

8. 免疫部

部長 竹森利忠

概要

平成 15 年度免疫部で行われた研究業務の項目と主な要約を以下に述べる。

I. 検定・検査に関する免疫学的研究

インフルエンザワクチンの検定で用いられる白血球数減少試験の免疫学的な検証を行った。

II. ワクチンに関する免疫学的研究

- (1) SARS コロナウイルス(SARS-COV)に対するワクチン開発の基礎研究を行った。
- (2) 新規結核ワクチン開発を目的とし、遺伝子欠損結核菌及びリコンビナント BCG を作成し、これらの株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た。
- (3) 新規ワクチンデリバリー開発のために、弱毒インフルエンザウイルスやサルモネラ菌ベクターを開発・整備しその効果を検証した。
- (4) ワクチン安全性の向上を目的としてアレルギー性反応の少ないワクチン安定剤の開発を行った。

III. 免疫学的診断法に関する研究

- (1) SARS コロナウイルス感染の血清学的診断系を確立するために UV 照射ウイルスに対するモノクローナル抗体を作製し検査システムを確立整備した。
- (2) 結核診断に関してツベルクリン反応に代わる迅速で特異的な細胞免疫診断法の開発を行った。

IV. 感染免疫防御に関する研究

- (1) HIV 感染免疫反応に関する研究を行った。この結果マクロファージ感染 HIV 活性化因子が同定され、

HIV 感染防御に対する CD8 T 細胞の重要性が新たな観点から明らかにされ、更に HIVnef 発現により生体内 T 細胞のダイナミクスや樹状細胞の生存が異常となることが示唆された。

- (2) マクロファージによる結核菌殺菌作用を誘導するシグナル伝達分子が明らかにされた。
- (3) C 型肝炎ウイルスにおける short RNA がウイルス複製に抑制的に作用する可能性を明らかにした。
- (4) マラリア感染防御に関わる免疫細胞の同定が行われた。

V. 粘膜免疫・免疫記憶に関する研究

- (1) 免疫記憶維持に必要な因子が同定され、このうち脊髄性筋萎縮症(SMA)の原因遺伝子である *SMN* が重要な役割を果たすことが明らかにされた。
- (2) 感染防御に有効な高親和性記憶 B 細胞産生に必要な因子を明らかにした。

VI. 免疫細胞機能発現に関する研究

- (1) 骨髄前 B 細胞抗原受容体の構造学的な解析を行い活性に関する機序を推定した。
- (2) 染色体転座部位に結合する Translin 遺伝子の機能解析を行いこの分子が末梢リンパ球前駆細胞の分裂増殖に関与する可能性を明らかにした。

VII. スギ花粉症に関する研究

VIII. 破傷風神経毒素に対する神経細胞表面受容体に関する研究

IX. 共同大型利用機器管理

免疫部

細胞自動解析装置の使用

人事では平成 15 年 4 月高須賀直美研究員が育児休暇より復職した。4 月、加地友弘博士が東京大学より研究員として採用された。

研究業績

I. 検定・検査に関する免疫学的研究

1. インフルエンザワクチン検定の白血球減少試験の免疫学的検証

インフルエンザワクチン検定項目の一つである白血球減少試験の免疫学的な検証を行った。検定では血中の細胞核を計測するが、本研究においてマウス腹腔にワクチン接種後 5 時間、及び 16 時間に末梢血中の白血球細胞の数が減少することを明らかにした。細胞分画を特異的抗体を用いて識別し、白血球減少は主として T 細胞、B 細胞のリンパ球分画の減少に依存することを明らかにした。血中の細胞数減少と並行して、脾臓では 16 時間後に B 細胞数が増殖する一方、骨髄ではリンパ球及び顆粒球の減少が認められ、ワクチン接種を契機とする血中の白血球減少が組織間での移動と局在に関連する可能性が推察された。接種 5 時間後の血中の炎症性サイトカイン TNF α の値を解析したが接種前後での大きな差は認められなかった。しかし、接種後 16 時間において血中のシアル酸の上昇が観察され、白血球減少が炎症反応に起因する可能性が示唆された。

[論文投稿中]

(藤猪英樹、高橋宜聖、山本紀一(協力研究員)、横田恭子、阪口雅弘、大西和夫、高須賀直美、橋本修一、磯貝まや(協力研究員)、落合雅樹、山本明彦、蒲地一

成、片岡紀代、豊泉裕美、堀内善信(細菌第二部)、竹森利忠)

II. ワクチンに関する免疫学的研究

1. 不活化 SARS ウィルス全粒子ワクチンの基礎研究

SARS コロナウィルス(SARS-CoV)は、重症急性呼吸器症候群を引き起こす今まで未同定であったコロナウィルスであり、その再来に備えて、ワクチン開発が急務である。我々は、作成が容易で、現実的にヒトに応用可能な方法、すなわち不活化全粒子ワクチンを経皮投与した場合にどのような免疫反応が惹起されるかを、マウスモデルを用いて検討した。UV 照射により不活化した精製 SARS-CoV を抗原(virion)として用い、BALB/c マウスに virion 単独、あるいは Alum 共存下に皮下接種した。Virion 単独投与により血中に抗 SARS-CoV 抗体が産生され長期に保持し、Virion そのものに液性免疫を強く刺激する抗原性があることが示唆された。Alum 添加により、抗体価はさらに上昇した。追加免疫後の血中抗体値は更に上昇し、ウィルスの Spike と Nucleocapside 蛋白両方を認識し、SARS-CoV 感染に対する中和活性を示し、将来的に不活化全粒子をベースとしたワクチンの可能性が開かれた。さらに、所属リンパ節の T 細胞を In vitro で virion により刺激すると、T 細胞増殖とサイトカイン(IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ , TNF- α)産生が認められ、細胞性免疫も感作する可能性が示唆された。

[*Int. Immunol.*, 印刷中]

(高須賀直美、藤猪英樹、横田恭子、高橋宜聖、葛西正孝、阪口雅弘、大西和夫、大島正道、橋本修一、竹森利忠(免疫部)、森川茂(ウィルス第一部)、板村繁之(ウィルス第三部)、石井孝司(ウィルス第二部)、小田切孝人(ウィルス第三部)、田代真人(ウィルス第三部)、吉倉廣(所長))

2. 新規結核ワクチン開発に関する基礎研究

(1) 遺伝子欠失結核菌の作成とそ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2千数百人が死亡しており、世界中では、毎年数百万人が死亡する感染症である。結核のワクチンとしてBCGが投与され乳幼児の重症結核感染症に有効とされているが、成人ではその効果に疑問が持たれている。我々は、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した。これら欠失菌の抗結核ワクチンとしての有用性を検討したところ、モルモットおよびマウスの結核感染系において、欠損株の1つであるpks4-KOが現在日本で使用されているBCG株より強力な抗結核ワクチン効果を示すことを明らかにした。

(谷山忠義、中山慶子(研究生・早稲田大)、橋本直樹(実習生・早稲田大)、橋本和治(実習生・早稲田大)、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

本研究では、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株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的とした実験の結果、BCGパスツール株に欠損している結核菌由来のMpt64抗原とマウスインターフェロン-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。次に、Mpt64抗原とモルモットインターフェロン-ガンマーの両者を発現するリコンビナントBCGの作成し、モルモット結核感染系においても、既存のBCG株より強い抗結核防御効果があることを明らかにした。

(谷山忠義、中山慶子(研究生・早稲田大)、橋本直樹(実習生・早稲田大)、橋本和治(実習生・早稲田大)、菅原勇(結核研究所))

(3) 呼吸器粘膜を標的とした抗結核ワクチンの開発

結核の好初発部位である呼吸器粘膜免疫を賦活するデリバリーの開発を目的とした。結核菌及びBCGの共通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ィルスを作製しBALB/cマウス鼻腔に感染させ抗Ag85A免疫賦活を検討した。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ィルスを用いて、prime-boostを行い、マウスの胸部および頸部リンパ節T細胞の反応を見たところ、in vitroでのPPD刺激によって低濃度のIFN- γ を産生する傾向があり、弱いながらも局所T細胞が感作されている可能性が示唆された。しかし、prime-boost vaccinationの1ヶ月後に高濃度BCGを鼻腔よりchallengeして、肺におけるBCG菌の数を調べたところ、特に感染初期において、むしろインフルエンザ感染マウスの肺により多くのBCG菌が検出される傾向がみられ、既存のベクターの改良の必要性が明らかとなった。

(高須賀直美、榎並正芳(金沢大)、藤猪英樹、君島祐介(実習生、東海大)、竹森利忠)

3. ワクチンの安全性に関する研究

(1) ワクチンの安定剤としての組換え体ヒトコラーゲンの検討

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副反応の原因が、ワクチンに含まれる牛ゼラチン(コラーゲンが主要成分)であることが明らかにした。また牛ゼラチンに対するIgE抗体を保有している小児の一部が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も報告した。

最近、米国においても、ワクチン接種後のアナフィラキシーの原因アレルゲンはゼラチンであることがCDCの調査で示唆され、世界的にアレルゲン性のない安定剤の開発が急務となっている。

免疫部

本研究においてワクチンの安定剤としての組換え体ヒトコラーゲンに対する IgE 反応性を検討した。IgE 反応性の少ない組換え体ヒトコラーゲン断片を作製するため、ヒトとウシのコラーゲン I 型のアミノ酸配列を比較し、相同性の高い部位の組換え体コラーゲン断片（ゼラチン）(8.5kDa)に対応する組換え体を作成した。この組換え体タンパクに対する反応性を ELISA 法を用いて調べたところ、ヒトコラーゲンに対して高い IgE 反応性を持つ小児 3 例の血清中の IgE 抗体及びヒトコラーゲンに対して IgE 反応性を持たない小児 3 例の血清中の IgE 抗体は組換え体ヒトゼラチンに反応しなかった。従って、この組換え体ヒト・ゼラチンはアレルゲン性の低いワクチンおよび薬剤の安定剤として有望であると考えられた。（阪口雅弘、堀久江（東京医科歯科大難治研）、服部俊治、入江伸吉（ニッピ）、宮沢博（杏林大学））

4. ワクチンデリバリー開発に関する研究

(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

経口免疫は安全かつ簡便な免疫方法であるが、十分な免疫効果が得られる方法はまだ開発されていない。我々はサルモネラ菌を担体とする delivery system の確立のため、HIV Gag と EGFP の融合蛋白をサルモネラ菌で効率よく発現するベクターを作成し、Gag-EGFP 発現弱毒サルモネラ菌ワクチンをマウスに投与して腸管粘膜組織における抗 HIV 免疫応答誘導能について解析した。サルモネラ菌の経口投与により、腸管に抗 Gag IgA 抗体産生を誘導したが、これのみでは腸間膜リンパ組織 (MLN) や腸管上皮リンパ球の CTL 活性誘導は不十分であった。そこで、あらかじめ HIV-1 Gag p24 蛋白とコレラトキシンアジュバントを経鼻投与したマウスに、Gag-EGFP 発現弱毒サルモネラ菌ワクチンを追加免疫した。この方法により全身性および鼻リンパ組織と所属リンパ節および腸管リンパ組織において Gag に対

する CTL 活性が増強することが明らかとなった。

（横田恭子、宇多洋美（非常勤職員）、高顕画（非常勤職員）、石毛真行（協力研究員・天藤製薬㈱創薬セ）、長谷川旭（実習生・東京医薬専門学校）、村上正裕（客員研究員・天藤製薬㈱創薬セ））

(2) 新規腸管内ワクチンデリバリーの開発

工業的に製造可能な腸管免疫指向性ワクチン・デリバリー (DDS) を設計・製造し、性能試験を行った。作製した腸溶性 DDS について、経口投与後、ゲスト分子の腸管への到達と腸管内での放出を確認した。さらに、腸管免疫賦活化能について OVA をモデル分子として検討した結果、抗 OVA-IgM 抗体の産生を OVA 単独投与に比較して強く誘導したことから、基本的な腸管免疫賦活化能を持つことを確認した。しかし、腸管の IgA 抗体反応の誘導に結びつかなかった。この結果は、腸管内における抗原提示・抗体産生誘導機構が IgM と IgA/IgG 応答で異なり、キトサン共充填腸溶性カプセルは前者のみ有効に賦活化すると考えられた。今後ゲスト分子充填過程の更なる改善を行うことにより、腸管・腹腔の免疫系を効率良く賦活化するワクチン DDS の改良を行う。

（大西和夫、村上正裕（客員研究員・天藤製薬㈱創薬セ）、山口沙由理（非常勤職員）、竹森利忠）

III. 免疫学的診断法に関する研究

1. SARS コロナウイルスに対するモノクローナル抗体の確立とウイルス抗原検出法への応用

重症急性呼吸器症候群 (SARS) の診断法を開発する目的で、SARS コロナウイルスに対するモノクローナル抗体を作製し、ウイルス抗原を検出する各種試験への応用を検討した。不活化 SARS ウィルス全粒子を抗原として BALB/c マウスを過免疫し、脾細胞を SP2/O ミエローマと細胞融合して SARS ウィルス反応性ハイブリドーマを

免疫部

作製した。これまでに30株のハイブリドーマが確立でき、そのうちの27株がS抗原と反応し、3株がN抗原と反応した。これらのモノクローナル抗体によって、ウイルスS抗原およびN抗原の蛍光抗体染色法、病理組織(パラフィン)切片染色、ウェスタン・ブロットによる高感度検出が可能であった。抗S抗原に対するモノクローナル抗体のうち4種については、ウイルス中和活性を認めた。さらに、これらの抗体を組み合わせ、数十ピコグラムのSARSウイルス蛋白質を迅速に検出できる高感度の抗原捕足検出システムを構築することが出来た。

[論文投稿中]

(大西和夫、阪口雅弘、加地友弘、葛西正孝、谷山忠義、赤川清子、横田恭子、大島正道、山本紀一(協力研究員)、高須賀直美、橋本修一、藤猪英樹、高橋宣聖、竹森利忠(免疫部)、森川茂(ウイルス第一部)、石井孝司、宮村達男(ウイルス第二部)、田代真人、小田切孝人、板村繁之(ウイルス第三部)、佐多徹太郎(感染病理部)、高木弘隆(バイオセーフティー管理室))

2. 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求め、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。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。このウイルス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 γ)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。更にAg85A組み込みアデノウイルスをBCG接種マウスより得た脾細胞に感染させると強いAg85A特異的

T細胞反応が惹起された。

[論文投稿中]

(藤猪英樹、君島祐介(実習生・東海大)、竹森利忠)

IV. 感染免疫防御に関する研究

1. HIV感染防御に関する免疫学的研究

(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-1の増殖応答の解析

マクロファージ(M ϕ)指向性HIV-1は、ヒト単球由来M-M ϕ で増殖が強く誘導されるが、GM-M ϕ やヒト肺胞M ϕ では増殖が抑制され、この増殖能の違いはHckおよび転写因子c/EBP β の発現の違いに一致することを明らかにした。更に、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-M ϕ でのウイルス産生を完全に抑制されることを明らかにした。更に、アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて、GM型M ϕ の低分子型CEBP β の発現を抑制し、高分子型CEBP β と低分子型CEBP β の比を1以上に増加させると、GM型M ϕ でのHIV-1の増殖が誘導された。これらの結果は、HckとCEBP β のアイソフォームの発現パターンがM ϕ におけるHIV-1の増殖制御に重要であることを示唆する。[*J. Exp. Med.* 198:443-453, 2003]

(小室巖、横田恭子、岩本愛吉(東大医科研)、赤川清子)

(2) HIVの増殖制御と病態に関する研究: 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

HIV感染者由来DCにyeast由来gag類似粒子(VLP)を添加してCD4陽性T細胞と共培養すると、T細胞は組換えp24蛋白よりもVLPにより強く反応した。VLPに対する反応性が高い個体ではCD8陽性T細胞の活性化も同時に誘導されたことから、VLPはDCにより

免疫部

cross-presentation されることが示唆された。一方、Gag 発現アデノベクターを DC に感染させると主に CD8 陽性 T 細胞が強く活性化された。治療・未治療含めた 11 人の感染者の解析から、Gag 特異的 CD8 陽性 T 細胞の活性化は血中ウィルス量の高い個体で強く誘導される傾向であったが、VLP に対する CD4 陽性 T 細胞の反応性は血中ウィルス量や CD4 数には依存しないことが示唆された。更に、慢性 HIV 感染者由来 PBMC を VLP 添加 DC と 7 日間共培養すると、長期未発症者では一部 Gag 特異的 CD8 陽性 T 細胞での perforin 産生が誘導されたのに対し、slow progressor では全く誘導されなかった。これらの結果は、ウィルスの増殖を制御できていない個体では CD8 陽性 T 細胞の機能的障害が特に強いと考えられる。[*J. Virol.* 77:10250-10259, 2003]

(横田恭子、森川裕子(北里大)、磯貝まや(協力研究員)、川名(立川)愛(東大医科研)、岩本愛吉(東大医科研)、Brigitte Autran(パリ大 Pitie Salpetriere Hospital))

(3) HIV-Nef 発現による T 細胞ダイナミクスの異常

HIVnef発現によるT細胞免疫への影響を明らかにすることを目的とした。すなわち、OVA特異的T細胞抗原受容体を発現するDO11.10 トランスジェニック(TG)マウスと、コクサキー・アデノウイルス受容体発現TGマウスをかけあわせたdouble TGマウスより精製した。精製CD4⁺T細胞にnef発現アデノウイルスを感染させ、GFPとCD4の発現量を指標にFACSを用いてnef発現細胞とnef非発現細胞に分離し、抗原特異的増殖能、サイトカイン産生、ケモカインへの遊走能を解析した。その結果、nef発現T細胞のOVAペプチド刺激による増殖は非発現細胞に比べて遅延し、また刺激後IFN- γ 、IL-4の産生量は減少し、更にSDF-1、MIP-1への遊走がnef発現細胞では顕著に減弱していることを明らかにした。Nef発現によるCD4⁺T細胞の生体内ダイナミクスへの影響を細胞移行の系を用いて検討した結果、OVA刺激後CD4⁺T細胞

の免疫局所リンパ節への移入がnef発現により著しく減少することが明らかとなった。

(藤猪英樹、中村真美(非常勤職員)、竹森利忠)

(4) HIV-Nef の樹状細胞(DC)機能に関する研究

Nef発現による樹状細胞の抗原提示機能に対する影響を解析する目的で、nefとその変異体を発現するアデノウイルスベクターを用い、ほぼ100%のDC及びマクロファージにnefを発現させた。Nef発現によりDCが発現するCD4とMHC Class Iの発現が抑制されたが、MHC class Iの発現低下は顕著ではなかった。DC分化に伴う生存率の低下はnef発現により増強される傾向であったが、nef発現DCを結核菌由来PPD存在下でT細胞と共培養すると、活性化CD69⁺IFN- γ ⁺T細胞の頻度はnef発現の有無にかかわらず同頻度であった。従って、nef発現によりDCは細胞死に陥るが抗原提示細胞としてT細胞活性を誘導する機能は保存されていると考えられた。最近HIV感染者の血中DCは減少することが報告され、我々の結果からnef発現がその原因となることが推察される。

(横田恭子、宇多洋美(非常勤職員)、磯貝まや(協力研究員)、石毛真行(協力研究員・天藤製薬(株)創薬セ)、長谷川旭(実習生・東京医薬専門学校))

2. 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

既に、ヒト単球よりM-CSFで誘導したM型マクロファージ(M ϕ)は、結核菌の殺菌を、またGM-CSFで誘導したGM型M ϕ は、結核菌の増殖を促すことを報告した。今回、これら両M ϕ 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キナーゼの活性化と関連するかどうかについて検討した。この結果、結核菌感染時においてM型M ϕ ではp38MAPK、ERK1/2、JNKのMAPキナーゼの活性化が認められたが、GM型M ϕ ではこれら

免疫部

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型マクロファージ及びGM型M ϕ の感受性の相違は、MAPキナーゼの活性化の違いを原因とする可能性が示唆された。

(赤川清子、金沢裕子、山崎利雄(細菌第一部)、芳賀伸治(細菌第一部))

3. C型肝炎ウイルス感染に見られる short RNA に関する研究

Quadri & Negro による 104:1 に及ぶ 5' subgenomic RNA の報告とパラインフルエンザウイルスにおける mRNA 転写停止機構を基に吉倉は、HCVRNA 新生の default が A-rich region(nt. 364-382)で起こるといふ仮説を提出した(Yoshikura H. Digest. Liver Dis. 33: 449-451, 2001)。この仮説が予見するプラス鎖 5' short HCV RNA は実際に感染肝組織や血清中に検出されること、ウィルスコア蛋白と結合していること、またこの short RNA fragment が感染価に関する指標となりうることはすでに示した。この short RNA がウィルス活性の指標となりうるかについて検討した。C型肝炎患者の経時的採血パネルにより血中ウィルス genome titer と short RNA との関係調べた。genome titer は short RNA と逆比例する動態を示し short RNA がウィルス複製に対して抑制的な役割を果たしている可能性が示唆された。

(大島正道、鈴木美香子(実習生・東京医薬専門学校)、清水洋子(国立国際医療セ)、土方美奈子(国立国際医療セ)、吉倉廣(所長))

4. マラリア感染防御に関与する免疫細胞の同定

紫外線(UV)を前照射したマラリア抵抗性の B-6 や B-10 マウスは垂致死量のマラリア感染に対して感受性が増大し死亡する。免疫を司る担当細胞が UV で損傷を受

けたと考えられるが、これを細胞レベルで解析することを目的に細胞移入による rescue の実験を行った。未感染マウス由来の脾細胞は防御効果を示さず、感染を経験したマウスの感作脾細胞移入が有効であることから、これを対象として MACS カラムに依り細胞選別を行った結果、NK 及び NK T 細胞は防御に無関係であるが、マクロファージ・顆粒球系細胞の関与が推察された。一方防御効果のあった個体における IFN- γ の産生を測定すると、感染 5 日目まで極めて低い価の IFN- γ しか産生されておらず、IFN- γ の関与しない防御の存在が示唆された。

(山本紀一(協力研究員)、高橋宜聖、藤猪英樹、竹森利忠)

5. 住血吸虫感染防御に関する研究

ヒトの住血吸虫症のモデルとなるマウスを用いて、感染を防御するワクチン開発を目指し、弱毒化幼虫の作成を DNA 合成阻害剤(主に抗がん剤)を用いて試みている。これまでに、in vitro 培養セルカリアの系に加えた 17 試薬中、2 試薬が、培養幼虫の in vivo での成熟を阻害することに適していることが判明した。この 2 試薬の処理幼虫をマウスに接種し、その後住血吸虫を感染させ、この感染に対する防御効果を調べた。結果は 2 種の試薬処理幼虫いずれも感染防御効果を示した。その効果は対照群の 70-80%程度で、有効であったが 100%近い防御効果は得られなかった。現在、その他の試薬のスクリーニングと併せて、接種回数や接種方法、アジュバントなどの検討を行っている。

(平山中己、朝日博子(寄生動物部)、吉成正裕(横浜市大医)、南陸彦(横浜市大医)、金沢保(産業医科大医))

V. 粘膜免疫・免疫記憶に関する研究

1. 免疫記憶に関する研究

免疫部

(1) 免疫記憶の維持と二次免疫反応に関わる因子の同定

免疫記憶の長期維持と高親和性の中和抗体産生を促す因子の同定は、持続性と感染防御効果の優れたワクチン開発の技術基盤に重要となる。我々は記憶 B 細胞に脊髄性筋萎縮症 (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 が高度に発現することを明らかにした。SMN 遺伝子を過剰発現した B 細胞株では生存が延長され、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では B 細胞産生が抑制された。SMN が B 細胞の生存維持に寄与する可能性が示唆された。また優性抑制型 Ras を過剰発現したトランスジェニックマウスでの免疫記憶の応答を解析したところ、高親和性細胞の選択と二次刺激に対する記憶 B 細胞の抗体産生分化が強く抑制され、Ras が記憶 B 細胞の選択と最終分化に必要であることが明らかとなった。[論文投稿中]

(高橋宜聖、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)、原口草知子(実習生・玉川大)、竹森利忠)

(2) 記憶 B 細胞で高発現するケモカインレセプターの解析

記憶 B 細胞の長期維持には特定の組織への局在と細胞外環境との相互作用が必要であると考えられている。この仮定に基づき、記憶 B 細胞で高発現する細胞表面分子の探索を行った結果、炎症性ケモカインに広く結合する分子である D6 ケモカインレセプターが、記憶 B 細胞、脾臓辺縁帯 B 細胞、および腹腔 B1 細胞で高発現することを見出した。これらの B 細胞は D6 のリガンドとなるケモカインに対する遊走性を示さなかったが、脾臓辺縁帯 B 細胞については、その組織内局在に重要であるスフィンゴシン-1-リン酸に対する遊走性が、MIP-1 α を介した刺激で増強する可能性が示唆された。これらの結果から、

感染後に一過性に発現の変化するサイトカインである MIP-1 α が、脾臓組織内の B 細胞の分布に影響を与え、免疫反応を制御している可能性が示された。

(橋本修一、佐野仁美(非常勤職員)、道祖土陽一(研究生・東海大)、竹森利忠)

(3) 記憶 B 細胞産生に関する研究

抗原刺激後 B 細胞は活性化され胚中心を形成する。これまでに記憶 B 細胞は胚中心で産生されると考えられていた。我々は記憶 B 細胞産生に必要な ICOS-ICOS リガンド相互反応をブロックすることにより免疫後の記憶 B 細胞の産生時期を特定した。この結果、記憶 B 細胞の産生は免疫初期及び胚中心形成後にそれぞれ低親和性及び高親和性細胞の産生をもって 2 相性に誘導されることを明らかにした。

[論文投稿中]

(稲嶺絢子(研究生・東京理科大)、高橋宜聖、安部良(東京理科大)、竹森利忠)

2. SMA における重篤感染症誘発因子の同定

脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy: SMA) は、四肢と肋間のアτροφイーを主徴とし重篤な呼吸器感染症が死亡の主要因となる。我々は、SMA の原因遺伝子であり RNA 代謝を調節する SMN (Survival of Motor Neuron) 遺伝子が免疫記憶 B 細胞で高発現していることを明らかにし、SMA に認められる重篤な感染症が、免疫不全を背景とする可能性を提起した。さらに B 細胞株に SMN 蛋白質を強発現させることで細胞死抵抗性が賦与されることを明らかにした。この新たな SMN の機能が SMN に結合する蛋白質により制御されると仮定し、SMN 結合蛋白質を検索したところ、その一つが抗酸化分子として作用し、定常状態では細胞生存を促進すると推察されている apoptosis-inducing factor (AIF) であることを明らかにした。

免疫部

(加地友弘、高橋宣聖、竹森利忠)

3. リンパ球に発現するカドヘリン分子と粘膜免疫に関する研究

BILL カドヘリン(cadherin-17)は、我々がリンパ球に発現するカドヘリン・スーパーファミリー分子として初めて同定したもので、B 細胞の発生・分化を通してその発現量は大きく変動し、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。また、BILLカドヘリンは腸、鼻腔、肺などの粘膜免疫組織上皮にも集中して発現している。この分子の免疫系における機能を明らかにするために遺伝子欠損マウスを作製して解析を続けている。腸管でのBILLカドヘリンの発現は遺伝子欠損マウスで完全に消失していたが、小腸上皮の形態には大きな変異は無かった。しかし、IEL(腸管上皮細胞間リンパ球)特に B 細胞の数が減少する傾向があった。このことは、腸管粘膜免疫系の構成にBILLカドヘリンが関与していることを示唆しており、現在詳細に検討している。

(大西和夫、山口沙由理(非常勤職員))

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

抗体の抗原認識多様性獲得を知る目的でプレ B 細胞受容体の機能を解析した。プレ B 細胞受容体を構成する代替軽鎖は非免疫グロブリン領域(non-Ig 領域)と呼ばれる特徴的なドメインを持ち、この構造が受容体の活性化に重要な働きを担うと考えられている。代替軽鎖ヘテロダイマーのうち $\lambda 5$ の non-Ig 領域については、そこに存在する進化的に保存された複数の Arg 残基が受容体の架橋・活性化に寄与していることをすでに明らかにした。もう一方の代替軽鎖構成分子である VpreB の

non-Ig 領域の機能について突然変異体を作製して検討した結果、 $\lambda 5$ とVpreB1双方の μ H鎖への結合がプレ B 細胞受容体の細胞表面への発現に必要であること、ヘテロダイマーにおいてVpreBの non-Ig 領域を欠失させると受容体の細胞表面への発現量は有意に低下することから、この部分がプレ B 細胞受容体のアッセンブリ、または活性化機構に重要であることが示唆された。

[*Nature Immunology* 4, 849-856, 2003]

(柳沢有紀(筑波大院)、Lill Martensson(Babraham Institute)、清水健之(東京理科大)、Fritz Melchers (Basel University)、山口沙由理(非常勤職員)、大西和夫)

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 員環マクロライドの 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 EM201 が IL-2 依存性のヒト活性化 T 細胞の増殖を抑制し、IL-2R 下流の ERK1/2 のリン酸化を抑制することを報告した。また、その抑制作用は EM よりも EM201 の方が強いことも報告した。今回、EM と EM201 による IL-2 依存性活性化 T 細胞の増殖抑制機構をさらに解明すべく、マクロライド系抗生物質 Rapamycin 及び PI3K 阻害剤 LY294002 の抑制機構と比較しながら作用点を検討した。その結果、EM 及び EM201 は ERK1/2 と p70S6K のリン酸化を抑制し、その抑制作用は T 細胞増殖抑制と同様に EM より EM201 の方が強かった。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。これらの結果より、EM 及び EM201 は、Rapamycin や LY294002 とは異なり IL-2R 下の増殖シグナル分子 ERK1/2 と

免疫部

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た。

(大澤瑞穂、砂塚敏明(北里研究所)、大村智(北里研究所)、赤川清子)

3. エリスロマイシン生体内代謝産物 EM201 の樹状細胞の分化及び機能に対する影響

樹状細胞(DC)は、プロフェッショナルな抗原提示細胞として、T細胞の活性化に重要な役割を果たしているが、DCの分化や機能に対する14員環マクロライドの作用はほとんど報告されていない。今回EM及びその生体内代謝産物で抗菌活性を持たないEM201の樹状細胞分化に対する影響を検討した。その結果、EM及びEM201は、GM-CSFとIL-4によるヒト単球からの未熟DC(imDC)の分化に対し、抑制的に作用し、CD1a, CD1b, HLA-DRおよびDC-SIGNなどの発現を抑制したが、一方では、CD86の発現を増強することが知られた。また、EMに比べEM201の方がより強い作用を示した。現在、これら薬剤存在下に形成されたDCのAPC機能やサイトカイン産生能、またimDCから成熟DC(mDC)への分化に対するこれら薬剤の作用を検討中である。

(岩田汐里、砂塚敏明(北里研究所)、大村智(北里研究所)、赤川清子)

4. 免疫不全マウスにおける末梢血リンパ球の分裂増殖の異常

これまでの研究において、Translin(TSN)蛋白の発現と細胞分裂増殖の密接な関連が明らかにされているが、本研究では遺伝子欠損マウスを作成してTSN蛋白の詳細な機能解析を試みた。幼年期のTSN遺伝子欠損マウスは、野生マウスと比較して極めて小さく体重は約50%に満たなかった。この時期の遺伝子欠損マウスにお

ける末梢血の組成を調べてみると、赤血球や血小板に変化は見られなかったが、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)と同様に白血球数が激減していることが判明した。リンパ球表面マーカーを用いたFACS解析によると、白血球の減少は末梢血Bリンパ球が未分化な状態(B220⁻CD43⁺IL-7R⁺)で停止して分化増殖が著しく阻害されていることに起因するものであった。一方、この現象は脾臓や骨髄では認められず、幼年期の末梢血で最も顕著に観察された。また、TSN遺伝子欠損マウスでは野生マウスと比較して末梢血リンパ球における免疫グロブリン(Ig)遺伝子、D_H-J_Hの組み換えレベルが低下していた。以上の結果は、TSN蛋白がIg遺伝子、D_H-J_Hの再構成に係わって末梢血リンパ球前駆細胞の分裂増殖を制御していることを示唆している。

[*Mol. Biol. Cell.*, 印刷中]

(福田裕子、石田礼子、松田潤一郎(獣医科学部)、葛西正孝)

VII. スギ花粉症に関する研究

1. イヌにおけるスギ花粉主要アレルゲン(Cry j 1)アレルゲンに対するT細胞エピトープの解析

スギ花粉症の根治治療のためのT細胞エピトープを用いたペプチドワクチンの開発が進められている。また、イヌにおいてもスギ花粉症の発症が認められており、スギ花粉症のモデル動物として期待されている。本研究はイヌにおいてスギ花粉症のペプチドワクチンの有効性と安全性を検討するために、22頭のスギ花粉アレルゲン実験感作犬においてCry j 1のT細胞エピトープの解析を行った。Cry j 1アレルゲンオーバーラップペプチドを35個作成し、イヌから採取した末梢血リンパ球におけるペプチド特異的T細胞増殖反応をH³-チミジンの取り込みにより解析した。22頭のイヌの末梢血リンパ球は35ペプチド中15ペプチドに反応した。その中でもNo.8(p71-90),

免疫部

No.10(p91-110), No.11(p101-120)のペプチドに対して強く反応し、そのT細胞反応陽性者頻度はそれぞれ 41, 50, 41%であった。No.10とNo.11のペプチドは、反応するイヌが異なることから別々のT細胞エピトープと考えられた。また、これらのイヌ血清中IgE抗体とこの3つのペプチドとのIgE反応性は認められなかった。これにより、これらのペプチドはT細胞反応性を有するが、アレルゲン性がないことが判った。これらの結果から、スギ花粉感作犬を用いたスギ花粉アレルゲンペプチドワクチンの検討が可能であることが示唆された。

(阪口雅弘、斎藤三郎(慈恵医大)、増田健一、辻本元(東大))

感染研以外の研究機関 125 回、262 時間であった。機器は適切に管理され、実験申請時の書類も適切に保存された。

(渡辺恵理(非常勤職員)、高橋宜聖、竹森利忠)

VIII. 破傷風神経毒素に対する神経細胞表面受容体に関する研究

破傷風神経毒素(T.Tn)は神経筋接合部から運動神経終末部に特異的に結合して、神経細胞内に取り込まれる。この時の神経細胞表面受容体は未だに不明である。これまで、種々のヒト、マウス、ラット等の神経細胞株で、T.Tn との結合を調べてきたが、ラットの PC12 細胞株のみが結合を見た。しかし、この細胞を用いての受容体の同定と単離は、本研究のみならず、多くの研究者が試みているが、未だに同定されていない。その原因は不明であるが、用いた細胞株が運動神経由来でないことも大きな要因として考えられる。そこで、運動神経細胞株を用いた実験系を新たに構築するために、最近トロント大学の N. Cashman 教授らが樹立した motor neuron cell line の細胞の分与を受け、現在これを始めている。(平山中己)

IX. 共同大型利用機器管理

平成 15 年度細胞自動解析装置の使用は 1,079 回、計 2,097 時間でその内訳は感染研 954 回、1,835 時間、

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

2003 年

- 1) Ohnishi, K., Melchers, F. The nonimmunoglobulin portion of $\lambda 5$ mediates cell-autonomous pre-B cell receptor signaling.
Nature Immunology 4, 849-856, 2003
- 2) 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 β represent a heterogeneous susceptibility of monocyte-derived macrophages to M-tropic HIV-1 infection.
J. Exp. Med., 198: 443-453, 2003
- 3) Tsunetsugu-Yokota, Y., Morikawa, Y., Isogai, M., Kawana-Tachikawa, A., Odawara, T., Nakamura, T., Grassi, F., Autran, B., Iwamoto, A. Yeast-derived HIV type-1 p55gag virus-like particles activated DCs and induce perforin expression in Gag-specific CD8⁺ T cells by cross-presentation of DCs.
J. Virol. 77:10250-10259, 2003
- 4) 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
- 5) Inouye, K., Ito, T., Fujimaki, H., Takahashi, Y., Takemori, T., Pan, X., Tohyama, C. and Nohara, K. Suppressive 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Tamura, Y., Kawaguchi, J., Serizwa, 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
- 9) Ishida, R., Masuda, 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) 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

2004 年

- 1) Oshima, M., Muriaux, D., Mirro, J., Nagashima, K., Rein, A. Effects of blocking individual maturation cleavages in murine leukemia virus Gag. *J Virol.*, **78:1411-1420**, 2004
- 2) Kusano, K., Nishimura, T., Ebara, S., Tachibana, S., Sato, S., Kuwaki, T. and Taniyama, T. A Potential therapeutic role for small nonpeptidyl compounds that mimic human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*, **103:836-842**, 2004
- 3) Kuwahara, K., Fujimura, S., Takahashi, Y., Nakagata, N., Takemori, T., Aisawa, S., Sakaguchi, N. Germinal center-associated nuclear protein contributes to affinity maturation of B cell antigen receptor in T cell-dependent responses. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **101: 1010-1015**, 2004
- 4) Sugiura, I., Sasaki, C., Hasegawa, T., Kohno, Sugio, T., Moriyama, H., Kasai, M. and Matsuzaki, T. Structure of human Translin at 2.2Å resolution *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* **60:674-679**, 2004
- 5) 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.*, **27:47-55**, 2004
- 6) 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.*, **27:81-92**,

2004

- 7) Kurata, K., Yasunaga, S., Masuda, K., Sakaguchi, M., Ohno, K. and Tsujimoto, H. Expressions of IL-4 and IFN- γ mRNA lymphocytes in 4 dogs with allergic rhinitis. *J. Vet. Med. Sci.*, **66:25-29**, 2004
- 8) Maeda, S., Ohmori, K., Kurata, K., Sakaguchi, M., Masuda, K., Ohno, K. and Tsujimoto, H. Expression of LacZ gene in canine muscle by intramuscular inoculation of a plasmid DNA. *J. Vet. Med. Sci.*, **66:337-39**, 2004.
- 9) Takeno, M., Yoshikawa, H., Kurokawa, M., Takeba, Y., Kashiwakura, J.I., Sakaguchi, M., Yasueda, H. and Suzuki, N. Th1-dominant shift of T cell cytokine production, and subsequent reduction of serum immunoglobulin E response by administration in vivo of plasmid expressing Txk/Rlk, a member of Tec family tyrosine kinases, in a mouse model. *Clin. Exp. Allergy*, **34:965-970**, 2004
- 10) Hidaka, C., Norose, Y., Nakagawa, Y., Shimizu, M., Takahashi, M., Ohwaki, A., Nohtomi, K., Toda, M., Kusagawa, S., Sakaguchi, M., Kudo, S., Takebe, Y. and Takahashi, H. Dermal dendritic cells sensitized with plasmid DNA encoding immunostimulatory sequence by gene gun efficiently prime murine HIV-1-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes. *Biomed. Res.*, **25:83 -91**, 2004
- 11) Ohmori, K., Sakaguchi, M., Kaburagi, Y., Maeda, S., Masuda, K., Ohno, A. and Tsujimoto, H. A descriptive study of 85 dogs with suspected allergic reactions after vaccination in Japan. *Vet. Rec.*, *in press*, 2004.
- 12) Kurata, K., Iwasa, A., Masuda, K., Sakaguchi, M., Ohno, K. and Tsujimoto, H. Identification of CpG

免疫部

oligodeonucleotide sequences to induce IFN-gamma production in canine peripheral blood mononuclear cells.

Vet. Immunol. Immunopathol., in press, 2004

- 13) Maeda, S., Ohmori, K., Yasuda, N., Kurata, K., Sakaguchi, M., Masuda, K. Ohno, K. and Tsujimoto, H. Increase of CCR4-positive cells in the peripheral CD4+ cells in dogs with atopic dermatitis or experimentally sensitized to Japanese cedar pollen. *Clin. Exp. Allergy, in press, 2004*

- 14) Masuda, K., Sakaguchi, M., Saito, S., Yasueda, H., Iwabuchi, S., Tsukui, T., Hayashi, N., Kurata, K., Maeda, S., Ohno, K. and Tsujimoto, H.: Identification of peptides containing T cell epitopes of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen allergen (Cry j 1) in dogs.

Vet. Immunol. Immunopathol., in press, 2004

- 15) Miyazawa, H., Sakaguchi, M., Yasueda, H., Saito, S., Tanaka, K., Nagata, K. and Inouye, S. Non-IgE,-IgG4 antibody to Japanese cedar pollen allergens: Comparison of its prevalence and titers between pollinosis patients and non-patients. *Allergol. Int., in press, 2004*

- 16) Kasai, M. A significant role for the peripheral blood in juvenile hematopoiesis. *Mol. Biol. Cell., in press, 2004*

- 17) Takasuka, N., Fujii, H., Takahashi, Y., Kasai, M., Morikawa, S., Itamura, S., Ishii, S., Sakaguchi, M., Ohnishi, K., Ohshima, M., Hashimoto, S., Odagiri, T., Tashiro, M., Yoshikura, H., Takemori, T. and Tsunetsugu-Yokota, Y. A Subcutaneously Injected UV-inactivated SARS Coronavirus Vaccine elicits Systemic Humoral Immunity in Mice.

International Immunology, in press, 2004

2. 和文発表

- 1) 赤川清子 「エリスロマイシンを代表とする14員環マクロライドの新作用について」 BMSA会誌、15:12-17、2003
- 2) 竹森利忠 「記憶B細胞産生維持にかかわるシグナル」医学のあゆみ、207 巻 3 号、185-191、2003
- 3) 大西和夫 「pre-BCRシグナルはいかにして用意されるか」臨床免疫、41 巻 6 号、629-637、2004
- 4) 高橋宜聖 「メモリーB細胞の生存維持とその制御分子」臨床免疫、40 巻 4 号、359-363、2003
- 5) 高橋宜聖、藤猪英樹、橋本修一、竹森利忠 「MACS, FACS による細胞精製、ソーティング」タンパク質研究のための抗体実験マニュアル、羊土社、124-138、2004
- 6) 阪口雅弘、戸田雅子、平原一樹、白石明郎 「スギ花粉症に対する抗原特異的免疫療法」臨床免疫、39 巻、308-314、2003
- 7) 阪口雅弘、高橋裕一 「環境アレルゲンの定量」総合臨床、52 巻、539-544、2003
- 8) 阪口雅弘、戸田雅子、平原一樹、白石明郎 「スギ花粉症に対するペプチド療法の現状」アレルギー科、15 巻、133-139、2003
- 9) 阪口雅弘、平原一樹 「花粉症の治療はどこまで進んだか」現代化学、386 巻、39-43、2003
- 10) 大森啓太郎、阪口雅弘、増田健一、辻本 元 「犬におけるワクチン接種後アレルギー反応」Journal of Small Animal Medicine 6:30-36、2003.
- 11) 成田雅、谷山忠義 「TNF誘導アポトーシスに關与する新規アダプター蛋白CIN85」臨床免疫、印刷中、2004

II. 学会発表

1. 国際学会

2003 年

- 1) 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
- 2) Yokota, Y., Isogai, M., Otake, K. "The effect of HIV-1 Nef expression on dendritic cells and macrophages." International AIDS Symposium. Paris, July, 2003
- 3) Fujii, H., Nakayama, T., Taniguchi, M., and Takemori, T. "Expression of HIVnef impairs the antigen-specific T cell response." The Awaji International Forum on Infection and Immunity, August, 2003
- 4) D. Muriaux, M.Oshima, J. Mirro, and A. Rein. "Trans-dominant effect of mutant at the N-terminus of MLV capsid protein." Retroviruses, Cold Spring Harbor, June, 2003
- 5) Shimizu, Y., Hijikata, M., Oshima, M., Yoshikura, H. "Characterization of the 5' side subgenomic Forms of hepatitis C viral RNA in the liver and serum." 10th International Meeting on Hepatitis C virus & Related Viruses, December, 2003
- 6) Takemori, T., kaji, T. and Takahashi, Y. "Survival motor neuron(SMN) gene supports B cell survival." The new frontier of RNA science, Kyoto, November, 2003

2004 年

- 7) Takahashi, Y., Inamine, J., Yoshioka, E., Shimanuki, E., Abe, R., Takemori, T. "Unique role

of p21ras on the memory B cell response" Keystone Symposia, Lymphocyte activation and signaling, Colorado, 2004

- 8) Takemori, T. "Memory B cell express their gene products at high levels, which exert an anti-apoptotic effect in B cell lymphoma cell lines under pro-apoptotic culture conditions." The immune system. Development, activation and manipulation. Tokyo, 2004

60th Annual meeting of American Academy of Allergy Asthma & Immunology, San Francisco, USA, March 2004.

- 9) Sakaguchi, M., Miayzawa, H., Hori, H., Ebihara, T., Hattori, S., Irie, S. and Inouye, S. "Reactivity of IgE and IgG antibodies to human collagen type I in children with bovine and gelatin Allergy."
- 10) Tukui, T., Maeda, S., Ohmori, K., Masuda, K., Ohno, K., Sakaguchi, M., Tsujimoto, H., and Iwabuti, S. "Expression analysis of macrophage-derived chemokine gene in canine atopic dermatitis."

76th Annual Meeting of Association for research of vision and ophthalmology, 2004

- 11) Hori, J., Wang, MC., Murano, N., Takemori, T., Auma, M., Yagita, H. "PD-1 and PD ligans are necessary for corneal allograft survival."
- 12) Murano, N., Wang, MC., Ohara, K., Takemori, T., Hori, J. "Dorect confirmation of migration of bone marrow cells into normal and inflamed cornea."

- 13) Hori, J., Wang, MC., Takemori, T., Auma, M., Yagita, H. "Role of programmed death 1 and B7-H1 in survival of allogeneic corneal transplants."

免疫部

12th International Congress of Immunology, 2004

2. 国内学会

(第 33 回日本免疫学会総会、福岡、平成 15 年 12 月)

- 14) Takemori, T., Takahashi, Y., Inamine, J., Kaji, T., and Hashimoto, S-I. "The molecular basis for memory B cell development and maintenance." (Symposia: Diversity of Immunological memory cells)
- 15) 藤猪英樹、中山俊憲、谷口克、竹森利忠「HIVnef発現により誘導される成熟T細胞の機能異常」
- 16) 高橋宜聖、稲嶺絢子、加地友弘、安達貴弘、鏑田武志、安部良、竹森利忠「Survival motor neuron 遺伝子による記憶B細胞生存の制御」
- 17) 稲嶺絢子、高橋宜聖、安達貴弘、鏑田武志、安部良、竹森利忠「記憶B細胞に発現増強する新規分子は細胞の生存を支持する」
- 18) Yoshioka, E., Takahashi, Y., Inamine, J., Abe, R., Takemori, T. Ras is required for the establishment of functional B cell memory.
- 19) 橋本修一、道祖土陽一、竹森利忠「記憶B細胞で高発現する膜蛋白の同定及び既知ケモカインレセプターの解析」
- 20) 桑原一彦、藤村睦、高橋宜聖、竹森利忠、阪口薫雄「B細胞特異的GANP欠損マウスにおける親和性成熟の異常」
- 21) 蕪木由紀子、戸田雅子、竹森利忠、安枝浩、阪口雅弘「CpG ODN結合杉花粉アレルゲン(Cry j 1)によるスギ花粉特異的IgE産生抑制」
- 22) 本間季里、鶴殿平一郎、河野友子、竹森利忠、鈴木章一、熊取厚志、松山俊文、由井克之「LPS応答性におけるinterferon regulatory factor-4(IRF-4)の機能解析」
- 23) 柳沢有紀、竹森利忠、大西和夫「代替L鎖と結合できずプレB細胞レセプターを形成できないH鎖でもκL鎖と結

合してB細胞レセプターを形成できる」

- 24) 大西和夫、フリッツ・メルヒヤース、清水健之「BILLカドヘリン(cadherin-17)遺伝子欠損マウスの作製と表現型の解析」
 - 25) 横田(恒次)恭子、磯貝まや、岩本愛吉、立川(川名)愛「HIV感染における樹状細胞によるcross-presentationの重要性について」
 - 26) 成田雅、西村忠洋、吉崎和幸、谷山忠義「CIN85はTNFによるAkt活性化を阻害してアポトーシスを促進する」
 - 27) 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」
 - 28) 蕪木由起子、戸田雅子、竹森利忠、安枝浩、阪口雅弘「CpG-ODN結合スギ花粉アレルゲン(Cry j 1)によるスギ花粉特異的IgE産生抑制」
- (第 51 回日本ウイルス学会学術集会、京都、平成 15 年 10 月)
- 29) 大島正道、清水洋子、土方美奈子、吉倉廣「C型肝炎ウイルスにおけるshort RNAの相対量比と感染性の解析」
 - 30) 藤猪英樹、藤井陽一、竹森利忠「HIVnefによる成熟T細胞の機能異常」
 - 31) 磯貝まや、藤井陽一、藤田美歌子、足立昭夫、竹森利忠、横田(恒次)恭子「HIV-Nef発現が樹状細胞機能に及ぼす影響の解析」
 - 32) 広瀬敏治、竹森利忠、黒田和道、榎並正芳「結核菌由来Ag85Aを発現する遺伝子組み換えインフルエンザウイルスの作成」
 - 33) 飯島沙幸、木全清典、三輪正道、横田恭子、間陽子「HIV-1感染・複製におけるvpr遺伝子の機能」
 - 34) 笠原(仁田原)優子、宗田光峰、飯島沙幸、横田恭子、間陽子「最終分化マクロファージ細胞内importin αによるHIV-1 vprの核移行解析」
 - 35) 倉光球、橋爪智恵子、我妻昭彦、横田恭子、間陽子

免疫部

- 「HIV-1 Vprによるpre-mRNAのスプライシング反応阻害のin vivo およびin vitro解析」
- 36) 大平みはる、並木秀男、谷山忠義、楠慎一郎、堀江健二、ヌゲンバン・サー、小沢智 「空気中のインフルエンザウイルスを捕捉する鶏卵抗体フィルター」
- (第 78 回日本結核病学会総会、倉敷、2003 年 4 月)
- 37) 谷山忠義、中山慶子、菅原勇 「遺伝子ノックアウト結核菌の病原性とワクチン効果の検討」
- 38) 中山慶子、菅原勇、谷山忠義 「遺伝子組み換え BCG(rBCG)を用いた新規抗結核ワクチンの開発」
- (第 17 回日本エイズ学会学術集会、神戸、平成 15 年 11 月)
- 39) 笠原(仁田原)優子、宗田光峰、飯島沙幸、横田恭子、間陽子 「HIV-1 標的細胞においてimportin α により促進されるVpr核移行の解析」
- 40) 倉光球、橋爪智恵子、我妻昭彦、横田恭子、間陽子 「HIV-1 Vprによるpre-mRNAスプライシング阻害反応の解析」
- 41) 飯島沙幸、木全清典、横田恭子、三輪正直、間陽子 「ウイルス増殖におけるHIV-1 Vprの機能解析」
- (第 2 回沖縄若手研究者フォーラム、沖縄、平成 16 年 2 月)
- 42) 大島正道、清水洋子、土方美奈子、吉倉廣 「C型肝炎ウイルスにおけるshort RNA の相対量比と感染性の解析」
- (第 53 回日本アレルギー学会総会、岐阜、平成 15 年 10 月)
- 43) 高橋裕一、安部悦子、伊藤健、大橋武、邊見眞子、武田久子、安枝浩、阪口雅弘、名古屋隆生 「空中スギおよびイネ科花粉アレルギーのインターネットによる情報提供と今後の課題」
- 44) 宮沢博、藤田真衣、梅宮梨可、阪口雅弘、大砂博之、池澤善郎、堀久江 「大正エビ第2アレルギーと各種魚介類との交差反応性の検討」
- 45) 阪口雅弘 「室内環境中の空中アレルギーの定量とアレルギー回避策」
- (第 136 回日本獣医学会、青森、平成 15 年 10 月)
- 46) 蟻川奈緒子、阪口雅弘、紺野克彦、桃井康行、岩崎利郎 「犬におけるMajor allergen Can f 1 の発現について」
- 47) 津久井利広、阪口雅弘、蔵田圭吾、大森啓太郎、鈴木日吉、増田健一、大野耕一、辻本元、岩淵成紘 「リコンビナントイヌ高親和性IgEレセプターを用いたイヌIgE検出系の確立」
- (第 10 回マクロライド新作用研究会、東京、平成 15 年 7 月)
- 48) 赤川清子、砂塚敏明、大村智 「EM703, 免疫担当細胞(マクロファージ、リンパ球)に対する作用について」
- 49) 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」
- 50) 岩田汐里、砂塚敏明、大村智、赤川清子 「エリスロマイシン生体内代謝産物EM201 の樹状細胞の分化及び機能に対する影響」
- (第 20 回日本角膜移植学会、米子、平成 16 年 2 月)
- 51) 堀純子、王明聡、村野奈緒、竹森利忠、東みゆき 「角膜アログラフト正着におけるprogrammed death ligand 1(B7-H1)及びB7-DCの役割」
- 52) 村野奈緒、堀純子、王明聡、大原国俊、竹森利忠 「角膜への骨髓細胞への遊走」
- (第 108 回日本眼科学会、福岡、平成 16 年 4 月)
- 53) 堀純子、王明聡、村野奈緒、竹森利忠、東みゆき、八木田秀雄 「角膜移植の免疫特権におけるProgrammed Death 1とB7-H1 及びB7-DCの役割」
- 54) 村野奈緒、堀純子、王明聡、大原国俊、竹森利忠 「角膜アログラフトにおける骨髓細胞の関与」

免疫部

(第 38 回日本眼炎症学会、札幌、平成 16 年 7 月)

- 55) 堀純子、王明聡、種元桂子、高橋浩、竹森利忠、東みゆき、八木田秀雄 「眼免疫特権におけるProgrammed Death 1/B7-H1 経路の役割」

(RNA ウィルス研究の新展開 III、鈴鹿、平成 16 年)

- 56) 広瀬敏治、郭潮潭、高須賀直美、竹森利忠、黒田和道、榎並正芳 「インフルエンザウイルスベクターを用いた結核ワクチン開発の試み」

(Annual Meeting of Japanese Molecular Biology Society (Symposium)、神戸、平成 16 年 12 月)

- 57) Okado,H, Kawano,H, Matsuda, J, Terashima,T, and Kasai,M. “Transcriptional repressor, RP58, is essential for development of the cortical layer formation and the reciprocal connectivity between cortex and thalamus”