

戦略的創造研究推進事業
発展研究（SORST）

研究終了報告書

研究課題
「炎症・免疫反応のケモカインと
樹状細胞による制御」

研究期間：平成14年 3月 1日～
平成19年 3月31日

松島 綱治
(東京大学、教授)

1. 研究実施の概要

1987 年の研究代表者らによるケモカインのプロトタイプ IL 8 ならびに MCAF/MCP-1 の発見と様々な急性・慢性炎症疾患モデルを用いた病態生理作用の確立により炎症時の特異的白血球浸潤機序が基本的に明らかになった。現在、これらの研究をベースにケモカインとそれらの受容体を分子標的にした炎症・免疫疾患治療へ向けたヒト型抗体や低分子アンタゴニストの開発が世界的に展開されている。

本発展研究では、ケモカインと樹状細胞に焦点をあて Th1/Th2 優位免疫反応制御、CTL 誘導・抗体産生制御の場と機序を明らかにするとともに、これらの研究成果の炎症／免疫疾患治療・予防への新戦略提供への発展を目標とした。そのために 研究代表者らは(1)マウス炎症免疫疾患モデルにてさらに、ケモカインと樹状細胞による Th0 から Th1/Th2 ならびに CTL への分化制御を明らかにするとともに、regulatory T リンパ球の移動機序ならびに組織内局在を明らかにする。また、炎症に伴って血中に出現する樹状細胞前駆細胞の起源、機能的多様性、生体内移動と抗原特異的ワクチン／免疫寛容誘導への応用の可能性を検討する。さらに、樹状細胞サブセットによる抗体産生制御機序を明らかにする。(2)自己免疫疾患の樹状細胞異常分化、自己抗体産生 B1 細胞の分化機序、生体内移動異常と免疫寛容の破綻機序を解明し、新規治療法戦略の提供をはかる。(3)GVHD(graft versus host disease)の発症機序をケモカインの立場から解析し GVHD と GVL(graft versus leukemia)/T(tumor)のケモカインなどを標的とした差別化、移植臓器拒絶の回避と抗腫瘍効果の保存を試みる。研究分担者はリンパ球サブセット特異的ケモカイン/ケモカイン受容体阻害剤の開発に繋がる基礎研究と臓器移植拒絶機序の詳細な解析を行うことを主な目的とした。

その主な成果として、研究代表者らは

ケモカインと樹状細胞サブセットによる免疫応答制御に関する研究を通して、(1) 血液循環する炎症関連 DC 前駆体を同定し、感染局所における炎症と局所リンパ節における抗原特異的免疫応答をリンクする抗原提示細胞である樹状細胞サブセット、mDCs と pDCs の移動機序と pDC の、” immune-networker” あるいは” helper DC” としての新しい概念を提示した。(2) 局所リンパ節における抗ウイルス性 CTL 誘導の場に免疫応答を負に制御すると想定される制御性 T 細胞の末梢リンパ節への移動機序とリンパ節内局在、細胞クラスター形成を明らかにした。本研究はケモカインシステムによる nTreg のリンパ節遊走制御を直接証明し、またリンパ節領域によりケモカイン依存性が異なることを証明した最初の仕事である。(3) 抗ウイルス性 CTL メモリー T 細胞の繰り返し感染における永続的維持機構に関し、従来 CTL メモリー細胞は繰り返し感染において同じクローンが永続的に expansion, contraction を繰り返すとされた通説を覆す全く新しい概念を提示した。これはある特定の抗原に対する抗原特異的 CTL に限定しても、抗原特異的 CTL が priming の時期からして異なる様々な集団で構成されていることを示すものであり、memory CTL の分類及び維持に新しい考え方を導入した。

ケモカインと DC サブセットによる抗体産生制御に関する研究で新規微小構築・髄島を発見した。髄島は、long-lived PC 樹立の最初の場合のみならず、抗原 2 次刺激

で最初の B 細胞増殖が起こる事から、末梢器官におけるメモリーB 細胞のプールの場とも考えられる。生体は、このような機能的な微小構築群を多数形成することにより、反復する抗原刺激に対して迅速に抗体を樹立し対応していると考えられる。リンパ節における髄島形成のメカニズムの今後の解析が、生体の B 細胞免疫応答を長期にわたって高めるための重要な課題になるであろう。

自己免疫疾患の樹状細胞異常分化、自己抗体産生 B1 細胞の分化機序、生体内移動異常と免疫寛容の破綻機序の解析においては、マウス SLE 自然発症モデルにおける BLC 異所性高発現と B1 細胞の遊走異常の病理学的意義に関して多くの知見が得られた。また、IL-2 存在下で胸腺 CD4 T 細胞と B1 細胞の共培養により活性化される CD25 陽性 CD4T 細胞も Foxp3 陽性であり B1 細胞が Treg を活性化することが明らかとなった。今後、これらの発症機序に関する知見に基づいた治療モデルの確立が期待される。

抗腫瘍/宿主エフェクタードナーCD8 T 細胞の誘導の場の同定とケモカインを標的とした GVHD の回避と選択的 GVL/T 誘導法の開発に関する研究では (1) マウスモデルにおいて急性 GVHD 誘導時パイエル板におけるドナーCD8 T 細胞のアロ抗原認識、そしてこの場におけるエフェクターCD8 T 細胞への分化が、急性 GVHD 発症の鍵であることが判った。(2) 骨髓破壊的処置を施した宿主において、抗 MAdCAM-1 抗体および抗 fractalkine 抗体を移植 4 日目より投与した治療群は、腸管 GVHD を軽減し GVT 効果を保ち、その結果コントロール抗体を投与した対照群に比較し有意な生存延長を示した。本研究はエフェクターCD8 T 細胞の遊走を制御する事により GVT 効果と GVHD を差別化する新規予防・治療法を提案するものであり、今後同種造血幹細胞移植がより安全且つ効果的な癌免疫療法として発展するうえで重要な貢献をなすと考えられる。

ケモカイン受容体 CCR2 会合新規分子 FROUNT を同定した。フロントは、クラスリン重鎖相同 (CHCR) 領域を保持する新規の細胞内蛋白質で、ケモカイン刺激に伴い CCR2 と共局在し、そのクラスター形成を促進し、細胞内遊走シグナル (PI3K/Rac/lamellipodium protrusion cascade) を正に制御することを明らかにした。また、マイクロチャンバーシステムを用いた細胞遊走能解析より、フロント強制発現によるケモカインに対する遊走感受性の上昇と、フロント機能抑制による遊走活性の減弱を見出した。さらに、骨髓再構築マウスシステムを用いた個体レベルでのフロント機能阻害実験において、CCR2 依存的なマクロファージの炎症局所への浸潤が有意に抑制された。これらの結果は、フロントが単球・マクロファージの遊走・浸潤を制御する CCR2 機能調節分子であることを示唆しており、フロントは CCR2 関連の慢性炎症性疾患に対する新たな創薬標的分子となることが期待される。

研究分担者義江らは

成人 T 細胞白血病 (ATL) における CCR4 発現の転写制御機構の解明を試みた。ATL 細胞における CCR4 のプロモーター領域をマップし、必要エレメントの同定を行った。その結果、第 1 プロモーターでは AP-1 サイトと GATA-3 サイト、また第 2 プロモーターでは C/EBP- α サイトと GATA-3 サイトが重要であった。いずれのプロモーター領域でも Th2 選択的転写因子 GATA-3 のサイトがマップされたことは、CCR4 が Th2

に選択的に発現することとよく対応していた。CCR4 発現誘導には AP-1 ファミリーの中でもおもに Fra-2/JunD ヘテロダイマーが関与することも明らかにした。ATL では Fra-2 と JunD の発現が亢進しており、その結果、CCR4 の発現が促進されることが分かった。Fra-2 と JunD が ATL の発がん機構に関わっている可能性が初めて示された。

HTLV-1 が CCR4 陽性 T 細胞に選択的に感染するメカニズムとして感染 T 細胞が産生するケモカインを検討した。HTLV-1 Tax は、NF- κ B の活性化のみならず、AP-1 ファミリーの FosB の発現誘導によって相乗的に CCR4 リガンド MDC/CCL22 の転写活性を強く誘導していることが判明した。Tax が発現すると考えられる初期感染時において、HTLV-1 キャリア母乳由来の HTLV-1 感染 T 細胞は MDC/CCL22 を産生し、それによって乳児 CCR4 陽性 T 細胞を選択的に動員して感染を伝播することが示唆される。Tax による MDC/CCL22 の産生誘導は HTLV-1 の CCR4 陽性 T 細胞への選択的感染の基盤のひとつと考えられる。

ATL は胃腸管系へも高頻度で浸潤することが知られている。T 細胞の胃腸管粘膜へのホーミングに関与するケモカインレセプター CCR9 に着目し、ATL における CCR9 の発現を解析した。Tax を発現する HTLV-1 感染 T 細胞や胃腸管組織に浸潤する ATL 細胞では CCR9 を発現し、CCR9 はこれらの細胞の胃腸管組織への浸潤や局在に関与する可能性が示唆された。

現在、研究代表者と国内企業が共同作製した anti-CCR4 抗体はヒト型化され、Phase I が国内外で進行中である。

研究分担者松野らは

異系ラット肝移植をおこなうと、肝臓内のドナー主要組織適合抗原 I 型および II 型陽性 (MHC I+および MHC II+) 細胞が、ホストの全身のリンパ組織に血行性遊走を起こす。FACS 解析をしたところ、MHC II+ 細胞は B 細胞の他に DC と T 細胞を含み、DC は TCR-Igk1- MHC I+ MHC II+ ICAM1+ CD11c+ CD11b- CD86- で、未熟なフェノタイプであった。この未熟な DC がリンパ節やパイエル板の高内皮細静脈を transmigration できること、骨髓の未熟な DC も同様に transmigration することを証明した。遊走したドナー DC とホスト T 細胞、ドナー T 細胞とホスト DC はそれぞれクラスターを形成し、その中で増殖性応答が始まったので、双方向の「直接アロ感作」が起こったことになる。さらに、ドナー細胞を貪食したホスト DC がホスト T 細胞にドナー抗原を提示する「間接アロ感作」も示唆され、3通りの「ホスト内アロ感作」がホスト T 細胞の全身性増殖性応答を引き起こしたことが明らかになった。これにより、拒絶反応をおこす細胞傷害性 T 細胞が誘導されることが示唆された。

ドナー特異的輸血 (DST) を臓器移植 7 日前に行うと、免疫寛容が起こりやすくなることがラット・マウスのみならずヒトでも知られている。本肝移植モデルで DST をおこなうと、上に述べたドナー細胞のホスト内遊走とホスト T 細胞の増殖性応答がほぼ完全に阻止された。DST 後に再循環リンパ球を静脈内投与した場合でも、投与した細胞がホスト内で急速に消失したので、ホスト血液を調べたところ、ドナー特異的な細胞傷害性抗体が出現しており、これによりホスト血流に入ったドナー細胞が速やかに除去されることが証明された。その結果、ホスト内アロ感作が成立せず、ホ

ストT細胞も活性化されないことになる。このほかに抑制性T細胞がDSTにより増加し、増殖性応答の抑制に関与する可能性も示唆された。DST効果の新しい作用機序が明らかになった。

これらの発展研究は、ケモカインと樹状細胞を制御対象とした新しい炎症／免疫制御剤の開発、新規がん細胞療法、感染症ワクチンの開発のための基盤を提供するものと期待される。

2. 研究構想

1987 年の研究代表者らによるケモカインのプロトタイプ IL 8 ならびに MCAF/MCP-1 の発見とそれに引き続く様々な急性／慢性炎症疾患モデルにおける病態生理作用の確立により炎症時の特異的白血球浸潤機序が明らかになった。現在、これらの研究をベースにケモカインとそれらの受容体を分子標的にした炎症・免疫疾患治療へ向けたヒト型抗体や低分子アンタゴニストの開発が世界的に展開されている。

研究代表者は戦略的基礎研究（生体防御）として、免疫システム制御因子としてのケモカインに関し主に、(1) Th2 細胞表面上に CCR4 が発現し TARC/MDC が作用することを明らかにした。さらに、ケモカインによる Th1/Th2 優位免疫反応制御をマウス実験モデル（細菌性劇症肝炎モデル、気管支喘息モデル、アトピー性皮膚炎モデルなど）で実証した。肝炎モデルでは炎症反応に伴って血中に樹状細胞前駆体が出現し、肉芽形成に樹状細胞が関与すること、領域リンパ節での Th1 分化が樹状細胞由来 IP10 によって制御されることなどを明らかにし、ケモカインによってリクルートされる樹状細胞による炎症と免疫反応のリンクという新しい概念を提供した。

(2) 自己免疫疾患 SLE のモデルマウスである BWF1 においてループス腎炎発症に伴い、BLC の発現が腎臓や胸腺において著明に増加し、BLC はミエロイド系成熟 DC により産生され、自己抗体産生細胞である B1 細胞に選択的細胞走化性を示すことを明らかにした。(3) 腸管 cryptopatch の形成とそこからの intraepithelial lymphocytes の出現が TECK/CCR9 によることなどを見出した。

こうした到達点において、本発展研究では、ケモカインと樹状細胞に焦点をあて Th1/Th2 優位免疫反応制御、CTL 誘導・抗体産生制御の場と機序を明らかにするとともに、これらの研究成果の炎症／免疫疾患治療・予防への新戦略提供への発展を目標とした。そのために 研究代表者らは (1) マウス炎症免疫疾患モデルにてさらに、ケモカインと樹状細胞による Th0 から Th1/Th2 ならびに CTL への分化制御を経時的に in situ（領域リンパ節）で明らかにするとともに、regulatory T リンパ球の移動機序ならびに組織内局在を明らかにする。また、炎症に伴って血中に出現する樹状細胞前駆細胞のオリジン、機能的多様性、生体内移動（とりわけ HEV を介した二次リンパ組織への移入）と抗原特異的ワクチン／免疫寛容誘導への応用の可能性を検討する。さらに、樹状細胞サブセットによる抗体産生制御機序を明らかにする。

(2) 自己免疫疾患の樹状細胞異常分化、自己抗体産生 B1 細胞の分化機序、生体内移動異常と免疫寛容の破綻機序を解明し、新規治療法戦略の確立を行う。(3) GVHD (graft versus host disease) の発症機序をケモカインの立場から解析し GVHD

と GVL (graft versus leukemia) / T (tumor) のケモカインなどを標的とした差別化により移植臓器拒絶の回避と抗腫瘍効果の保存を試みる。研究分担者らはリンパ球サブセット特異的ケモカイン／ケモカイン受容体阻害剤の開発に繋がる基礎研究と臓器移植拒絶機序の解析を行う、ことを主な目的とした。

これらの発展研究は、ケモカインと樹状細胞を制御対象とした新しい炎症／免疫制御剤の開発、新規がん細胞療法、感染症ワクチンの開発のための基盤を提供すると期待される。

3. 研究内容

東京大学グループ：ケモカインと樹状細胞（DC）による炎症・免疫反応制御の解析と疾患治療への応用のための基礎研究

(1) 実施の内容

1) ケモカインと樹状細胞による免疫応答制御

a. 血中樹状前駆細胞の起源、血中への動員機序の解析

血中 CD11c 陽性 DC 前駆体 (CD11c+B220-mDCs, CD11c+B220+pDCs) には主に CCR1、CCR5 が発現していることから、CCR1/5 の欠損マウスやそのリガンド MIP-1 α /CCL3 に対する中和抗体を用いて、CD11c 陽性細胞の末梢血への動員を解析した。CCR1 $^{-/-}$ マウス、ならびに CCR5 $^{-/-}$ マウスにおいて共に *P. acnes* 投与後の血中 DC 前駆体数が有意に減少しており、一方、*P. acnes* と同時に抗 MIP-1 α 中和抗体を投与したマウスにおいても、血中 DC 前駆体数が同様に減少した。さらに、遺伝子組み替え型 MIP-1 α をマウスに投与することにより多数の樹状細胞前駆体の動員が再現できた。以上より DC 前駆体の血中への動員には MIP-1 α -CCR1/5 システムが重要な役割を演じることが確立された。さらに、血中 DC 前駆体を *in vitro* で成熟させ腫瘍抗原をパルスすることにより mDC のみ強い抗腫瘍免疫を誘導することを B16 メラノーマを用い証明した (J Natl Cancer Inst. 96:201-9, 2004)。

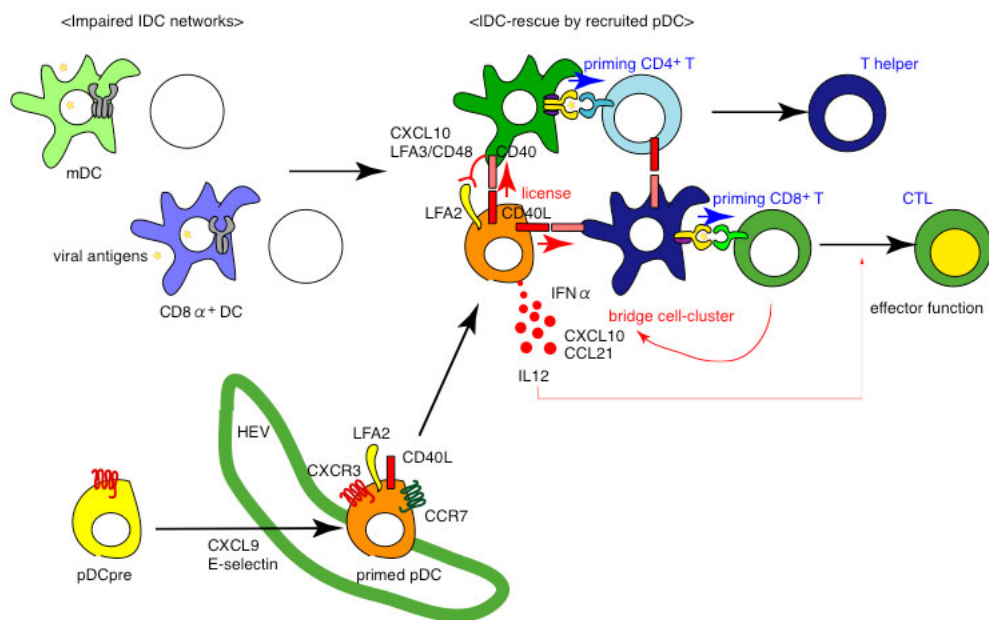
b. ウイルス感染に伴う血中樹状前駆細胞サブセットの生体内移動機序と抗ウイルス性 CTL 誘導の場の形成機序の解析

I 型ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: HSV-1) 皮膚感染モデルにおいて、血中に新たに動員される 2 種類の DC 前駆体がリンパ節に遊走するまでの生体内動態を解析した。mDC 前駆体は末梢炎症局所に MIP-1 α /CCL3 と CCR1/5 を介して遊走した後、SLC/CCL21-CCR7 を介して輸入リンパ管経由で所属リンパ節（膝窩リンパ節）に集積する。一方、pDC 前駆体は炎症時の全身リンパ節へ直接、高内皮細静脈 (high endothelial venules; HEV) 経由で Mig/CXCL9-CXCR3 を介して遊走し、かつ CXCR3 遺伝子欠損マウス由来の pDC 前駆体はその遊走が激減する事が判明した (Int Immunol. 16:915-28, 2004)。さらに、炎症局所で産生され血中に放出される TNF- α が、両 DC 前駆体を骨髄から血中に誘導する (MIP-1 α /CCL3 を介した反応) のみならず、全身リンパ節 HEV の CXCL9 の発現を増強させる事により pDC 前駆体のリンパ節への血行性遊走を誘導するという、局所性と全身性の炎症がリンクしている生体防御の巧みなメカニズムが判明した。

リンパ節に遊走した DC 間の相互作用に関しては、免疫組織学的解析により感染リンパ節での mDC と pDC の分布を検討した。両 DC とも感染 2 日目のリンパ節 T 細胞領域で

有意に増加しており、かつ、mDC と pDC とが極めてよく接触している像を認めた。そこで血中pDC前駆体をCFSEで標識してHSV感染マウスに静脈注射すると、移入されたCFSE陽性pDCは、リンパ節mDCにトラップされ、かつリンパ節侵入後少なくとも48時間は留まっている事が確認できた。リンパ節より分離したmDCとpDCを用いてin vitroでクラスター形成試験をセットアップし解析したところ、mDCとpDCのクラスターは、HSV感染時に有為に増加し、かつ、ケモカインIP-10/CXCL10、ならびに接着分子CD2がこのクラスター形成に関与している事が明らかになった。したがって、mDCとpDCは、リンパ節遊走後早期に積極的なcontactをしていることが示唆された。

mDCは細菌感染のみならず、HSV感染においても抗原特異的ヘルパーCD4 T細胞(Th1)を直接誘導するのに対し、 $CD8\alpha^+$ DCはウイルス抗原特異的CTLのクロスプライミングに関わっている。一方、pDCは抗ウイルスIFN- α を産生するが、抗原提示細胞(APC)としての活性は低く、抗ウイルス細胞性免疫誘導における役割や生体内動態はほとんど分かっていなかった。CXCL9とEセレクトインの共阻害、抗Ly6G/C抗体および抗PDCA-1抗体投与でリンパ節DC亜集団のうちpDCのみをin vivoレベルで除去する事で、(1)抗ウイルスCTL樹立には、in vivoレベルではpDCの参画が必須である(2)リンパ節に遊走するpDCは、ウイルス感染によりAPC機能の低下したmDC、 $CD8\alpha^+$ DCとCXCL10ならびにCD2を介してcell-contactをし、(3)このcell-contactがLN内DCのAPC機能を回復させ、CTL誘導能力も回復させる(4)このためには、pDC上のCD2とCD40Lからのsignalが重要であり、(5)pDCはその前駆体がHEVを介してtransmigrationする際に、活性化HEVとの相互作用でCD40LとCD2の発現を増強する事が判明した(J Exp Med. 202;425-35, 2005)。



Helper function of chemokine-recruited pDCs:
(1) combined licensing of mDC & $CD8\alpha^+$ DC (2) bridging cell-communication of IDC-T cell networks

図1：ケモカインによってリンパ節にHEVを通してリクルートされ、T細胞領域に配置されたpDCは、他の抗原提示細胞であるDCサブセット(mDC, $CD8\alpha^+$ DC)を活性化(combined license)し、DCとT細胞のネットワーク形成を手助けする(bridge cell-cluster)ことで、抗ウイルスCTL樹立に決定的

な役割を演じる。

c. 抗 HSV 中和抗体産生 long-lived plasma cell (PC) 樹立における pDC の役割 long-lived PC 樹立の「場」としての「髄島」

I 型ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: HSV-1) 皮膚感染モデルにおける long-lived PC 樹立の場を蛍光免疫多重染色、フローサイトメーター、ELISPOT assay で検討した。HSV-1 に対する primary response において、感染 6 日目には所属リンパ節で IgD^{low}PNA^{high} の germinal center (GC) B 細胞が、syndecan-1⁺ B 細胞が各々 GC、髄質で形成された。リンパ節 syndecan-1⁺ B 細胞を単離し、 1×10^7 個をナイーブマウスに静注後、一週間目にレシピエントの骨髄細胞を分離し IgG 陽性細胞を ELISPOT でカウントしたところ、IgG⁺ AFC (antibody-forming cell) が確認された。一方、脾臓の syndecan-1⁺ B 細胞を移入したところ、IgG⁺ AFC は観察できなかった。本結果は、HSV-1 の primary response におけるリンパ節 syndecan-1⁺ B 細胞は骨髄に遊走し IgG⁺ AFC として働く、すなわち long-lived PC を含んでいる事を意味する。一方、脾臓の syndecan-1⁺ B 細胞は short-lived PC が主体であると考えられ、他のウイルスを用いた既存の報告と一致した。

さらに、long-lived PC の分布を in situ で詳細に検討したところ、髄質構築の劇的な変化を伴っている事を発見した。すなわち、定常時に比し髄質領域が著明に拡大すると共に、その髄質内においては、マクロファージに取り囲まれた、コラーゲンに富み HEV (high endothelial venule) 様血管を含む T 細胞領域とコラーゲンの疎な B 細胞領域とを明確に有する全く新しい組織環境が構築されていた。髄質において新規に構成される小型 GC 群とも考えられるこの新規の組織構築はあたかも髄洞に浮かぶ小島群のように観察できることから、私たちは「髄島 (medullary islet: MI)」と命名した (図 2)。興味深い事に、髄島においては pDC と syndecan-1⁺ B 細胞は B 細胞領域に、mDC と syndecan-1⁺ B 細胞は T 細胞領域に、明確な住み分けがなされていた。髄島構築は primary response から少なくとも 1 ヶ月認められている。

髄島における pDC と B 細胞の相互作用

HSV 感染リンパ節における B 細胞動態に検討を加える目的で、ナイーブ及び活性化リンパ節 (HSV 感染 6 日目) の B220⁺ B 細胞を単離、CFSE 蛍光標識した後、HSV 感染 6 日目のマウスに移入し、その分布を検討した (図 2)。移入 1 時間後、ナイーブ・活性化 B 細胞とも、B cell follicle、T 細胞領域、髄島に認められた。髄島においては、新規に形成された HEV 様血管から直接侵入している像も認めた。移入 24 時間後、活性化 B 細胞は B cell follicle と髄島の B 細胞領域に残存していたが、髄島 pDC と効率良く接触していた。屠殺 1 時間前 (移入 23 時間後) に BrdU を静注しておく、移入した活性化 B 細胞のみが髄島で増殖する事が明らかになった。これらの結果は、活性化 B 細胞は HEV 様血管から髄島に侵入し、髄島 B 細胞領域で pDC と接触、かつ増殖する事を示唆している。

次に、HSV-1 感染後、2 週間目に再度 HSV-1 に感染させ (secondary response)、B220⁺ B 細胞の増殖を BrdU 取り込みで解析した。その結果、secondary response における B 細胞の増殖は髄島の B 細胞領域で最も迅速に、刺激 2 時間後より起こる事が観察された。これは、B cell follicle に局在する B 細胞の増殖に先駆けて起こった。髄島 BrdU⁺ B 細胞は pDC とクラスターを形成していた。更に、HSV-1 の代わりに CpG で刺激した場合

も同様の結果を得た。以上より、1) 髄島 B 細胞領域は pDC と活性化 B 細胞の相互作用の場である事、が明らかになったと共に、2) 髄島はリンパ節におけるメモリー B 細胞をプールする場であり、二次刺激に対して迅速に増殖を開始する事、が示唆された。髄島 pDC は B 細胞増殖から long-lived PC 樹立に至る過程で役割を果たすと推測される。

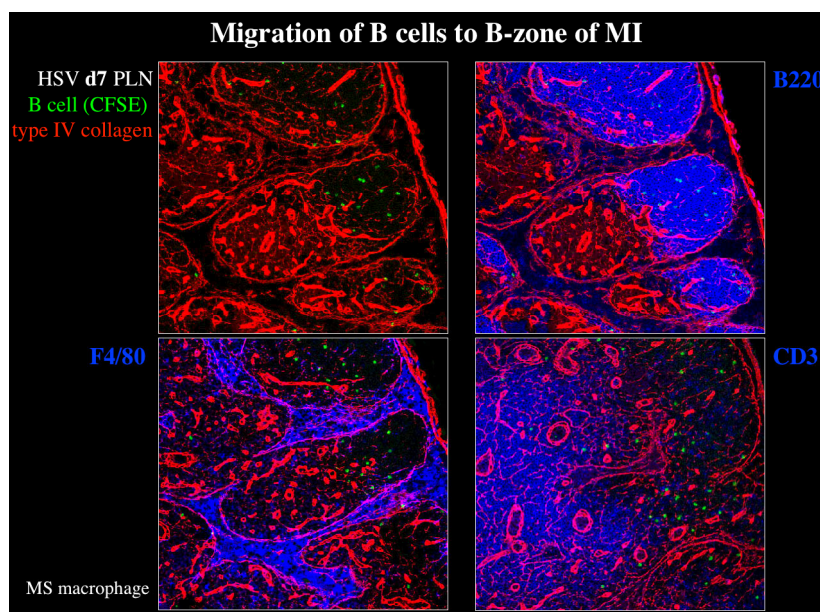


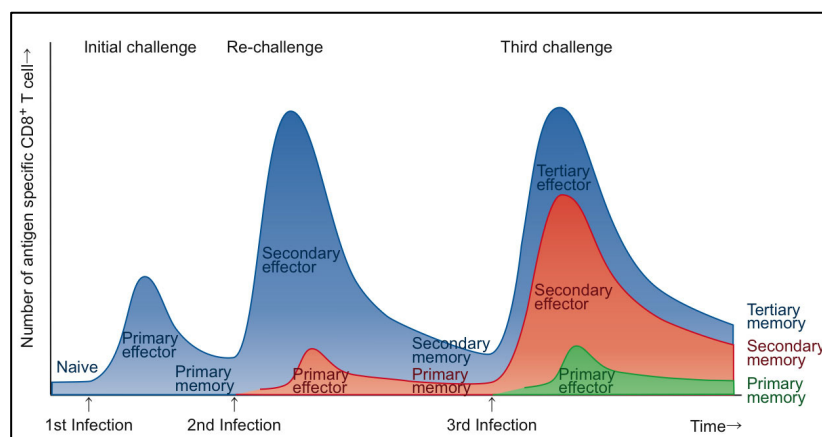
図 2 移入 B 細胞 (CFSE : 緑) の髄島での分布様式

IV 型コラーゲン (赤) で明確化する髄島には B 細胞領域 (青 : 右上)、T 細胞領域 (青 : 右下)、マクロファージ領域 (青 : 左下) のコンパートメントが存在し、移入した B 細胞は B 細胞領域に遊走する。

d. 抗ウイルス性 CTL メモリー T 細胞の繰り返し感染における永続的維持機構に関する新しい概念の提供

研究代表者は個体生涯レベルでの抗原特異的 CTL の興亡 (維持機構) を明らかにするために、CTL のプライマリー応答に着目し、マウス複次感染モデルにおいて同一抗原特異的 CD8⁺ T 細胞集団の消長を解析した。同一病原体 (抗原) の感染を繰り返す個体環境において、感染のたびに新規誘導されるプライマリー応答が、抗原特異的 CTL 応答全体に量的 (抗原特異的 CTL 数) にも質的 (クローン多様性) にも大きな役割を果たしていることを明らかにした。なかでも意外であったのは、一番最初に樹立された memoryCTL 集団が必ずしも半永久的に免疫応答の多数を占めるわけではないという事実であった。

(概念図参照) 後続のより若い memoryCTL 集団 (赤色) がいずれ古い memoryCTL 集団 (青色) を量的に凌駕することが明らかとなった。



これはある特定の抗原に対する抗原特異的 CTL に限定しても、

抗原特異的CTLがprimingの時期からして異なる様々な集団で構成されていることを示し、一般的には抗原特異的 CTL が樹立当初のクローンが永続的に expansion と contraction を繰り返すと受け止められてきた通説を覆すものであり、memory CTL の分類及び維持に新しい概念を導入することができた。(Int. Immunol. 19, 105-115, 2007)

2) ケモカイン・樹状細胞病としての SLE

先行するCREST研究において、SLEモデルであるBWF1マウスにおいて、胸腺、腎臓、肺などの標的臓器における樹状細胞によるB細胞ケモカインBLCの異所性高発現を見出し、BLCがB1細胞に対して選択的細胞遊走活性をもつことを明らかにした (J. Exp. Med. 193:1393-1402, 2001)。この成果を発展推進するためSORST研究では、B1細胞の遊走異常が、自己反応性T細胞の活性化、IgG自己抗体産生などのSLE病態の形成にどのような役割を果たしているかを明らかにすることを目的として研究を実施した。その結果

1. 末梢血樹状細胞の増加とTNFによるBLC誘導: FACS解析により、BWF1マウスではループス腎炎発症前に末梢血中にミエロイド系樹状細胞が著明に増加しているのに対して、NZBやNZWマウスにおいてはこのような増加は認められなかった。また末梢血樹状細胞をTNFないしIL-1 β 存在下で培養するとBLCが誘導されたが、IFN- α やIFN- γ ではBLCの誘導は認められなかった。(Eur. J. Immunol. 32:1881-87, 2002)。
2. B1細胞の胸腺への遊走異常と自己反応性CD4T細胞の活性化: BWF1マウス胸腺において加齢に伴い、BLCの選択的発現上昇が見られ、それに相関して胸腺におけるB細胞浸潤が認められた。B1細胞を含むB細胞浸潤は胸腺髄質の拡大した血管周囲腔に顕著で、一部は基底膜を破壊して髄質に浸潤しており、B1細胞移入実験でも同様の挙動を示した。これに合致して、血管周囲腔のHEV様血管にはBLCとPNAdの共存が見られ、BLC陽性樹状細胞も多数認められた。B1細胞は樹状細胞と同等の強い抗原提示能をもち、新生児期のV β 禁止クローンを活性化すること、成熟マウス胸腺細胞とB1細胞をIL-2存在下で培養することによりCD4T細胞が活性化されることが明らかにされた (Eur. J. Immunol. 34: 3346-3358, 2004)。
3. B1細胞の腹腔内ホーミング障害と標的臓器への選択的遊走: BLCの異所性高発現が起きている加齢BWF1マウスでは、移入B1細胞の大網乳斑への集積や腹腔内へのホーミングが障害されていることが免疫染色やFACS解析により明らかとなった。さらに、B1細胞は胸腺、腎臓、肺などの標的臓器に選択的に遊走局在することが明らかとなった (J. Immunol. 172:3628-3634, 2004)。
4. SLE発症に伴う腸管免疫の破綻: 加齢BWF1マウスにおいては腸管IgAレベルが著明に低下しており、細菌感染抵抗性の減弱が認められた。さらに、経口投与による経口寛容が誘導されず、経口投与抗原による全身性感作が成立した。このようなマウスに同一抗原を吸入曝露すると肺に好酸球の浸潤が認められた。これらのことから、加齢BWF1マウスでは腸管免疫が破綻しており、経口抗原によるアレルギー感作が成立することが明らかとなった (J. Immunol. 174:5499-5506, 2005)。
5. 加齢BWF1マウスにおけるTregの動態と機能: FACS解析により、加齢BWF1マウスのリンパ組織においてはFoxp3+CD25+CD4T細胞が増加しているおり、CD25-細胞の分裂増殖

を抑制することからTreg機能を十分維持していることが示された。一方、Tregは若齢マウスリンパ節ではT細胞領域に局限して存在するのに対して、加齢BWF1マウスの標的臓器所属リンパ節においてはB細胞濾胞や赤脾髄にも多数存在することが明らかとなった。興味あることにMACSビースにより精製されたCD25+CD4T細胞は、CD25-CD4T細胞存在下でB1およびB2細胞のIgG抗体産生を有意に促進した。一方、IL-2存在下で胸腺CD4 T細胞とB1細胞の共培養により活性化されるCD25陽性CD4T細胞 (T_{B1}) もFoxp3陽性でありB1細胞がTregを活性化することが明らかとなった。(免疫学会総会・学術集会記録 36: 100, 2006)。

3) ケモカインを標的とした GVHD の回避と選択的 GVL/T 誘導法の開発

同種造血幹細胞移植において免疫学的抗腫瘍効果 (GVT 効果) と致死の併発疾患である GVHD の差別化は重要な課題の一つである。抗腫瘍/宿主エフェクタードナーCD8 T細胞の正常組織への浸潤を制御し、GVHD を選択的に抑制する予防、治療法開発の基礎を築くため、マウス GVHD モデルを用いてケモカイン、接着因子の阻害による GVHD および GVT 効果の差別化の可能性を検討した。

a 抗腫瘍/宿主エフェクタードナーCD8 T細胞の誘導の場とケモカイン、接着因子による制御

造血幹細胞移植の致死の併発疾患である急性移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease: GVHD) は、主にドナー由来の CD8 T細胞が宿主由来の樹状細胞 (dendritic cells: DC) により活性化され、エフェクターT細胞に分化し、臓器傷害をもたらすとされているが、生体のどこで宿主の同種(アロ)抗原に対し特異的に反応するエフェクターT細胞が誘導されるのか未だ不明であった。そこでまずマウス急性 GVHD モデルを用い、ドナーとして GFP 陽性マウスの脾細胞を使用することで、ドナーCD8 T細胞の生体内での追跡調査およびこれらの細胞のそれぞれの時点での機能解析を行った。驚くべきことに、移植後早期において腸の粘膜にあるパイエル板、特に上皮部分

(subepithelial dome: SED) にドナーCD8 T細胞が集積しており、さらにこの部分に選択的に流入したドナーCD8 T細胞は、宿主アロ抗原に反応性のエフェクターCD8 T細胞に分化していることがわかった。これらドナーCD8 T細胞はケモカインレセプターである CCR5 そして $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンを発現しており、CCR5 のリガンドのひとつである CCL5/ RANTES が SED の DC で産生され、ドナーCD8 T細胞がこの DC と接触していることをわれわれは組織上で確認した。そこで、次に SED という“場”での CTL 分化が急性 GVHD とどう関わるかを確認するために、SED へのドナー細胞の流入を妨害するべく、前述した CCR5 と CCL5 の相互作用、あるいは $\alpha 4 \beta 7$ そしてそのリガンドである MAdCAM-1 との相互作用を妨害したときに急性 GVHD がどうなるか確認した。両治療法にて、肝臓や腸管といった標的臓器および2次リンパ臓器である脾臓やリンパ節に存在するドナー細胞の数がコントロールと比較し優位に抑えられていること、また肝傷害の指標となる肝臓逸脱酵素の上昇も抑えられていることから、CCR5 と CCL5 の相互作用、そして $\alpha 4 \beta 7$ と MAdCAM-1 の相互作用が急性 GVHD の発症に関わるということを突き止めた。次に、SED へのドナーCD8 T細胞の流入、そしてそこでの CTL への分化が GVHD に関わっているという決定的な証拠を得るために、パイエル板欠損マウスを作成し、このマウスを

レシピエントとして用い、急性 GVHD が誘導されるかどうか確認した。非致死放射線を照射した GVHD モデルにおいても、パイエル板欠損マウスでは GVHD を誘導し得なかったことから、パイエル板におけるドナー CD8 T 細胞のアロ抗原認識、そしてこの場におけるエフェクター CD8 T 細胞への分化が、急性 GVHD 発症の鍵であることが判った (Nature Immunol. 4, 154-160, 2003)。

b. ケモカイン、接着因子によるドナー CD8 T 細胞の腸管浸潤制御および選択的 GVT 誘導

まず C57BL/6 マウスの脾細胞を放射線非照射 BDF1 マウスに移入する急性 GVHD モデルを用いてドナー CD8 T 細胞の生体内動態および腸管浸潤の分子機序を解析した。その結果ドナー CD8 T 細胞は GVHD 早期に 2 次リンパ組織で増殖、エフェクター細胞へと分化し、GVHD 後期に 2 次リンパ組織から腸管等の末梢組織へ再分布するという、きわめてダイナミックな動態を示す事が明らかとなった。また腸管へ浸潤したドナー CD8 T 細胞では腸管指向性接着因子 $\alpha 4 \beta 7$ およびケモカイン受容体 CX₃CR1 の発現が亢進しており、ドナー CD8 T 細胞が腸管へ浸潤する GVHD 中期から後期にかけて $\alpha 4 \beta 7$ および CX₃CR1 のリガンドである MAdCAM-1 および fractalkine の中和抗体を投与することにより、ドナー CD8 T 細胞の腸管浸潤が抑制され、腸管 GVHD が選択的に軽減できる事が明らかとなった。 $\alpha 4 \beta 7$ - MAdCAM-1 および CX₃CR1-fractalkine の相互作用を標的として GVHD と GVT の差別化が可能か腫瘍細胞 P815 を用いた GVT モデルにおいて検討したところ、抗 MAdCAM-1 抗体および抗 fractalkine 抗体投与はエフェクタードナー CD8 T 細胞の誘導および腫瘍浸潤、さらには GVT 効果による生存延長を損なわないことが明らかとなった。最後にこれらの知見が骨髄破壊的処置を施した宿主においても当てはまるか検討した。C57BL/6 マウスの T 細胞および骨髄細胞を致死量 X 線照射 BDF1 マウスに移入する骨髄移植 GVHD モデルにおいて、抗 MAdCAM-1 抗体および抗 fractalkine 抗体を移植 4 日目より投与した治療群は、コントロール抗体を投与した対照群に比較し有意な生存延長を示した。さらに P815 を移植直前に投与する GVT モデルにおいて、抗 MAdCAM-1 抗体および抗 fractalkine 抗体投与群は GVT 効果による生存延長に影響を与えなかった (J Leukoc Biol. 81:176-85, 2007)。

4) Foxp3⁺CD4⁺制御性 T 細胞の生体内動態解析と疾患治療への応用

近年、Foxp3⁺ CD4⁺制御性 T 細胞 (nTreg) が自己免疫、腫瘍免疫、感染症免疫における T 細胞応答制御に重要な役割を果たす事が明らかにされつつある。nTreg による T 細胞応答制御には DC および通常の T 細胞との細胞間接触を介した機構が重要であることから、生体内における nTreg の局在、DC サブセットとの相互作用およびケモカインによる動態制御は T 細胞応答制御の根幹をなすと考えられるが、個体レベルにおいてその詳細は確立していない。これらを明らかにするため、我々は組織染色可能な抗マウス Foxp3 抗体を作成し、正常宿主および担癌宿主における nTreg の局在、DC サブセットとのクラスター形成、ケモカインシステムによる動態制御について解析を進めた。

a. Foxp3⁺CD4⁺制御性 T 細胞のリンパ節内分布および CCR7、CXCR4 による領域依存的リンパ節遊走制御

末梢組織由来自己抗原に対する T 細胞応答は主にリンパ節において誘導される事か

ら、まず正常リンパ節に注目して解析を行った。その結果 Foxp3⁺ nTreg は主にリンパ節傍皮質領域に局在しており、自己免疫寛容に重要な役割を果たす CD8 α ⁺DC または CD11b⁺CD8 α ⁺DC と高頻度に接触することを明らかにした。また Foxp3⁺ nTreg の血行性のリンパ節遊走には、傍皮質領域で生じる CCR7 依存的なルートと髄質領域で生じる CXCR4 依存的なルートが存在する事を明らかにした。組織由来 DC は CCR7 を介してリンパ行性にリンパ節傍皮質領域に遊走する事から、CCR7 が DC, nTreg および通常の T 細胞とのクラスター形成を制御し、T 細胞応答制御に重要な役割を果たしていることが示唆された。髄質領域で生じる免疫応答の特性と nTreg の存在意義については、さらなる研究が必要である。本研究はケモカインシステムによる nTreg のリンパ節遊走制御を直接証明し、また領域によりケモカイン依存性が異なることを証明した最初の仕事である（投稿中）。

b. ケモカインによる Foxp3⁺CD4⁺制御性 T 細胞の腫瘍浸潤制御の解析

nTreg は腫瘍局所においても抗腫瘍免疫応答を抑制する事が報告されているが、ケモカインによる nTreg の腫瘍浸潤制御は未だ確立していない。マウス腫瘍細胞株 3LL を用いて腫瘍局所における Foxp3⁺ nTreg の局在を解析したところ、腫瘍接種 7 日目より nTreg がびまん性に腫瘍へ浸潤する像を認め、また 14 日目には nTreg と DC および通常の T 細胞がクラスターを形成する像を認めた。腫瘍浸潤 nTreg ではケモカイン受容体 CXCR3 が高発現しており、また CXCR3 欠損マウスでは nTreg の腫瘍浸潤が著明に抑制されたが、明らかな抗腫瘍免疫の亢進は認められなかった。CXCR3 欠損マウスでは Foxp3⁺CD4⁺ および CD8⁺ T 細胞の腫瘍浸潤も同時に抑制されており、CXCR3 の阻害が腫瘍局所における T 細胞応答のバランスを抗腫瘍エフェクター細胞優位にするには至っていないことが示唆された。

5) ケモカイン受容体会合分子 FROUNT

ケモカイン受容体 CCR2 は単球・マクロファージ等の白血球サブセットに高発現しており、遊走因子ケモカインとの結合により、これらの細胞の炎症局所への遊走・浸潤を制御している。動脈硬化症、リウマチ性関節炎、慢性腎炎などの様々な慢性炎症性疾患の発症において、この CCR2 を介した単球・マクロファージの遊走・浸潤が過剰に引き起こされており、動物病態モデルでこれを阻害することで発症および病態の悪化を阻止することができることが知られている。これらの慢性炎症性疾患に対する有効な薬物療法の確立を目指し、CCR2 を分子標的とした阻害剤開発が世界的に展開されている。しかし、副作用や交差性などの問題を抱えており、この阻害剤開発は困難な状況にある。

そこで我々は、新たな分子標的の同定を目的として CCR2 機能調節分子を探索した。はじめに、CCR2 に特異的に結合する分子群を cDNA ライブラリーより抽出し、次にケモカイン刺激依存的な細胞遊走活性への関与を指標に分子群をさらに絞り込み、ひとつの遺伝子に辿りついた。この新規遺伝子を単離し、フロント (FROUNT, NCBI: AF498261) と命名し、以下の機能解析を行った。

フロントは、クラスリン重鎖相同 (CHCR) 領域を保持する新規の細胞内蛋白質で、ケモカイン刺激に伴い CCR2 と共局在し、そのクラスター形成を促進し、細胞内遊走シグナル (PI3K/Rac/lamellipodium protrusion cascade) を正に制御することを明らかに

した。また、マイクロチャンバーシステムを用いた細胞遊走能解析より、フロント強制発現によるケモカインに対する遊走感受性の上昇と、フロント機能抑制による遊走活性の減弱を見出した。さらに、骨髄再構築マウスシステムを用いた個体レベルでのフロント機能阻害実験において、CCR2 依存的なマクロファージの炎症局所への浸潤が有意に抑制された。これらの結果は、フロントが単球・マクロファージの遊走・浸潤を制御する CCR2 機能調節分子であることを示唆しており、フロントは CCR2 関連の慢性炎症性疾患に対する新たな創薬標的分子となることが期待される (Nat Immunol. 6:827-35, 2005)。

(2) 研究の位置づけと今後期待される効果

- a. ケモカインと樹状細胞サブセットによる免疫応答制御に関する研究を通して、(1) 血液循環する炎症関連 DC 前駆体を同定し、感染局所における炎症と局所リンパ節における抗原特異的免疫応答をリンクする抗原提示細胞である樹状細胞サブセット、mDCs と pDCs の移動機序と pDC の、” immune-networker” あるいは” helper DC” としての新しい概念を提示した。(2) 局所リンパ節における抗ウイルス性 CTL 誘導の場免疫応答を負に制御すると想定される制御性 T 細胞の末梢リンパ節移動機序とリンパ節内局在、細胞クラスター形成を明らかにした。本研究はケモカインシステムによる nTreg のリンパ節遊走制御を直接証明し、またリンパ節領域によりケモカイン依存性が異なることを証明した最初の仕事である。(3) 抗ウイルス性 CTL メモリー T 細胞の繰り返し感染における永続的維持機構に関し、従来 CTL メモリー細胞は繰り返し感染において同じクローンが何度も何度も永続的に expansion, contraction を繰り返すとされた通説を覆す全く新しい概念を提示した。これはある特定の抗原に対する抗原特異的 CTL に限定しても、抗原特異的 CTL が priming の時期からして異なる様々な集団で構成されていることを示すものであり、memory CTL の分類及び維持に新しい考え方を導入することができた。今後、CTL メモリーの維持機序、メモリー状態における生体内移動機序とメモリーニッチの同定、メモリー維持のためのシグナルなどを解明する必要がある。
- b. ケモカインと DC サブセットによる抗体産生制御に関する研究で同定した髄島は、long-lived PC 樹立の最初の場合のみならず、抗原 2 次刺激で最初の B 細胞増殖が起こる事から、末梢器官におけるメモリー B 細胞のプールの場合とも考えられる。生体は、このような機能的な微小構築群を多数形成することにより、反復する抗原刺激に対して迅速に抗体を樹立し対応していると考えられる。リンパ節における新規微小構築・髄島形成のメカニズムの今後の解析が、生体の B 細胞免疫応答を長期にわたって高めるための重要な課題になるであろう。髄島 pDC は活性化 B 細胞（一次、二次刺激問わず）の定着と増殖に関わり、long-lived PC への分化に役割を担うと考えられる。
- c. 自己免疫疾患の樹状細胞異常分化、自己抗体産生 B1 細胞の分化機序、生体内移動異常と免疫寛容の破綻機序の解析においては、マウス SLE 自然発症モデルにおける BLC 異所性高発現と B1 細胞の遊走異常の病理学的意義に関して多くの知見が得られた。また、IL-2 存在下で胸腺 CD4 T 細胞と B1 細胞の共培養により活性化される CD25 陽性 CD4T 細胞も Foxp3 陽性であり B1 細胞が Treg を活性化することが明らかとなった。今後、これらの発症機序に関する知見に基づいた治療モデルの確立が期待される。

d. 抗腫瘍/宿主エフェクタードナーCD8 T細胞の誘導の場の同定とケモカインを標的としたGVHDの回避と選択的GVL/T誘導法の開発に関する研究では(1)マウスモデルにおいて急性GVHD誘導時パイエル板におけるドナーCD8 T細胞のアロ抗原認識、そしてこの場におけるエフェクターCD8 T細胞への分化が、急性GVHD発症の鍵であることが判った。(2)骨髄破壊的処置を施した宿主において、抗MAdCAM-1抗体および抗fractalkine抗体を移植4日目より投与した治療群は、腸管GVHDを軽減しGVT効果を保ち、その結果コントロール抗体を投与した対照群に比較し有意な生存延長を示した。本研究はエフェクターCD8 T細胞の遊走を制御する事によりGVT効果とGVHDを差別化する新規予防・治療法を提案するものであり、今後同種造血幹細胞移植がより安全且つ効果的な癌免疫療法として発展するうえで重要な貢献をなすと考えられる。

e. 現在我々は、ケモカイン受容体CCR2とフロント間の相互作用阻害剤の化合物スクリーニングを進行中である。これにより既存薬よりも作用効果が高く、副作用を抑えた新たな作用機序の慢性炎症性疾患に対する治療薬の開発が期待される。CCR2のみならず他のGPCR研究からもそのC末細胞内領域の重要性が報告されていることより、CCR2と同様にフロント様(ファミリー)分子がその細胞内シグナルを制御していることが推測される。そこで現在、この新規遊走制御分子フロントの細胞レベルおよび個体レベルでのさらなる機能解析と並行して、このフロント様(ファミリー)分子の探索を遂行中である。これにより新たなGPCRシグナル制御分子ファミリーの同定を目指す。

近畿大学グループ：リンパ球サブセット特異的ケモカイン・ケモカイン受容体阻害剤の開発

(1) 実施の内容

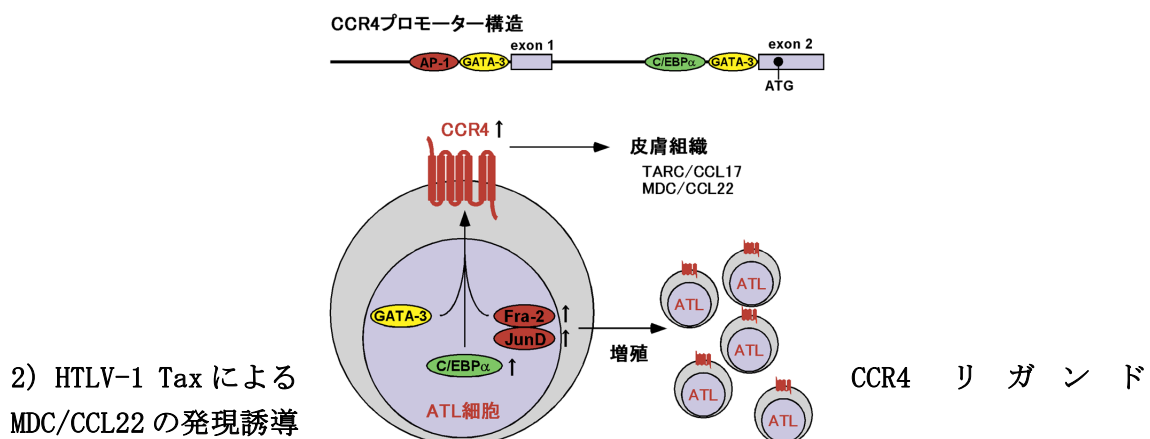
成人T細胞白血病細胞特異的発現ケモカイン・ケモカイン受容体

1) 成人T細胞白血病(ATL)におけるCCR4発現の転写制御機構の解明

[研究の背景]：我々は世界に先駆けてほとんどのATL症例(>90%)の白血病細胞はケモカイン受容体CCR4をきわめて高レベルで発現していることを報告した(Yoshie et al., Blood 99:1505, 2002)。CCR4はTh2細胞(Imai et al., Int. Immunol. 11:81, 1999)、CLA陽性の皮膚指向性メモリー/エフェクターT細胞、制御性T細胞などでの選択的発現が報告されている。そのため、ATLでのCCR4発現は、まずATLの高頻度皮膚浸潤を説明する。さらに、ATLはその細胞起源がTh2細胞あるいは制御性T細胞であることも示唆した(Yoshie et al., Blood 2002 99:1505, 2002)。そしてその後、幾つかのグループによりATLはかなりの頻度でFOXP3陽性であり、少なくともATLの一部は制御性T細胞に由来する可能性が高い、ということが多数の臨床検体を用いた解析から明らかにされている(Matsubara et al., Int J Hematol. 84:63, 2006; Chen et al., Int. Immunol. 18:269, 2006; Yano et al., Int J Cancer, in press)。我々は、ATLでのCCR4の高頻度・高レベル発現を説明する可能性として、すでに上に述べた(1)ほとんどのATLはCCR4発現細胞に由来するという可能性とともに、(2)HTLV-1はCCR4陽性T細胞に選択的に感染する、および、(3)ATLでのCCR4高レベル発現はATL発生に関与する発がん遺伝子によって転写レベルで制御される、という可能性を検討してきた。(2)の可能性については、我々はHTLV-1のTaxがCCR4のリガンドであるTARC/CCL17や

MDC/CCL22 を誘導することを見出し、特に MDC/CCL22 について Tax による誘導機構を解析した。また (3) の可能性については、ATL での CCR4 の発現機構の解析が、いまだ十分明確にされていない ATL の発がん遺伝子の同定につながる可能性がある。

〔実験結果〕： ATL 細胞における CCR4 の転写開始部位を 5' -RACE によって解析し、プロモーター領域をマップした。その結果、CCR4 のプロモーター領域はエクソン 1 の上流と第 1 イントロンの 2 ヶ所にマップされた。以下、第 1 プロモーターと第 2 プロモーターと命名する。そこでこれらのプロモーター領域をルシフェーセンスレポータープラスミドにクローニングしてレポーターアッセイを行い、ATL での強い転写活性を確認した。そこで、それぞれのプロモーター領域を 5' 側から削っていったレポーターアッセイを繰り返して、発現に必要な領域を絞り込んだ。さらに絞り込んだ領域に存在する候補エレメントに点変異を導入し、必要エレメントの同定を行った。その結果、第 1 プロモーターでは AP-1 サイトと GATA-3 サイト、また第 2 プロモーターでは C/EBP- α サイトと GATA-3 サイトが重要であった。いずれのプロモーター領域でも Th2 選択的転写因子 GATA-3 のサイトがマップされたことは、CCR4 が Th2 に選択的に発現することとよく対応していた。また C/EBP- α についてはマイクロアレイ解析で見出された ATL で発現上昇している遺伝子リストの中にすでに含まれていた。一方、AP-1 については ATL での構成的な活性化がすでに報告されていた。AP-1 は、Fos ファミリーと Jun ファミリーのヘテロダイマーあるいは Jun ファミリーのホモダイマーとして機能する。そこで具体的に AP-1 のどのメンバーが ATL で発現上昇しており、また CCR4 の発現誘導に関与しているのかを解析した。その結果、ATL では Fra-2、JunB、JunD の構成的発現を見出した。また CCR4 発現誘導には AP-1 ファミリーの中でもおもに Fra-2/JunD ヘテロダイマーが関与することも明らかにした。すなわち ATL で構成的に発現している Fra-2 と JunD が CCR4 の発現を最も強力に誘導する AP-1 であることが分かった。さらに Fra-2 の発現は HTLV-1 のコードする転写因子 Tax で誘導されなかった。そこで Fra-2 と JunD の CCR4 発現と細胞増殖における役割を siRNA を用いて検討した。その結果、いずれの siRNA も CCR4 の発現と ATL 細胞の増殖を有意に抑制した。また Fra-2 あるいは JunD を強制発現させた Jurkat 細胞株では有意に細胞増殖が促進した。これらの結果から、ATL では Fra-2 と JunD の発現が亢進しており、その結果、CCR4 の発現が促進されることが分かった。Fra-2 と JunD が ATL の発がん機構に関わっている可能性が初めて示された（投稿準備中）。



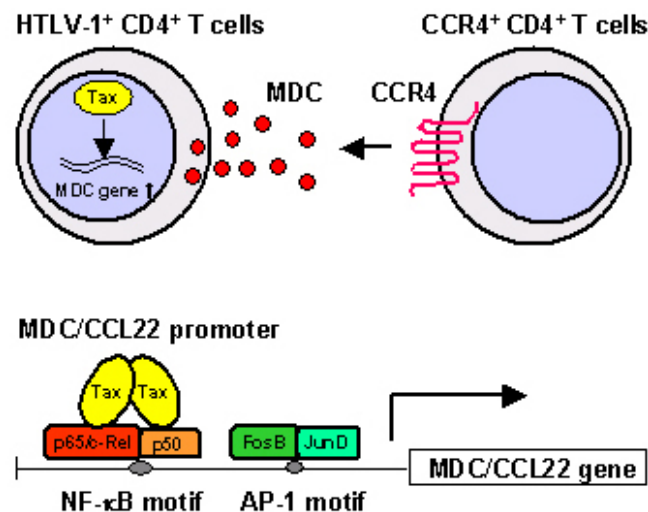
〔研究の背景〕： HTLV-1 はフリーのウイルス粒子としてではなく、感染細胞に依存して感染する。そのため HTLV-1 の感染には感染細胞と標的細胞との間の密接な細胞接触が必要である。ある種のウイルス（ヘルペスウイルス科など）は感染細胞にケモカイン産生を誘導し、それによって新たな標的細胞を感染細胞の周囲に呼び集めて感染を広げることが示されている。そこで我々は HTLV-1 が CCR4 陽性 T 細胞に選択的に感染するメカニズムとして感染 T 細胞が産生するケモカインを検討した。

〔研究結果〕： HTLV-1 感染 T 細胞株でのケモカイン産生を網羅的な解析した。その結果、HTLV-1 感染 T 細胞では CCR4 のリガンドである MDC/CCL22 が強く発現していた。また培養上清中にも高濃度の MDC/CCL22 が分泌されていた。そこで HTLV-1 のコードする Tax の役割を JPX-9 細胞で検討した。その結果、JPX-9 細胞をカドミウムで処理して Tax の発現を誘導すると、Tax の標的遺伝子である CD25 などとともに MDC/CCL22 の発現が強力に誘導された。そこで Tax による MDC/CCL22 の発現誘導を転写レベルで検討した。その結果、Tax は MDC/CCL22 のプロモーター領域に存在する NF- κ B サイトと AP-1 サイトを介して転写活性化を誘導していた。

HTLV-1 感染 T 細胞では NF- κ B の構成的発現が知られており、Tax は NF- κ B 転写因子のうち活性化ドメインを持つ RelA/p65 や c-Rel などの発現を誘導することが既に報告されている。Tax による NF- κ B 活性化のメカニズムとして、(1) Tax は I κ B キナーゼ複合体 (IKK) に含まれる IKK γ と直接結合し、IKK の活性化を介して I κ B のリン酸化及びユビキチン化をもたらすことで I κ B のプロテアソームによる分解を誘導し、その結果として NF- κ B の核内移行促進により NF- κ B 経路を活性化することが示されている。一方、(2) NF- κ B サイトへの Tax の結合は、これまで強制発現系でのみ唯一確認され、実際の感染細胞系では確認できていなかった。そこで Tax による NF- κ B 経路の活性化は最近では主に (1) のメカニズムが中心と考えられていた。しかし、我々は NoShift Transcription Factor Assay 法という新たな転写因子結合解析法を用いて、HTLV-1 感染細胞株でも Tax の NF- κ B サイトへの結合を初めて確認することに成功した。これによって Tax は I κ B の分解により間接的に NF- κ B の活性化を誘導するのみならず、NF- κ B サイトにも直接結合して MDC/CCL22 の転写活性を強力に促進していることが示された。

Tax と AP-1 の関係については、Tax はこれまで c-Fos、c-Jun、JunD を発現誘導することが示されていた。しかし我々は新たに FosB が発現誘導されることを見出した。すなわち、HTLV-1 感染細胞株あるいは ATL 由来腫瘍細胞株で Tax と FosB の発現の間に強い正の相関を見出した。また、JPX-9 細胞でも Tax の発現誘導とともに FosB の発現誘導が確認された。さらに、JPX-9 での Tax 誘導による c-Fos の発現誘導は一過性のものであり、一方、FosB の発現誘導は維持されることから、Tax による Fos ファミリーの誘導では c-Fos よりも FosB の重要性が示唆された。文献的に FosB は神経系や骨形成についての報告が主で、T 細胞系での役割はいまだ不明である。MDC/CCL22 の遺伝子発現に対しては、FosB 単独では発現誘導できなかったが、Jun ファミリーのいずれかの分子と共発現させると発現が強力に誘導された。HTLV-1 感染細胞株や ATL 由来腫瘍細胞株、あるいは Tax を誘導した JPX-9 細胞で Jun ファミリーのメンバーはいずれも発現が確認されたことから、MDC/CCL22 の AP-1 を介する遺伝子発現には FosB の活性化が鍵を握っており、なかでも FosB/JunD の組み合わせが最も強力と考えられた。

以上の結果から Tax は NF- κ B の活性化のみならず、AP-1 ファミリーの FosB の発現誘導によって相乗的に MDC/CCL22 の転写活性を強く誘導していることが示された。そして特に Tax が発現すると考えられる初期感染時において、HTLV-1 キャリア母乳由来の HTLV-1 感染 T 細胞は MDC/CCL22 を産生し、それによって乳児 CCR4 陽性 T 細胞を選択的に動員して感染を伝播することが示唆される。そのため Tax による MDC/CCL22 の産生誘導は HTLV-1 の CCR4 陽性 T 細胞への選択的感染の基盤のひとつであると考えられる(投稿準備中)。

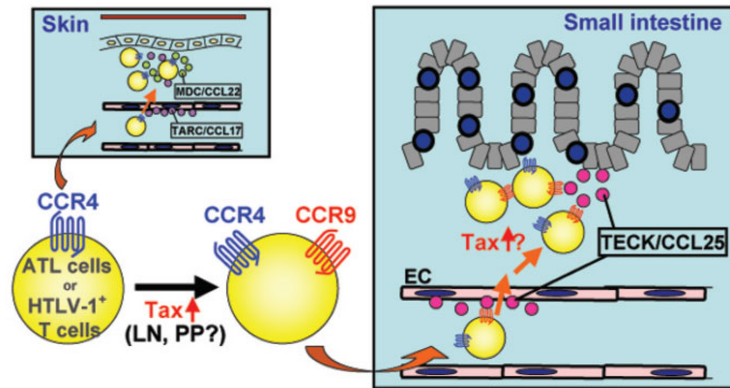


3) ATL の腸管浸潤における CCR9 の役割

〔研究の背景〕： ATL は胃腸管系へも高頻度で浸潤することが知られている。しかしながら、ATL の胃腸管系への浸潤にケモカイン系が関わっているか否かは明らかでない。以前、我々は共同研究によって ATL は高頻度で CCR10 を発現することを報告している (Harasawa et al., Leuk. Lymphoma 47:2163, 2006)。CCR10 は皮膚で発現するケモカイン CTAK/ILC/CCL27 や粘膜で発現するケモカイン MEC/CCL28 のレセプターであり、ATL での CCR10 の発現は ATL の皮膚浸潤や胃腸管系への浸潤を説明する。しかしながら、ATL での CCR10 の発現は mRNA レベルでは強いが、細胞膜表面上の蛋白質の存在量は極めて低く、CCR10 を介する細胞遊走も極めて弱い。そこで我々は ATL の胃腸管系へ浸潤を説明するため、T 細胞の胃腸管粘膜へのホーミングに参与するケモカインレセプター CCR9 に着目し、ATL における CCR9 の発現を解析した。

〔研究結果〕： 血液から分離したばかりの ATL 細胞は CCR9 を発現しないが、1 日培養すると CCR9 を発現してくることを見出した。そして、これは新鮮 ATL 細胞を培養すると Tax の発現が誘導され、CCR9 の発現が Tax により誘導されるためであることを JPX-9 細胞を用いて確認した。また CCR9 を発現する ATL 細胞はそのリガンド TECK/CCL25 に対して有意に遊走することを確認した。しかしながら、その遊走効率は CCR4 を介した MDC/CCL22 に対する遊走と比べると弱かった。そこで、胃腸管組織に浸潤している ATL での CCR9 の発現を免疫組織染色により検討した。その結果、すべての症例で CCR4 の強い発現が確認された。また大半の症例で CCR9 の発現が確認された。しかしながら、胃腸管組織に浸潤する ATL 細胞での Tax の発現は組織染色に適した抗体が無いため確認

できなかった。これらの結果から、Tax を発現する HTLV-1 感染 T 細胞や胃腸管組織に浸潤する ATL 細胞では CCR9 を発現し、CCR9 はこれらの細胞の胃腸管組織への浸潤や局在に関与する可能性が示唆された (Nagakubo et al., Int. J. Cancer 120:1591, 2007)。



(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

1. 成人 T 細胞白血病 (ATL) における CCR4 発現の転写制御機構の解明

ATL での AP-1 の構成的活性化はすでに報告されていたが、その具体的な構成メンバーについては明らかにされていなかった。しかし最近、JunD の ATL での重要な働きを示唆する報告が幾つかなされている。我々は JunD とともに Fra-2 の ATL での構成的発現を新たに見出した。Fra-2 の T 細胞や ATL での発現はまったく報告されておらず、その発現誘導機構や ATL 発がんにおける役割については今後の課題である。現在、我々はマイクロアレイを用いて ATL における Fra-2 の下流遺伝子を網羅的に解析している。その結果、すでに幾つかの発がんに関係する遺伝子が同定されている。また Fra-2 の T 細胞における発がん活性を証明するために Fra-2 を T 細胞に特異的に発現するトランスジェニックマウスの作製も行った。現在、繁殖と経過観察を行っている。我々は、CCR4 を指標として用いることにより、ATL での Fra-2 の構成的発現を見出し、その ATL 発がんにおける重要な役割を示唆する結果を得た。今後は、ATL における Fra-2 の構成的発現の分子機構および Fra-2 の ATL 発がんにおける役割を明らかにする必要がある。それによっていまだ不明なところの多い ATL の発がん機構に関して重要な知見が得られる可能性が高い。

Th2 細胞における CCR4 の選択的発現や ATL での CCR4 高頻度・高レベル発現の発見は研究代表者が協和発酵 (株) と共同で開発した抗 CCR4 単クローン抗体 KM-2160 の存在に負うところが極めて大きい。この抗体はその後ヒト化され、英国でのフェーズ I 研究の後、現在 ATL を対象とした臨床治験が国内で開始されている。

2. HTLV-1 Tax による CCR4 リガンド MDC/CCL22 の発現誘導

HTLV-1 感染 T 細胞が MDC/CCL22 を強力に産生することは、CCR4 陽性 T 細胞を選択的に周囲に呼び集め、その結果、CCR4 陽性 T 細胞に選択的に感染が広がっていることを示唆する。そこで現在、HTLV-1 感染 T 細胞と末梢血 T 細胞の共培養の実験で、HTLV-1 感染 T 細胞と標的 T 細胞の細胞接触や HTLV-1 感染による形質転換における MDC/CCL22 の役割を抗 MDC 抗体や低分子 CCR4 阻害剤を用いて解析している。抗 MDC/CCL22 や CCR4

阻害剤は HTLV-1 感染 T 細胞と正常 T 細胞の細胞接触（細胞凝集）を有意に抑制することをすでに見出している。そのため HTLV-1 の Tax による MDC/CCL22 の発現誘導が CCR4 陽性 T 細胞への選択的な HTLV-1 感染を説明する可能性が高い。CCR4 阻害剤は HTLV-1 の感染を抑制する可能性がある。また我々が新たに見出した Tax による Fos-B の発現誘導は従来から知られていた c-Fos などの場合と違って持続的であり、そのため Fos-B は Tax を発現する HTLV-1 感染 T 細胞の増殖機構に密接に関与している可能性が高い。

3. ATL の腸管浸潤における CCR9 の役割

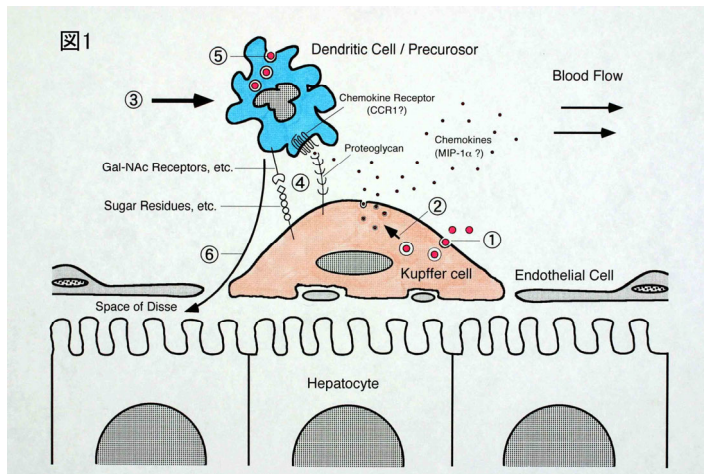
CCR9 の発現は HTLV-1 の Tax により誘導される。しかしながら、Tax による CCR9 の発現はそれほど強力でなく、またその経過もゆっくりしている。そのため、Tax による CCR9 の発現誘導は間接的な効果であることを否定できない。しかしながら、胃腸管組織に浸潤する ATL 細胞では高頻度に CCR9 が陽性であり、Tax の発現あるいは CCR9 の発現を誘導することが知られている全トランスレチノイン酸（ビタミン A 誘導体）により局所で誘導されている可能性がある。また HTLV-1 感染 T 細胞の胃腸管組織への移行にも CCR9 が関与している可能性がある。今後は胃腸管組織への HTLV-1 感染 T 細胞や ATL 細胞の浸潤の病態生理的意義の解明が必要である。そして CCR9 はそのような過程を抑制する標的分子となる可能性がある。

獨協医科大学グループ：臓器移植拒絶のケモカインを標的とした阻害法の開発

(1) 実施の内容

本研究では以下のような研究を主な目的とした。a. 分離精製したラットクッパー細胞のケモカイン産生能を cDNA array hybridization 法で検索し、肝臓への DC 前駆体の動員機構を明らかにする。b. コンジェニックラットを用いて小腸の移植実験をおこない、再生機転の解析をする。c-1. 異系ラット肝移植をおこない、ドナー肝由来の DC・リンパ系細胞の動態、アロ抗原提示(感作)とアロ免疫応答の実態を明らかにする。c-2. 免疫寛容誘導法の一つであるドナー特異的輸血(DST)をおこない、ドナー細胞の動態、ケモカインの関与、アロ免疫応答について拒絶群と比較する。c-3. 移植肝内でのアロ免疫応答を DST 群と拒絶群で比較し、免疫寛容のメカニズムとケモカインの関与について解析する。d. マウス心移植モデルで、拒絶抑制群と拒絶群について、移植心内の浸潤細胞の解析をおこなう。e. 低線量 X 線照射によるラット GvHD モデルを作成し、ドナーリンパ球の動態とアロ免疫応答を解析し、消化管を中心とした組織障害のメカニズムとケモカインの関与を解析する。f. 本課題の in situ 免疫応答解析の技術を応用して、中枢神経系内の抗原刺激に対する抗体産生応答の動態解析をおこなう。g. ラットのマクロファージ接着分子の解析を行い、クッパー細胞と DC の相互作用との関連を探る。その結果

a. ラットクッパー細胞を精製・培養し、LPS 刺激を与えると、マウス *P. acnes* の系の肝臓で作られる CCL3(MIP1a)や CXCL10(IP10)が、クッパー細胞により、数時間単位で大量に産生されることを証明した(Dev. Immunol. 9:143-149, 2003)。これは肝臓で感染・炎症が起こった時、クッパー細胞がケモカインを分泌して、対応する CCR5 などの受容体を持った DC 前駆細胞を骨髄から血行性に多数動員し、免疫応答を惹起するという感染免疫機構があることを示す。



(図1) DCおよびDC前駆細胞の肝臓へのリクルート機構の模式図. ①クッパー細胞による血行性抗原の捕捉、②食食による活性化とケモカインの分泌、③ケモカインに誘導されたDCの肝臓への遊走、④レクチンを介したDCとクッパー細胞の選択的結合、⑤DCによる抗原の捕捉、⑥DCのディッセ腔への血管外遊走を示す。

b. コンジェニックラットを用いて小腸移植をすると、新生児小腸はたとえ凍結保存しても移植後再生するが、生後10日目の小腸だと再生できないこと、その時に両者を一緒に移植すると、生後10日目の小腸も再生することがわかった。これは、新生児小腸が血管新生を促進するためであると示唆された。新生児小腸の移植促進効果を解析してゆけば、拒絶応答の阻害法にヒントが得られるものと思われる (*Ann Surg* 242:124-132, 2005)。

c. 肝移植

c-1. 異系ラット肝移植をおこなうと、肝臓内のドナー主要組織適合抗原I型およびII型陽性 (MHC I+およびMHC II+) 細胞が、ホストの全身のリンパ組織に血行性遊走を起こす。FACS解析をしたところ、MHC II+ 細胞はB細胞の他にDCとT細胞を含み、DCはTCR- Igk1- MHC I+ MHC II+ ICAM1+ CD11c+ CD11b- CD86-で、未熟なフェノタイプであった。この未熟なDCがリンパ節やパイエル板の高内皮細静脈をtransmigrationできること、骨髄の未熟なDCも同様にtransmigrationすることを証明した。ホストT 細胞は、移植後2日目から全身のリンパ組織で強い増殖性応答を示す。遊走したドナーDC (緑) とホストT 細胞 (赤) (図2)、ドナーT 細胞とホストDCはそれぞれクラスターを形成し、その中で増殖性応答が始まったので、双方向の「直接アロ感作」が起こったことになる。さらに、

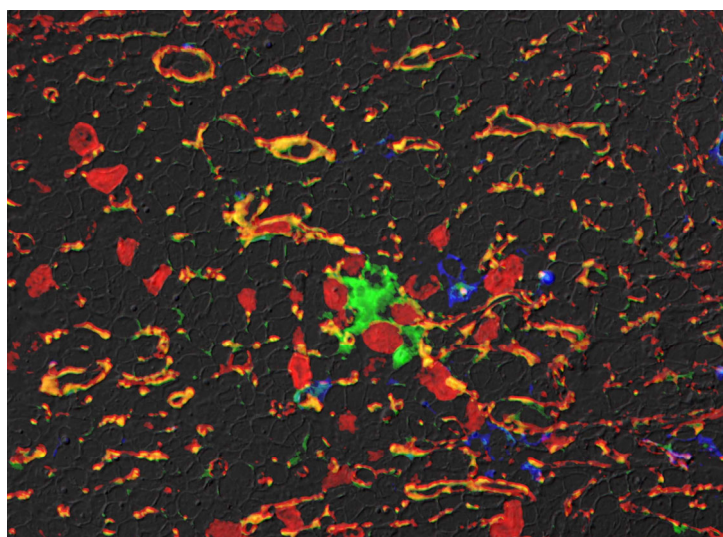
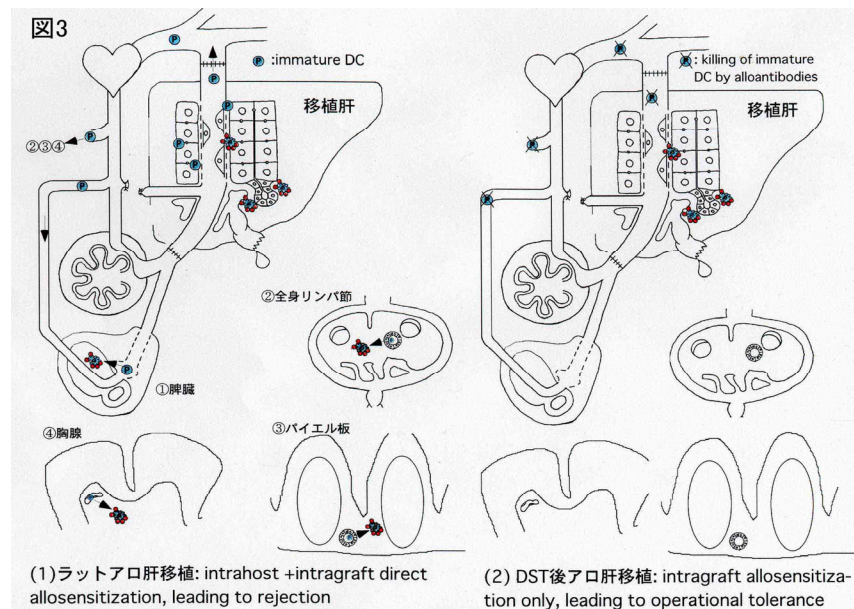


図2. Peyer's patches, Macrophage + donor MHCII + BrdU + IV collagen

ドナー細胞を貪食したホストDCがホストT細胞にドナー抗原を提示する「間接アロ感作」も示唆され、3通りの「ホスト内アロ感作」がホストT細胞の全身性増殖性応答を引き起こしたことが明らかになった。これにより、拒絶反応をおこす細胞障害性T細胞が誘導されることが示唆された (学会発表 28, 36, 39, 53, 投稿準備中)。

c-2. ドナー特異的輸血 (DST) を臓器移植7日前に行うと、免疫寛容が起こりやすくなる
ことがラット・マウスのみならずヒトでも知られている。本肝移植モデルでDSTをおこ
なうと、上に述べたドナー細胞のホスト内遊走とホストT細胞の増殖性応答がほぼ完全
に阻止された。ケモカイン系のmRNA Expression Profileを調べると、移植肝とホスト
脾臓ともに大きな差はなく、遊走自体の抑制は考えにくい。一方、DST 後に再循環リ
ンパ球を静脈内投与した場合でも、投与した細胞がホスト内で急速に消失したので、
ホスト血液を調べたところ、ドナー特異的な細胞障害性抗体が出現しており、これに
よりホスト血流に入ったドナー細胞が速やかに除去されることが証明された。その結
果、ホスト内アロ感作が成立せず、ホストT細胞も活性化されないことになる。このほ
かに抑制性T細胞がDSTにより増加し、増殖性応答の抑制に関与する可能性も示唆され
た。DSTの他のやり方(赤血球の投与、14日前にも追加輸血など)も比較したが同様な結
果となり、DST効果の新しい作用機序が明らかになった(学会発表39, 53, 投稿準備中)。

c-3. 移植肝内での
ホストT細胞増殖性
応答は、DST(+)群で
むしろ早まるが、移
植後4日から抑制が
おこりはじめ、
DST(-) 群で拒絶が
起こる直前の10日
目では、細胞浸潤の
程度が有意に減少
し免疫寛容が成立
しつつあることが
明らかになった。肝
臓は免疫寛容を起
こしやすい臓器で、



肝内での免疫応答は寛容の方向に誘導されやすいことが知られている。DST(+)群では、
ホスト内抗原感作 (intrahost allosensitization) に強い抑制がかかり、移植肝内
抗原感作 (intragraft allosensitization) のみとなったため、免疫寛容へシフトした
ものと思われる(図3) (学会発表28, 36, 39, 53, 投稿準備中)。

d. マウス心移植モデルで、予めドナーリンパ球を気管内投与すると移植片の拒絶反応
が抑制される。この系において、移植心内のCD4, CD8, CD25, Foxp3, CD11c陽性細胞の動
態を検索したところ、気管内投与群に早期から CD4+Foxp3+細胞が認められ、抑制性 T
cell の関与が示唆された。また、気管内投与群、非投与群ともに、2日目にCD11c+ 細
胞が出現し、*P. acnes*におけるmDC前駆体にあたる細胞がホストより動員されることが
わかった(投稿中)。

e. GvHD モデル におけるドナーT 細胞のホスト内遊走とアロ免疫応答が低線量X線照
射により増悪すること、そして、多数のドナーリンパ球がホストの腸管に集積して固
有層のDCとクラスターを形成し腸障害により死亡することを明らかにした。DCがケモ

カインをだしてドナーリンパ球の腸管へのホーミングを促進している可能性がある。f. 本課題のin situ免疫応答解析の技術を応用して、抗体産生応答の動態解析を行った。我々は、脳脊髄液が嗅神経のくも膜下腔を通して鼻粘膜に達し、鼻リンパ管から頸部リンパ節に流入する経路を明らかにした。さらに、FITC標識ヘモシアニンをくも膜下腔内に投与したところ、多数のハプテン(FITC)特異的抗体産生細胞が頸部リンパ節に出現した。これにより、中枢神経系内の抗原刺激が、頸部リンパ節での免疫応答を誘導することが明らかになり、感染性髄膜炎もしくはアレルギー性脳炎で、この経路を意識した新しい診断・治療法が今後提案できるものと思われる(Arch. Histol. Cytol. 69: 37-47, 2006)。

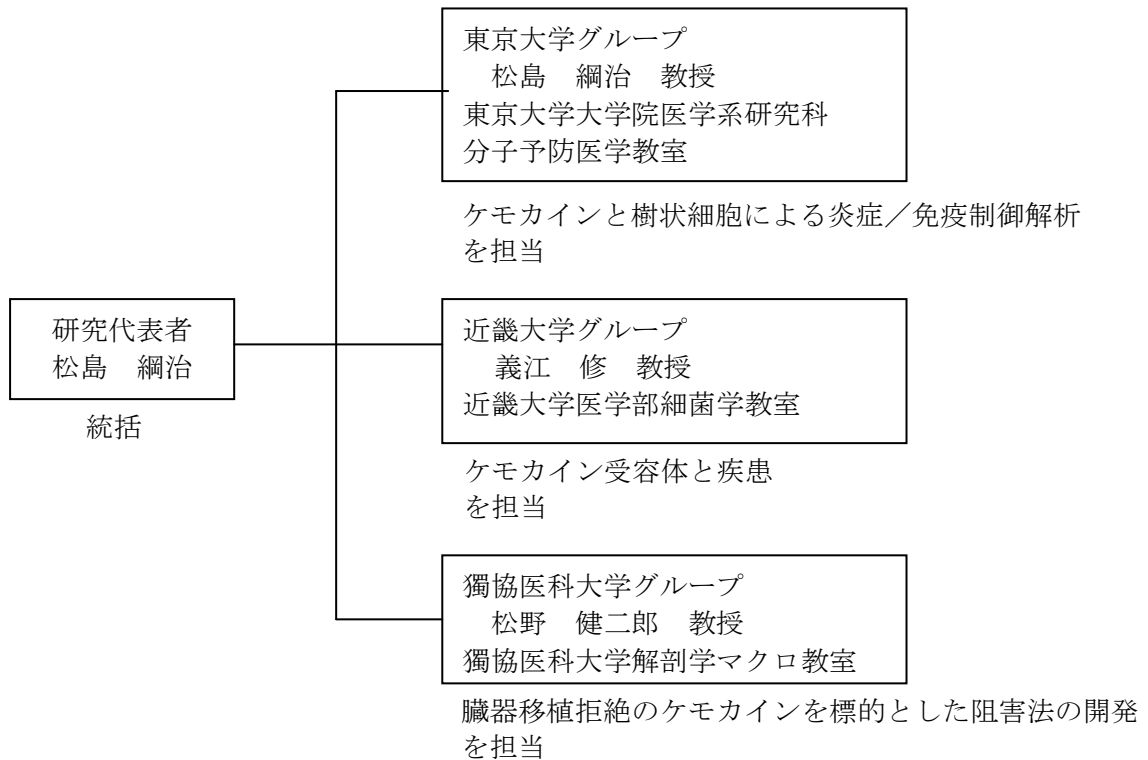
g. ラットのED2抗原は赤血球造血の場である赤芽球島のマクロファージの細胞膜表面に強く発現しており、赤芽球の接着に関与している。正常および、ラット実験マラリアについて解析し、ED2抗原がラットのCD163細胞膜糖タンパク質で、B群システインリッチスカベンジャー受容体(SRCR)ファミリーであり、この分子の13アミノ酸モチーフ(CD163p2)が第2のSRCRドメイン内の相互作用部位に対応し赤芽球との結合を担うこと、そして、培養赤芽球の増殖を促進する重要な分子であることを明らかにした(Blood in press)。

(2)得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

移植を受けた患者は、通常は免疫抑制剤を一生服用し続けなくてはならず、副作用による感染・発ガン・動脈硬化のリスクが極めて高くなる。今回の研究から、DST効果の新しい作用機序が明らかになり、免疫抑制剤を使用せずに免疫寛容に移行させることができる条件が提示されたと思う。ラット肝臓内に存在する未熟なDCとDST効果の本態の解析は、以前 preliminary な報告がいくつかあったが、現在、ほとんどと言ってよいほどなされていない。また、抑制性T細胞のみによる免疫寛容は、ラットの研究では破れやすく完全ではないようであるが、肝臓移植で誘導された免疫寛容は強固で破綻することがない。今後、ヒトでも同様な効果を得られる適切なDSTのプロトコルを開発出来れば、術後のQOLを大幅に改善でき、肝移植患者にとって福音となる治療法になるはずである。本研究は現在投稿の準備がほぼ整っており、「A reappraisal of donor-specific blood transfusion: Altered trafficking of donor lymphoid and dendritic cells in the liver transplantation」というタイトルで発表し、新しい治療法として提案していきたい。「拒絶反応のケモカインを標的とした阻害法」というテーマから出発し、ケモカインの関与もかなりわかってきたが阻害法自体はまだこれからの課題である。しかし、その過程で大きな発見につながり、移植医療への貢献が期待できるようになっている。今後、ホスト浸潤細胞やドナー肝非実質性細胞の動態とケモカインの関与の観点から、移植肝内での解析を進めることにより、免疫寛容のメカニズム解明に重要な貢献ができるものと思われる。

4. 研究実施体制

(1) 体制



(2) メンバー表

① 東京大学グループ（ケモカインと樹状細胞による炎症・免疫制御解析）

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
松島 綱治	東京大学 大学院医学系研究科 分子予防医学教室	教授	研究統括	平成14年3月～ 平成19年3月
石川 昌	東京大学 大学院医学系研究科 分子予防医学教室	助教授	自己免疫疾患モデル マウスの解析	平成14年3月～ 平成19年3月
橋本 真一	東京大学 大学院医学系研究科 分子予防医学教室	助手	白血球発現遺伝子機 能解析	平成14年3月～ 平成19年3月
灰野 誠	東京大学 大学院医学系研究科 分子予防医学教室	助手	生体工学マウスの作 製、ケモカイン受容体 シグナル機構の解析	平成14年3月～ 平成18年11月
村井 政子	東京大学 大学院医学系研究科 分子予防医学教室	日本学 術振興 会特別 研究員	GVHD の回避と選択的 GVL/T の誘導	平成14年3月～ 平成15年4月
米山 博之	東京大学 大学院医学系研究科	日本学 術振興	免疫制御機構の解析	平成14年3月～ 平成15年3月

	分子予防医学教室	会 特別 研究員		
	派遣先	SORST 研究員		平成15年4月～ 平成17年3月
	東京大学 大学院医学系研究科 分子予防医学教室	特 任 助 手		平成17年4月～ 平成17年10月
倉 知 慎	派遣先	SORST 研究員	肝傷害モデルマウスの 解析	平成14年3月～ 平成16年5月
安 井 文彦	派遣先	SORST 研究員	ワクチン開発	平成16年4月～ 平成16年4月
寺 島 裕也	派遣先	SORST 技術員	ケモカイン受容体シグ ナル機構の解析	平成14年3月～ 平成15年9月
高尾紗ほり	派遣先	SORST 技術員	生体工学マウスの維持	平成14年11月 ～平成18年10 月
山 崎 幸子	派遣先	SORST 研究 補 助員	チーム事務	平成14年3月～ 平成15年3月
大 畠 尚子	派遣先	SORST 研究 補 助員	チーム事務	平成15年1月～ 平成19年3月
春 川 佳子	派遣先	SORST 研究 補 助員	遺伝子構造・機能解析 補助	平成16年4月～ 平成19年3月
上 羽 悟史	東京大学 大学院医学系研究科 分子予防医学教室	大 学 院 生	GVHD/GVL モデル解析	平成16年4月～ 平成17年3月
	派遣先	SORST 研究員		平成17年4月～ 平成19年3月
沢 登 祥史	東京大学 大学院医学系研究科 分子予防医学教室	大 学 院 生	アレルギーとケモカイン	平成16年4月～ 平成19年3月
遠 田 悦子	東京大学 大学院医学系研究科 分子予防医学教室	大 学 院 生	ウイルス感染免疫とケ モカイン・樹状細胞	平成16年4月～ 平成19年3月
松 本 志保	東京大学 大学院医学系研究科 分子予防医学教室	大 学 院 生	Treg と CCR4	平成16年4月～ 平成17年3月
北 畠 正大	東京大学 大学院医学系研究科 分子予防医学教室	大 学 院 生	組換えウィルスワクチ ン	平成16年4月～ 平成18年3月
島 岡 猛士	派遣先	SORST 研究員	粘膜免疫とケモカイン	平成17年4月～ 平成17年10月
西 脇 徹	派遣先	SORST 研究員	肺炎症・修復とケモカ イン	平成17年9月～ 平成19年3月

阿部 淳	東京大学 大学院医学系研究科 分子予防医学教室	大学院 生	自己免疫疾患モデル マウスの解析	平成17年4月～ 平成19年3月
------	-------------------------------	----------	---------------------	---------------------

②近畿大学グループ（ケモカイン受容体と疾患）

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
義江 修	近畿大学 医学部細菌学教室	教授	計画の立案・総括	平成14年3月～ 平成19年3月
稗島 州雄	近畿大学 医学部細菌学教室	講師	Tax による MDC/CCL22 誘導機構	平成14年3月～ 平成19年3月
中山 隆志	近畿大学 医学部細菌学教室	講師	ATL における CCR4 発 現制御機構	平成14年3月～ 平成19年3月
伊澤 大	近畿大学 医学部細菌学教室	助手	ケモカイン受容体抗 体の作製	平成14年3月～ 平成14年12月
長久保大輔	近畿大学 医学部細菌学教室	助手	CCR4 発現制御因子の 生物活性	平成15年4月～ 平成19年3月
渡辺 雅保	近畿大学 医学部細菌学教室	助手	ケモカイン受容体の 発現制御解析	平成17年4月～ 平成19年3月
白川 愛子	近畿大学 医学部細菌学教室	助手	形質細胞分化におけ る CCR10 発現制御機構	平成17年8月～ 平成19年3月
金 哲	近畿大学 医学部細菌学教室	博士研 究員	EBV 関連腫瘍におけ るケモカイン系の役割	平成16年4月～ 平成19年3月

③獨協医科大学グループ（臓器移植拒絶のケモカインを標的とした阻害法の開発）

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
松野健二郎	獨協医科大学 解剖学マクロ教室	教授	移植肝、ホスト脾臓、 GvHD 腸管の免疫組織 学的解析	平成14年3月～ 平成19年3月
上田 祐司	獨協医科大学 解剖学マクロ教室	助手	ケモカインとサイト カインの解析、細胞精 製と FACS, 機能解析	平成15年4月～ 平成19年3月
史 常德	獨協医科大学 解剖学マクロ教室	助手	DST 処置と GvHD モデ ルの作成	平成16年4月～ 平成19年3月
徐 雪東	獨協医科大学 解剖学マクロ教室	大学院 生	研究機器の組立・操作、 実験・測定、設計・加工 および実験動物の飼 育・管理	平成17年6月～ 平成19年3月
周 杼	獨協医科大学 解剖学マクロ教室	大学院 生	研究機器の組立・操作、 実験・測定、設計・加工 および実験動物の飼 育・管理	平成17年6月～ 平成19年3月

5. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成15年 6月19-20日	第12回国際マクロファージ分子細胞生物学シンポジウム (The XIIth International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages) SORST 共催	宇都宮市 本町 1-8 栃木県総合文化センター	164名	本シンポジウムはマクロファージ分子細胞生物学研究会の年次総会との共催として開催されたものである。「脾臓の生体防御機構」「マクロファージ・樹状細胞の遊走と免疫応答」ならびに「マクロファージ・樹状細胞とアレルギー疾患」という3つのセッションを設定した。また、ポスター演題は25題の発表があり、2日間にわたって、招待演者を中心に活発な質問や討議、共同研究の打ち合わせなどがなされ、国内外の研究者間の研究交流の場を提供できたという意味でも、非常に有意義であったと思われる。

(2) 招聘した研究者等

氏 名（所属、役職）	招聘の目的	滞在先	滞在期間
Richard Burt 博士 (Northwestern Univ. Medical Center, Chicago, USA)	招待講演者：第 12 回国際マクロファージ分子細胞生物学シンポジウム	宇都宮東武ホテルグランデ	平成 15 年 6 月 19 日・20 日
Gunther Hartmann 博士 (Kydweg-Maximilians-Univ. Munich, Germany)	招待講演者：第 12 回国際マクロファージ分子細胞生物学シンポジウム	宇都宮東武ホテルグランデ	平成 15 年 6 月 19 日・20 日
Klaus Ley 教授 (Univ. Virginia, USA)	招待講演者：第 12 回国際マクロファージ分子細胞生物学シンポジウム	宇都宮東武ホテルグランデ	平成 15 年 6 月 19 日・20 日

6. 主な研究成果

(1) 論文発表 (国内0件、海外54件)

1. Ishikawa S, Nagai S, Sato T, Akadegawa K, Yoneyama H, Zhang YY, Onai N, Matsushima K. Increased circulating CD11b+CD11c+ dendritic cells (DC) in aged BWF1 mice which can be matured by TNF- α into BLC/CXCL13-producing DC. *Eur J Immunol.* 32(7):1881-1887, 2002.
2. Narumi S, Kaburaki T, Yoneyama H, Iwamura H, Kobayashi Y, Matsushima K. Neutralization of IFN-inducible protein 10/CXCL10 exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol.* 32(6):1784-1791, 2002.
3. Obata-Onai A, Hashimoto S, Onai N, Kurachi M, Nagai S, Shizuno K, Nagahata T, Matsushima K. Comprehensive gene expression analysis of human NK cells and CD8+ T lymphocytes. *Int Immunol.* 14(10):1085-1098, 2002
4. Onai N, Kitabatake M, Zhang YY, Ishikawa H, Ishikawa S, Matsushima K. Pivotal role of CCL25 (TECK)-CCR9 in the formation of gut cryptopatches and consequent appearance of intestinal intraepithelial T lymphocytes. *Int Immunol.* 14(7):687-694, 2002.
5. Wang Y, Zhang Y, Yoneyama H, Onai N, Sato T, Matsushima K. Identification of CD8 α +CD11c- lineage phenotype-negative cells in the spleen as committed precursor of CD8 α + dendritic cells. *Blood.* 100(2):569-577, 2002.
6. Yoneyama H, Narumi S, Zhang Y, Murai M, Baggiolini M, Lanzavecchia A, Ichida T, Asakura H, Matsushima K. Pivotal role of dendritic cell-derived CXCL10 in the retention of T helper cell 1 lymphocytes in secondary lymph nodes. *J Exp Med.* 195(10):1257-1266, 2002.
7. Yoshie O, Fujisawa R, Nakayama T, Harasawa H, Tago H, Izawa D, Hieshima K, Tatsumi Y, Matsushima K, Hasegawa H, Kanamaru A, Kamihira S, Yamada Y. Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells. *Blood.* 99(5):1505-1511, 2002.
8. Nakayama T, Fujisawa R, Izawa D, Hieshima K, Takada K, Yoshie O. Human B cells immortalized with Epstein-Barr virus upregulate CCR6 and CCR10 and downregulate CXCR4 and CXCR5. *J Virol.* 76(6):3072-3077, 2002.
9. Hashimoto SI, Nagai S, Sese J, Suzuki T, Obata A, Sato T, Toyoda N, Dong HY, Kurachi M, Nagahata T, Shizuno KI, Morishita S, Matsushima K. Gene expression profile in human leukocytes. *Blood.* 101:3509-3513, 2003.
10. Murai M, Yoneyama H, Ezaki T, Suematsu M, Terashima Y, Harada A, Hamada H, Asakura H, Ishikawa H, Matsushima K. Peyer's patch is the essential site in initiating murine acute and lethal graft-versus-host reaction. *Nat Immunol.* 4(2):154-60, 2003.
11. Sasaki S, Yoneyama H, Suzuki K, Suriki H, Aiba T, Watanabe S, Kawauchi Y, Kawachi H, Shimizu F, Matsushima K, Asakura H, Narumi S. Blockade of CXCL10 protects mice from acute colitis and enhances crypt cell survival. *Eur J*

- Immunol. 32(11):3197-205, 2002.
12. Nakayama T, Hieshima K, Izawa D, Tatsumi Y, Kanamaru A, Yoshie O. Cutting edge: Profile of chemokine receptor expression on human plasma cells accounts for their efficient recruitment to target tissues. *J Immunol.* 170(3): 1136-1140, 2003.
 13. Hieshima K, Ohtani H, Shibano M, Izawa D, Nakayama T, Kawasaki Y, Shiba F, Katou F, Saito T, Yoshie O. CCL28 has dual roles in mucosal immunity as a chemokine with broad-spectrum antimicrobial activity. *J Immunol.* 170(3): 1452-1461, 2003.
 14. Toyoda N, Nagai S, Terashima Y, Motomura K, Haino M, Hashimoto S, Takizawa H, Matsushima K. Analysis of mRNA with microsomal fractionation using a SAGE-based DNA microarray system facilitates identification of the genes encoding secretory proteins. *Genome Res.* 13:1728-36, 2003.
 15. Hashimoto SI, Morohoshi K, Suzuki T, Matsushima K. Lipopolysaccharide-inducible gene expression profile in human monocytes. *Scand J Infect Dis.* 35:619-27, 2003.
 16. Zhang Y, Yoneyama H, Wang Y, Ishikawa S, Hashimoto SI, Gao JL, Murphy P, Matsushima K. Mobilization of Dendritic Cell Precursors Into the Circulation by Administration of MIP-1 α in Mice. *J Natl Cancer Inst.* 96:201-9, 2004.
 17. Ito T, Ishikawa S, Sato T, Akadegawa K, Yurino H, Kitabatake M, Hontsu S, Ezaki T, Kimura H, Matsushima K. Defective B1 cell homing to the peritoneal cavity and preferential recruitment of B1 cells in the target organs in a murine model for SLE. *J Immunol.* 172:3628-34, 2004.
 18. Nakayama T, Hieshima K, Nagakubo D, Sato E, Nakayama M, Kawa K, Yoshie O. Selective induction of Th2-attracting chemokines CCL17 and CCL22 in human B cells by latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus. *J Virol.* 78(4):1665-1674, 2004.
 19. Hanamoto H, Nakayama T, Miyazato H, Takegawa S, Hieshima K, Tatsumi Y, Kanamaru A, Yoshie O. Expression of CCL28 by Reed-Sternberg cells defines a major subtype of classical Hodgkin's disease with frequent infiltration of eosinophils and/or plasma cells. *Amer J Pathol* 164(3):997-1006, 2004.
 20. Ohtani N, Ohtani H, Nakayama T, Naganuma H, Sato E, Imai T, Nagura H, Yoshie O. Infiltration of CD8⁺ T cells containing RANTES/CCL5⁺ cytoplasmic granules in actively inflammatory lesions of human chronic gastritis. *Lab Invest.* 84(3):368-375, 2004.
 21. Matsuno K, Nomiyama H, Yoneyama H, Uwatoku R. Kupffer cell-mediated recruitment of dendritic cells to the liver crucial for a host defense. *Dev Immunol.* 9:143-149, 2003.
 22. Yoneyama H, Matsuno K, Zhang Y, Nishiwaki T, Kitabatake M, Ueha S, Narumi

- S, Morikawa S, Ezaki T, Lu B, Gerard C, Ishikawa S, Matsushima K. Evidence for recruitment of plasmacytoid dendritic cell precursors to inflamed lymph nodes through high endothelial venules. *Int Immunol.* 16(7):915-28, 2004.
23. Nishiwaki T, Yoneyama H, Eishi Y, Matsuo N, Tatsumi K, Kimura H, Kuriyama T, Matsushima K. Indigenous Pulmonary *Propionibacterium acnes* Primes the Host in the Development of Sarcoid-Like Pulmonary Granulomatosis in Mice. *Am J Pathol.* 165:631-639 , 2004.
 24. Hontsu S, Yoneyama H, Ueha S, Terashima Y, Kitabatake M, Nakano A, Ito T, Kimura H, Matsushima K. Visualization of naturally occurring Foxp3+ regulatory T cells in normal and tumor-bearing mice. *Int Immunopharmacol.* 4:1785-1793 , 2004.
 25. Sato T, Ishikawa S, Akadegawa K, Ito T, Yurino H, Kitabatake M, Yoneyama H, Matsushima K. Aberrant B1 cell migration into the thymus results in activation of CD4 T cells through its potent antigen presenting activity in the development of murine lupus. *Eur J Immunol.* 34: 3346-3358, 2004.
 26. Yurino H, Ishikawa S, Sato T, Akadegawa K, Ito T, Kitabatake M, Ueha S, Inadera H, Matsushima K. Endocrine disruptors enhance autoantibody production by B1 cells. *Toxicological Sciences.* 81,139-147, 2004.
 27. Shirane J, Nakayama T, Nagakubo D, Izawa D, Hieshima K, Shimomura Y, Yoshie O. Corneal epithelial cells and stromal keratocytes efficiently produce CC chemokine-ligand 20 (CCL20) and attract cells expressing its receptor CCR6 in mouse herpetic stromal keratitis. *Current Eye Reseach.* 28(5):297-306, 2004.
 28. Nakayama T, Kato Y, Hieshima K, Nagakubo D, Kunori Y, Fujisawa T, Yoshie O. Liver-expressed chemokine/CC chemokine ligand 16 attracts eosinophils by interacting with histamine H4 receptor. *J Immunol.* 173(1):2078-2083, 2004.
 29. Hieshima K, Kawasaki Y, Hanamoto H, Nakayama T, Nagakubo D, Kanamaru A, Yoshie O. CC chemokine ligands 25 and 28 play essential roles in intestinal extravasation of IgA antibody-secreting cells. *J Immunol.* 173(6):3668-3675, 2004.
 30. Kukita T, Wada N, Kukita A, Kakimoto T, Sandra F, Toh K, Nagata K, Iijima T, Horiuchi M, Matsusaki H, Hieshima K, Yoshie O, Nomiyama H. RANKL-induced DC-STAMP is essential for osteoclastogenesis. *J Exp Med.* 200(7):941-946, 2004.
 31. Oki M, Ohtani H, Kinouchi Y, Sato E, Nakamura S, Matsumoto T, Nagura H, Yoshie O, Shimosegawa T. Accumulation of CCR5+ T cells around RANTES+ granulomas in Crohn' s disease: a pivotal site of Th1-shifted immune response. *Lab Invest.* 85:137-145, 2005.
 32. Yoshie O. Expression of CCR4 in adult T-cell leukemia. *Leuk Lymphoma.*

- 46(2):185-190, 2005.
33. Terashima Y, Onai N, Murai M, Enomoto M, Poonpiriya V, Hamada T, Motomura K, Suwa M, Ezaki T, Haga T, Kanegasaki S, Matsushima K. Pivotal function for cytoplasmic protein FROUNT in CCR2-mediated monocyte chemotaxis. *Nat Immunol.* 6(8):827-35, 2005.
 34. Akadegawa K, Ishikawa S, Sato T, Suzuki J, Yurino H, Kitabatake M, Ito T, Kuriyama T, Matsushima K. Breakdown of mucosal immunity in the gut and resultant systemic sensitization by oral antigens in a murine model for SLE. *J Immunol.* 174:5499-5506, 2005.
 35. Ishikawa S. Possible roles of B1 cells and environmental estrogens (endocrine disruptors) in the development of autoimmune diseases. *Allergol Int.* 54:499-505, 2005.
 36. Iizasa H, Yoneyama H, Mukaida N, Katakoka Y, Naito M, Yoshida N, Nakashima E, Matsushima K. Exacerbation of granuloma formation in IL-1 receptor antagonist-deficient mice with impaired dendritic cell maturation associated with Th2 cytokine production. *J Immunology.* 174, 3273-3280, 2005.
 37. Musha H, Ohtani H, Mizoi T, Kinouchi M, Nakayama T, Shiiba K, Miyagawa K, Nagura H, Yoshie O, Sasaki I. Selective infiltration of CCR5+CXCR3+ T lymphocytes in human colorectal carcinoma. *Int J Cancer.* 116(6): 949-956, 2005.
 38. Tsubaki T, Takegawa S, Hanamoto H, Arita N, Kamogawa J, Yamamoto H, Takubo N, Nakata S, Yamada K, Yamamoto S, Yoshie O, Nose M. Accumulation of plasma cells expressing CXCR3 in the synovial sublining regions of early rheumatoid arthritis in association with production of Mig/CXCL9 by synovial fibroblasts. *Clin Exp Immunol.* 141(2):363-371, 2005.
 39. Watanabe Y, Nakayama T, Nagakubo D, Hieshima K, Jin Z, Katou F, Hashimoto K, Yoshie O. Dopamine selectively induces migration and homing of naïve CD8+ T cells via dopamine receptor D3. *J Immunol.* 176(2): 848-856, 2006.
 40. Yasumoto K, Koizumi K, Kawashima A, Sitoh Y, Arita Y, Shinohara K, Minami T, Nakayama T, Sakurai H, Takahashi Y, Yoshie O, Saiki I. Role of the CXCL12/CXCR4 axis in peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Cancer Res.* 66(4): 2181-2187, 2006.
 41. Tahara K, Murakami T, Fujishiro J, Takahashi M, Inoue S, Hashizume K, Matsuno K, Kobayashi E. Regeneration of the rat neonatal intestine in transplantation. *Ann Surg.* 242:124-132, 2005.
 42. Yoneyama H, Matsuno K, Matsushima K. Migration of dendritic cells. *Int Hematol.* 81:204-207, 2005.
 43. Yoneyama H, Matsuno K, Toda E, Nishiwaki T, Matsuo N, Nakano N, Narumi S, Lu B, Gerard C, Ishikawa S, Matsushima K. Plasmacytoid DCs help lymph node

- DCs to induce anti-HSV CTLs. *J Exp Med.* 202:425-435, 2005.
44. Ueha S, Murai M, Yoneyama H, Kitabatake M, Imai T, Shimaoka T, Yonehara S, Ishikawa S, Matsushima K. Intervention of MAdCAM-1 or Fractalkine alleviates graft-versus-host reaction associated intestinal injury while preserving graft-versus-tumor effects. *J Leukoc Biol.* 81:176-85, 2007.
 45. Kurachi M, Kakimi K, Ueha S, Matsushima K. Maintenance of memory CD8⁺ T cell diversity and proliferative potential by a primary response upon re-challenge. *Int Immunol.* 19:105-115, 2007.
 46. Ohmori K, Fukui F, Kiso M, Imai T, Yoshie O, Hasegawa H, Matsushima K, Kannagi R. Identification of cutaneous lymphocyte-associated antigen as sialyl 6-sulfo Lewis X, a selectin ligand expressed on a subset of skin-homing helper memory T cells. *Blood.* 107(8):3197-3204, 2006.
 47. Hasegawa H, Inoue A, Kohno M, Muraoka M, Miyazaki T, Terada M, Nakayama T, Yoshie O, Nose M, Yasukawa M. Antagonist of interferon-inducible protein 10/CXCL10 ameliorates the progression of autoimmune sialadenitis in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum.* 54(4):1174-1183, 2006.
 48. Nakayama T, Shirane J, Hieshima K, Shibano M, Watanabe M, Jin Z, Nagakubo D, Saito T, Shimomura Y, Yoshie O. Novel antiviral activity of chemokines. *Virology.* 350(2):484-492, 2006.
 49. Nakamura ES, Koizumi K, Kobayashi M, Saito Y, Arita Y, Nakayama T, Sakurai H, Yoshie O, Saiki I. RANKL-induced CCL22/macrophage-derived chemokine produced from osteoclasts potentially promotes the bone metastasis of lung cancer expressing its receptor CCR4. *Clin Exp Metastasis.* 23(1):9-18, 2006.
 50. Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Nagakubo D, Nakayama T, Yoshie O, Kagami S, Shimazu K, Kadono T, Sugaya M, Komine M, Matsushima K, Tamaki K. CCL17 transgenic mice show an enhanced Th2-type response to both allergic and non-allergic stimuli. *Eur J Immunol.* 36(8):2116-2127, 2006.
 51. Harasawa H, Yamada Y, Hieshima K, Jin Z, Nakayama T, Yoshie O, Shimizu K, Hasegawa H, Hayashi T, Imaizumi Y, Ikeda S, Soda H, Soda H, Atogami S, Takasaki Y, Tsukasaki K, Tomonaga M, Murata K, Sugahara K, Tsuruda K, Kamihira S. Survey of chemokine receptor expression reveals frequent co-expression of skin-homing CCR4 and CCR10 in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 47(10):2163-2173, 2006.
 52. Zlotnik A, Yoshie O, Nomiya H. The chemokine and chemokine receptor superfamilies and their molecular evolution. *Genome Biol.* 7(12):243-253, 2006.
 53. B.A. Walter, V. A. Valera, S. Takahashi, K. Matsuno, T. Ushiki. The evidence of antibody production in the rat cervical lymph nodes after antigen administration into the cerebrospinal fluid. *Arch Histol Cytol.*

69 : 37-47, 2006.

54. F. B, Polfliet M, Renardel de Lavalette C, Vloet R, van der Schors, Ligtenberg A, Matsuno K, Moestrup S, Dijkstra C, van den Berg T. The macrophage CD163 surface glycoprotein is an erythroblast adhesion receptor. Blood. in press, 2007.

(2) 口頭発表

① 招待、口頭講演 (国内44件、海外9件)

1. Matsushima K. Regulation of immune responses by DCs and chemokines. Annual Meeting of American Association for Immunologists. New Orleans. H14.4.23
2. Yoneyama H, Narumi S, Zhang Y, Murai M, Baggiolini M, Lanzavecchia A, Matsushima K. Pivotal role of dendritic cell-derived CXCL10 in the retention of Th1 lymphocytes in secondary lymph nodes. 7th International Symposium on dendritic cells. Germany. H14.9.20
3. Matsuno K, Saiki T, Miyanari N, Ezaki T. Trafficking and fate of donor and host dendritic cells in allogeneic immune response. 7th International Symposium on dendritic cells. Germany. H14.9.23
4. Murai M, Yoneyama H, Ezaki T, Suematsu M, Terashima Y, Harada A, Hamada H, Asakura H, Ishikawa H, Matsushima K. Peyer's patch is the essential site in initiating murine acute and lethal graft-versus-host reaction. 日本免疫学会総会. 東京. H14.12.4
5. 橋本真一、永井重徳、瀬々 潤、鈴木拓児、小幡亜矢、豊田信明、倉知 慎、静野健一、長畑智之、山崎信行、森下真一、松島綱治：SAGE 法によるヒト白血球サブユニット発現遺伝子プロファイルの作製、日本免疫学会総会、東京、H14.12.4
6. 灰野 誠：免疫シナプスの T 細胞受容体刺激における CCR5 活性化機構の解析、日本免疫学会第 32 回年会、東京、H14.12.5
7. 佐藤 卓、石川 昌、赤出川賢治、伊藤利洋、百合野秀朗、北畠正大、Zhang Yunyan、小内伸幸、松島綱治：SLE マウスにおける B1 細胞の trafficking の異常、第 32 回日本免疫学会総会、東京、H14.12.5
8. 灰野 誠：T 細胞受容体刺激における免疫シナプスの CCR5 活性化機構の解析、日本分子生物学会第 25 回年会、横浜、H14.12.11
9. 松島綱治、米山博之、松野健二郎：Regulation of immune responses by chemokines and dendritic cells. キーストン シンポジウム、ブレッケンリッジ(コロラド州)、H15.1.7
10. Haino M, Sawanobori Y, Matsushima K. CCR5 in the immunological synapse enhances CD8+ memory T cell response in vivo. Keystone Symposia-Chemokines and Chemokine Receptors. Colorado. H15.1.9
11. Matsuno K. Still unresolved mysteries of the spleen. 12th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2003. Utsunomiya. H15.6.19
12. 石川 昌、百合野秀朗、佐藤 卓、伊藤利洋、赤出川賢治、北畠正大、稲寺秀邦、

- 松島綱治：SLE モデルマウスにおける自己抗体産生に対する環境ホルモンの影響、第 53 回日本アレルギー学会総会、岐阜、H15. 10. 23
13. 百合野秀朗、石川 昌、佐藤 卓、伊藤利洋、赤出川賢治、北畠正大、稲寺秀邦、松島綱治：SLE モデルマウスにおける自己抗体産生に対する環境ホルモンの影響、環境ホルモン学会第 6 回研究発表会、第 6 回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム、仙台、H15. 12. 2
 14. 上羽悟史：腸管 GVHD におけるドナー T 細胞浸潤機構の解析、第 33 回日本免疫学会総会、福岡、H15. 12. 8
 15. 赤出川賢治、石川 昌、佐藤 卓、北畠正大、伊藤利洋、百合野秀朗、松島綱治：SLE モデルマウスにおける腸管粘膜免疫の破綻、第 33 回日本免疫学会総会、福岡、H15. 12. 8
 16. Ishikawa S, Sato T, Ito T, Akadegawa K, Yurino H, Kitabatake M, Matsushima K. Aberrant B1 cell trafficking in a murine model for SLE: Possible roles for IgG auto-antibody production and breakdown of central tolerance in the thymus. 第 33 回日本免疫学会学術集会、福岡、H15. 12. 8
 17. 伊藤利洋、石川 昌、佐藤 卓、赤出川賢治、百合野秀朗、北畠正大、木村 弘、松島綱治：SLE モデルマウスにおける B1 細胞の trafficking 異常と自然抗体の減少、第 33 回日本免疫学会総会、福岡、H15. 12. 8
 18. 米山博之、松野健二郎、北畠正大、上羽悟史、江崎太一、石川 昌、松島綱治：抗ウィルス CTL 誘導における骨髄系及び形質細胞系樹上細胞前駆体の生体内遊走機能、第 33 回日本免疫学会総会、福岡、H15. 12. 8
 19. 百合野秀朗、石川 昌、佐藤 卓、伊藤利洋、赤出川賢治、北畠正大、稲寺秀邦、松島綱治：SLE マウスにおける環境ホルモンの自己抗体産生への影響、第 33 回日本免疫学会学術集会、福岡、H15. 12. 8
 20. 灰野 誠：免疫シナプスの CCR5 による T 細胞活性化機構の解析、第 33 回日本免疫学会総会、福岡、H15. 12. 9
 21. 稗島州雄、中山隆志、長久保大輔、義江 修：腸管免疫におけるケモカイン CCL28/CCR10 系の役割、第 33 回日本免疫学会総会、福岡、H15. 12. 9
 22. 島岡猛士、中山隆志、稗島州雄、義江 修、米原 伸：ケモカインファミリー分子の多くはスカベンジャー受容体活性を有する、第 33 回日本免疫学会総会、福岡、H15. 12. 9
 23. 馬場伸育、中島敏治、柏倉淳一、稗島州雄、義江 修、斉藤博久：ヒト CD4+T 細胞における LARC (CCL20) の発現、第 33 回日本免疫学会総会、福岡、H15. 12. 9
 24. Murai M, Ishikawa H, Matsushima K. Peyer's patch is the essential site in initiating murine acute and lethal graft-versus-host reaction. 第 33 回日本免疫学会総会、福岡、H15. 12. 10
 25. 灰野 誠：免疫シナプスの CCR5 による T 細胞活性化機構の解析、第 26 回日本分子生物学会年会、神戸、H15. 12. 12
 26. 上羽悟史、村井政子、米山博之、北畠正大、本津茂人、今井俊夫、島岡猛士、米原 伸、石川 昌、松島綱治：細胞遊走を標的とした腸管 GVHD の選択的抑制の可

- 能性、第 25 回日本炎症・再生医学会、東京、H16. 7. 14
27. 上羽悟史、松島綱治：細胞遊走を標的とした腸管 GVHD の選択的抑制と GVL 誘導の可能性、第 8 回基盤的癌免疫研究会総会、札幌、H16. 7. 15
 28. Matsuno K. Trafficking and role of donor and host dendritic cell subsets in allotransplantation. リンパ系樹状細胞系 3 学会合同、京都、H16. 7. 16
 29. Matsuno K. DC trafficking in the spleen and lymph nodes during alloresponse. 16th International Congress of the International Federation of Associations of Anatomists. Kyoto. H16. 8. 23
 30. 倉知 慎、垣見和宏、松島綱治：免疫応答における HBV 特異的 CD8 陽性 T 細胞のホメオスタシス制御、第 34 回日本免疫学会総会、札幌、H16. 12. 1
 31. 上羽悟史、村井政子、米山博之、北畠正大、本津茂人、今井俊夫、島岡猛士、米原 伸、石川 昌、松島綱治：a4b7-MAdCAM-1 および CX3CR1-fractalkine を標的とした腸管 GVHD の回避と GVT 誘導の可能性、第 34 回日本免疫学会総会、札幌、H16. 12. 2
 32. Yoneyama H, Matsuno K, Matsushima K. Plasmacytoid dendritic cells mediate immune cell communication in inflamed lymph nodes. 第 34 回日本免疫学会総会、札幌、H16. 12. 2
 33. 石川 昌、佐藤 卓、鈴木 淳、百合野秀朗、米山博之、松島綱治：SLE モデルにおいて B1 細胞により活性化される CD4T 細胞の性状、第 34 回日本免疫学会総会、札幌、H16. 12. 3
 34. Nishiwaki T, Yoneyama H, Matsuo N, Tatsumi K, Kimura H, Kuriyama T, Matsushima K. Indigenous Pulmonary Propionibacterium acnes Primes the Host in the Development of Sarcoid-like Pulmonary Granulomatosis in Mice. 第 34 回日本免疫学会総会、札幌、H16. 12. 3
 35. 義江 修：EB ウイルス感染とケモカイン、第 94 回日本病理学会総会、横浜、H17. 4. 14
 36. Matsuno K. Trafficking and role of dendritic cells in the liver allograft tolerance. 第 14 回マクロファージ分子細胞生物学研究会、大宮、H17. 6. 4
 37. 松野健二郎：再循環リンパ球と樹状細胞によるリンパ節の免疫監視機構、第 16 回日本樹状細胞研究会、福岡、H17. 7. 15
 38. Matsuno K. Trafficking and Role of Dendritic Cell Subsets in Transplantation Immunity. International Symposium on Low-Dose Radiation Exposures and Bio-Defense System. Aomori. H17. 9. 29
 39. Matsuno K. Trafficking and role of DCs in the liver immunity and tolerance. The 3rd RCAI Workshop "Pathogen recognition and adaptive immunity regulation by dendritic cells". Yokohama. H17. 10. 21
 40. Yoshie O, Jin Z, Oyama T, Nakayama T, Takegawa S, Nagakubo D, Hieshima K, Nakamura S. Expression of chemokines and infiltration of T cells in senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorder. International Cytokine Society Conference. Seoul. H17. 10. 28

41. 上羽悟史、本津茂人、米山博之、倉知 慎、北畠正大、石川 昌、松島綱治：ケモカインによる Treg 動態制御、第 35 回日本免疫学会総会、横浜、H17. 12. 13
42. 上羽悟史、本津茂人、米山博之、倉知 慎、北畠正大、石川 昌、松島綱治：ケモカインによる Treg 動態制御、第 35 回日本免疫学会総会・学術集会、横浜、H17. 12. 13
43. 倉知 慎、垣見和宏、松島綱治：CTL 一次応答による抗原特異的 CTL 応答のホメオスタシス制御、第 35 回日本免疫学会総会・学術集会、横浜、H17. 12. 13
44. 渡邊賀子、中山隆志、長久保大輔、稗島州雄、義江 修：ドーパミンレセプター D3 を介したナイーブ CD8 陽性 T 細胞の遊走とリンパ節へのホーミング、第 35 回日本免疫学会総会・学術集会、横浜、H17. 12. 14
45. 寺島裕也、榎本政彦、瀧永博之、岡 慎一、金ヶ寄史朗、松田文彦、松島綱治：HIV 感染および AIDS 発症におけるケモカイン受容体 CXCR1 の役割、第 35 回日本免疫学会・学術集会、横浜、H17. 12. 14
46. Yoneyama H, Toda E, Matsushima K. Role of plasmacytoid dendritic cells in anti-HSV immunity. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会、横浜、H17. 12. 14
47. 沢登祥史、灰野 誠、高尾紗ほり、松島綱治：ケモカイン受容体によるマウス気管支喘息モデルの制御機構の解析、第 35 回日本免疫学会総会、横浜、H17. 12. 14
48. 灰野 誠、沢登祥史、高尾紗ほり、松島綱治：Th1 ケモカイン受容体 CCR5/CXCR3 の関節リウマチにおける機能的意義、第 35 回日本免疫学会総会、横浜、H17. 12. 15
49. Matsushima K. Chemokine-Regulated Subsets of DCs in Anti-Viral Immunity. Keystone Symposia 2005. USA. H18. 1. 19
50. 灰野 誠、沢登祥史、高尾紗ほり、松島綱治：Th1 ケモカイン受容体 CCR5/CXCR3 のマウス関節リウマチモデルにおける機能的意義、第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会、長崎、H18. 4. 24
51. 上羽悟史、松島綱治：ケモカインによる抑制系免疫担当細胞の腫瘍浸潤制御、第 15 回日本癌病態治療研究会、東京、H18. 6. 2
52. Yoshie O. Role of chemokines/chemokine receptors in virus-associated human malignancies. Gordon Research Conference on Chemotactic Cytokines, Aussois, France, H18. 9. 17~22
53. Ueta H, Xu X-D, Zhou S, Shi C, Matsuno K. Trafficking and role of intrahepatic donor DCs and lymphoid cells in the liver transplantation tolerance. The 9th International Conference on Dendritic Cells. Edinburgh. H18. 9. 17

②ポスター発表 (国内31件、海外4件)

1. 稗島州雄、大谷明夫、柴野三智子、伊澤大、中山隆志、芝 文雄、斉藤卓也、義江 修：ケモカイン CCL28/MEC の唾液腺における役割、第 32 回日本免疫学会総会、東京、H14. 12. 5
2. 中山隆志、稗島州雄、伊澤 大、義江 修：ヒト骨髄腫細胞および骨髄形質細胞におけるケモカイン受容体 CXCR4, CXCR6 と CCR10 の選択的発現、第 32 回日本免疫学会総会、東京、H14. 12. 5

3. Hieshima K, Ohtani H, Shibano M, Izawa D, Nakayama T, Saito T, Yoshie O. CCL28 has a dual role in mucosal immunity as a chemokine with a broad-spectrum antimicrobial activity. Keystone Symposia 2003 – Chemokines and Chemokine Receptors. 米国コロラド州ブレッケンリッジ、H15.1.9
4. Murai M, Yoneyama H, Ezaki T, Suematsu M, Terashima Y, Harada A, Hamada H, Asakura H, Ishikawa H, Matsushima K. Peyer's patch is the essential site in initiating murine acute and lethal graft-versus-host reaction. Keystone Symposia. Keystone CO. H15.4.3
5. 諸星 計、橋本真一、松島綱治：Long SAGE 法による LPS 刺激ヒト活性化単球の遺伝子発現の解析、第 33 回日本免疫学会、福岡、H15.12.8
6. 佐藤 卓、石川 昌、赤出川賢治、伊藤利洋、百合野秀朗、松島綱治：(NZBxNZW)F1 マウスでの胸腺内 T 細胞選択における B1 細胞の影響、第 33 回日本免疫学会総会、福岡、H15.12.8
7. 義江 修、中山隆志、長久保大輔、稗島州雄：ATLL におけるケモカインレセプター発現の網羅的解析、第 33 回日本免疫学会総会、福岡、H15.12.9
8. 中山隆志、長久保大輔、稗島州雄、義江 修：EBV 不死化 B 細胞におけるケモカイン発現とその制御機構の解析、第 33 回日本免疫学会総会、福岡、H15.12.9
9. 灰野 誠：CCR5 and CXCR3 in the immunological synapse on CD8+T cells regulate LFA-1 activation through Rap1 after TCR stimulation. 2004 Keystone Symposia-Lymphocyte Activation and Signaling. Colorado. H16.1.12
10. 鈴木 淳、石川 昌、佐藤 卓、伊藤利洋、赤出川賢治、百合野秀朗、戸叶嘉明、橋本博史、松島綱治：SLE モデルにおける B1 細胞による IgG 自己抗体産生の場の特定に関する検討、第 32 回日本臨床免疫学会総会、東京、H16.10.8
11. 遠田悦子、米山博之、石川 昌、松島綱治：ウイルス中和抗体樹立における樹状細胞の役割、第 34 回日本免疫学会総会、札幌、H16.12.2
12. 鈴木 淳、石川 昌、佐藤 卓、伊藤利洋、赤出川賢治、百合野秀朗、戸叶嘉明、橋本博史、松島綱治：SLE モデルにおける B1 細胞による IgG 自己抗体産生の場の特定に関する検討、第 34 回日本免疫学会総会、札幌、H16.12.3
13. Shimaoka T, Seino K, Taniguchi M, Matsushima K, Yonehara S. SR-PSOX/CXCL16 is necessary for arresting NKT cells in the liver and Concanavalin A-induced hepatitis. 第 14 回マクロファージ分子細胞生物学会、大宮、H17.6.3
14. Ueha S, Yoneyama H, Ishikawa S, Matsushima K. In vivo distribution and migration of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. 第 14 回マクロファージ分子細胞生物学会、大宮、H17.6.3
15. 上羽悟史、松島綱治：ケモカインによる Treg 動態制御。第 14 回日本癌病態治療研究会、札幌、H17.6.24
16. 上羽悟史、松島綱治：ケモカインによる Treg 動態制御、第 9 回基盤的癌免疫研究会、東京、H17.7.14
17. 金 哲、尾山 卓、中山隆志、長久保大輔、稗島州雄、竹川澄男、中村栄男、義江 修：Senile EBV+ B-Cell Lymphoproliferative Disorder におけるケモカイン

- /ケモカインレセプターの発現解析、第 70 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、京都、H17. 7. 20
18. 長久保大輔、金 哲、中山隆志、稗島州雄、義江 修：成人 T 細胞白血病細胞の腸管浸潤におけるケモカイン系の役割、第 70 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、京都、H17. 7. 20
 19. 小泉桂一、小林光夫、中村エリアネ静、斉藤百合花、亀田陽一、櫻井宏明、義江修、済木育夫：破骨細胞分化誘導に伴う CCL22 の産生とヒト小細胞肺癌株 SBC-5 細胞の骨転移機構の解明、第 64 回日本癌学会、札幌、H17. 9. 14
 20. 有田貴久、小泉桂一、中山隆志、稗島州雄、義江 修、櫻井宏明、済木育夫：CCL21 により誘導されるマウス肺癌細胞の転移関連因子の検索およびその受容体 CCR7 の発現機構の解析、第 64 回日本癌学会、札幌、H17. 9. 14
 21. 安本和生、小泉桂一、櫻井宏明、済木育夫、中山隆志、稗島州雄、義江 修、川島篤弘、高橋 豊、磨井正義：Chemokine Receptor CXCR4 発現胃癌が腹膜播種形成に関与する、第 64 回日本癌学会、札幌、H17. 9. 15
 22. 明石拓也、有田貴久、小泉桂一、永川 修、斉藤百合花、篠原看奈、南 貴之、中山隆志、義江 修、櫻井宏明、済木育夫、布施秀樹：ヒト前立腺癌細胞株における DHT-AR 誘導によるケモカイン受容体の発現亢進と細胞機能の変化について、第 64 回日本癌学会、札幌、H17. 9. 15
 23. 石川 昌、赤出川賢治、木下洋和、安部 淳、鈴木 淳、松島綱治：SLE マウスの腸管免疫破綻による経口抗原に対する全身性アレルギー性感作、第 35 回日本免疫学会総会・学術集会、横浜、H17. 12. 13
 24. 鈴木 淳、石川 昌、佐藤 卓、阿部 淳、木下洋和、森本真司、松島綱治：SLE モデルにおける B1 細胞の遊走異常により活性化される胸腺 CD4T 細胞の性状解析 II、第 35 回日本免疫学会総会、横浜、H17. 12. 13
 25. 金 哲、尾山 卓、中山隆志、竹川澄男、長久保大輔、稗島州雄、中村栄男、義江 修：Senile EBV+ B-Cell Lymphoproliferative Disorder (SLPD) におけるケモカイン発現と病態形成との関連、第 35 回日本免疫学会総会・学術集会、横浜、H17. 12. 14
 26. 長久保大輔、金 哲、中山隆志、稗島州雄、義江 修：成人 T 細胞白血病細胞の腸管浸潤におけるケモカイン受容体 CCR9 の役割、第 35 回日本免疫学会総会・学術集会、横浜、H17. 12. 14
 27. Abe J, Ishikawa S, Suzuki J, Ueha S, Kinoshita H, Matsushima K. Increased Foxp3+CD4+ regulatory T cells in a murine model for SLE. International Symposium of Molecular Cell Biology of Macrophages and Dendritic Cells. Tokyo. H18. 6. 9
 28. Terashima Y, Enomoto M, Sato T, Terashima-Toda E, Kanegasaki S, Matsushima K. FROUNT, a novel CHCR homology protein modulates monocytes/ macrophage chemotaxis via chemokine receptors. International Symposium of Molecular Cell Biology of Macrophages and Dendritic Cells. Tokyo. H18. 6. 9
 29. Ueha S, Matsushima K. CCR7 mediates the migration of Foxp3+ regulatory T cells

- to the paracortical areas of LN through HEVs. International Symposium of Molecular Cell Biology of Macrophages and Dendritic Cells. Tokyo. H18.6.9
30. Shimaoka T, Seino K, Kume N, Minami M, Nishime C, Suematsu M, Kita T, Taniguchi M, Yonehara S, Matsushima K. Critical Role for CXC Chemokine Ligand 16 (SR-PSOX) in NKT Cell Accumulation in The Liver and Th1 Cytokine Production. International Symposium of Molecular Cell Biology of Macrophages and Dendritic Cells. Tokyo. H18.6.9
 31. 周 抒、史 常德、上田祐司、徐 雪東、加藤恭子、長町誠治、新倉量太、松野健二郎 : A kinetics and role of host DCs in the sensitization and effector phases of the acute GvHD. The XVth International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages. Tokyo. H18.6.9
 32. Ueta H, Zhou S, Shi C, Xu X-D, Kato-Ohta K, Nagamachi S, Niikura R, Matsuno K. Role of host DC system in the selective migration of donor T cells during the sensitization and effector phases of the acute GvHD. The 9th International Conference on Dendritic Cells. Edingburgh. H18.9.17
 33. 金 哲、中山隆志、白川愛子、長久保大輔、稗島州雄、中村栄男、義江 修 : Senile/Age-related EBV+ B-cell lymphoproliferative disorder (SLPD)におけるケモカイン発現と腫瘍局所浸潤 T 細胞の解析、第 65 回日本癌学会総会、横浜、H18.9.28~30
 34. 安本和生、小泉桂一、済木育夫、川島篤弘、中山隆志、義江 修、高橋 豊 : Chemokine receptor CXCR4 阻害による胃癌腹膜播種の抑制、第 65 回日本癌学会総会、横浜、H18.9.28~30
 35. 北條莊三、小泉桂一、有田貴久、篠原看奈、南 貴之、橋本伊佐也、中山隆志、櫻井宏明、義江 修、塚田一博、済木育夫 : 大腸癌における CXCL16 の発現と予後との関連、第 65 回日本癌学会総会、横浜、H18.9.28~30

(3)特許出願（国内6件、海外4件）

1. 発明者 : 松島綱治、西脇 徹、米山博之
 発明の名称 : サルコイドーシスの治療薬と治療方法
 出願人 : 科学技術振興機構
 出願日 : 平成 15 年 7 月 3 日
 出願番号 : 特願 2003-270809
2. 発明者 : 松島綱治、上羽悟史、今井俊夫
 発明の名称 : GVHD の予防及び治療
 出願人 : 科学技術振興機構、エーザイ株式会社
 出願日 : 平成 15 年 10 月 2 日
 出願番号 : 特願 2003-345058
3. 発明者 : 松島綱治、西脇 徹、米山博之
 発明の名称 : サルコイドーシスの治療薬と治療方法
 出願人 : 科学技術振興機構

- 出願日 : 2004年7月2日
出願番号 : PCT/JP2004/009861
4. 発明者 : 松島綱治、上羽悟史、今井俊夫
発明の名称 : GVHDの予防および治療
出願人 : 科学技術振興機構
出願日 : 2004年9月29日
出願番号 : PCT/JP2004/14277
5. 整理番号 : B20-01US (PCT)
発明者 : 松島綱治、西脇 徹、米山博之
発明の名称 : サルコイドーシスの治療薬と治療方法
出願人 : 科学技術振興機構
出願日 : 2004年7月2日
出願番号 : PCT/JP2004/009861
公開番号 : W02005/002623 (2005. 1. 13)
指定国移行 : US, CA, AU, GB, DE, FR, CH, IT, SE, ES, NL, JP (B20P03)
6. 整理番号 : B20-02US (PCT)
発明者 : 松島綱治、上羽悟史、今井俊夫
発明の名称 : GVHDの予防および治療
出願人 : 科学技術振興機構 (67%), エーザイ (33%)
出願日 : 2004年9月29日
出願番号 : PCT/JP2004/14277
指定国移行 : JP (B20P04)のみ

(4)新聞報道等

①新聞報道

白血病治療などに用いられる骨髄移植に伴う急性GVHDは、今もなお重篤な副作用である。我々の急性GVHDを引き起こすGVHDを引き起こすallo-MHC認識ドナー由来CD8陽性Tリンパ球のCTLへの分化にパイエル板がPrimary siteであるという発見 (Nature Immunology 4 154, 2003)は、GVHD回避の新規方法を提供するものとして、2003年1月13日の毎日新聞朝刊をはじめ、日本経済新聞、日本科学新聞などに報道された。

また、ケモカイン受容体CCR2は、リウマチ性関節炎、動脈硬化症などの様々な慢性炎症性疾患の発症に密接に関わっていることが知られている。しかし、いまだ明らかにされていないその複雑なシグナル伝達機構などによりCCR2阻害剤開発および治療への応用は困難な状態にある。我々のCCR2機能を直接制御する細胞内制御分子、フロントの発見 (Nature Immunology 6 827, 2005)は、新たな研究領域の開拓と創薬開発への道を提供するものとして2005年7月4日の毎日新聞朝刊、Nature Gatewayなどに報道された。

②主な国際学会での招待講演

American Association of Immunology Annual Meeting 2002
Gordon Research Conference 2002, 2006
Keystone Symposium 2003, 2004, 2006
World Congress on Inflammation 2003, 2005
World Congress of Allergy 2003, 2005
Nobel Foundation Symposium 2003
International Langerhans Symposium 2003
Brazilian Congress of Immunology 2004
International Immunology Symposium at Shanghai 2004
International Cytokine Society Annual Meeting 2005

(5) その他特記事項

委託開発研究として、

我々の開発した5'-end SAGE (serial analysis of gene expression, Nature Biotechnology S. Hashimoto et al. 22, 1146-1149, 2004) により様々な細胞、組織における包括的遺伝子発現量検索が転写開始点同定を含めて可能になった。この方法を用いることによりcoding mRNAのみならずnon-coding RNAの同定も可能になり、epigeneticalな影響下でダイナミックにそれらの発現が変化することが明らかになった。現在、転写開始点を差別化して遺伝子発現検索するcDNA microarrayがないため、我々は(株)ポストゲノム研究所に5'-endチップの作製を委託し、基本的には異なった転写開始点を有するtranscriptの発現をチップ上で検索することが可能になった。

7. 結び

本研究で掲げた、ケモカインと樹状細胞からのTh1/Th2優位免疫反応制御、CTL誘導・抗体産生制御の場と機序の解明に関しては、期待通りの成果を上げることができたと、自己評価している。基礎免疫学的に重要な仕事を含んでいるものと考えている。自己免疫マウスにおける樹状細胞異常増加、移動とB1細胞によるTreg誘導は何か本質的なことを意味していると期待している。GVHDとGVLの新規差別化方法の開発に関しては特許申請も行い臨床応用も期待している。ケモカイン受容体特異的会合分子FROUNTの発見は細胞走化性機序に新たな分子を提供したのみならず、新しい抗炎症剤開発のための分子標的を提供した。研究分担者の義江らのATLとケモカイン／ケモカイン受容体に関する仕事はATLの皮膚・腸管浸潤分子機序の解明に繋がるのみならず、ATLの発症機序にも一石を投じたと思われる。一方、ATLが特異的にCCR4を発現することをベースに研究代表者と国内企業が共同作製したanti-CCR4抗体はヒト型化され、Phase Iが国内外で進行中であり、ATLの治療薬として開発されることが期待されている。松野らの臓器移植に関する基礎実験は、非常にsolidな基礎的実験でありながらドナー特異的輸血による免疫寛容を説明する仕事である。

CREST、SORSTと行ったJSTプロジェクトにより一定余裕を持って、大胆な発想の

もと長期間かけた仕事をすることができました。設備、人件費に関してはこれらの制度抜きにしてはあり得なかったと感謝しております。今後も、このような制度を是非残し発展させてほしい、と思っております。

研究統括、研究評価委員、SORST事務局参事・事務員、JST本部の方々にここからお礼を申し上げます。



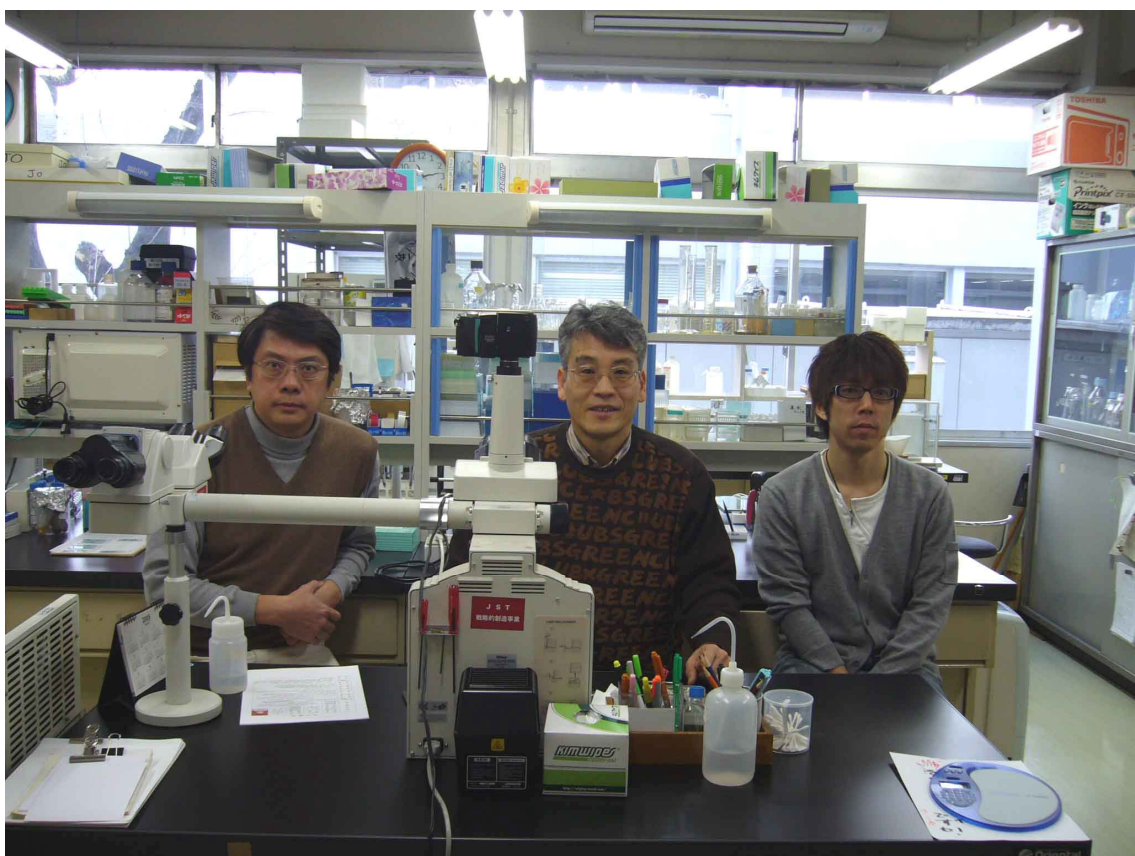
東

京大

学・松島綱治研究グループ



近畿大学・義江修研究グループ



獨協医科大学・松野健二郎研究グループ