛋白は、リング状 Helicase ファミリーに類似した高次構造を呈しており、染色体分配機構を直接制御して細胞分裂に深く関わっていることが知られている。Translin 蛋白の機能の詳細を解明するために、Translin 遺伝子の targeting をおこなった。その結果、Translin の遺伝子を欠損したマウス (TSN KO) は、野生型マウスと比較して極めて小さく、約 1/2 の体重であった。また、ヒトの遺伝性疾患である重症複合免疫不全症モデルマウス (scid) と同様に、リンパ球の分裂や成熟の異常に起因する白血球数の激減が認められた。この事実は、Translin 蛋白の機能の一つが、染色体分配機構を直接制御して細胞分裂に深く関わっていることを立証するだけでなく、この遺伝子欠損マウスが、免疫不全症のモデルとしてウイルスの増殖、病原性、持続感染等、感染防御の制御機構を解析する上で有用であることを示唆している。

(福田裕子(非常勤職員)、石田礼子(非常勤職員)、青木克己(東大医血液腫瘍内科)、松田潤一郎(獣医科学部)、葛西正孝)

## 発表業績一覧

### 1. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

2002年

- 1) Toyama, H., Okada, S., Hatano, M., Takahashi, Y., Takeda, N., Ichii, H., Takemori, T., Kuroda, Y. and Tokuhisa, T. Generation of memory B cells independent of germinal center formation. *Immunity* **17**: 329-339, 2002
- 2) Tsunetsugu-Yokota, Y., Tamura, H., Tachibana, M., Ogata, K., Honda, M. and Takemori, T. Selective expansion of perforin-positive CD8<sup>+</sup> T cells by immature dendritic cells infected with live Bacillus Calmette-Guérin mycobacteria. *J. Leuk. Biol.* **72**: 115-124, 2002
- 3) Harada, T., Tsunetsugu-Yokota, Y., Koyanagi, Y., Sata, T., Kurata, T. and Kojima, A.: Role of nucleotide sequences in the V3 region in efficient replication of CCR5-utilizing human Immunodeficiency virus type 1 in macrophages. *Virology*, **299**:192-203, 2002
- 4) Toda, M., Kasai, M., Hosokawa, H., Nakano, N., Taniguchi, Y., Inouye, S., Kaminogawa, S., Takemori, T. and Sakaguchi, M. DNA vaccine using invariant chain gene for delivery of CD4<sup>+</sup> T cell epitope peptide derived from Japanese cedar pollen allergen inhibits allergen-specific IgE response. *Eur. J. Immunol* **32**: 1631-1639, 2002
- 5) Takasuka, N., Enami, M., Kuroda, K., Itamura, Y. and Takemori, T. Intranasal inoculation of a recombinant influenza virus containing the exogenous nucleotides in the NS segment results in immune response against the exogenous gene product within the respiratory immune system. *Vaccine* **20**: 1579-1585, 2002
- 6) Judge AD, Zhang X, Fujii H., Surh CD, Sprent J. Interleukin 15 controls both proliferation and survival of a subset of memory-phenotype CD8(+) T cells. *J Exp Med.*, **196**, 935-946, 2002
- 7) Zhang X, Fujii H., Kishimoto H, LeRoy E, Surh CD, Sprent J. Aging leads to disturbed homeostasis of memory phenotype CD8(+) cells. *J Exp Med.*, **195**, 283-293, 2002
- 8) Sasamura T, Nakamura S, Iida Y, Fujii H., Murata J, Saiki I, Nojima H, Kuraishi Y. Morphine analgesia suppresses tumor growth and metastasis in a mouse model of cancer pain produced by orthotopic tumor inoculation. *Eur J Pharmacol.*, **441**, 185-191, 2002
- 9) Akagawa, K.S.: Functional heterogeneity of colony-stimulating factor induced human monocyte-derived macrophages. *Int.J. Hematol.* **76**:27-34, 2002
- 10) Terada, S., Takizawa, M., Yamamoto, S., Ezaki, O., Itakura H. and Akagawa K.S.: EPA inhibits CSF-induced human monocyte-survival and maturation into macrophage through the stimulation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production. *J. Leukocyte. Biol.* **71**:981-986, 2002
- 11) Ishida, R., Okado, H., Sato, H., Shionoiri, C., Aoki, K., and Kasai, M. A role for the octameric ring protein, Translin, in mitotic cell division. *FEBS Lett.* **525**, 105-110, 2002
- 12) Funatsu, T., Taniyama, T., Tajima, T., Tadakuma, H. and Namiki, H.: Rapid and sensitive detection Method of a bacterium by using a GFP reporter phage. *Microbiol. Immunol.*, **46**, 365-369, 2002
- 13) Masuda, K., Sakaguchi, M., Saito, S., DeBoer D.J., Yamashita, K., Hasegawa, A., Ohno K. and Tsujimoto, H.: Seasonal atopic dermatitis in a dog sensitized to a major allergen of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen. *Vet. Dermatol.*, **13**, 55-61, 2002.
- 14) Siebers, R.W., Lane, J., Yasueda, H., Sakaguchi, M., Fitzharris, P. and Crane, J.: Reduction of allergen by occlusive covering. *Allergy* **57**, 465, 2002.
- 15) Sakaguchi, M., Nakayama, T., Kaku, H., Taniguchi, K., Saito, S., Kimura, A., and Inouye, S.: Analysis of HLA in children with gelatin allergy. *Tissue Antigens* **59**, 412-416, 2002.
- 16) Hori, H., Hattori, S., S Inouye, S., Kimura, A., Irie, S., Miyazawa, H. and Sakaguchi, M.: Analysis of major epitope of  $\alpha 2$  chain of bovine type I collagen in children with bovine gelatin allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **110**, 652-657, 2002.
- 17) Futamura, N., Mukai, Y., Sakaguchi, M., Yasueda, H., Inouye, S., Midoro-Horiuti, T., Goldblum, R. M. and Shinohara, K.: Isolation and characterization of cDNA that encode homologs of a pathogenesis-related allergen from *Cryptomeria japonica*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **66**, 2495-2500, 2002.
- 18) Ohmori, K., Masuda, K., Sakaguchi, M., Kaburagi, Y., Ohno, K., and Tsujimoto, H.: A retrospective study on adverse reactions to canine vaccines in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, **64**, 851-853, 2002.
- 19) Fujimura, M., Ohmori, K., Masuda, K., Tsujimoto, H. and Sakaguchi, M.: Oral allergy syndrome induced tomato in a dog with Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollinosis. *J. Vet. Med. Sci.*, **64**,1069-1070,

2002.

- 20) Yoshitomi, T., Hirahara, K., Kawaguchi, J., Serizawa, N., Taniguchi, Y., Saito, S., Sakaguchi, M., Inouye, S. and Shiraishi, A.: Three T-cell determinants of Cry j 1 and Cry j 2, the major Japanese cedar pollen antigens, retain their immunogenicity and tolerogenicity in a linked peptide. *Immunology*, **107**, 517-522, 2002.
- 21) Maeda, S., Okayama, T., Omori, K., Masuda, K., Sakaguchi, M., Ohno, K. and Tsujimoto, H.: Expression of CC chemokine receptor 4 (CCR4) mRNA in canine atopic skin lesion. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **90**, 145-54, 2002.

2003 年

- 1) Inouye, K., Ito, T., Fujimaki, H., Takahashi, Y., Takemori, T., Pan, X., Tohyama, C. and Nohara, K. Suppressing effects of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on the high-affinity antibody response in C57BL/6 mice. *Toxicological Sci.* **74**: 315-324, 2003
- 2) Yoshizawa, I., Mizuochi, T., Ogata, A., Murakami, M., Yagita, H., Takahashi, Y., Mizuochi, T., Takemori, T. and Tsunetsugu-Yokota, Y. Studies on the generation and maintenance of mucosal Cytotoxic T Lymphocytes against human immunodeficiency virus type-1 Gag in mice. *Aids Res. Hum. Retro.* **19**: 469-479, 2003
- 3) Fukuda, K., Yoshida, H., Sato, T., Furumoto, T., Mizutani-Koseki, Y., Suzuki, Y., Saito, Y., Takemori, T., Kimura, M., Sato, H., Taniguchi, M., Nishikawa, S., Nakayama, T. and Koseki, H. Mesenchymal expression of Foxl1, a winged helix transcriptional factor, regulates generation and maintenance of gut-associated lymphoid organs. *Dev. Biol.* **255**: 278-289, 2003
- 4) Kondo, E., Wakao, H., Koseki, H., Takemori, T., Kojo, S., Harada, M., Takahashi, M., Sakata, S., Shimizu, C., Ito, T., Nakayama, T. Taniguchi, M. Expression of recombination-activating gene in mature peripheral T cells in Peyer's patch. *Int. Immunol.*, **15**: 393-402, 2003
- 5) Tamura, Y., Kawaguchi, J., Serizawa, N., Hirahara, K., Shiraishi, A., Nigi, H., Taniguchi, Y., Toda, M., Inouye, S., Takemori, T. and Sakaguchi, M. Analysis of sequential immunoglobulin E-binding epitope of Japanese cedar pollen allergen (Cry j 2) in human, monkeys and mice. *Clin. Exp. Allergy* **33**: 211-217, 2003
- 6) K. Ohnishi, F. Melchers. The nonimmunoglobulin portion of  $\lambda 5$  mediates cell-autonomous pre-B cell receptor signaling. *Nat. Immunol.* **4**: 849-856, 2003.
- 7) Komuro, I., Yokota, Y., Yasuda, S., Iwamoto, A., and

Akagawa, K.S.: CSF-induced and HIV-1-mediated distinct regulation of Hck and C/EBP $\beta$  represent a heterogeneous susceptibility of monocyte-derived macrophages to M-tropic HIV-1 infection *J. Exp. Med.* *in press*, 2003

- 8) Takahashi, Y., Sakaguchi, M., von-Pfaler, M. and el-Ghazaly, G. :Relationship between birch pollen count and different sizes of the pollen antigens in the air in Stockholm, Sweden. *Allergol. Int.*, **52**, 111-114, 2003.
- 9) Ishida, R., Mauda, K., Sakaguchi, M., Kurata, K., Ohno, K. and Tsujimoto, H.: Antigen-specific histamine release in dogs with food hypersensitivity. *J. Vet. Med. Sci.*, **65**: 435-438, 2003
- 10) Ishida, R., Mauda, K., Sakaguchi, M., Kurata, K., Ohno, K. and Tsujimoto, H.: Lymphocyte blastogenic responses to food allergens in dogs with food hypersensitivity. *J. Vet. Int. Med.*, *in press*.
- 11) Takahashi-Omoe, H., Omoe, K., Sakaguchi, M., Kameoka, Y., Matsushita, S. and Inada, T.: Production of virus-specific antiserum corresponding to sequences in the lactate dehydrogenase-elevating virus (LDV) ORF6 protein. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, *in press*
- 12) Takahashi-Omoe, H., Omoe, K., Sakaguchi, M., Kameoka, Y., Matsushita, S. and Inada, T.: Analysis of protein expression by mammalian cell lines stably expressing lactate dehydrogenase-elevating virus ORF 5 and ORF 6 proteins. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, *in press*
- 13) Kurata, K., Yasunaga, S., Masuda, K., Sakaguchi, M., Ohno, K., and Tsujimoto, H.: Expressions of IL-4 and IFN- $\gamma$  mRNA lymphocytes in 4 dogs with allergic rhinitis. *J. Vet. Med. Sci.*, *in press*.

## 2. 和文発表

- 1) 大西和夫: プレB細胞レセプターの役割とその機序、臨床免疫、38巻6号、640-647, 2002
- 2) 赤川清子: マクロファージおよび樹状細胞と感染防御、(“感染症の宿主防御機構—理論と実際“(今西二郎編) 編者: 今西二郎、p 24-36, 医薬ジャーナル社、2002
- 3) 小室 巖、赤川清子: 微生物によるマクロファージNO産生誘導機構、臨床免疫 37: 605-615, 2002
- 4) 藤村正人、岩崎利郎、阪口雅弘: 犬のアトピー性皮膚炎における減感作療法の効果と副反応。動物臨床医学 11,121-126, 2002
- 5) 高橋裕一、安部悦子、三浦直美、荒木龍平、安枝浩、阪口雅弘: 4 2 年生スギにおける花粉中のCry j 1 量の年較差およびCry j 1 定量法の検討 . 日本花粉学会



## 免疫部

雑誌 48, 103-107, 2002.

- 6) 阪口雅弘、増田健一、辻本 元、和 秀雄：スギ花粉症における自然発症動物モデル。Journal of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, 18, 65-6, 2002.
- 7) 阪口雅弘、井上栄：スギ花粉症における自然発症動物。医学のあゆみ 200, 397-400, 2002.
- 8) 阪口雅弘：スギ花粉症における次世代の治療用ワクチン開発の現状と将来。医学のあゆみ 200, 443-446, 2002.
- 9) 阪口雅弘、戸田雅子：スギ花粉症のDNAワクチン。Modern Physician 22, 213-217, 2002.
- 10) 阪口雅弘、平原一樹、白石明郎：スギ花粉症におけるペプチドワクチンの開発。アレルギー科 13, 75-79, 2002.
- 11) 平原一樹、戸田雅子、白石明郎、阪口雅弘：スギ花粉症に対する新しい特異的免疫療法。生物工学会誌 80, 152-155, 2002.
- 12) 阪口雅弘、戸田雅子、平原一樹、白石明郎：アレルギー性鼻炎における先端医療の将来ーワクチン療法。現代医療 34, 1257-1261, 2002.
- 13) 阪口雅弘、蟻川奈緒子、岩崎利郎：環境中のペットアレルギーのモニターリングと環境整備。アレルギーの臨床 38, 692-696, 2002.
- 14) 阪口雅弘、井上 栄：ワクチンに含まれるゼラチンによるアナフィラキシー：その発生と解決。最新医学 57, 1900-1904, 2002.

### II. 学会発表

#### 1. 国際学会

- 1) Takemori, T., Hashimoto, S.. "The search for cell surface molecules associated with memory B cell maintenance" The Awaji International Forum on Infection and Immunity, 淡路島, 2002
- 2) Isogai, M., Ohtake, K., Tsunetsugu-Yokota, Y. Effect of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) Nef expression by adenovirus vector on monocyte-derived dendritic cells and macrophages. 11<sup>th</sup> International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2002, 新潟, June, 2002.
- 3) Murakami, M., Yoshizawa, I., Tsunetsugu-Yokota, Y. :Evaluation and characterization of mucosal CTL response against HIV-1 Gag. 11<sup>th</sup> International Congress of Mucosal Immunology, Orland, Florida, USA, June, 2002.
- 4) Takahashi, Y., Inamine, J., Takemori, T. "Ras-mediated signaling pathway is required for the selection of high affinity memory B cells." Keystone Symposia, B cells and Antibodies, 2003

- 5) Sugiura, I., Sasaki, C., Hasegawa, T., Kohno, T., Sugio, T., Moriyama, H., Kasai, M. and Matsuzaki, T. Crystal structure of human Translin at 2.2A resolution International Symposium on Diffraction Structural Biology, Yokohama, June 2003

#### 2. 国内学会

(第32回日本免疫学会総会、東京、平成14年12月)

- 1) 高橋宜聖、稲嶺絢子、吉岡絵美、薄井正義、Wang Yatao、須田貴司、安達貴弘、鐔田武志、竹森利忠 「Regulatory molecules for the maintenance of memory B cells」
- 2) 稲嶺絢子、高橋宜聖、手塚克成、竹森利忠、安部良 「AILIM/ICOSによる抗原特異的B細胞産生・分化の制御」
- 3) 横田(恒次)恭子、磯貝まや、立川(川名)愛、岩本愛吉、竹森利忠、Brigitte Autran. 「HIV-1感染者のCD8陽性T細胞の機能に関する解析」
- 4) 橋本修一、竹森利忠 「記憶B細胞に特異的に発現する細胞表面分子の探索」
- 5) 桑原一彦、藤村睦、高橋宜聖、竹森利忠、阪口雅弘 「B細胞特異的GANP欠損マウスにおけるB細胞分化異常」
- 6) Takahashi, Y., Shimanuki, E., Yoshioka, E., Hashimoto, S., Wang, Y., Suda, T., Takemori, T. "Regulatory molecules for the maintenance of memory B cells"
- 7) Takemori, T., Takahashi, Y., Inamine, J., Hashimoto, S., R., Abe. "Requirement of p21ras in B cell response"
- 8) 藤猪英樹、Jonathan Sprent 「クラスII拘束性に起こる急性GVHDにおけるCD4<sup>+</sup>T細胞の傷害機能」
- 9) 大西和夫 「Fab様プレB細胞レセプターの発現・精製と機能解析」
- 10) 金沢裕子、小室 巖、赤川清子 「マクロファージの結核菌増殖とサイトカイン産生の解析」
- 11) 大澤瑞穂、赤川清子 「エリスロマイシン(EM)及びEM生体内代謝産物EM201のIL-2レセプター(IL-2R)シグナル伝達への影響」
- 12) 成田雅、西村忠洋、吉崎和幸、谷山忠義 「HSB-1はSrc型チロシンキナーゼを介してTNF誘導アポトーシスを促進する」

(第50回日本ウイルス学会、札幌、平成14年10月)

- 1) 磯貝まや、大竹かおり、藤井陽一、竹森利忠、横田(恒次)恭子 「HIV-1 Nefの発現が抗原提示細胞の機能に及ぼす影響の解析」
- 2) 横田(恒次)恭子、森川裕子、磯貝まや、細谷紀彰、立川(川名)愛、小田原隆、中村哲也、岩本愛吉、Brigitte Autran. 「樹状細胞によるHIV-1 Gag抗原提示とGag特異的T細胞の活性化に関する解析」

## 免疫部

- 3) 飯島沙幸、庄文忠、横田恭子、三輪正直、間陽子  
「HIV-1 vpr遺伝子の機能とマクロファージ感染」
- 4) 原田貴之、横田恭子、小柳義夫、佐多徹太郎、倉田毅、小島朝人「HIV-1 R5 ウイルスのM・トロピズムにおけるV3ヌクレオチド配列の役割」

(第77回日本結核病学会総会、東京、平成14年4月)

- 1) 山崎剛、山崎利雄、山本三郎、赤川清子、芳賀伸治  
「BCGの経気道接種による結核菌噴霧感染への防御効果」
- 2) 田島貴司、菅原勇、谷山忠義「遺伝子ノックアウト結核菌の作成による病原性の解析」
- 3) 大井俊明、中山慶子、田島貴司、菅原勇、谷山忠義  
「遺伝子組み換えBCGを用いた新規抗結核ワクチンの開発」

(その他)

- 1) 山崎剛、山崎利男、赤川清子、芳賀伸治：BCGの肺局所への接種は結核菌エアロゾル感染防御に有効である、第10回日本細菌学会総会、横浜、平成14年4月
- 2) 谷山忠義、田島貴司、大井俊明、中山慶子、並木秀男、菅原勇、C. Guilhot「リコンビナントBCGおよび結核菌を用いた新規抗結核ワクチンの開発」第72回実験結核研究会、東京、平成14年4月
- 3) 大澤瑞穂、砂塚敏明、澤井哲夫、大村智、赤川清子：エリスロマイシン(EM)生体内代謝産物EM201のIL-2レセプターシグナル伝達への影響、第13回日本生体防御学会、東京、平成14年7月
- 4) 大澤瑞穂、砂塚敏明、大村智、赤川清子「エリスロマイシン(EM)及びその生体内代謝産物EM201のIL-2レセプターシグナル伝達への影響」第9回マクロライド新作用研究会、東京、平成14年7月
- 5) 志田寿利、田中勇悦、横田恭子。HIV RNAの輸送因子CRM1の末梢リンパ球における発現制御。第10回日本エイズ学会、名古屋、平成14年11月
- 6) Okado,H、Kawano,H、Terashima,T、and Kasai,M. Transcriptional repressor, RP58, is essential for development of subplate neurons and thalamocortical projections Annual Meeting of Japanese Physiology Society,Fukuoka, March, 2003
- 7) Kasai, M. Structure and functional analysis of a regulatory factor for cell proliferation. Annual Conference of Molecular Target Therapy of Cancer, Tokyo, June, 2003