

順天堂大学医学部 教授

奥村 康

「免疫系と神経・内分泌系の立体的分子機構の解明」

1. 研究実施内容

1.1. 免疫神経内分泌相互機能解析グループ(順天堂大学医学部免疫 奥村)免疫系のみならず、神経系、内分泌系にも広く発現している tumor necrosis factor (TNF)/TNF レセプター(TNFR)ファミリー分子に着目し、これらの分子の生体における生理的あるいは病理的機能を明らかにすることにより、免疫系、神経系および内分泌系のクロストークを解析した。具体的には Fas リガンド(FasL), TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), TNF family that weakly induces apoptosis (TWEAK), CD70, OX40 リガンド(OX40L)などの分子に対するモノクローナル抗体を作製し、in vitro および in vivo における抗体投与の実験から、これらの分子の発現調節のメカニズムや生理的あるいは病理的な役割を明らかにした。またそれまで不明であった TNFR ファミリー分子を介するシグナル伝達機構を明らかにするために、新たなシグナル伝達分子 TNF receptor-associated factor (TRAF) 5 を遺伝子クローニングした。さらに TRAF5 ノックアウトマウスおよび TRAF2/TRAF5 ダブルノックアウトマウスを作製し、これらの分子の生理的な役割を明らかにした。具体的には以下の項目について解析した。

1) 免疫神経内分泌系の相互作用を明らかにするために、神経疾患における TNF/TNFR ファミリー分子の役割に注目した。マウス OX40L に対するモノクローナル抗体を作製し、マウス実験脳炎モデルである experimental allergic encephalomyelitis (EAE) における役割を検討した。その結果、抗体投与群においては著明な神経症状の改善が認められ、そのメカニズムとして神経組織への細胞浸潤が著明に抑制された結果であると考えられた。また OX40 を介するシグナルが CD28 非依存性に T 細胞に補助シグナルを導入することを明らかにした。さらに寄生虫感染モデルであるリーシュマニア感染症における Th2 type のサイトカイン産生には OX40/OX40L 相互作用が必須であることを明らかにした。

2) 実験肝炎モデルとして知られている ConA 肝炎における種々の細胞障害活性分子の関与を検討した結果、FasL が Con A の投与により肝臓の NKT 細胞上に選択的に速やかに誘導され、これが肝炎発症のエフェクター分子であることを明らかにした。

3) TNF ファミリーに属しアポトーシスを誘導することの知られている TRAIL および TWEAK の生理的機能を明らかにするためにモノクローナル抗体を作製し解析した。TRAIL は IFN α / β +抗 CD3 抗体刺激により T 細胞上に発現が誘導されたのに対し、TWEAK は IFN γ によって刺激された単球上に選択的に発現が誘導され、両者ともに正常細胞には細胞障害活性を示さなかったにもかかわらず、腫瘍細胞には強い細胞障害活性を示した。またマウスにおいては IL-2 や IL-15 により刺激された NK 細胞に TRAIL の発現が誘導されたが、肝臓の NK 細胞は例外的に未刺激でも恒常的に TRAIL が発現していることを明らかにした。さらに肝臓の NK 細胞上の TRAIL の発現は IFN γ に依存している事、および種々の癌細胞の肝転移に対する抑制因子として働いていることを初めて明らかにした。

4) 同系腫瘍細胞に FasL や CD40 リガンド(CD40L)を遺伝子導入することで腫瘍が拒絶されるかどうか、あるいは拒絶される場合にはそのメカニズムについて検討した。FasL および CD40L 遺伝子導入細胞ともに速やかに拒絶された。FasL 遺伝子導入細胞の拒絶は好中球によっていることが明らかとなり、このことから Fas/FasL 相互作用がこれまで考えられていたアポトーシスを誘導するばかりでなく、炎症反応を惹起する作用のあることが初めて明らかとなった。一方 CD40L 遺伝子導入細胞の拒絶は CD40 陽性細胞である樹状細胞より産生される IL-12 を介していることが明らかとなった。

5) TNFR ファミリーの下流に存在する新たなシグナル伝達分子である TRAF5 を同定し、その機能解析から TRAF5 は NF- κ B と JNK を活性化すること、および CD27, CD30 や lymphotoxin- β

receptor を介するシグナル伝達分子であることを明らかにした。また TRAF5 の *in vivo* における役割を検討するために TRAF5 ノックアウトマウスを作製し、TRAF5 ノックアウトマウス由来の B 細胞や T 細胞は CD40 や CD27 を介する活性化に障害が認められことを明らかにした。さらに TRAF2/TRAF5 ダブルノックアウトマウス(DKO)を作製し、このマウス由来の胎児線維芽細胞(MEF) は TNF による NF- κ B の活性化に著明な障害が認められたことより、TNF による NF- κ B の活性化は TRAF2 と TRAF5 により担われていることを明らかにした。また DKO 由来の MEF は TNF 誘導性細胞死に対して感受性が非常に亢進していることが明らかとなった。そこでレトロウイルスベクターで構築した cDNA ライブラリーを DKO 由来の MEF に遺伝子導入し、TNF 存在下で生存してくるクローンを解析した結果、新たな抗アポトーシス遺伝子を同定した。

6) 時計遺伝子として有名なショウジョウバエ *period* の哺乳類ホモログ *per 1* を同定し、脳内では哺乳類のリズムセンターといわれる視交叉上核 (SCN) に時間特異的に発現することを明らかにした。さらに、*per* 遺伝子ファミリーを 2 個 (*per2*, *per3*) 単離し、ショウジョウバエでは見られない時計遺伝子の分子多様性が存在することを明らかにするとともにその機能解析を行った。

7) IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1 γ 、及び IL-1ra (レセプターアンタゴニスト) 遺伝子のノックアウトマウスを作製した。これらのマウスを用いて IL-1 の種々のストレス応答における生理的な役割や疾患モデルにおける役割を明らかにした。

8) 自己免疫疾患において重要な役割を果たすと考えられている自己抗体産生 B1 細胞の選択、異常増殖、分化、成熟のメカニズムを明らかにするために SLE モデルマウスを用いて連鎖解析を行った結果、B1 細胞の異常増殖には複数の遺伝子領域の関与が示唆され、それらの遺伝子座を同定した。

1. 2. 特定機能遺伝子取得グループ (桐蔭横浜大工学部・桐蔭人間科学工学センター西村)

神経・免疫系から得られる少数の細胞試料 (通常は FACS によって分離される少数の細胞) を対象にした cDNA サブトラクション法を確立し、CD4 陽性 T 細胞の機能的サブセット間の cDNA サブトラクションを行うために、その基礎検討をおこなった。FACS sorting した 10^6 個のマウス脾臓 CD4 $^+$ CD62L $^-$ (メモリー) 細胞と CD4 $^+$ CD62L $^+$ (ナイーブ) 細胞より得られたそれぞれ約 50ng の mRNA を原料として、CAP サイト特異的プライミング法を利用して完全長 cDNA を PCR で増幅した。増幅された cDNA において mRNA の発現頻度が忠実に反映されているか否かを検討し良好な結果を得た。次にサブトラクション法として 3 通りの方法を検討した。第一はビオチン化したオリゴ dT プライマーを用いて得た単鎖 cDNA をアビジン磁気ビーズに吸着させ、これをドライバーとしてテスター cDNA (単鎖) のサブトラクションを行う方法である。この方法では cDNA のハイブリダイゼーションが液相対固相の不均一系の反応となり、その結果生じる複雑な問題を回避することができず、開発を中断せざるを得なかった。第二はテスター cDNA とドライバー cDNA に異なるアンカーオリゴヌクレオチドを結合させ、テスターに特異的なクローンのみを選択的に増幅させる方 (subtractive PCR 法) である。この方法は複雑な手順を必要とするが、少量の mRNA 試料に対して行う場合有効である可能性が示された。この方法を用いて CD4 $^+$ CD62L $^-$ T 細胞に特異的に発現する cDNA クローンを検索した結果、beta ケモカインのひとつである TCA3 の他メモリー CD4 陽性 T 細胞に特異的と推定される転写産物が得られた。第三のサブトラクション法として、ドライバー cDNA をプロモデオキシウリジン-三リン酸 (BrdUTP) を用いて修飾した比重の大きな cDNA とし、塩化セシウムによる密度勾配超遠心分離によってテスター cDNA をサブトラクトする新規 cDNA サブトラクション法を検討した。この方法では増幅した cDNA を煩雑な手順なしにサブト

ラクシオン に持ち込める点、均一系でテスター/ドライバーのハイブリダイゼーションが可能である点、超遠心分離には比較的長時間を要するが操作がきわめて簡単である点などが 明らかとなり、基礎実験において実際に cDNA サブラクシオンが可能であることが示された。

1.3. 細胞の高次機能解析グループ (順大医学部第2病理 鶴井)

細胞の高次機能解析システムの開発という課題に対し組織を対象とした多色(6色以上)蛍光イメージング法の開発を目標とした。この目標を達成するために、フーリエ画像分光と数値解析によるスペクトルの波形分離というシグナルの分離法の確立 適切なスペクトルの分布を持つ色素の組み合わせの選定 それらの色素をグループ分けし、同時励起、スペクトル取得を行なうための光学フィルターの設計 ラベル化された抗体ライブラリーの整備が必要であった。実際にこれらの要素的課題を達成することにより7色の組織蛍光イメージング法を確立した。

また、他の原理に基づく画像分光法との比較の目的で、分光素子としてプリズムを用いた画像分光システムについて、感度、取得スペクトル、スペクトルの識別能といった基本的性能を検討した。

本手法の実際の系への適用としてマウス脾臓の組織学的検索を行なった。特に、マクロファージや樹状細胞の subset の組織内分布、抗原情報の伝達経路、geminal center の詳細な構造を調べた。

更に、本手法を、mRNA を対象とした in situ hybridization への拡大・適用を試みた。この試みは現在も継続中である。

2 . 主な研究成果

(1) 発表論文 (海外 7 8 件)

1. Seino, K., N. Kayagaki, K. Okumura, and H. Yagita. 1997. Antitumor effect of locally produced CD95 ligand. *Nat Med* 3:165-170.
2. Nakano, H., M. Shindo, K. Yamada, M.C. Yoshida, S.M. Santee, C.F. Ware, N.A. Jenkins, D.J. Gilbert, H. Yagita, N.C. Copeland, and K. Okumura. 1997. Human TNF receptor-associated factor 5 (TRAF5): cDNA cloning, expression and assignment of the TRAF5 gene to chromosome 1q32. *Genomics* 42:26-32.
3. Aizawa, S., H. Nakano, T. Ishida, R. Horie, M. Nagai, K. Ito, H. Yagita, K. Okumura, J. Inoue, and T. Watanabe. 1997. Tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) 5 and TRAF2 are involved in CD30-mediated NFkappaB activation. *J Biol Chem* 272:2042-2045.
4. Kayagaki, N., N. Yamaguchi, F. Nagao, S. Matsuo, H. Maeda, K. Okumura, and H. Yagita. 1997. Polymorphism of murine Fas ligand that affects the biological activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:3914-3919.
5. Nakajima, A., N. Watanabe, S. Yoshino, H. Yagita, K. Okumura, and M. Azuma. 1997. Requirement of CD28-CD86 co-stimulation in the interaction between antigen-primed T helper type 2 and B cells. *Int Immunol* 9:637-644.
6. Hirose, S., K. Yan, M. Abe, Y. Jiang, Y. Hamano, H. Tsurui, and T. Shirai. 1997. Precursor B cells for autoantibody production in genomically Fas-intact autoimmune disease are not subject to Fas-mediated immune elimination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:9291-9295.
7. Kobata, T., K. Takasaki, H. Asahara, N.M. Hong, K. Masuko-Hongo, T. Kato, S. Hirose, T. Shirai, N. Kayagaki, H. Yagita, K. Okumura, and K. Nishioka. 1997. Apoptosis with FasL+ cell infiltration in the periphery and thymus of corrected autoimmune mice. *Immunology* 92:206-213.
8. Ueno, T., K. Ohtawa, K. Mitsui, Y. Koderu, M. Hiroto, A. Matsushima, Y. Inada, and H. Nishimura. 1997. Cell cycle arrest and apoptosis of leukemia cells induced by L- asparaginase. *Leukemia* 11:1858-1861.
9. Shindo, M., H. Nakano, S. Sakon, H. Yagita, M. Mihara, and K. Okumura. 1998. Assignment of IkappaB kinase beta (IKKB) to human chromosome band 8p12- >p11 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 82:32-33.
10. Oshima, H., H. Nakano, C. Nohara, T. Kobata, A. Nakajima, N.A. Jenkins, D.J. Gilbert, N.G. Copeland, T. Muto, H. Yagita, and K. Okumura. 1998. Characterization of murine CD70 by molecular cloning and mAb. *Int Immunol* 10:517-526.
11. Akiba, H., H. Nakano, S. Nishinaka, M. Shindo, T. Kobata, M. Atsuta, C. Morimoto, C.F. Ware, N.L. Malinin, D. Wallach, H. Yagita, and K. Okumura. 1998. CD27, a member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, activates NF-kappaB and stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase via TRAF2, TRAF5, and NF-kappaB-inducing kinase. *J Biol Chem* 273:13353-13358.
12. Nakano, H., M. Shindo, S. Sakon, S. Nishinaka, M. Mihara, H. Yagita, and K. Okumura. 1998. Differential regulation of IkappaB kinase alpha and beta by two upstream kinases, NF-kappaB-inducing kinase and mitogen-activated protein kinase/ERK kinase kinase-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:3537-3542.
13. Shindo, M., H. Nakano, H. Kuroyanagi, T. Shirasawa, M. Mihara, D.J. Gilbert, N.A. Jenkins, N.G. Copeland, H. Yagita, and K. Okumura. 1998. cDNA cloning, expression, subcellular localization, and chromosomal assignment of mammalian aurora homologues, aurora-related kinase (ARK) 1 and 2. *Biochem Biophys Res Commun* 244:285-292.
14. Kashiwada, M., Y. Shirakata, J.I. Inoue, H. Nakano, K. Okazaki, K. Okumura, T. Yamamoto, H. Nagaoka, and T. Takemori. 1998. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) stimulates extracellular signal-regulated kinase (ERK) activity in CD40 signaling along a ras-independent pathway. *J Exp Med* 187:237-244.
15. Nishitoh, H., M. Saitoh, Y. Mochida, K. Takeda, H. Nakano, M. Rothe, K. Miyazono, and H. Ichijo. 1998. ASK1 is essential for JNK/SAPK activation by TRAF2. *Mol Cell* 2:389-395.
16. Kawamura, T., K. Takeda, S.K. Mendiratta, H. Kawamura, L. Van Kaer, H. Yagita, T. Abo, and K. Okumura. 1998. Critical role of NK1+ T cells in IL-12-induced immune responses in vivo. *J Immunol* 160:16-19.
17. Yamauchi, Y., A. Tanaka, F. Hanaoka, and K. Okumura. 1998. A mutant strain of mouse FM3A cells defective in apoptotic DNA fragmentation. *Biochem Biophys Res Commun* 243:550-554.
18. Nakajima, A., T. Kodama, S. Morimoto, M. Azuma, K. Takeda, H. Oshima, S. Yoshino, H. Yagita, and K. Okumura. 1998. Antitumor effect of CD40 ligand: elicitation of local and systemic antitumor responses by IL-12 and B7. *J Immunol* 161:1901-1907.
19. Hattori, K., T. Hirano, H. Miyajima, N. Yamakawa, M. Tateno, K. Oshimi, N. Kayagaki, H. Yagita, and K. Okumura. 1998. Differential effects of anti-Fas ligand and anti-tumor necrosis factor alpha antibodies on acute graft-versus-host disease pathologies. *Blood* 91:4051-4055.
20. Mogi, S., T. Ebata, Y. Setoguchi, M. Fujime, Y. Heike, T. Kohsaka, H. Yagita, K. Okumura, and M. Azuma. 1998. Efficient generation of autologous peripheral blood-derived cytotoxic T lymphocytes against poorly immunogenic human tumors using recombinant CD80-adenovirus together with interleukin 12 and interleukin 2. *Clin Cancer Res* 4:713-720.
21. Saito, K., J. Sakurai, J. Ohata, T. Kohsaka, H. Hashimoto, K. Okumura, R. Abe, and M. Azuma. 1998. Involvement of CD40 ligand-CD40 and CTLA4-B7 pathways in murine acute graft-versus-host disease induced by allogeneic T cells lacking CD28. *J Immunol* 160:4225-4231.
22. Takumi, T., C. Matsubara, Y. Shigeyoshi, K. Taguchi, K. Yagita, Y. Maebayashi, Y. Sakakida, K. Okumura, N.

- Takashima, and H. Okamura. 1998. A new mammalian period gene predominantly expressed in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Cells* 3:167-176.
23. Takumi, T., K. Taguchi, S. Miyake, Y. Sakakida, N. Takashima, C. Matsubara, Y. Maebayashi, K. Okumura, S. Takekida, S. Yamamoto, K. Yagita, L. Yan, M.W. Young, and H. Okamura. 1998. A light-independent oscillatory gene mPer3 in mouse SCN and OVL. *Embo J* 17:4753-4759.
 24. Yamamoto, A., H. Takagi, D. Kitamura, H. Tatsuoka, H. Nakano, H. Kawano, H. Kuroyanagi, Y. Yahagi, S. Kobayashi, K. Koizumi, T. Sakai, K. Saito, T. Chiba, K. Kawamura, K. Suzuki, T. Watanabe, H. Mori, and T. Shirasawa. 1998. Deficiency in protein L-isoaspartyl methyltransferase results in a fatal progressive epilepsy. *J Neurosci* 18:2063-2074.
 25. Hong, N.M., K. Masuko-Hongo, H. Sasakawa, T. Kato, T. Shirai, K. Okumura, K. Nishioka, and T. Kobata. 1998. Amelioration of lymphoid hyperplasia and hypergammaglobulinemia in lupus-prone mice (gld) by Fas-ligand gene transfer. *J Autoimmun* 11:301-307.
 26. Allison, J., K. Seino, and H. Yagita. 1998. Can expression of CD95 (Fas/APO-1) ligand on grafts or tumor cells prevent their rejection? *Springer Semin Immunopathol* 19:311-322.
 27. Horai, R., M. Asano, K. Sudo, H. Kanuka, M. Suzuki, M. Nishihara, M. Takahashi, and Y. Iwakura. 1998. Production of mice deficient in genes for interleukin (IL)-1alpha, IL-1beta, IL-1alpha/beta, and IL-1 receptor antagonist shows that IL-1beta is crucial in turpentine-induced fever development and glucocorticoid secretion. *J Exp Med* 187:1463-1475.
 28. Akiba, H., M. Atsuta, H. Yagita, and K. Okumura. 1998. Identification of rat OX40 ligand by molecular cloning. *Biochem Biophys Res Commun* 251:131-136.
 29. Hattori, S., H. Nishimura, H. Tsurui, M. Kato, N. Endo, M. Abe, S. Akakura, K. Mitsui, S. Ishikawa, S. Hirose, and T. Shirai. 1998. L-selectin-specific autoantibodies in murine lupus: possible involvement in abnormal homing and polarization of CD4+ T cell subsets. *J Immunol* 161:1231-1238.
 30. Ida, A., S. Hirose, Y. Hamano, S. Koderu, Y. Jiang, M. Abe, D. Zhang, H. Nishimura, and T. Shirai. 1998. Multigenic control of lupus-associated antiphospholipid syndrome in a model of (NZW x BXSB) F1 mice. *Eur J Immunol* 28:2694-2703.
 31. Ishikawa, S., S. Akakura, M. Abe, K. Terashima, K. Chijiwa, H. Nishimura, S. Hirose, and T. Shirai. 1998. A subset of CD4+ T cells expressing early activation antigen CD69 in murine lupus: possible abnormal regulatory role for cytokine imbalance. *J Immunol* 161:1267-1273.
 32. Hamano, Y., S. Hirose, A. Ida, M. Abe, D. Zhang, S. Koderu, Y. Jiang, J. Shirai, Y. Miura, H. Nishimura, and T. Shirai. 1998. Susceptibility alleles for aberrant B-1 cell proliferation involved in spontaneously occurring B-cell chronic lymphocytic leukemia in a model of New Zealand white mice. *Blood* 92:3772-3779.
 33. Fujimura, T., S. Hirose, Y. Jiang, S. Koderu, H. Ohmuro, D. Zhang, Y. Hamano, H. Ishida, S. Furukawa, and T. Shirai. 1998. Dissection of the effects of tumor necrosis factor-alpha and class II gene polymorphisms within the MHC on murine systemic lupus erythematosus (SLE). *Int Immunol* 10:1467-1472.
 34. Ohtawa, K., T. Ueno, K. Mitsui, Y. Koderu, M. Hiroto, A. Matsushima, H. Nishimura, and Y. Inada. 1998. Apoptosis of leukemia cells induced by valine-deficient medium. *Leukemia* 12:1651-1652.
 35. Tagawa, Y., S. Kakuta, and Y. Iwakura. 1998. Involvement of Fas/Fas ligand system-mediated apoptosis in the development of concanavalin A-induced hepatitis. *Eur J Immunol* 28:4105-4113.
 36. Iwakura, Y., K. Itagaki, C. Ishitsuka, Y. Yamasaki, A. Matsuzawa, S. Yonehara, S. Karasawa, S. Ueda, and S. Saijo. 1998. The development of autoimmune inflammatory arthropathy in mice transgenic for the human T cell leukemia virus type-1 env-pX region is not dependent on H-2 haplotypes and modified by the expression levels of Fas antigen. *J Immunol* 161:6592-6598.
 37. Seino, K., K. Iwabuchi, N. Kayagaki, R. Miyata, I. Nagaoka, A. Matsuzawa, K. Fukao, H. Yagita, and K. Okumura. 1998. Chemotactic activity of soluble Fas ligand against phagocytes. *J Immunol* 161:4484-4488.
 38. Nakano, H., S. Sakon, H. Koseki, T. Takemori, K. Tada, M. Matsumoto, E. Munekata, T. Sakai, T. Shirasawa, H. Akiba, T. Kobata, S.M. Santee, C.F. Ware, P.D. Rennert, M. Taniguchi, H. Yagita, and K. Okumura. 1999. Targeted disruption of Traf5 gene causes defects in CD40- and CD27- mediated lymphocyte activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:9803-9808.
 39. Hatakeyama, S., M. Kitagawa, K. Nakayama, M. Shirane, M. Matsumoto, K. Hattori, H. Higashi, H. Nakano, K. Okumura, K. Onoe, R.A. Good, and K. Nakayama. 1999. Ubiquitin-dependent degradation of IkappaBalpha is mediated by a ubiquitin ligase Skp1/Cul 1/F-box protein FWD1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:3859-3863.
 40. Jin, D.Y., V. Giordano, K.V. Kibler, H. Nakano, and K.T. Jeang. 1999. Role of adapter function in oncoprotein-mediated activation of NF-kappaB. Human T-cell leukemia virus type I Tax interacts directly with IkappaB kinase gamma. *J Biol Chem* 274:17402-17405.
 41. Takumi, T., Y. Nagamine, S. Miyake, C. Matsubara, K. Taguchi, S. Takekida, Y. Sakakida, K. Nishikawa, T. Kishimoto, S. Niwa, K. Okumura, and H. Okamura. 1999. A mammalian ortholog of Drosophila timeless, highly expressed in SCN and retina, forms a complex with mPER1. *Genes Cells* 4:67-75.
 42. Suzuki, N., A. Nakajima, S. Yoshino, K. Matsushima, H. Yagita, and K. Okumura. 1999. Selective accumulation of CCR5+ T lymphocytes into inflamed joints of rheumatoid arthritis. *Int Immunol* 11:553-559.
 43. Kayagaki, N., N. Yamaguchi, M. Nakayama, A. Kawasaki, H. Akiba, K. Okumura, and H. Yagita. 1999. Involvement of TNF-related apoptosis-inducing ligand in human CD4+ T cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol* 162:2639-2647.
 44. Akiba, H., H. Oshima, K. Takeda, M. Atsuta, H. Nakano, A. Nakajima, C. Nohara, H. Yagita, and K. Okumura. 1999. CD28-independent costimulation of T cells by OX40 ligand and CD70 on activated B cells. *J Immunol*

- 162:7058-7066.
45. Jiang, Y., S. Hirose, R. Sanokawa-Akakura, M. Abe, X. Mi, N. Li, Y. Miura, J. Shirai, D. Zhang, Y. Hamano, and T. Shirai. 1999. Genetically determined aberrant down-regulation of Fc γ R1B1 in germinal center B cells associated with hyper-IgG and IgG autoantibodies in murine systemic lupus erythematosus. *Int Immunol* 11:1685-1691.
 46. Kodama, T., K. Takeda, O. Shimozato, Y. Hayakawa, M. Atsuta, K. Kobayashi, M. Ito, H. Yagita, and K. Okumura. 1999. Perforin-dependent NK cell cytotoxicity is sufficient for anti-metastatic effect of IL-12. *Eur J Immunol* 29:1390-1396.
 47. Shimozato, O., K. Takeda, H. Yagita, and K. Okumura. 1999. Expression of CD30 ligand (CD153) on murine activated T cells. *Biochem Biophys Res Commun* 256:519-526.
 48. Kayagaki, N., N. Yamaguchi, M. Nakayama, K. Takeda, H. Akiba, H. Tsutsui, H. Okamura, K. Nakanishi, K. Okumura, and H. Yagita. 1999. Expression and function of TNF-related apoptosis-inducing ligand on murine activated NK cells. *J Immunol* 163:1906-1913.
 49. Habu, K., J. Nakayama-Yamada, M. Asano, S. Saijo, K. Itagaki, R. Horai, H. Yamamoto, T. Sekiguchi, T. Nosaka, M. Hatanaka, and Y. Iwakura. 1999. The human T cell leukemia virus type I-tax gene is responsible for the development of both inflammatory polyarthropathy resembling rheumatoid arthritis and noninflammatory ankylosing arthropathy in transgenic mice. *J Immunol* 162:2956-2963.
 50. Saijo, S., M. Kotani, K. Habu, C. Ishitsuka, H. Yamamoto, T. Sekiguchi, and Y. Iwakura. 1999. Bone marrow-derived cells are responsible for the development of autoimmune arthritis in human T cell leukemia virus type I-transgenic mice and those of normal mice can suppress the disease. *J Immunol* 163:5700-5707.
 51. Kotani, M., Y. Tagawa, and Y. Iwakura. 1999. Involvement of autoimmunity against type II collagen in the development of arthritis in mice transgenic for the human T cell leukemia virus type I tax gene. *Eur J Immunol* 29:54-64.
 52. Asami, S., H. Kuroyanagi, N. Seki, and T. Shirasawa. 1999. Orthologues of the *Caenorhabditis elegans* longevity gene *clk-1* in mouse and human. *Genomics* 58:293-301.
 53. Shirai, J., A. Ida, Y. Jiang, R. Sanokawa-Akakura, Y. Miura, K. Yan, Y. Hamano, S. Hirose, and T. Shirai. 1999. Genetic polymorphism of murine tissue plasminogen activator associated with antiphospholipid syndrome. *Genes Immun* 1:130-136.
 54. Tsurui, H., Lerner, L.M., Takahashi, K., Hirose, S., Mitsui, K., Okumura, K., Shirai, T. 1999. Hyperspectral imaging of pathology samples. *Proc. SPIE* 3606:273-281.
 55. Sanz, L., M.T. Diaz-Meco, H. Nakano, and J. Moscat. 2000. The atypical PKC-interacting protein p62 channels NF- κ B activation by the IL-1-TRAF6 pathway. *Embo J* 19:1576-1586.
 56. Tsukada, N., H. Akiba, T. Kobata, Y. Aizawa, H. Yagita, and K. Okumura. 2000. Blockade of CD134 (OX40)-CD134L interaction ameliorates lethal acute graft-versus-host disease in a murine model of allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 95:2434-2439.
 57. Ochiai, K., S. Ozaki, A. Tanino, S. Watanabe, T. Ueno, K. Mitsui, J. Toei, Y. Inada, S. Hirose, T. Shirai, and H. Nishimura. 2000. Genetic regulation of anti-erythrocyte autoantibodies and splenomegaly in autoimmune hemolytic anemia-prone new zealand black mice. *Int Immunol* 12:1-8.
 58. Akiba, H., Y. Miyahira, M. Atsuta, K. Takeda, C. Nohara, T. Futagawa, H. Matsuda, T. Aoki, H. Yagita, and K. Okumura. 2000. Critical contribution of OX40 ligand to T helper cell type 2 differentiation in experimental leishmaniasis. *J Exp Med* 191:375-380.
 59. Takeda, K., H. Oshima, Y. Hayakawa, H. Akiba, M. Atsuta, T. Kobata, K. Kobayashi, M. Ito, H. Yagita, and K. Okumura. 2000. CD27-mediated activation of murine NK cells. *J Immunol* 164:1741-1745.
 60. Takeda, K., Y. Hayakawa, L. Van Kaer, H. Matsuda, H. Yagita, and K. Okumura. 2000. Critical contribution of liver natural killer T cells to a murine model of hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:5498-5503.
 61. Satake, Y., H. Akiba, K. Takeda, M. Atsuta, H. Yagita, and K. Okumura. 2000. Characterization of rat OX40 ligand by monoclonal antibody. *Biochem Biophys Res Commun* 270:1041-1048.
 62. Takeda, K., Y. Hayakawa, M. Atsuta, S. Hong, L. Van Kaer, K. Kobayashi, M. Ito, H. Yagita, and K. Okumura. 2000. Relative contribution of NK and NKT cells to the anti-metastatic activities of IL-12. *Int Immunol* 12:909-914.
 63. Uetani, N., K. Kato, H. Ogura, K. Mizuno, K. Kawano, K. Mikoshiba, H. Yakura, M. Asano, and Y. Iwakura. 2000. Impaired learning with enhanced hippocampal long-term potentiation in PTPdelta-deficient mice. *Embo J* 19:2775-2785.
 64. Tanaka, J., H. Ozaki, J. Yasuda, R. Horai, Y. Tagawa, M. Asano, S. Saijo, M. Imai, K. Sekikawa, M. Kopf, and Y. Iwakura. 2000. Lipopolysaccharide-induced HIV-1 expression in transgenic mice is mediated by tumor necrosis factor- α and interleukin-1, but not by interferon- γ nor interleukin-6. *Aids* 14:1299-1307.
 65. Tsurui, H., H. Nishimura, S. Hattori, S. Hirose, K. Okumura, and T. Shirai. 2000. Seven-color fluorescence imaging of tissue samples based on Fourier spectroscopy and singular value decomposition. *J Histochem Cytochem* 48:653-662.
 66. Hirose, S., Y. Jiang, Y. Hamano, and T. Shirai. 2000. Genetic aspects of inherent B-cell abnormalities associated with SLE and B-cell malignancy: lessons from New Zealand mouse models. *Int Rev Immunol* 19:389-421.
 67. Jiang, Y., S. Hirose, M. Abe, R. Sanokawa-Akakura, M. Ohtsuji, X. Mi, N. Li, Y. Xiu, D. Zhang, J. Shirai, Y. Hamano, H. Fujii, and T. Shirai. 2000. Polymorphisms in IgG Fc receptor IIB regulatory regions associated with autoimmune susceptibility. *Immunogenetics* 51:429-435.
 68. Nishimura, H., and S. Ozaki. 2000. Practical approaches to determining disease-susceptible loci in multigenic

- autoimmune models. *Int Rev Immunol* 19:335-366.
69. Morimoto, S., Y. Kanno, Y. Tanaka, Y. Tokano, H. Hashimoto, S. Jacquot, C. Morimoto, S.F. Schlossman, H. Yagita, K. Okumura, and T. Kobata. 2000. CD134L engagement enhances human B cell Ig production: CD154/CD40, CD70/CD27, and CD134/CD134L interactions coordinately regulate T cell-dependent B cell responses. *J Immunol* 164:4097-4104.
 70. Matsushima, A., T. Kaisho, P.D. Rennert, H. Nakano, K. Kurosawa, D. Uchida, K. Takeda, S. Akira, and M. Matsumoto. 2001. Essential Role of Nuclear Factor (NF)-kappaB-inducing Kinase and Inhibitor of kappaB (IkappaB) Kinase alpha in NF-kappaB Activation through Lymphotoxin beta Receptor, but Not through Tumor Necrosis Factor Receptor I. *J Exp Med* 193:631-636.
 71. Honda, K., H. Nakano, H. Yoshida, S. Nishikawa, P. Rennert, K. Ikuta, M. Tamechika, K. Yamaguchi, T. Fukumoto, T. Chiba, and S.I. Nishikawa. 2001. Molecular basis for hematopoietic/mesenchymal interaction during initiation of Peyer's patch organogenesis. *J Exp Med* 193:621-630.
 72. Hayakawa, Y., K. Takeda, H. Yagita, L. Van Kaer, I. Saiki, and K. Okumura. 2001. Differential regulation of Th1 and Th2 functions of NKT cells by CD28 and CD40 costimulatory pathways. *J Immunol* 166:6012-6018.
 73. Takeda, K., Y. Hayakawa, M.J. Smyth, N. Kayagaki, N. Yamaguchi, S. Kakuta, Y. Iwakura, H. Yagita, and K. Okumura. 2001. Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in surveillance of tumor metastasis by liver natural killer cells. *Nat Med* 7:94-100.
 74. Naruse-Nakajima, C., M. Asano, and Y. Iwakura. 2001. Involvement of EphA2 in the formation of the tail notochord via interaction with ephrinA1. *Mech Dev* 102:95-105.
 75. Seino Ki, K., K. Fukao, K. Muramoto, K. Yanagisawa, Y. Takada, S. Kakuta, Y. Iwakura, L. Van Kaer, K. Takeda, T. Nakayama, M. Taniguchi, H. Bashuda, H. Yagita, and K. Okumura. 2001. Requirement for natural killer T (NKT) cells in the induction of allograft tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:2577-2581.
 76. Ohyama, H., Kajita, H., Omori, K., Takumi, T., Hiramoto, N., Iwasaka, T., Matsuda, H. 2001. Inhibition of cardiac delayed rectifier K⁺ currents by an antisense oligonucleotide against Isk and overexpression of Isk mutant D77N in neonatal mouse hearts. *Pflugers Archive*. in press.
 77. Shirai, T., Nishimura, H., Hirose, S. 2001. Genome screening for susceptibility loci in SLE. *Amer. J. Pharma. Genet.* in press.
 78. Tsurui, H., Niwa, S., Hisose, S., Okumura, K., Shirai, T. 2001. Structure of mouse spleen investigated by 7 color fluorescence imaging. *Proc. SPIE*. In press.

(2) 口頭発表

招待、口頭講演 (国内 11件、海外 4件)
 ポスター発表 (国内 74件、海外 11件)

1. 中野 裕康、進藤 真久、秋葉 久弥、大島 秀男、相沢 繁美、渡辺 俊樹、Carl F. Ware、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。Lymphotoxin 受容体およびCD30を介するシグナル伝達 TRAF5 (TNF receptor associated factor 5)の遺伝子クローニング。第26回日本免疫学会 横浜 平成8年11月26—28日。
2. 清野 研一郎、榎垣 伸彦、奥村 康、八木田 秀雄 (順天堂大医免疫、CREST)。Anti tumor effect of Fas ligand. 第26回日本免疫学会 横浜 平成8年11月26—28日。
3. 垣 伸彦、山口 典子、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。マウス Fas リガンドの発現および性状解析。第26回日本免疫学会 横浜 平成8年11月26—28日。
4. 関根 知世子、八木田 秀雄、小端 哲二、蓮沼 智子、西岡 久寿樹、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。慢性関節リウマチ(RA)滑膜細胞の Fas 刺激によるアポトーシスとサイトカイン産生における ICE ファミリープロテアーゼの関与。第26回日本免疫学会 横浜 平成8年11月26—28日。
5. 下里 修、加藤 和則、星 研一、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。マウス CTLA4Ig 遺伝子導入による筋芽細胞移植生着延長効果。第26回日本免疫学会 横浜 平成8年11月26—28日。
6. 川村 龍吉、東 みゆき、島田 眞路、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。ランゲルハンス細胞(LC)による T細胞活性化における CD80/CD86, Fas および CD40の機能的役割。第26回日本免疫学会 横浜 平成8年11月26—28日。
7. 金子 和光、阿部 雅明、広瀬 幸子、八木田 秀雄、白井 俊一、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。NZB/W F1 マウス B細胞における CD40分子の発現と機能。第26回日本免疫学会 横浜 平成8年11月26—28日。
8. 横井 秀格、川崎 明美、秋葉 久弥、八木田 秀雄、市川 銀一郎、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)の発現と機能。第26回日本免疫学会 横浜 平成8年11月26—28日。
9. 花淵 志野、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。Anergic Th1細胞による Fas 依存的細胞障害活性と末梢トレランスにおける意義。第26回日本免疫学会 横浜 平成8年11月26—28日。
10. 大島 秀男、中野 裕康、小端 哲二、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。マウス CD70(CD27L)の遺伝子クローニングと機能解析。第26回日本免疫学会 横浜 平成8年11月26—28日。
11. 前田 啓子、佐藤 健志、東 みゆき、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。ラット CD80, CD86分子に対するモノクローナル抗体の作成とその機能の解析。第26回日本免疫学会 横浜 平

- 成 8 年 1 1 月 2 6—2 8 日。
- 1 2 . 中野 裕康、大島 秀男、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。Lymphotoxin 受容体を介するシグナル伝達 TRAF5(TNF receptor associated factor 5)の遺伝子クローニング。第 5 5 回日本がん学会総会 横浜 平成 8 年 1 0 月 1 0—1 2 日。
 - 1 3 . Okumura, K (順天堂大医免疫、CREST)。Effector molecules in the immune system-IL-12 and FasL. 15 th joint meeting of the U.S.-Japanese Immunology Boards, Bethesda, MD, USA 平成 9 年 1 0 月 9—1 0 日。
 - 1 4 . Okumura, K (順天堂大医免疫、CREST)。The role of the TNF/TNF-receptor families in immune responses. German-Japan Immunology Meeting Hokkaido, Japan 平成 9 年 1 0 月 2 5—2 6 日。
 - 1 5 . Kobata, T (順天堂大医免疫、CREST)。CD27/CD70 interaction in T cell-dependent B cell differentiation. 第 2 6 回日本免疫学会 シンポジウム 札幌 平成 9 年 1 0 月 2 9—3 1 日。
 - 1 6 . 下里 修、阿部 雅明、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。マウス CD153 の発現と生理的機能の解析。第 2 6 回日本免疫学会 札幌 平成 9 年 1 0 月 2 9—3 1 日。
 - 1 7 . 熱田 待子、秋葉 久弥、阿部 雅明、中野 裕康、大島 秀男、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。マウス OX40 ligand の発現と機能の解析。第 2 6 回日本免疫学会 札幌 平成 9 年 1 0 月 2 9—3 1 日。
 - 1 8 . 秋葉 久弥、中野 裕康、小端 哲二、西中 重行、渡辺 俊樹、相沢 繁美、森本 幾夫、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。CD27 を介するシグナル伝達機構の解析。第 2 6 回日本免疫学会 札幌 平成 9 年 1 0 月 2 9—3 1 日。
 - 1 9 . 竹田 和由、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。肝 NK1.1+T 細胞の apoptosis とその胸腺細胞様の性状。第 2 6 回日本免疫学会 札幌 平成 9 年 1 0 月 2 9—3 1 日。
 - 2 0 . 榎垣 伸彦、山口 典子、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。マウス Fas リガンドの多型性とその立体構造。第 2 6 回日本免疫学会 札幌 平成 9 年 1 0 月 2 9—3 1 日。
 - 2 1 . 大島 秀男、中野 裕康、小端 哲二、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。マウス CD70 に対するモノクローナル抗体の作製とその機能の解析。第 2 6 回日本免疫学会 札幌 平成 9 年 1 0 月 2 9—3 1 日。
 - 2 2 . 中野 裕康、秋葉 久弥、進藤 真久、相沢 繁美、渡辺 俊樹、Carl F. Ware、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。Lymphotoxin- レセプターを介する NF- B の活性化メカニズムの解析。第 2 6 回日本免疫学会 札幌 平成 9 年 1 0 月 2 9—3 1 日。
 - 2 3 . 川村 龍吉、東 みゆき、島田 眞路、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。マウスランゲルハンス細胞の Fas-FasL によるアポトーシス。第 2 6 回日本免疫学会 札幌 平成 9 年 1 0 月 2 9—3 1 日。
 - 2 4 . 斉藤 哲也、加藤 貴志、三井 健一、熊谷 喜博、佐藤 建人、垣生 園子、松島 端子、稲田 祐二、西村 裕之 (桐蔭横浜大学人間科学工学セ、CREST)。ポリエチレングリコール(PEG)修飾抗原による抗原に特異的な免疫寛容の誘導。第 2 6 回日本免疫学会 札幌 平成 9 年 1 0 月 2 9—3 1 日。
 - 2 5 . 落合 公子、尾崎 承一、三井 健一、高橋 典子、遠藤 直樹、上野 智雄、稲田 祐二、広瀬 幸子、白井 俊一、西村 裕之 (桐蔭横浜大学人間科学工学セ、CREST)。NZB マウスの自己免疫応答を制御する遺伝子の解析。第 2 6 回日本免疫学会 札幌 平成 9 年 1 0 月 2 9—3 1 日。
 - 2 6 . 中野 裕康、秋葉 久弥、進藤 真久、相沢 繁美、渡辺 俊樹、Carl F. Ware、David Wallach、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。リンフォトキシン レセプターを介するシグナル伝達における Tumor necrosis factor receptor-associated factors (TRAFs)の役割。第 回日本分子生物学会 京都 平成 9 年 1 2 月。
 - 2 7 . 重吉 康史、山本 秀三、田口 浩司、武木田 誠一、前林 佳朗、高嶋 直敬、程 肇、榭 佳之、内匠 透、岡村 均 (神戸大医解剖、CREST)。マウス脳における period mRNA と clock mRNA の発現。第 4 回日本時間生物学会 東京 平成 9 年 1 1 月 7—8 日。
 - 2 8 . 前林 佳朗、重吉 康史、中村 享、山本 秀三、内匠 透、岡村 均 (神戸大医解剖、CREST)。発生特異的 differential mRNA display 法による視交叉上核に発現する新規転写因子のクローニング。第 4 回日本時間生物学会 東京 平成 9 年 1 1 月 7—8 日。
 - 2 9 . Takumi, T. et al. Expression of Dial, a homolog of the Drosophila period gene, in the mammalian brain. Gordon Conference on Chronobiology. New London, NH, USA. 平成 9 年 8 月 1 1—1 5 日。
 - 3 0 . 中野 裕康。IκB kinase (IKK)の機能とその活性制御。第 5 回東京免疫フォーラム 東京 平成 1 0 年 5 月 2 1 日。
 - 3 1 . Takeda, K., Kodama, T., Mendiratta, SK., VanKaer, L., Yagita, H., Okumura, K. Roles of NK cells and NK1+T cells in IL-12-induced anti-metastatic effect. 5 th Annual Meeting of the Society for Natural Immunity. Warrenton, VA, USA. 平成 1 0 年 1 0 月 1 7—2 1 日。
 - 3 2 . Okumura, K. Role of TNF/TNF receptor family proteins in immune regulation. US-Japan and France-Japan Joint Meeting on Immunology 神戸 平成 1 0 年 1 2 月 5—6 日。
 - 3 3 . Akiba, H., Atsuta, M., Oshima, H., Yagita, H. and Okumura, K (順天堂大医免疫、CREST)。Expression and functional analysis of mouse OX40 ligand. 第 2 8 回日本免疫学会 神戸 平成 1 0 年 1 2 月 2 日—4 日。
 - 3 4 . Atsuta, M., Akiba, H., Yagita, H. and Okumura, K (順天堂大医免疫、CREST)。Characterization of rat OX40 ligand by molecular cloning and mAb. 第 2 8 回日本免疫学会 神戸 平成 1 0 年 1 2 月 2 日—4 日。
 - 3 5 . 大島 秀男、竹田 和由、野原 千洋子、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。マウス CD70 遺伝子導入による抗腫瘍効果。第 2 8 回日本免疫学会 神戸 平成 1 0 年 1 2 月 2 日—4 日。
 - 3 6 . 榎垣伸彦、山口典子、中山勝文、八木田秀雄、奥村康 (順天堂大医免疫、CREST)。CD4+T 細胞による TRAIL を介した標的細胞傷害。第 2 8 回日本免疫学会 神戸 平成 1 0 年 1 2 月 2 日—4 日。

37. 小玉智宏、竹田和由、八木田秀雄、奥村康 (順天堂大医免疫、CREST)。4-1BB/4-1BB ligand (4-1BBL) の抗腫瘍効果。第28回日本免疫学会 神戸 平成10年12月2日—4日。
38. 下里 修、竹田和由、八木田秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。T細胞活性化におけるマウス CD30/CD30L (CD153) の生理的機能。第28回日本免疫学会 神戸 平成10年12月2日—4日。
39. 進藤真久、中野裕康、左近幸子、西中重行、多田久里守、八木田秀雄、奥村康 (順天堂大医免疫、CREST)。I κ B キナーゼ (IKK) の機能とその活性制御。第28回日本免疫学会 神戸 平成10年12月2日—4日。
40. 竹田 和由、川村 俊彦、川村 宏樹、安保 徹、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。in vivoでのIL-12の作用におけるNK1+T細胞の役割。第28回日本免疫学会 神戸 平成10年12月2日—4日。
41. 田嶋 敦、小玉 智宏、竹田 和由、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。blastocystMHCの発現、機能についての検討。第28回日本免疫学会 神戸 平成10年12月2日—4日。
42. 長尾 夫美子、鈴木 正敏、竹田 和由、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。運動がNK細胞に及ぼす影響2(NK細胞上の接着分子の変化)。第28回日本免疫学会 神戸 平成10年12月2日—4日。
43. 中野 裕康、左近 幸子、古関 明彦、竹森 利忠、酒井 毅、棟近 永子、秋葉 久弥、白沢 卓二、小端 哲二、Carl F. Ware、谷口 克、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。ジーンターゲティングによるTRAF5欠損マウスの作製とその解析。第28回日本免疫学会 神戸 平成10年12月2日—4日。
44. 中山 勝文、榎垣 伸彦、山口 典子、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)のHUVECに対するapoptosis誘導作用。第28回日本免疫学会 神戸 平成10年12月2日—4日。
45. 野原 千洋子、中島 敦夫、秋葉 久弥、小端 哲二、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST)。自己免疫性脳脊髄炎発症に対する抗OX40 (CD134)リガンド抗体投与の効果。第28回日本免疫学会 神戸 平成10年12月2日—4日。
46. 森本 真司、小端 哲二、戸叶 嘉明、八木田 秀雄、橋本 博史、奥村康 (順天堂大医免疫、CREST)。ヒトT細胞依存性B細胞抗体産生系におけるCD134 (OX40)/CD134 Ligand (L)の役割。第28回日本免疫学会 神戸 平成10年12月2日—4日。
47. 落合 公子、渡部 慎司、西村 尚樹、長谷川 久、三井 健一、上野 智雄1、稲田 祐二、尾崎 承一、石川 昌、広瀬 幸子、白井 俊一、西村 裕之(桐蔭横浜大学人間科学工学セ、CREST)、New ZealandマウスのCD4陽性T細胞の自発的活性化をもたらす遺伝子の解析。第28回日本免疫学会 神戸 平成10年12月2日—4日。
48. 斉藤哲也、平松太一、三井健一、熊谷善博、佐藤健人、垣生園子、松島瑞子、稲田祐二、西村裕之(桐蔭横浜大学人間科学工学セ、CREST)、ポリエチレングリコール(PEG)化学修飾抗原による抗原特異的免疫寛容誘導の機序。第28回日本免疫学会 神戸 平成10年12月2日—4日。
49. 中野裕康、左近幸子、古関明彦、竹森利忠、酒井毅、秋葉久弥、白沢卓二、谷口克、八木田秀雄、奥村康 (順天堂大医免疫、CREST)。ジーンターゲティングによるTRAF5欠損マウスの作製とその解析。第21回日本分子生物学会 横浜 平成10年12月16—19日。
50. 内匠透、岡村均 (神戸大医解剖、CREST)。哺乳類Periodの分子多様性。第71回日本生化学会大会 シンポジウム 名古屋 平成10年10月16日。
51. 内匠透、岡村均 (神戸大医解剖、CREST)。哺乳類時計遺伝子periodの分子解析。日本解剖学会近畿支部学術集会 吹田、大阪 平成10年11月14日。
52. Takumi, T., Okamura, H (神戸大学医学部解剖、CREST)。Molecular characterization of the mammalian period genes. FASEB Summer Research Conference on Neurobiology of Vertebrate Circadian Rhythm. Snowmass, CO, U.S.A. 平成10年7月5—10日。
53. 内匠透、松原千明、重吉康史、田口浩司、八木田和弘、前林佳朗、榊田容子、高嶋直敬、岡村均(神戸大医解剖、CREST) 哺乳類時計遺伝子mPer2の単離と発現解析。第21回日本分子生物学会年会 横浜 平成10年12月19日。
54. 内匠透、田口浩司、三宅茂、榊田容子、高嶋直敬、松原千明、前林佳朗、岡村均(神戸大医解剖、CREST)、光不応性時計遺伝子マウスmPer3の単離とサーカディアンリズム。第21回日本分子生物学会年会 横浜 平成10年12月19日。
55. 上野智雄、高橋典子、三井健一、桐柴純一、丹羽真一郎、稲田祐二、西村裕之(桐蔭横浜大学人間科学工学セ、CREST) マウスにおける3塩基反復配列を含む転写産物の検索。第21回日本分子生物学会 横浜 平成10年12月16—19日。
56. Takumi, T., Okamura, H. A mammalian homologue of Drosophila timeless, highly expressed in SCN and retina, forms a complex with mPER1 U.S./Japan Workshop on Molecular Chronobiology Suzuka, Mie 平成10年12月5—6日。
57. Okumura, K (順天堂大医免疫、CREST)。The Role of TNF/TNF receptor families in immune regulation. German-Japanese Immunology Meeting, Freiburg, Germany 平成11年1月28—31日。
58. Okumura, K (順天堂大医免疫、CREST)。Mechanisms of T cell cytotoxicity. 34th Tuberculosis-Leprosy Research Conference, San Francisco, CA, USA 平成11年6月27—30日。
59. Tsurui, H., Lemer, J.M., Takahashi, K., Hirose, S., Mitsui, K., Okumura, K. and Shirai, T (順天堂大医病理、CREST)。Hyperspectral imaging of pathology samples. BIOS 1999, San Jose, CA, USA 平成11年1月

- 24 25日。
- 60 . 鶴井 博理、西村 裕之、広瀬 幸子、奥村 康、白井 俊一（順天堂大医病理、CREST）、画像分光による超多色蛍光イメージング法の開発。第9回日本サイトメトリー学会 札幌 平成11年6月28 30日。
- 61 . Nakano, H., Sakon, S., Koseki, H., Takemori, T., Matsumoto, M., Yagita, H. and Okumura, K（順天堂大医免疫、CREST）。Targeted disruption of *Traf5* gene causes defect of CD40-mediated signals. Keystone Symposia, Colorado, 平成11年4月9—14日。
- 62 . 中野裕康（順天堂大医免疫、CREST）。TNF レセプターファミリーを介するシグナル伝達系における TRAF ファミリー分子の役割。第72回日本生化学会 シンポジウム、横浜、平成11年10月6—9日。
- 63 . Akiba, H., Miyahira, Y., Atsuta, M., Yagita, H. and Okumura, K（順天堂大医免疫、CREST）。OX40 stimulation contributes to Th2 development in experimental leishmaniasis. 第29回日本免疫学会 京都 平成11年12月1—3日。
- 64 . 岡崎 達馬、竹田 和由、下里 修、中野 裕康、八木田 秀雄、奥村 康（順天堂大医免疫、CREST）。ブレオマイシン肺炎モデルにおける T 細胞の役割。第29回日本免疫学会 京都 平成11年12月1—3日。
- 65 . 榎垣 伸彦、山口 典子、中山 勝文、八木田 秀雄、奥村 康（順天堂大医免疫、CREST）。Type IFN による TRAIL 分子の発現制御。第29回日本免疫学会 京都 平成11年12月1—3日。
- 66 . 黒澤 京子、中野 裕康、左近 幸子、多田 久里守、古関 明彦、谷口 克、八木田 秀雄、Tak W. Mak、奥村 康（順天堂大医免疫、CREST）。TRAF2/TRAF5 ダブルノックアウトマウスの作製とその解析。第29回日本免疫学会 京都 平成11年12月1—3日。
- 67 . 佐竹 良之、竹田 和由、秋葉 久弥、熱田 待子、八木田 秀雄、奥村 康（順天堂大医免疫、CREST）。ラット実験の自己免疫制ぶどう膜網膜炎（Experimental Autoimmune Uveoretinitis:EAU）における OX40/OX40L の役割。第29回日本免疫学会 京都 平成11年12月1—3日。
- 68 . 竹田 和由、早川 芳弘、小端 哲二、八木田 秀雄、奥村 康（順天堂大医免疫、CREST）。CD70-CD27 による NK 細胞の活性化と抗転移効果。第29回日本免疫学会 京都 平成11年12月1—3日。
- 69 . 多田 久里守、中野 裕康、菅村 和夫、八木田 秀雄、奥村 康（順天堂大医免疫、CREST）。ヒトバルボウイルス非構造タンパク（NS1）による NF- κ B 活性化のメカニズムの解析。第29回日本免疫学会 京都 平成11年12月1—3日。
- 70 . 塚原 林太郎、竹田 和由、秋葉 久弥、竹内 大、佐竹 良之、小端 哲二、八木田 秀雄、奥村 康（順天堂大医免疫、CREST）。TGF- β のマクロファージ機能に及ぼす影響。第29回日本免疫学会 京都 平成11年12月1—3日。
- 71 . 長尾 夫美子、木村 博子、鈴井 正敏、八木田 秀雄、奥村 康（順天堂大医免疫、CREST）。運動が NK 細胞に及ぼす影響 4（運動による末梢血中のサイトカイン濃度の変化）。第29回日本免疫学会 京都 平成11年12月1—3日。
- 72 . 中山 勝文、榎垣 伸彦、山口 典子、筒井 ひろ子、岡村 春樹、中西 憲司、八木田 秀雄、奥村 康（順天堂大医免疫、CREST）。マウス NK 細胞による TRAIL を介した標的細胞傷害。第29回日本免疫学会 京都 平成11年12月1—3日。
- 73 . 早川 芳弘、竹田 和由、八木田 秀雄、済木 育夫、奥村 康（順天堂大医免疫、CREST）。Galactosylceramide を用いた NKT 細胞の抗腫瘍免疫における活性化機序の解析。第29回日本免疫学会 京都 平成11年12月1—3日。
- 74 . 二川 俊郎、竹田 和由、秋葉 久弥、八木田 秀雄、細田 泰之、奥村 康（順天堂大医免疫、CREST）。マウス 4-1BB/4-1BBL の発現と機能の解析。第29回日本免疫学会 京都 平成11年12月1—3日。
- 75 . 鶴井 博理。画像分光による 7 color 組織蛍光イメージング法の開発。第29回日本免疫学会 京都 平成11年12月1—3日。
- 76 . 長谷川 久、落合 公子、上野 智雄、三井 健一、桐栄 純一、丹羽 真一郎、稲田 祐二、石川 昌、広瀬 幸子、白井 俊一、西村 裕之（桐蔭横浜大学人間科学工学セ、CREST）、New Zealand マウスの CD4 陽性 T 細胞の自発的活性化をもたらす遺伝子の連鎖解析。第29回日本免疫学会 京都 平成11年12月1—3日。
- 77 . 太田和 健之、上野 智雄、三井 健一、長谷川 久、小寺 洋、稲田 祐二、桐栄 純一、丹羽 真一郎、石川 昌、白井 俊一、西村 裕之（桐蔭横浜大学人間科学工学セ、CREST）、マウス memory CD4 陽性 T 細胞分画に発現する転写産物の検索。第29回日本免疫学会 京都 平成11年12月1—3日。
- 78 . 内匠透、永峰恭子、三宅茂、松原千明、田口浩司、武木田誠一、西川和子、岸本利彦、丹羽真一郎、岡村均（神戸大医解剖、CREST）哺乳類 Timeless の分子解析。第72回日本生化学会大会 横浜 平成11年10月6—9日。
- 79 . 太田和 健之、上野 智雄、三井 健一、長谷川 久、小寺 洋、広戸 三佐雄、松島 瑞子、稲田 祐二、西村 裕之（桐蔭横浜大学人間科学工学セ、CREST）、マウス memory CD4 陽性 T 細胞分画に発現する転写産物の検索。第72回日本生化学会大会 横浜 平成11年10月6—9日。
- 80 . 疾患感受性と病態修飾に関与する遺伝子群の同定法とその支援技術。西村 裕之、桐栄 純一、落合 公子、上野 智雄、三井 健一、尾崎 承一、浜野 慶明、姜 奕、石川 昌、広瀬 幸子、白井 俊一（桐蔭横浜大学人間科学工学セ、CREST）日本リウマチ学会総会 札幌 平成11年6月3—5日。
- 81 . 内匠透、岡村均（神戸大医解剖、CREST）マウス時計遺伝子の分子解析。日本生理学会大会 長崎 平成11年3月30日。
- 82 . Nakano, H., Kurosawa, K., Sakon, S., Yagita, H., Yeh, W.C., Mak, T.W. and Okumura, K（順天堂大医免疫、

- CREST). Impaired TNF-induced NF- κ B activation and high sensitivity to TNF-induced cell death in TRAF2- and TRAF5-double deficient mice. Keystone Symposia, Colorado 平成12年2月22—27日。
83. Nakano, H., Kurosawa, K., Sakon, S., Yagita, H., Yeh, W.C., Mak, T.W. and Okumura, K (順天堂大医免疫、CREST). Impaired TNF-induced NF- κ B activation and high sensitivity to TNF-induced cell death in TRAF2- and TRAF5-double deficient mice. 8th International TNF Congress. 平成12年5月14—18日。
84. Kayagaki, N., Yagita, H., Okumura, K (順天堂大医免疫、CREST). Expression and function of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) on murine activated NK cells. 8th International TNF Congress. 平成12年5月14—18日。
85. Takeda, K. Hayakawa, Y., Akiba, H., Kobata, T., Yagita, K., Okumura, K. CD27-mediated activation of murine NK cells. 6th Annual Meeting of the Society for Natural Immunity. Marseille, France 平成12年5月5—9日。
86. 中野裕康、八木田 秀雄 (順天堂大医免疫、CREST). TNFにより誘導される細胞死抑制のメカニズムの解析。第73回日本生化学大会 シンポジウム、横浜、平成12年10月11—14日。
87. Nakano, H (順天堂大医免疫、CREST). Molecular mechanism of protection against TNF-induced cell death. 第30回日本免疫学会 シンポジウム 仙台 平成12年11月14—16日。
88. Takeda, K., Kawamura, H., Hayakawa, Y., Yagita, H., and Okumura, K (順天堂大医免疫、CREST). Target cell recognition and activation of NK and NKT cells. 第30回日本免疫学会 シンポジウム 仙台 平成12年11月14—16日。
89. 竹田 和由、早川 芳弘、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST). ConA 肝炎における肝 NKT 細胞の活性化と消失。第30回日本免疫学会 仙台 平成12年11月14—16日。
90. 榎垣 伸彦、山口 典子、阿倍 雅明、広瀬 幸子、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST). TNF-related apoptosis-inducing ligand(TRAIL)による自己抗体産生制御。第30回日本免疫学会 仙台 平成12年11月14—16日。
91. 早川 芳弘、竹田 和由、八木田 秀雄、津木 育夫、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST). NKT 細胞による Th1、Th2 反応における CD28-CD80/CD86 および CD40-CD154 による制御。第30回日本免疫学会 仙台 平成12年11月14—16日。
92. 長尾 夫美子、木村 博子、鈴井 正敏、田嶋 美智子、川合 武司、松本 和子、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST). 運動が NK 細胞におよぼす影響6 (強いトレーニングでの血中サイトカイン濃度の変化)。第30回日本免疫学会 仙台 平成12年11月14—16日。
93. 小原井 朋成、中野 裕康、多田 久里守、左近 幸子、北村 俊雄、八木田 秀雄、Mak, W.T., Yeh W.C., 奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST). TNF 刺激により誘導される細胞死に対する抵抗性のメカニズムの解析。第30回日本免疫学会 仙台 平成12年11月14—16日。
94. 川村 宏樹、阪西 珠実、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST). NK 細胞および NKT 細胞における抑制型 Ly49 分子の解析。第30回日本免疫学会 仙台 平成12年11月14—16日。
95. 秋葉 久弥、阪西 珠実、八木田 秀雄、奥村 康 (順天堂大医免疫、CREST). T-DC 相互作用による Th1/Th2 分化誘導における OX40/OX40L の機能解析。第30回日本免疫学会 仙台 平成12年11月14—16日。
96. Okumura, K (順天堂大医免疫、CREST). Roles of TNF family in tumor rejection. US-Japan and German-Japan Joint Immunology Meeting, 宮城 日本 平成12年11月17—18日。
97. 鶴井 博理 (順天堂大医病理、CREST). 多色蛍光イメージング法によるマウス脾臓内 M DC サブポピュレーションの解析。第10回 日本サイトメトリー学会、東京 平成12年
98. Tsurui, H., Hirose, S., Okumura, K. and Shirai, T (順天堂大医病理、CREST). Structure of mouse spleen investigated by 7 color fluorescence imaging. Bios2001, San Jose, CA, USA, 平成13年1月23日。
99. Nakayama, M., Kayagaki, N., Yamaguchi, N., Yagita, H., Okumura, K (順天堂大医免疫、CREST). Involvement of TWEAK in IFN- γ -stimulated monocyte cytotoxicity. Keystone Symposia, Keystone, CO, USA, 平成13年1月16—22日。
100. Okazaki, T., Kobarai, T., Sakon, S., Yagita, H., Yeh, W.C., Mak, T.W., Okumura, K., Nakano, H (順天堂大医免疫、CREST). Molecular mechanism of protection against TNF-induced cell death. Keystone Symposia, Keystone, CO, USA, 平成13年1月16—22日。

(3) 特許出願
国内 2件

1. 中野 裕康。TRAF5 ノックアウトマウス。平成11年4月30日。特願平11-124247号。
2. 奥村 康。抗マウス TRAIL モノクローナル抗体。平成11年7月30日。特願平11-217763号。

(4) 受賞等

受賞 奥村 康 ISI Citation Laureate Award 受賞。平成12年10月30日。

新聞報道 奥村 康 ISI Citation Laureate Award 受賞。毎日新聞 平成12年10月2日。