

戦略的創造研究推進事業 CREST  
研究領域「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの  
発症機構と治療技術」  
研究課題「受容体制御による新しい免疫療法の  
構築」

## 研究終了報告書

研究期間 平成20年10月～平成26年3月

研究代表者：高井俊行  
(東北大学加齢医学研究所，教授)

## § 1 研究実施の概要

### (1) 実施概要

本研究チームは受容体を制御、とりわけ『免疫抑制受容体を賦活化』することにより免疫疾患の新規治療法を構築する、という新規コンセプトの確立と実証を目指した。この目的が達成されれば、免疫の制御不良に起因する炎症、アレルギー、自己免疫疾患に応用可能な新規治療法、薬剤の開発に向けた選択肢が格段に増加することが期待できる。

本チームが注目した標的は、研究代表者らが発見しその生理的・病理的な意義を解明してきた免疫抑制受容体群である。即ち、MHC クラス I 分子をはじめ Neurite outgrowth inhibitor protein (Nogo) など未知なものを含めてマルチプルなリガンドを認識して恒常的な抑制を維持する Leukocyte Ig-like receptor (LILR)B 群(マウスでは単一受容体で Paired Ig-like receptor, PirB と呼称される)、および代表者らにより世界に先駆けて示された免疫抑制受容体の代表とも言うべき抑制性 Fc 受容体、Fc $\gamma$  RIIB (RIIB) である。またサブグループではチームコンセプトに沿いながら、抑制の範疇を広げた観点から OX40 による免疫制御に着目した研究、ならびに治療モデルで強力なツールとなるヒト免疫系の構築に向け NOG マウスの開発研究を進めた。これら基礎的研究と平行して応用面を強化するため、さらにサブグループとして、大学病院において実際に自己免疫疾患や内科的疾患を診療しながら臨床研究を活発に展開している血液・免疫科、および呼吸器内科の研究者がチームに参加し、チームの統一コンセプトの実現に挑戦した。

チーム全体として最終的に、『抑制受容体による免疫制御がどのような細胞においてどのように行われるのかを解明するとともに、これらをアゴニスティックに刺激して治療を行うというコンセプトが実用化できる』ことが期待される成果が得られた。

まず基礎研究の成果としては、①LILRB 群/PirB を介する免疫制御の基本メカニズムが解明されたこと、②RIIB を介する SLE の自己抗体産生の機構と糸球体腎炎の発症機構が Signal Lymphocyte Activation Molecules (SLAM) 分子群との対比により解明されたこと、さらに③炎症性腸疾患に OX40 シグナルが重要であることが解明され、また④NOG マウスでのヒト型免疫応答が実現可能であることが示されたことが挙げられる。LILRB 群/PirB は MHC クラス I のほかに神経系で軸索伸長阻害効果をもたらす Nogo が意外にも免疫系細胞、特にマスト細胞やマクロファージにおいて制御機能を担うことが解明され、LILRB 群のアゴニスティックリガンドを開発することで炎症、自己免疫疾患をコントロールできる期待が持たれた。

本チームの基礎的研究がより実際の医療に応用されるためには何が必要なのかを明確にし、チーム全体のベクトルをよりいっそう一致させるため、血液・免疫科および呼吸器内科の臨床研究者の参画を得た。とりわけ、川崎病などの急性炎症やギランバレー症候群、全身性エリテマトーデス (SLE) などの自己免疫疾患の急性期炎症に適応されている既存の血液製剤、Intravenous Immunoglobulin (IVIg) は臨床医にとっても「よく効くケースがあるから機序は分からないが使う」という認識とのことであるが、最近、IgG の糖鎖を介する抑制経路があることが報告されているものの、これがヒトで主要なものであるかは明確ではない。本チームとして、IVIg が極めて多様なヒトから集積・調製されている点と、多くが自然抗体に由来する IgG である点に着目し、自己成分に F(ab')<sub>2</sub> を介して結合する可能性、そして自己成分として B 細胞や単球表面上の LILR 群が主成分のひとつである可能性を考え、検討を重ねた。まずマウスモデルにおいては RIIB, PirB (ヒト LILRB 相同分子)、CD22 (Siglec-2) という代表的な抑制系受容体に F(ab')<sub>2</sub> 経由で結合しているわけではないが、細胞膜直下で抑制シグナルの基点となる SHP-1 が動員されていることを突き止め、現在ヒトの単球系培養細胞をモデルとしてさらに LILRA 群または LILRB 群を標的とする可能性を検討している。

これら基礎、臨床応用両面における本チームの『免疫抑制受容体を賦活化』するコンセプトの実証と実現は、RIIB や PirB/LILRB 群の基礎研究、そして新規な抗炎症パスウェイの発見により実証され、さらにその分子機構の解明の手前まで到達し、今後の実現に向けた展開が期待されることとなっている。

## (2) 顕著な成果

### < 優れた基礎研究としての成果 >

#### 1.

##### 概要:

抑制受容体を抗炎症などの創薬に利用した例はまだない。本チームは独自に発見した MHC-I や Nogo などのマルチナリガンドを認識する LILRB 群/PirB が恒常的抑制を維持し、自己免疫やアレルギーを抑制していることを B1 細胞 (Kubo T et al. 2009), マスト細胞 (Matsushita H et al. 2011) の機能との関係において証明した。これにより LILRB 群/PirB のアゴニスティックリガンドの開発が炎症、自己免疫疾患のコントロールに直結する基盤が形成された。

#### 2.

##### 概要:

SLE などの自己免疫疾患の発症リスクが女性において高いことの原因をはじめ自己抗体産生機構を調査する好適なモデルが確立された。

#### 3.

##### 概要:

従来の超免疫不全マウス (NOD/Scid/γ c 鎖欠損マウス, NOG マウス) を改変することにより、抗原特異的ヒト免疫反応をマウス生体内で解析することを可能とする免疫系ヒト化マウスの作成に成功した。同マウスにタンパク抗原を免疫すると、抗原特異的なヒト IgG 抗体の産生が認められ、ヒト免疫細胞による獲得免疫の解析が可能となった。これはヒト固有の種々の免疫系の解析が可能となる画期的な動物モデルである。アレルギー・自己免疫疾患あるいはヒト固有感染症に対する治療薬の開発や新規ワクチンの開発において、同マウスを利用することによりヒト免疫細胞を標的とした戦略が可能となる。その意味で、本研究で開発した免疫系ヒト化マウスはトランスレーショナル研究を促進する有力な開発ツールとなり得る、科学技術イノベーション・臨床応用に大きく寄与する成果でもある。

### < 科学技術イノベーション・臨床応用に大きく寄与する成果 >

#### 1.

##### 概要:

IVIg は IgG の糖鎖末端シアル酸が単球を刺激して間接的に RIIB の発現を抑えるという報告があるものの、抗炎症効果が全て RIIB に帰せられるのか不明である。IVIg は極めて多様なヒトから集積・調製され、多くが自然抗体に由来する IgG である点に着目し B 細胞や単球表面上の LILRB 群などにアゴニスティックに作用するという仮説を立て、マウスモデルでは RIIB, PirB, CD22 という代表的な抑制系受容体を介する証拠は得られないものの、細胞膜の直下でフォスファターゼ SHP-1 が動員されていることを突き止めた (Tanaka J et al. 2012)。B 細胞膜面上には IVIg に応答する免疫制御系が存在することを示唆する重要な知見であり、企業との共同研究としてヒト B 細胞や単球に敷衍して検討を開始している。

## § 2. 研究構想

### (1) 当初の研究構想

#### 【研究のねらいと当初計画、進め方の概要】

IgG および MHC クラス I をそれぞれリガンドとする抑制受容体である Fc $\gamma$ RIIB (RIIB) と LILRB など免疫制御性受容体を標的としたアレルギー、自己免疫疾患の新たな治療法を構築する。 $\gamma$  グロブリン大量静注療法 (IVIg) のポリッシュアップ、アゴニスティックリガンド等の開発を通じて自己寛容力をエンハンスし、さらに免疫系ヒト化マウス NOG においてこれら前臨床研究を成熟させ、ヒト免疫系の制御に活用できるレベルにまで展開する。

即ち、本チームのこれまでの賦活化型受容体、抑制受容体の基盤研究を、臨床応用を念頭に置いてさらに深め、これらの基盤的知見に基づくアゴニストの開発を行う。これにサテライト的に参加を希望している製薬企業等と、抗体の調製、組み換え体の取得等についてタイアップすることで研究を前進させる。

具体的には IVIg のポリッシュアップ、RIIB と LILRB のアゴニスティックリガンド開発、モデル動物での OX40/OX40L/BTLA 系および RIIB, LILRB, IVIg 活性画分の利用についての検証、そして免疫系ヒト化マウスを利用したヒト免疫疾患モデルの開発、大学病院血液・免疫科、呼吸器内科の臨床研究者の参画を得て、臨床検体を用いたヒト B1 細胞の同定と解析を通じた新規治療法の構築を行う計画を立てた。

### (2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

#### ① 中間評価で受けた指摘や助言、それを踏まえて対応した結果について

- 総合的評価として、「受容体制御による免疫療法は今後ターゲットにすべき重要な研究開発領域であり、PIR-B/LILRB に関する研究はオリジナリティが高く、トランスレーショナルリサーチへの展開が大いに期待できる」という指摘があり、本チームの基本コンセプトと方向性に強いエンカレッジが得られた。
- ただし、「臨床研究とのタイアップのためにグループ再編がなされているが、研究代表者を中心にチームとしてのベクトルを合わせるよう、注意されたい」という助言があった。これに対し、特に IVIg の作用機序についての臨床研究グループによる考え方、本チームの方向性へのアドバイス、さらには実際に共同研究を密接に行うという、ベクトルの方向性を一致させることを行い、特に健康人ならびに自己免疫疾患患者の B 細胞の解析を共同で進め、特徴的な仮定的 B1 細胞集団を同定することに成功し、この特徴付けを共同で進めた。
- 中間評価ではまた、「IVIg の研究においては NOG マウスを用いたヒト B 細胞を中心とする展開を進め、免疫学に貢献するような方向についても積極的に考えるように」という指導、助言があった。これについては NOG マウスにヒト B 細胞、とりわけ自己抗体産生に関与する可能性のあるヒト B1 集団を分化させ長期間に亘り維持することに挑戦した。また、NOG マウスの改良を目的に、以下の検討を行った。即ち、従来型ヒト化マウスで抗体産生が見られない原因として、マウス MHC 拘束性ヒト T 細胞とヒト B 細胞間での細胞相互作用不全が考えられた。それを解決する目的で、HLA-DR 遺伝子導入・マウス MHC クラス II 欠損 NOG マウス(改良型 NOG マウス)を作成し、導入した HLA と同一の HLA を有する造血幹細胞を移植し、免疫系ヒト化を行った。その結果、期待通り、同免疫系ヒト化マウスでは、OVA 抗原の免疫により、OVA 特異的ヒト IgG の産生が観察され、当初の計画通りに、マウス内でヒト獲得免疫惹起を可能とする免疫系ヒト化マウスの確立に成功した。

#### ② 上記①以外で生まれた新たな展開について

- ヒト・ナイーブ/メモリー B 細胞、プラズマブラスト、そして最近その可能性が指摘された B1 細

胞分画の動態, SLE 重症度とのリンクについて血液・免疫科グループを中心に解析を進めたところ, 従来良好なマーカーの無かったプラズマブラストを明確に定義することができ, 疾患重症度との関連を示すことができた。一方で B1 細胞については明確にマーカーで定義できる B 細胞サブセットであることが証明されたが疾患との関連はプラズマブラストの動態と近似していることが示唆された。さらにヒト腹腔洗浄液に回収される細胞中に B1 細胞と定義される集団があり, LILRB1 発現などの特徴付けを初めて行うことができた。これらの知見はヒトの仮定的 B1 細胞の位置付けの明確化とともに SLE の診断と治療において極めて重要な新しい知見となった。

- ハウスダスト(ダニ)による気管支喘息モデルにおいて, 肺内 NKT 細胞上の OX40 刺激が病態に重要であること, さらに, ハウスダストに感作した個体であっても, 抗原への再曝露時(発病期)に抗 OX40 リガンド中和抗体を吸入すれば, 喘息発病は防げることを明らかにした。ハウスダストは気管支喘息の原因抗原として最多であり, その発病を抗原感作時ではなく再曝露時への介入によって防げることは, 臨床応用への論拠を十分満たした成果である。

### § 3 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

①「高井俊行」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
高井 俊行	東北大学加齢医学研究所遺伝子導入研究分野	教授	H20.10～H26.3
中村 晃	同上	准教授	H20.10～H22.8
中村 晃	同上	非常勤講師	H22.9～H26.3
遠藤 章太	同上	助教	H20.10～H26.3
北口 公司	同上	G-COE 雇用ポスドク	H21.4～H25.3
田中 純	同上	産学連携研究員	H21.4～H26.3
伊藤 由美	同上	技術補佐員	H20.10～H21.3
松岡 由美	同上	CREST雇用技術員	H21.4～H25.8
飛内 章子	同上	技術補佐員	H20.10～H21.3
飛内 章子	同上	G-COE 雇用技術補佐員	H21.4～H25.3
飛内 章子	同上	CREST雇用技術員	H25.4～H26.3
窪 智宏	同上	D4	H20.10～H21.3
今田 道代	同上	D3～4	H20.10～H22.3
佐藤 友紀子	同上	M2	H20.10～H21.3
有田 好城	同上	M2	H20.10～H21.3
渡辺 優子	同上	M2	H20.10～H21.3
田中 祐子	同上	M1～2	H20.10～H22.3
内田 有紀	同上	M1～2	H20.10～H22.3
松下 はる香	同上	M1～2	H20.10～H22.3
増田 晃	同上	M1～2	H20.10～H22.3
藤村 紫音	同上	M1～2	H21.4～H23.3
若林 あい	同上	M1～2	H21.4～H23.3
角張 ちあき	同上	事務員	H20.10～H21.3
中村 孝子	同上	CREST雇用研究支援者	H21.4～H26.3
坂本 譲	同上	非常勤講師	H22.4～H26.3
三橋 善哉	同上	D2～4	H21.4～H24.3
武田 直樹	同上	M1～2	H22.4～H24.3
浅利 裕佳	同上	M1～2	H22.4～H24.3
千葉 有希	同上	M1	H22.4～H23.3
呂 仲賢	同上	CREST雇用研究員	H23.4～H23.6
乾 匡範	同上	講師	H23.4～H26.3
平野 紅美子	同上	M1～2	H23.4～H25.3
篠崎 夏子	同上	M1～2	H23.4～H25.3
竹村 歩美	同上	M1～2	H23.4～H25.3
弘田 紗瑛子	同上	M1～2	H24.4～H26.3

金成 安慶	同上	CREST雇用研究員	H24.4～H26.3
田澤 樹乃	同上	M1	H25.4～H26.3
安住 宗一郎	同上	M1	H25.4～H26.3
升野 達郎	同上	M1	H25.4～H26.3
高橋 遥茄	同上	M1	H25.4～H26.3
今川 美果	同上	M1	H25.4～H26.3

研究項目

- IVIg ポリッシュ
- アゴニスティックリガンド開発
- 自己抗体産生制御機構の解析

「石井直人」サブグループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
石井 直人	東北大学大学院医学系 研究科免疫学分野	教授	H20.10～H26.3
高橋 武司	同上	助教	H20.10～H24.3
宗 孝紀	同上	准教授	H24.4～H26.3

研究項目

- 免疫系ヒト化 NOG マウス作成
- OX40 標的治療の基盤的技術開発

「菊地利明」サブグループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
菊地 利明	東北大学大学院 医学系研究科	准教授	H20.10～H26.3
五味 和紀	東北大学病院	助教	H20.10～H25.4
兼平 雅彦	同上	研究員	H21.3～H22.3
ジャマル・サイニ	東北大学大学院 医学系研究科	D4	H20.10～H21.3
大東久佳	同上	D2～4	H20.10～H23.3
トリア・ダマヤンテイ	同上	D1～4	H20.10～H23.9
東出直樹	同上	D2～4	H23.4～H26.3
柴原泰三	同上	D2～4	H23.4～H26.3
サントソ アリフ	同上	D1～3	H23.4～H26.3

研究項目

- トランスレーション(新規治療法の開発)

「石井智徳」サブグループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
----	----	----	------

石井 智徳	東北大学病院血液免疫科	講師	H21.4～H26.3
高澤 徳彦	同上	助教	H21.4～H26.3
藤井 博司	同上	准教授	H21.4～H26.3

研究項目

・トランスレーション支援

「小野栄夫」サブグループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
小野 栄夫	東北大学大学院医学系 研究科病理病態学分野	教授	H20.10～H26.3
熊谷 啓之	同上	助教	H20.10～H26.3
伊達 文子	同上	技術補佐員	H20.10～H26.3
松之尾厚子	同上	CREST時間雇用 職員	H20.10～ H21.3
ボンヤンアラム ザーハラ	同上	CREST時間雇用 職員	H21.4～H21.6

研究項目

・トランスレーション支援

(2)国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

本チームは国内外の研究者や産業界と密接に連携しながら研究を進めている。研究テーマとしてはFcγRIIB (RIIB)の自己免疫疾患における機能解析についてRockefeller大, Leiden大, 順天堂大の研究者らと, LILR群/Pir関連解析についてはYale大の研究者とそれぞれ連携している。基盤的研究から得られた知見をトランスレーションに進めるため臨床系研究者との連携はチーム発足当初から大学病院呼吸器内科・菊地サブグループと協働しており, また2年次からはトランスレーションのうち特にB細胞の解析研究を強化するために同大学病院血液・免疫科・石井智徳サブグループと協働を開始した。これらに加え, 産業界との連携として, チーム発足当初からIVIgのポリッシュアップに関して研究員の派遣を含めて製薬企業との協働を行っている。このように本チームは国内外の大学研究者, 臨床医, 製薬関連企業, 独立行政法人研究所とタイアップしたネットワークを形成し, 大いにその効果が上がっている。

## § 4 研究実施内容及び成果

4. 1 IVIg ポリッシュアップ, Fc $\gamma$ RIIB, LILRB のアゴニスティック・リガンド開発, モデル検証, トランスレーション(東北大学加齢医学研究所 高井俊行グループ)

### (1)研究実施内容及び成果

#### (1)-1 IVIg ポリッシュアップ

##### ・背景

献血血漿から得られる IgG 製剤を大量に静脈内投与 (IVIg) することで川崎病の急性炎症が劇的に抑えられ, また多様な自己免疫疾患に奏功するが, 「なぜ効くのか」は基本的に分かっておらず, IVIg の作用機序の解明が急務となっている。この機序の少なくとも一部は Fc $\gamma$ R を介することが一般に認められており, 特に最近では末端シアル酸を有する Fc 部分のみでモデル動物の関節炎などを治療できることが注目されているが, これが本当にヒトにおける主作用となっているか否かは明確でない。本 CREST において我々は IVIg 製剤が抑制受容体を標的とする可能性を追究した。

##### ・研究のねらい

多くの自己免疫疾患の治療に有効であることが分かっているが, その分子機構が不明な IVIg について, 本グループが検討している B1 細胞などの抑制受容体を標的としているという仮説をマウスモデルでまず検討し, ヒト B 細胞の制御にも敷衍可能であるか否かを明らかにする。

##### ・研究実施方法

製薬企業との協働により, IVIg 製剤を透析により添加物を除去したのちモデル系としてマウス B1, B2 細胞の培養系に添加し, CpG により TLR9 を刺激した際に見られる Ig 産生, サイトカイン産生を評価した。また平行して, ヒト末梢血 B 細胞の中に, これまで同定されていなかった B1 細胞に相当する画分が存在するか否かを詳細なマーカー解析によりまず健康人の検体, 次に自己免疫疾患患者, および IVIg 治療後の患者検体について解析した。

##### ・得られた成果

マウス活性化 B1 細胞, B2 細胞いずれにおいても総 IgM 産生, および IL-10 産生の亢進が IVIg により濃度依存的に抑制され, これが Fc 部分ではなく, F(ab')<sub>2</sub> による効果であること, また Fab にすると効果が見られなくなることが分かった。この効果において, F(ab')<sub>2</sub> による細胞表面上への迅速な結合ならびに細胞内取込みが惹起されていることが示され, このマウス細胞のモデル系においては Fc $\gamma$ RIIB, CD22, PirB はその抑制効果に単独では有意な寄与はしていなかったが, IVIg 作用と同時に細胞内 SHP-1 の細胞膜直下への集積が観察されたため, まだ同定できていない抑制受容体へのアゴニスティックな結合があることが示唆された (Tanaka J et al. 2012)。

本チームではさらに IVIg 治療前後のこれら B 細胞の画分の変化を調査中であり, 興味深い結果が期待される。

##### ・成果の位置付け・類似研究との比較

IVIg の効果については多様な実験系でおびたしい数の報告が有り, いまだに統一的な機構の存在は明確でない。本チームは, マウス B1 細胞に CpG 刺激した際の応答に対して IVIg がその F(ab')<sub>2</sub> 画分をとおして抑制することを初めて見出した。これは血液製剤を製造している製薬企業とのタイアップにより多量に IgG 画分およびそのフラグメントを調達できるようになったことが重要な要素であった。さらに最近, 本チームはヒト pB1 を含めた B 細胞の分画を詳細にマーカー解析できるようになり, 健康人 B 細胞の *in vitro* での IVIg に対する応答性や SLE 患者の IVIg 治療前後の全ての B 細胞の分画の変化などを追究できるようになったことから, この分野では世界の先端を進んでいると考えている。

## (1)-2 Fc $\gamma$ RIIB, LILRB のアゴニスティック・リガンド開発(1)-Fc $\gamma$ RIIB の胚中心制御機能

### ・背景

IgG 産生の制御を行う重要な Fc 受容体である Fc $\gamma$ RIIB(RIIB)の欠損マウスにおいて、抗核抗体などの自己抗体が高レベルで産生され、一部の報告では全身性エリテマトーデス様の糸球体腎炎(ループス腎炎)を自然発症して短命となるとされているが、これについては十年以上に亘る論争があり、決着していない。自己抗体の高産生が RIIB 欠損のみで起こるのか否か、致死性の糸球体腎炎の発症にこれが十分であるか否かを決着させることは、本チームの研究基盤を確立する観点でも、世界的な学術知識の統一的な共通理解の観点でも極めて重要である。

### ・研究のねらい

RIIB がその欠損のみで免疫寛容を破綻させ、早期に致死性のループス腎炎を発症させるか否かについてよりポイントを絞った研究を計画した。つまり病原性の観点でプロテクティブと考えられている IgM から、病原性を発揮する自己反応性の IgG にクラススイッチされる際に重要と考えられる胚中心の形成において RIIB がどのように関与するのかについて、RIIB に隣接する SLAM ファミリー遺伝子群の影響を除外した系で調査した。

### ・成果の位置付け・類似研究との比較

十年以上に亘る論争があった RIIB 欠損と、免疫寛容の破綻、抗核抗体の産生、糸球体腎炎の発症、という一連のイベントとの関係について、世界で初めて RIIB の位置付けを明確にできた。B6 マウス由来の ES 細胞を用いた RIIB ノックアウトマウスでさえ決着させることのできなかった問題がクリアに解決された、インパクトの高い成果である。

## (1)-3 Fc $\gamma$ RIIB, LILRB のアゴニスティック・リガンド開発(2)-PirB/LILRB の免疫制御機能の解明とアゴニスティック・リガンド開発

### ・背景と研究のねらい

抑制受容体 LILRB 群/PirB による自己抗体産生の制御の機構を探る一環として、PirB および活性化型アイソフォームの PirA の B 細胞における発現制御機構、および MHC クラス I、新規リガンド Nogo(Neurite outgrowth inhibitory protein), MAG(Myelin-associated glycoprotein)との結合を比較し、さらに Nogo による免疫制御の可能性について Nogo 欠損マウスを用いてマスト細胞やマクロファージで調査することで、アゴニスティックリガンドの開発につなげる。

### ・研究実施方法

B 細胞において PirB および PirA のプロモーターの同定と責任転写因子の同定、また組み換え MHC-I および Nogo と Pir との結合を BIAcore 解析により比較検討した。平行して Nogo 欠損マウスの免疫系について表現型の解析を行った。さらにウイルス感染防御に重要である一方で自己免疫疾患の増悪の原因となる IFN- $\alpha$  の主要産生細胞である Plasmacytoid DC (pDC)に発現する PirB の役割の検討を行った。

### ・得られた成果

(1) B 細胞では PirA, PirB いずれも転写開始点-117~-212 領域が主要プロモーターとして機能し、共通してメインには転写因子 PU.1, さらにサブとして Runx3 によって転写活性化されること、B 細胞では PirA の細胞表面上への発現に必要な FcR $\gamma$  鎖の発現が極めて少ない

ために PirB のみの発現となることが示された(Arita K et al. 2011)。(2)MHC クラス I は PirB の N 末領域と、また Nogo は主に C 末側領域と結合し、Nogo は PirB を介してマスト細胞の活性を抑制する免疫抑制機能を有することを見出した(Matsushita H et al. 2011)。(3) PirB が pDC の Flt3-L による分化を、一過性に発現上昇することで抑制すること、さらにこの機能に加えて成熟 pDC からの IFN- $\alpha$  産生をオートクライン的に制御することを解明した。(Mitsubishi Y et al. 2012)。

・成果の位置付け・類似研究との比較

PirB に関連する基礎研究は、もとより本チームが世界に先駆けて発見した分子であるため他の追随を許さない。意外にも神経系に発現する PirB が MHC-I のみならず Nogo や MAG タンパクを生理的リガンドとしているという神経科学者らの報告に着目し、これを免疫系の新しい制御様式の発見とその利用に活かすため、世界に先駆けて免疫系での Nogo の役割の解析を行い、上述のオリジナルかつインパクトのある成果を得た。PirB の相同分子であるヒト LILRB 群を標的としてアゴニスティックリガンドや Nogo を利用してマスト細胞、マクロファージ、pDC の作用を制御することで、自己免疫疾患の発症をコントロールする道筋ができた。

(1)-4 トランスレーション

(1)-4-1 超免疫不全マウス NOG を用いたヒト B1 細胞の長期維持に関する検討

・背景・研究のねらい

マウス B1 細胞が本チームの研究により自己免疫疾患のひとつの重要なエフェクター細胞であることが明確になったものの(Kubo T et al. 2009)、マウス、さらには実際に存在するか否かは明確でないもののヒト B1 細胞を用いて生化学的、細胞生物学的、免疫学的基礎検討を加える試みは容易ではない。それはマウス B1細胞、ヒトの仮定的(putative) B1 (pB1)細胞の集団が極めて小さく、十分な細胞数を得ることが困難なためである。我々はこの障害を克服するために、pB1 細胞の試験管内培養系の構築および NOG マウスを用いた生体内での pB1 集団の維持、増殖を試みた。

・研究実施方法

具体的には胎児肝臓細胞由来の短期培養マウス B1 細胞集団から誘導した不死化マウス B1 細胞の取得、ならびに SCID および NOG マウスを宿主としたマウスおよびヒト pB1 細胞を含む末梢血 B 細胞移入による in vivo 維持系の確立を進めた。

・得られた成果

胎児肝臓由来のマウス B1 細胞集団を in vitro でストローマ細胞、IL-7 などの存在下で長期維持を試みたがマーカー解析の結果、安定的な維持は成功していない。また現在のところ NOG 中でのマウス B1細胞の維持に関する期待された成果は得られていない。ヒト末梢血由来 B 細胞をある期間、たとえば2~3週間、NOG 中で維持あるいは増殖、または分化させることができれば性状解析、とりわけ自己免疫疾患患者 B 細胞の性状、応答性解析に有用であるが、現在のところ維持できる証拠は得られていない。

・成果の位置付け・類似研究との比較

NOG 中でのヒト臍帯血 CD34+細胞からの T, B 細胞の長期誘導、維持は可能となっているが、マウス B1 細胞、ヒト末梢血 B 細胞の長期維持あるいは分化のフォローアップに関して技術が確立することは自己免疫疾患などの治療法の構築のうえで重要であるが、この技術の確立に向け、不足している要素を今後探索していく必要がある。

#### (1)-4-2 ヒト B1 細胞画分の同定と健常人 B 細胞画分間の性状比較に関する検討

##### ・背景・研究のねらい

本チームは PirB がマウス B1 細胞における TLR9 シグナルを Btk のレベルで抑制することによりリウマチ因子産生を抑制することを明らかにした (Kubo T et al. 2009)。B1 細胞上の LILR 群/PirB を標的として B1 細胞機能を制御できればループス腎炎の新たな治療法が立案できると考えられる。しかし、ヒトにおいては妥当な B1 細胞マーカーが知られていないため、B1 細胞に対応する B 細胞が存在する直接的な証拠は示されていなかった。しかし 2011 年に Rothstein ラボの Griffin らは CD20+CD27+CD43+CD70- で規定される B 細胞集団がマウス B1 に相当すると報告した。ヒトにおいて B1 細胞に相当する B 細胞亜集団を同定することは、本プロジェクトを遂行する上で重要な課題であるため、これに取り組んだ。

##### ・研究実施方法

ヒト末梢血中の B 細胞分画を各種マーカー、細胞表面免疫グロブリン染色等を用いてフローサイトメトリー解析を行い、Griffin らの B1 細胞に相当する亜集団が存在するかどうかを検討した。さらに、同 B 細胞亜集団を *in vitro* でサイトカインや抗体産生を誘導し、抑制受容体などの役割を解析し、LILRB, Fc $\gamma$  RIIB などを標的とした抗体産生制御法の確立を目指した。

##### ・得られた成果

CD20+CD27+CD43+CD70- の B 細胞亜集団が Griffin らの報告よりも低頻度で健常人末梢血中に存在することが確認された。しかし抑制受容体、たとえば Fc $\gamma$  RIIB, LILRB, Siglec-10 などの発現レベルの点で naive B, memory B 細胞と比較して際立った差異は見出されなかった。つまり Griffin らの報告に改良を加えた分取法により CD19+CD20+CD27+CD43+CD70- の亜集団の分取に成功し、IVIg などの効果を他の B 細胞分画と比較する土台が整ったが、後述の石井智徳グループの研究成果にも示したようにこの集団に特徴的と思われる性状は今のところ見出されていない。

##### ・成果の位置付け・類似研究との比較

自己抗体産生を担う特定のヒト B 細胞亜集団 (仮定的 B1 細胞, pB1) の存在が明らかになれば、新たな自己抗体産生機序の解明につながるだけでなく、自己免疫疾患の新たな治療法開発に直結する極めて有意義な知見が得られると考えられる。

#### 4.2 サブテーマ名2(東北大学大学院医学系研究科 石井直人サブグループ)

##### (1)研究実施内容及び成果

##### 4.2.1 免疫系ヒト化マウスを用いたヒト免疫疾患モデルの開発

##### 背景・研究のねらい

ヒトと実験動物の種の違いは、疾患モデルの病態解析の上でも、疾患治療法開発ツールとしても無視できない大きな問題である。これらを解決しうる動物モデルとして注目されているのが、ヒト組織や細胞を生体内に再構築された「ヒト化マウス」である。本事業開始時において、ヒト T 細胞の免疫反応が不完全ながらも解析可能な免疫系ヒト化マウスは作成可能であったが、同マウスでは抗原特異的なヒト抗体の産生が全く認められなかった。その原因として、ヒト化マウス内で分化したヒト T 細胞がマウス MHC 拘束性であるために、マウス内のヒト B 細胞

(HLA を発現)に抗体クラススイッチに必要なヘルプを供与できない可能性が考えられた。そこで、本サブグループでは、従来の免疫系ヒト化マウスを改良して、ヒト免疫細胞によるヒト免疫反応をマウス内で再現できる「免疫系ヒト化マウス」の開発を行った。

#### 研究実施方法

マウス胸腺で分化する T 細胞の MHC 拘束性とヒト MHC の組み合わせを完全に一致させるために、HLA-DR0405 遺伝子導入(HLA-DR-Tg)NOG マウスを作成した。しかし、同マウスに、HLA-DR0405 陽性ヒト造血幹細胞を移植したが、抗原特異的なヒト IgG 抗体の産生は認められなかった。その原因として、NOG マウス由来のマウス MHC クラス II の存在がヒト T 細胞の MHC 拘束性獲得に影響を与える可能性が想定された。そこで、さらに、HLA-DR-Tg NOG マウスを I-A $\beta$  欠損マウスと交配し、マウス MHC クラス II 欠損 HLA-DR-Tg NOG マウス(改良型 NOG マウス)を作成し、HLA 一致と HLA 不一致の造血幹細胞をそれぞれ移植して、ヒト免疫系の再構築の評価を実施した。

#### 得られた成果

HLA-DR0405 発現改良型 NOG マウスに HLA-DR0405 陽性造血幹細胞を移植・生着させた後に、卵白アルブミン(OVA)をアラムアジュバントとともに免疫した。その結果、OVA タンパク質に対する抗原特異的な IgG の産生が確認され、ヒト化マウスによる抗原特異的なヒト IgG 産生に初めて成功した。

さらに、同ヒト化マウスに破傷風トキソイドを、皮下および腹腔経路で免疫し、トキソイドに対する抗体価を測定した。その結果、皮下経路での免疫では抗体価の上昇は全く認められなかった。一方、腹腔投与においては、個体によって若干の抗体価の上昇が見られたがほとんどの個体では抗体価の上昇が認められず、破傷風トキソイドに対する免疫反応の惹起は不十分であった。個体差が生じる理由について不明であるが、抗体価が上昇したマウスを利用することにより、抗ヒト抗原ヒト型単クロン抗体が作成できる可能性が示唆された。

#### 成果の位置付け・類似研究との比較

ヒト化マウスの皮下では免疫反応が全く惹起されなかった点は、欧米から報告されたヒト化マウスでの知見と一致しており、ヒト化マウスでは皮下にヒト樹状細胞が全く存在しないためであると推察される。実際に、皮下免疫後の皮下所属リンパ節を肉眼的に発見することはできなかった。これらの原因として、マウスケモカインがヒト免疫細胞上のヒトケモカイン受容体に結合しないためであることが想定されており、欧米ではヒトケモカイン遺伝子のノックイン超免疫不全マウスの作成に着手している。しかし、学会・研究会レベルの発表では、いまだ皮下での免疫反応惹起に成功したとする報告はない。他の手法として、抗原投与に先立ってヒトケモカインを皮下に投与する、あるいは、抗原パルスした HLA-DR0405 陽性樹状細胞を投与する等の免疫方法の改良が必要であると考えられ、本グループでも実験を行う予定である。

#### 4.2.2 OX40 を標的とした自己免疫疾患治療法の開発

##### 背景・研究のねらい

エフェクター T 細胞の共刺激分子である OX40 を標的とする抗 OX40L 抗体投与による OX40 シグナル阻害は、自己免疫・炎症性疾患のモデルマウスの疾患発症抑制や発症後の治療に有効である。しかし、投与された抗体が生体内のどこでエフェクター T 細胞に作用するかは全く不明であり、そのため、OX40 標的療法の分子機序の詳細は不明であった。また、同療法は、炎症性腸疾患や GVHD の治療には劇的に奏功するのに対し、関節リウマチや多発性硬化症(EAE)のモデルではその効果は限定的である。この疾患による効果の違いの理由についても、OX40 標的療法の生体内作用機序が不明であるために、明らかではなかった。そこで、本研究では、OX40 の生体内作用機序を明らかにし、OX40 標的療法の適応疾患選定の根拠の構築を行った。

## 研究実施方法

パイエル板欠損マウスを作成し、同時に腸管膜リンパ節を人為的に切除したマウスの開発し、腸管粘膜関連リンパ組織における OX40 シグナル供与の可能性と、その炎症性腸疾患発症に及ぼす影響について検討した。

## 得られた成果

腸管膜リンパ節が腸管特異的 Th17 細胞産生の主要な臓器であること、その Th17 細胞産生に OX40 シグナルが必須であることが明らかになった。炎症性腸疾患を OX40 標的免疫療法の適応疾患とするための有力な証拠が得られた。

## 成果の位置付け・類似研究との比較

腸管粘膜免疫系の自己免疫・炎症性疾患およびアレルギー発症における影響は 21 世紀の免疫学研究のトピックスの一つである世界中に精力的に行われている。その中で、T 細胞共刺激に焦点を当てた報告は極めて限定的であり、本研究成果は、OX40 の生体作用機序の解明のみならず、腸管粘膜免疫の全身性免疫への作用分子機序を理解する上で重要な知見である。

### 4.3 モデル検証:新規治療法の構築に向けた臨床検体中の B 細胞の解析-過敏性肺臓炎の病態解明による新たな治療戦略の開発(東北大学病院呼吸器内科 菊地利明サブグループ)

#### (1)研究実施内容及び成果

実施方法:抗酸菌を原因アレルゲンとした過敏性肺臓炎(「hot tub lung」と呼称されている)の動物モデルはこれまで報告がない。そこで動物モデルを作製し、その病態を明らかにするために、「hot tub lung」の患者から分離培養された抗酸菌を経気道的にマウスへ投与し、「hot tub lung」のマウスモデルを作製した。

実施内容:まず「hot tub lung」の宿主要因を調べるために、遺伝子欠損マウスを組み合わせながら、このマウスモデルにおける肺の炎症所見を調べて行った。その結果、肺内の CD11b+樹状細胞における TLR9-MyD88 シグナルが「hot tub lung」の発症に重要であることが明らかになった(Daito et al. Eur. Respir. J. 2011)。

成果:過敏性肺臓炎の一病型である「hot tub lung」の発症には、宿主要因として肺内 CD11b+樹状細胞の TLR9-MyD88 シグナル伝達経路が、アレルゲン要因として特異な *M. avium* 菌株がそれぞれ重要であることが明らかになった。

成果の位置づけ:過敏性肺臓炎の病態が、宿主要因とアレルゲン要因の双方向的に解明できたことから、これを標的とした新たな治療戦略の提案につながることを期待される。

類似研究との比較:過敏性肺臓炎の原因アレルゲンとして、抗酸菌の他に放線菌が知られており、その病態にもやはり MyD88 シグナルが関わっていることが最近報告された(J Immunol. 184:3145-56, 2010)。われわれの知見と合わせ、MyD88 シグナルは過敏性肺臓炎一般の発症に重要であると考えられる。一方、アレルゲンの類似性という観点から、過敏性肺臓炎の原因アレルゲンを解析した類似研究はない。

### 4.4 臨床検体を用いたヒト B 細胞分画の解析(東北大学病院血液・免疫科 石井智徳サブグループ)

#### (1)研究実施内容及び成果

背景・研究のねらい

マウス B 細胞には B1 細胞と呼ばれる自然発生自己抗体産生細胞が存在することが知られており、自己免疫疾患モデルマウスにおいて病態に重要な役割を担っていることが報告されている。また B1 細胞はマウスにおいて、その主要な部分は腹腔内に存在することも知られている。B1 細胞は polyreactive, autoreactive な natural antibody を産生する B 細胞の unique なサブセットであるが、長年ヒトにおける細胞表面マーカーは不明であった。近年 Rothstein 等によりヒト B1 細胞の表面マーカーは CD20<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>CD70<sup>-</sup>であることが提唱された。しかしながら、このマーカーの妥当性はまだ確立しておらず、更にその自己免疫疾患における役割も未知のままである。一方、PIR/LILR 系は抑制シグナルを細胞に引き起こす細胞表面抗原であり、マウス B1 細胞においては、その発現が他の B 細胞に比較し 7 倍にも増強しており自己抗体産生における重要な役割をしていると考えられる。

さて、全身性エリテマトーデス (SLE) は抗 2 本鎖 DNA 抗体をはじめとする自己抗体介在性に組織病変が引き起こされる自己免疫疾患である。その病態は B 細胞の活性化、分化異常が関与していると考えられており、近年 B 細胞を標的とした薬剤が SLE の治療に臨床的に応用されつつある。SLE の B 細胞分画異常として、末梢血に plasmablast (CD19<sup>lo</sup>CD27<sup>hi</sup>CD38<sup>++</sup>) の比率が上昇し、疾患活動性に相関することが知られている。また、Rothstein 等は、彼らが提唱したヒト B1 B 細胞の表面マーカー (CD20<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>CD70<sup>-</sup>) を持つ細胞が SLE 患者での増加していることを示し SLE における CD43<sup>+</sup>B 細胞の病的意義が注目されている。

今回、我々はヒトにおける腹腔内リンパ球における PIR/LILRB 系の発現を解析すると同時に、活動性、非活動性 SLE 患者末梢血 PBMC の CD43<sup>+</sup>B 細胞の頻度、表面抗原の characterizarion を行った。これにより、近年、提唱されてきているヒトにおける B1 細胞など新たに理解が進んだ B 細胞系の SLE 病態における特殊性を LILRB 系等を中心に検討し、今後の SLE 治療における新たなターゲットを提供する事を目的とした。

## 研究実施方法

### ①腹腔内リンパ球の表面抗原の解析

i) 5 症例の炎症性疾患ではなく開腹術を受ける患者の腹部手術時、開腹直後に腹腔内を生食 1000ml で洗浄し、洗浄液を回収した。

ii) 腹腔洗浄液を、ナイロンフィルターネット (50 μm) を通して細胞成分を分離、さらにキットを用い赤血球成分を破壊した。

iii) 得られた細胞を CD3-FITC, CD4-FITC, CD8-FITC, CD19-FITC, CD45-PerCP, および LILRB1-PE にて染色フローサイトメータにより解析した。

### ②全身性エリテマトーデス末梢血 B 細胞の解析

i) 8 人の全身性エリテマトーデス患者より、その活動期および非活動期に末梢血を得、PBMC を分離し、各種抗体で細胞表面抗原を多重染色にて染色、フローサイトメリーにより解析した。

ii) 得られたフローサイトメリーの結果を、全身性エリテマトーデス患者の病期、病態等の臨床情報、更には治療前後などを中心とした経過による変化から評価し、全身性エリテマトーデス特異的な B 細胞異常の解析をおこなった。

iii) SLE リンパ球における細胞表面マーカーの解析より得られた結果、SLE 活動期において CD38<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>B 細胞 (plasmablast) の増加を認めた。この細胞集団と、対照としての CD38<sup>-</sup>CD43<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>B 細胞 (memory) を、それぞれをソーティングし microarray にて両細胞集団の遺伝子プロファイリングを比較した。

## 得られた成果

### ①腹腔内リンパ球における LILRB1 発現について

- i) 1000ml の洗浄液より得られた細胞数は  $(5 \times 10^7 \pm 7 \times 10^6)$  個であった。当初、腹腔内洗浄液より得た細胞成分よりフィコールによる比重遠心分離により PBMC 分画の精製を試みたが、比重遠心法ではほとんど細胞成分を回収することができなかった。
- ii) 腹腔内リンパ球の全細胞における割合は CD45 陽性リンパ球として 14.9%であった。
- iii) リンパ球中分画におけるサブセットの割合は平均  $\pm 2SD$  が CD3  $38.6 \pm 27.2\%$ , CD4  $14.8 \pm 31.6\%$ , CD8  $13.9 \pm 13.8\%$ , CD19  $17 \pm 27.7\%$ , CD14  $30.5 \pm 37\%$ , CD56 0.4%であった。
- iv) 次いでリンパ球サブセットにおける LILRB1 の発現を末梢血の発現と比較して検討した(表 1)。

(表 1)

	LILRB1 陽性率		陽性細胞 LILRB1 発現量 (MFI)	
	末梢血	腹腔内リンパ球	末梢血	腹腔内リンパ球
CD3	14	36	400.8	1311.0
CD4	5.6	38.3	1244	1578
CD8	27.9	35.5	166.6	1125
CD19	95.5	94.7	525.8	1119.3

LILRB1 発現細胞の陽性率は T 細胞において末梢血に比較し腹腔内 T 細胞で増加していた。一方、末梢血 B 細胞における LILRB1 発現は 95%とほぼすべての細胞に発現しており陽性率で見ると腹腔内 B 細胞と差を認めなかったが、MFI でみた LILRB1 発現は腹腔内 B 細胞において増強していた。

②全身性エリテマトーデス末梢血 B 細胞の解析

i) SLE の末梢血 B 細胞のサブセットを解析すると、B1 細胞のマーカーと重なると考えられる CD43<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> B 細胞は、健常人ではわずかに認められるのみであるが、SLE の疾患活動性が高い治療前には増加しており、このサブセットの増加は治療後には有意に低下しており従来の報告と一致した。また、各種抗体の 6 重染色による解析により、前述の CD19<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>は従来提唱されている plasmablast(CD27<sup>hi</sup>CD19<sup>lo</sup>)にほぼ一致する population であった(図 1)。

ii) ついで、naive B 細胞 (CD19<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD43<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>)、memory B 細胞 (CD19<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD43<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>)、plasmablast (CD19<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>)間での表面抗原の解析を行った。図2に示すように plasmablast では naive、memory B 細胞に比べて CD24 が低く、CD69 が高い発現を示し、plasma cell に近い活性化した B 細胞であることが示唆された。また、抑制性レセプターである LIRB4、接着分子である CD29、Cd49d、ケモカインレセプターである CD183 が plasmablast において高発現であった。

iii) ヒトで従来提唱されている plasmablast のマーカーは CD27<sup>hi</sup>CD19<sup>lo</sup>であったが、これらの population は CD43<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>に概ね一致した。CD38<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup> B 細胞はフローサイトメトリーにおいて CD27<sup>hi</sup>CD19<sup>lo</sup>B 細胞よりも、はるかに明確な細胞群として認められる(図 1)。これまで細胞集団の判別が困難で plasmablast としてソーティングする際、技術的問題が存在したが、本マーカーはこの問題をクリアできる有効なマーカーであることが判明した。そこで活動性 SLE 患者末梢血より CD38<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>B 細胞 (plasmablast)、CD38<sup>-</sup>CD43<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>B 細胞 (memory) をフローサイトメトリーにてソーティングを行い microarray による遺伝子発現検討をおこなった。これらの遺伝子プロファイリングの違いを Agilent W hole Human Genome Oligo Microarrays にて解析を行った(n=2)。これらの結果より、2人の異なる SLE 患者において共通に上昇した遺伝子群を抽出し、それらをパスウェイ解析による上流転写因子の推測を行った(図3)。Z score 高値を示した転写遺伝子のうち、XBP1、転写因子X、PRDM1、転写因子Yにおいて転写因子の transcription が著明に上昇していた。

## 成果の意義・位置付け・類似研究との比較

本研究によりヒトにおいても腹腔内リンパ球が存在することが確かめられた。しかしこのリンパ球は通常の比重遠心法では回収が困難で比重が違う末梢血とは違ったリンパ球分画が多いことが想定された。腹腔内リンパ球のサブセットでは CD3 陽性 T 細胞が最も多く、CD56 陽性 NK 細胞が末梢血に比較し最も減少しており腹腔内環境の特殊性が確認された。更に、腹腔内リンパ球と LILRB1 発現の関係について検討すると、T 細胞における陽性率の増加が確認され、また陽性細胞における発現量は B 細胞にて著明ではないが増加していた。マウス B1 細胞で見られるような LILRB1 発現の著名な増強ではないが、ヒトにおいても腹腔内 B 細胞に何らかの特別な生理的意義がありうることを示すものと考えられた。ヒト腹腔内リンパ球の免疫系における生理的役割がマウスにおける B1 細胞と同等であるかに関して、Rothstein 等が提唱したヒト B1 B 細胞の表面マーカー (CD20+CD27+CD43+CD70-) などを用いた検討を予定している。

一方 Covens 等は、末梢血 B 細胞分画のマイクロアレイ解析により、CD20+CD27+CD43+ B cells が B1 cell lineage ではなく、むしろ pre-plasmablast と考えられることを提唱している。従来 plasmablast のマーカーは CD27hiCD19lo であったが、今回の我々の検討にて、これらの population は CD43+CD38+ に概ね一致することが判明した。本研究の中で SLE における末梢血 B 細胞の特異性を検討すると CD38+CD43+ B 細胞集団が増加していたが、SLE 末梢血中に認められた CD38+CD43+ B 細胞は他のマーカーとの関連より plasmablast であると考えられた。この細胞集団の表面分子の解析をおこなうと、抑制性レセプターである LIRB4、接着分子である CD29、Cd49d、ケモカインレセプターである CD183 が plasmablast において高発現で存在することが確認された。plasmablast は活性化された細胞であり、抗体を産生し続ける plasma cell となるには血中より骨髄へ homing することが必要であると考えられている。CD29、CD49d、CD183 はその過程において重要な役割を果たしており、LIRB4 も含めて SLE に治療における重要な分子標的となりうると考えられた。

今回新たに plasmablast のマーカーとして得られた CD38+CD43+ の表面抗原を用いたソーティングによって SLE に出現する plasmablast 特異遺伝子を見るためのマイクロアレイが可能となった。この遺伝子発現解析の結果を用いたパスウェイ解析より、XBP1、転写因子 X、PRDM1、転写因子 Y において転写因子の transcription が著明に上昇していることが確認された。近年 SLE 治療において、各種免疫抑制療法に抵抗性である long lived plasma cell の存在が注目されている。疾患活動性の制御において XBP1、PRDM1 とその下流の遺伝子は plasma cell への分化において上昇することがすでに知られているが、転写因子 X、転写因子 Y については報告がなく、plasmablast の生存維持、plasma cell への分化、更にはその骨髄への homing とそこから分化する long lived plasma cell におけるこれら転写因子の役割、SLE 治療への応用を今後追及していく予定である。

## 今後の展望

ヒト腹腔内リンパ球の存在とそのサブセットを解析し、LILRB との関連で特徴的リンパ球が腹腔内には存在することが確認された。これらの腹腔内リンパ球サブセットの健康人における B1 細胞のサブセットとの異同について、表面マーカーによる解析のみでなく機能面からの解析を行う必要があると考えられた。

また、代表的自己抗体産生疾患である SLE において Rothstein 等により提唱されたヒト B1 B 細胞の表面マーカー、CD20+CD27+CD43+CD70- を用いて解析を行ったが、SLE 患者における B 細胞では本マーカーに一致する細胞群は疾患活動期であってもかなり少数であると思われる。これらがヒト B1 細胞のマーカーとして不適切なのか、SLE 患者において B1 細胞が上昇していないのかを結論することはできなかった。しかしながら、B 細胞マーカー

一を用いた解析を進めていくうちに、CD43<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>が活動期 SLE 患者末梢血中に有意に上昇しており、plasmablast をより明確に分離できるマーカーとなりうることを発見した。このことを利用して自己抗体産生に関与し、SLE の治療標的の候補分子を見出すことができたことは有意義な成果であったと思われ、今後の新しい SLE 研究の一步になったと考えている。

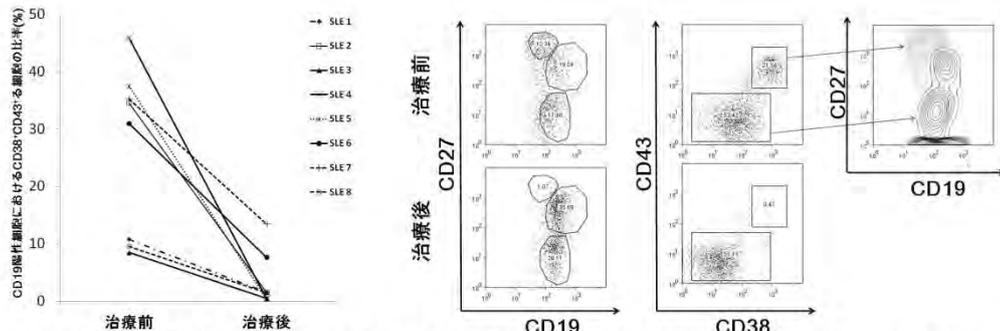


図1. 治療前後におけるSLE患者末梢血B細胞プロファイルの変化とCD38<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup> B細胞における細胞表面CD19, CD27の発現  
SLE患者 (n=8) 末梢血PBMC分離後抗CD19, CD27, CD38, CD43抗体で染色しフローサイトメトリーを施行した。CD19陽性細胞にgatingを行い解析を行なった。治療によりCD38<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup> B細胞の頻度が著明に減少している(左図, p=0.003)。また、CD38<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup> B細胞の大部分が CD19<sup>lo</sup>CD27<sup>hi</sup>を示している(右図)。

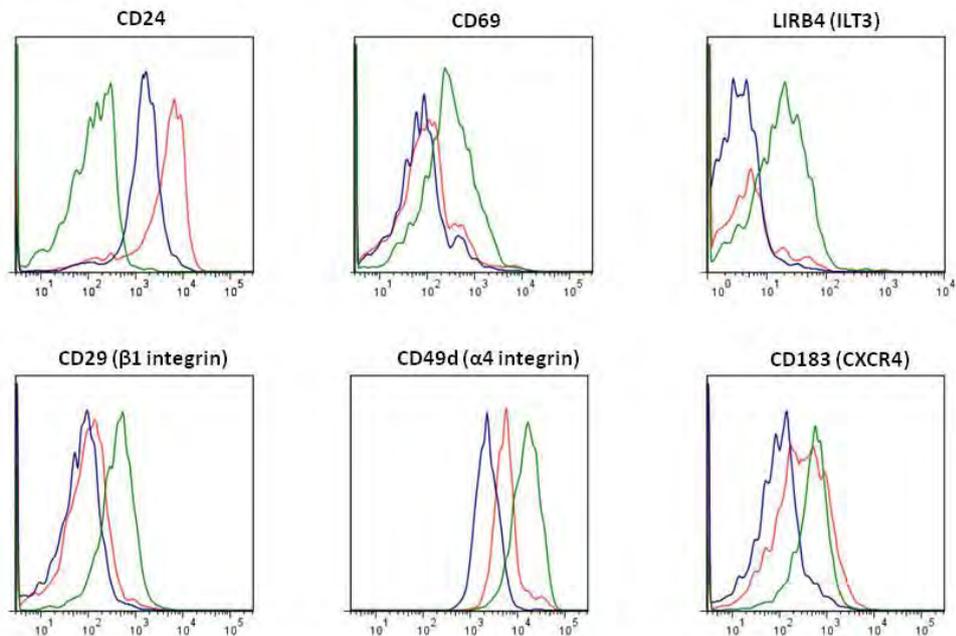


図2. Naïve B細胞(CD19<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD43<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>), Memory B細胞(CD19<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD43<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>), Plasmablast (CD19<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>)間での細胞表面抗原の比較  
Naïve ( ■ ), Memory ( ■ ), Plasmablast ( ■ )

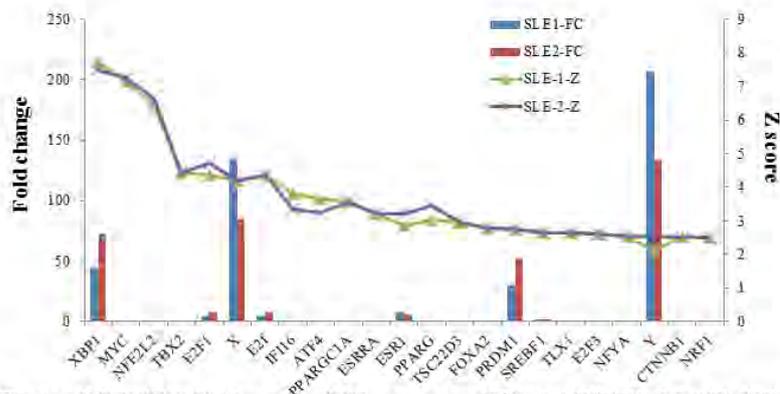


図3 SLE患者末梢血におけるmemory B細胞→plasmablastにおける上流転写因子の予測と変動  
 CD38<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>B細胞(plasmablast), CD38<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>B細胞(memory)をSLE患者末梢血(SLE-1, SLE-2)よりソートしてマイクロアレイによるmRNAの変動、パスウェイ解析による上流に位置する転写因子の推測を行い、Z scoreが上位20の転写因子を示した。転写因子の変動は棒グラフで(Fold change、2倍以上の変動を示したもの)、Z scoreは折れ線グラフで示している。

## § 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌2件、国際(欧文)誌96件)

高井俊行グループ (国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 29 件) 他のサブグループとの共著 3 報を含む

1. Helming L, Tomasello E, Kyriakides TR, Martinez FO, Takai T, Gordon S, Vivier E. Essential role of DAP12 signaling in macrophage programming into a fusion-competent state. *Sci Signal*. 2008 Oct 28;1(43):ra11.
2. Hida S, Yamasaki S, Sakamoto Y, Takamoto M, Obata K, Takai T, Karasuyama H, Sugane K, Saito T, Taki S. Fc receptor  $\gamma$ -chain, a constitutive component of the interleukin-3 receptor, is required for interleukin 3-induced interleukin 4 production in basophils. *Nat. Immunol*. 2009 Feb;10(2):214–222. Epub 2008 Dec 21.
3. Inui M, Kikuchi Y, Aoki N, Endo S, Maeda T, Sugahara-Tobinai A, Nakamura A, Kumanogoh A, Colonna M, Takai T. Signal adaptor DAP10 associates with MDL-1 and triggers osteoclastogenesis in cooperation with DAP12. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Feb 27. [Epub ahead of print]
4. Kubo T, Uchida Y, Watanabe Y, Abe M, Nakamura A, Ono M, Akira S, Takai T. Augmented TLR9-induced Btk activation in PIR-B-deficient B-1 cells provokes excessive autoantibody production and autoimmunity. *J. Exp. Med*. 2009, 206: 1971–1982.

5. Imada M, Masuda M, Satoh R, Ito Y, Goto Y, Matsuoka T, Endo S, Nakamura A, Kawamoto H, Takai T: Ectopically expressed PIR-B on T cells constitutively binds to MHC class I and attenuates T helper type 1 responses.  
*Int. Immu.* Oct;21(10):1151-61. Epub 2009 Aug 14.
6. Otero K, Turnbull IR, Poliani L, Vermi W, Aoshi T, Takai T, Stanley SL, Miller M, Colonna M. MCSF induces macrophage proliferatin and survival through a DAP12-beta-catenin signaling pathway.  
*Nat. Immunol.* 10(7): 734–743.
7. Orr MT, Sun JC, Hesslein DG, Arase H, Phillips JH, Takai T, Lanier LL. DAP12-independent Ly49H-mediated NK cell responses against mouse cytomegalovirus.  
*J. Exp. Med.* 206: 807–817, 2009
8. Li L, Kaifu T, Obinata M, Takai T. Peroxiredoxin III-deficiency sensitizes macrophages to oxidative stress.  
*J. Biochem.* 2009 Apr;145(4):425–427.
9. Omoto S, Ueno M, Mochio S, Takai T, Yamashita T.  
Genetic deletion of paired immunoglobulin-like receptor B does not promote axonal plasticity or functional recovery after traumatic brain injury.  
*J. Neurosci.* 30: 13045-13052, 2010. doi:10.1523/JNEUROSCI.3228-10.2010
10. Yamamoto M, Kobayashi K, Ishikawa Y, Nakata K, Funada Y, Kotani Y, Masuda A, Takai T, Azuma T, Yoshida M, Nishimura Y.  
The inhibitory effects of intravenous administration of rabbit IgG on airway inflammation are dependent on Fcγ receptor IIb on CD11c+ dendritic cells in murine model.  
*Clin. Exp. Immunol.* 162: 315-324, 2010. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04243.x
11. Sato-Hayashizaki A, Ohtsuji M, Lin Q, Hou R, Ohtsuji N, Nishikawa K, Tsurui H, Sudo K, Ono M, Izui S, Shirai T, Takai T, Nishimura H, Hirose S.  
Presumptive role of 129 strain-derived Sle16 locus in rheumatoid arthritis in a new mouse model with Fcγ receptor type IIb-deficient C57BL/6 genetic background.  
*Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):2930-8. (DOI: 10.1002/art.30485)
12. (石井直人と共著) Nakayama M, Takeda K, Kawano M, Takai T, Ishii N, Ogasawara K.  
Natural killer (NK)-dendritic cell interactions generate MHC class II-dressed NK cells that regulate CD4+ T cells.  
*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Nov 8;108(45):18360-5. Epub 2011 Oct 31. (DOI: 10.1073/pnas.1110584108)
13. McCormick S, Shaler CR, Small CL, Horvath C, Damjanovic D, Brown EG, Aoki N, Takai T, Xing Z. Control of pathogenic CD4 T cells and lethal immunopathology by signaling immunoadaptor DAP12 during influenza infection.  
*J Immunol.* 2011 Oct 15;187(8):4280-92. Epub 2011 Sep 9. (DOI: 10.4049/jimmunol.1101050)
14. Fujita Y, Takashima R, Endo S, Takai T, Yamashita T. The p75 receptor mediates axon growth inhibition through an association with PIR-B.  
*Cell Death Dis.* 2011 Sep 1;2:e198. (DOI: 10.1038/cddis.2011.85)

15. Nakano-Yokomizo T, Tahara-Hanaoka S, Nakahashi-Oda C, Nabekura T, Tchao NK, Kadosaki M, Totsuka N, Kurita N, Nakamagoe K, Tamaoka A, Takai T, Yasui T, Kikutani H, Honda S, Shibuya K, Lanier LL, Shibuya A. The immunoreceptor adapter protein DAP12 suppresses B lymphocyte-driven adaptive immune responses. *J Exp Med*. 2011 Aug 1;208(8):1661-71. Epub 2011 Jul 4. (DOI: 10.1084/jem.20101623)
16. (菊地との共著) Daito H, Kikuchi T, Sakakibara T, Gomi K, Damayanti T, Zaini J, Tode N, Kanehira M, Koyama S, Fujimura S, Ebina M, Ishii KJ, Akira S, Takai T, Watanabe A, and Nukiwa T. Mycobacterial hypersensitivity pneumonitis requires TLR9-MyD88 in lung CD11b<sup>+</sup> CD11c<sup>+</sup> cells. *Eur Respir J*. 38:688-701, 2011. (DOI: 10.1183/09031936.00177110)
17. Matsushita H, Endo S, Kobayashi E, Kobayashi K, Kitaguchi K, Kuroki K, Soderhall A, Maenaka K, Nakamura A, Takai T. Differential but competitive binding of Nogo and MHCI to PIR-B provides an inhibition of cells. *J. Biol. Chem*. 2011 Jul 22;286(29):25739-47. Epub 2011 Jun 2. (DOI: 10.1074/jbc.M110.157859)
18. Arita K, Endo S, Kaifu T, Kitaguchi K, Nakamura A., Ohmori H, Kofu K, Satake M, Takai T. Transcriptional activation of the Pirb gene in B cells by PU.1 and Runx3. *J. Immunol*. Jun 15; 186(12): 7050-7059. Epub 2011 May 9 (DOI: 10.4049/jimmunol.1001302)
19. Ma G, Pan PY, Eisenstein S, Divino CM, Lowell C, Takai T, Chen SH: Paired immunoglobulin like receptor-B regulates the suppressive function and fate of myeloid derived suppressor cells. *Immunity* 34: 385-395, 2011. (DOI:10.1016/j.immuni.2011.02.004)
20. Nakamura, Y., Fujita, Y., Ueno, M., Takai, T. and Yamashita, T. Paired immunoglobulin-like receptor B knockout does not enhance axonal regeneration or locomotor recovery after spinal cord injury. *J. Biol. Chem*. 286: 1876-1883, 2011 (DOI:10.1074/jbc.M110.163493)
21. (石井直人・菊地との共著) Wong WF, Kohu K, Nakamura A, Ebina M, Kikuchi T, Tazawa R, Tanaka K, Kon S, Funaki T, Sugahara-Tobinai A, Looi CY, Endo S, Funayama R, Kurokawa M, Habu S, Ishii N, Fukumoto M, Nakata K, Takai T, and Satake M.: Runx1-deficiency in CD4<sup>+</sup> T cells causes fatal autoimmune inflammatory lung disease due to spontaneous hyperactivation of cells. *J. Immunol*. Jun 1;188(11):5408-20. doi: 10.4049/jimmunol.1102991. Epub 2012 May 2.
22. Tanaka J, Hirano K, Sakamoto Y, Sugahara-Tobinai A, Endo S, Ito-Matsuoka Y, Nakano A, Inui M, Nitschke L, Takai T. "Intravenous immunoglobulin suppresses IL-10 production by activated B cells *in vitro*", *Open J. Immunol*. vol. 2, No. 4, pp.149-160, 2012 (DOI: 10.4236/oji.2012.24019)
23. Nakayama M, Kurokawa K, Nakamura K, Lee BL, Sekimizu K, Kubagawa H, Hiramatsu K, Yagita H, Okumura K, Takai T, Uderhill DM, Aderem A, Ogasawara K. "Inhibitory receptor PIR-B is exploited by Staphylococcus aureus for virulence", *J. Immunol*. vol. 189, No. 12, pp.5903-11, 2012 (DOI:10.4049/jimmunol.1201940)

24. Mitsuhashi Y, Nakamura A, Endo S, Takeda K, Yabe-Wada T, Nukiwa T, Takai T. "Regulation of plasmacytoid dendritic cell responses by PIR-B", *Blood* vol. 120, No. 16, pp.3256-9, 2012 (DOI:10.1182/blood-2012-03-419093)
25. Zangi L, Klionsky YZ, Yarimi L, Bacher-Lustig E, Edelshtein Y, Shezen E, Hagin D, Ito Y, Takai T, Reichi-Zeliger S, Lask A, Milstein O, Jung S, Shinder V, Reisner Y. "Deletion of cognate CD8 T-cells by immature dendritic cells: a novel role for perforin, Granzyme A, TREM-1 and TLR7", *Blood* vol. 120, No. 8, pp.1647-57, 2012 (DOI:10.1182/blood-2012-02-410803)
26. Matsumoto M, Sasaki Y, Yasuda K, Takai T, Muramatsu M, Yoshimoto T, Nakanishi K. IgG and IgE Collaboratively Accelerate Expulsion of *Strongyloides venezuelensis* in a Primary Infection. *Infect. Immun.*, 81: 2518-27 (2013) doi: 10.1128/IAI.00285-13.
27. Kuroki K, Hirose K, Okabe Y, Fukunaga Y, Takahashi A, Shiroishi M, Kajikawa M, Tabata S, Nakamura S, Takai T, Koyanagi S, Ohdo S, Maenaka K. The long-term immunosuppressive effects of disulfide-linked HLA-G dimer in mice with collagen-induced arthritis. *Hum Immunol.* 74: 433-8 (2013) doi: 10.1016/j.humimm.2012.11.060.
28. Kawano S, Lin Q, Amano H, Kaneko T, Nishikawa K, Tsurui H, Tada N, Nishimura H, Takai T, Shirai T, Takasaki Y, Hirose S. "Phenotype conversion from rheumatoid arthritis to systemic lupus erythematosus by introduction of Yaa mutation into FcγRIIB-deficient C57BL/6 mice." *Eur J Immunol.* 2013 Mar;43(3):770-8. doi: 10.1002/eji.201243057. Epub 2013 Jan 25.
29. Montalvo V, Quigley L, Vistica B, Boelte K, Nugent L, Takai T, McVicar D, Gery, I. Environmental factors determine DAP12 deficiency to either enhance or suppress immunopathogenic processes. *Immunology* in press.

石井直人サブグループ (国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 24 件) うち 3 件は共著

1. Mousavi, S. F., Soroosh, P., Takahashi, T., Yoshikai, Y., Shen, H., Lefraçois, L., Borst, J., Sugamura, K., and Ishii, N.: OX40 costimulatory signals potentiate the memory commitment of effector CD8<sup>+</sup> T cells. *J. Immunol* 181, 5990-6001, 2008
2. Satoh, K., Fukumoto, Y., Nakano, M., Sugimura, K., Nawata, J., Demachi, J., Karibe, A., Kagaya, Y., Ishii, N., Sugamura, K., and Shimokawa, H.: Statin ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension associated with down-regulated stromal cell-derived factor-1. *Cardiovasc. Res.* 81, 226-34, 2009
3. Watanabe, Y., Takahashi, T., Okajima, A., Shiokawa, M., Ishii, N., Katano, I., Ito, R., Ito, M., Minegishi, M., Minegishi, N., Tsuchiya, S., and Sugamura, K.: The analysis of the functions of human B and T cells in humanized NOD/shi-scid/γc<sup>null</sup> (NOG) mice (hu-HSC NOG mice). *Int. Immunol.* 21, 843-858, 2009
4. Hatta, M., Yamamoto, N., Miyazato, A., Ishii, N., Nakamura, K., Inden, K., Aoyagi, T., Kunishima, H., Hirakata, Y., Suzuki, K., Kaku, M., and Kawakami, K.: Early production of tumor necrosis factor-alpha by Gr-1(+) cells and its role in the host defense to pneumococcal infection in lungs. *FEMS Immunol & Medical Microbiol.*

58, 182-192, 2010

5. (菊池と共著) Damayanti T, Kikuchi T, Zaini J, Daito H, Kanehira M, Kohu K, Ishii N, Satake M, Sugamura K, and Nukiwa T: Serial OX40 engagement on CD4<sup>+</sup> T cells and NKT cells causes allergic airway inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 181, 688-698, 2010
6. Shima, T., Sasaki, Y., Itoh, M., Nakashima, A., Ishii, N., Sugamura, K., and Saito, S.: Regulatory T cells are necessary for implantation and maintenance of early pregnancy but not late pregnancy in allogeneic mice. *J. Reprod. Immunol.* 85, 121-129, 2010
7. Kimura, O., Takahashi, T., Ishii, N., Inoue, Y., Ueno, Y., Kogure, T., Fukushima, K., Shiina, M., Yamagiwa, Y., Kondo, Y., Inoue, J., Kakazu, E., Iwasaki, T., Kawagishi, N., Shimosegawa, T., and Sugamura, K: Characterization of the EpCAM<sup>+</sup> cell population in hepatocellular carcinoma cell lines, *Cancer Sci.* 101, 2145-55, 2010
8. Nakano, M., Fukumoto, Y., Satoh, K., Ito, Y., Kagaya, Y., Ishii, N., Sugamura, K., and Shimokawa, H.: OX40 ligand plays an important role in the development of atherosclerosis through vasa vasorum neovascularization. *Cardiovasc. Res.* 88, 539-546, 2010
9. Shiokawa, M., Takahashi, T., Murakami, A., Kita, S, Ito, M., Sugamura, K., and Ishii, N.: In vivo assay of human NK-dependent ADCC using NOD/SCID/ $\gamma$ c<sup>null</sup> (NOG) mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 399, 733-737, 2010
10. Kamada, F., Aoki, Y., Narisawa, A., Abe, Y., Komatsuzaki, S., Kikuchi, A., Kanno, J., Niihori, T., Ono, M., Ishii, N., Owada, Y., Fujimura, M., Mashimo, Y., Suzuki, Y., Hata, A., Tsuchiya, S, Tominaga, T., Matsubara, Y, and Kure, S.: A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J. Hum. Genet.* 56, 34-40, 2011
11. Chagan-Yasutan H, Tsukasaki K, Takahashi Y, Oguma S, Harigae H, Ishii N, Zhang J, Fukumoto M, and Hattori T: Involvement of osteopontin and its signaling molecule CD44 in clinicopathological features of adult T cell leukemia. *Leuk Res.* 35, 1484-90, 2011
12. (高井と共著) Nakayama M, Takeda K, Kawano M, Takai T, Ishii N, and Ogasawara K: Interaction between NK cells and dendritic cells generate MHC class II-dressed NK cells to regulate CD4<sup>+</sup> T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 18360-5, 2011
13. Rabieyousefi M, Soroosh P, Satoh K, Date F, Ishii N, Yamashita M, Oka M, McMurtry IF, Shimokawa H, Nose M, Sugamura K, and Ono M: Indispensable roles of OX40L-derived signal and epistatic genetic effect in immune-mediated pathogenesis of spontaneous pulmonary hypertension. *BMC Immunol.* 12, 67, 2011
14. Suzuki M, Takahashi T, Katano I, Ito R, Ito M, Harigae H, Ishii N, and Sugamura K: Induction of human humoral immune responses in a novel HLA-DR-expressing transgenic NOD/Shi-scid/ $\gamma$ c<sup>null</sup> mouse. *Int. Immunol.* 24, 243-252, 2012.
15. (高井・菊池と共著) Wong WF, Kohu K, Nakamura A, Ebina M, Kikuchi T, Tazawa R, Tanaka K, Kon S, Funaki T, Sugahara-Tobinai A, Looi CY, Endo S, Funayama R,

- Kurokawa M, Habu S, Ishii N, Fukumoto M, Nakata K, Takai T, and Satake M.: Runx1-deficiency in CD4<sup>+</sup> T cells causes fatal autoimmune inflammatory lung disease due to spontaneous hyperactivation of cells. *J. Immunol.* 188, 5408-5420, 2012
16. Moriya K, Suzuki M, Watanabe Y, Takahashi T, Aoki Y, Uchiyama T, Kumaki S, Sasahara Y, Minegishi M, Kure S, Tsuchiya S, Sugamura K, and Ishii N.: Development of a multi-step leukemogenesis model of MLL-rearranged leukemia using humanized mice. *PLoS ONE* 7, e37892, 2012
  17. Shima K, Mizuma, M., Hayashi, H., Nakagawa, K., Okada, T., Sakata, N., Omura N., Kitamura Y., Motoi, F., Rikiyama, T., Katayose, Y., Egawa, S., Ishii, N., Horii, A., and Unno, M.: Potential utility of eGFP-expressing NOG mice (NOG-EGFP) as a high purity cancer sampling system. *J. Exp Clin Cancer Res.* 31, 33, 2012
  18. Ichimura, A., Matsumoto, S., Suzuki, S., Dan, T., Yamaki, S., Sato, Y., Kiyomoto, H., Ishii, N., Okada, K., Matsuo, O., Hou, F.F., Vaughan, D.E., de Strihou, Cv, and Miyata, T.: A small molecule inhibitor to plasminogen activator inhibitor 1 inhibits macrophage migration. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 33: 935-42, 2013
  19. Kawabe T, Sun SL, Fujita T, Yamaki S, Asao A, Takahashi T, So T, and Ishii N.: Homeostatic proliferation of naïve CD4<sup>+</sup> T cells in mesenteric lymph nodes generates gut-tropic Th17 cells. *J. Immunol.* 190: 5788-5798, 2013
  20. Sun Shu-lan, Horino S, Itoh-Nakadai A, Kawabe T, Asao A, Takahashi T, So T, Funayama R, Kondo M, Saito H, Matsumoto N, Nakayama K, and Ishii N.: Y-chromosome-linked B- and NK-cell deficiency in mice. *J. Immunol.* 190: 6209-6220, 2013
  22. Horino S, Uchiyama T, So T, Nagashima H, Sun SL, Sato M, Asao A, Haji Y, Sasahara Y, Candotti F, Tsuchiya S, Kure S, Sugamura K, and Ishii N.: Gene therapy model of X-linked severe combined immunodeficiency using a modified foamy virus vector. *PLOS ONE*, 8: e71594, 2013
  23. Nagata T, Murata K, Murata R, Sun S-L, Saito Y, Yamaga S, Tanaka N, Tamai K, Moriya K, Kasai N, Sugamura K, and Ishii N.: Hepatocyte Growth Factor Regulated Tyrosine Kinase Substrate in the peripheral development and function of B-cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 443: 351-356, 2014
  24. Kamachi F, Harada N, Usui Y, Sakanishi T, Ishii N, Okumura K, Miyake S, and Akiba H: OX40 ligand regulates splenic CD8-dendritic cell-induced Th2 responses in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 444: 235-40, 2014
  25. Nagashima H, Okuyama Y, Asao A, Kawabe T, Yamaki S, Nakano H, Croft M, Ishii N, and So T: TNF receptor-associated factor 5 limits inflammatory CD4<sup>+</sup> T cell differentiation by antagonizing IL-6-receptor signaling. *Nat Immunol*, in press, 2014

菊地利明サブグループ (国内(和文)誌 2 件、国際(欧文)誌 24 件)他サブグループとの共著3報を含む

1.Fujimura S, Sato T, Mikami T, Kikuchi T, Gomi K, Watanabe A. Combined efficacy of

- clarithromycin plus cefazolin or vancomycin against *Staphylococcus aureus* biofilms formed on titanium medical devices. *Int J Antimicrob Agents*. 32(6):481-4, 2008.
2. Kikuchi T, Watanabe A, Gomi K, Sakakibara T, Nishimori K, Daito H, Fujimura S, Tazawa R, Inoue A, Ebina M, Tokue Y, Kaku M, Nukiwa T. Association between mycobacterial genotypes and disease progression in *Mycobacterium avium* pulmonary infection. *Thorax*. 64(10):901-7, 2009.
  3. Fujimura S, Sato T, Kikuchi T, Zaini J, Gomi K, Watanabe A. Efficacy of clarithromycin plus vancomycin in mice with implant-related infection caused by biofilm-forming *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Sci*. 14(5):658-61, 2009.
  4. (石井直人と共著) Nagaoka M, Nara M, Tamada T, Kume H, Oguma T, Kikuchi T, Zaini J, Moriya T, Ichinose M, Tamura G, Hattori T. Regulation of adenosine 5'-triphosphate (ATP)-gated P2X(4) receptors on tracheal smooth muscle cells. *Respir Physiol Neurobiol*. 166(1):61-7, 2009.
  5. Damayanti T, Kikuchi T, Zaini J, Daito H, Kanehira M, Kohu K, Ishii N, Satake M, Sugamura K, Nukiwa T. Serial OX40 engagement on CD4+ T cells and natural killer T cells causes allergic airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 181(7):688-98, 2010.
  6. Oishi H, Okada Y, Kikuchi T, Hoshikawa Y, Sado T, Noda M, Endo C, Sakurada A, Matsumura Y, Kondo T. Transbronchial human interleukin-10 gene transfer reduces acute inflammation associated with allograft rejection and intragraft interleukin-2 and tumor necrosis factor- $\alpha$  gene expression in a rat model of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 29(3):360-7, 2010.
  7. Murakami K, Tamada T, Nara M, Muramatsu S, Kikuchi T, Kanehira M, Maruyama Y, Ebina M, Nukiwa T. Toll-like receptor 4 potentiates Ca<sup>2+</sup>-dependent secretion of electrolytes from swine tracheal glands. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 45(5):1101-10, 2011.
  8. (高井と共著) Daito H, Kikuchi T, Sakakibara T, Gomi K, Damayanti T, Zaini J, Tode N, Kanehira M, Koyama S, Fujimura S, Ebina M, Ishii KJ, Akira S, Takai T, Watanabe A, Nukiwa T. Mycobacterial hypersensitivity pneumonitis requires TLR9-MyD88 in lung CD11b+ CD11c+ cells. *Eur Respir J*. 38(3):688-701, 2011.
  9. Gomi K, Fujimura S, Fuse K, Takane H, Nakano Y, Kariya Y, Kikuchi T, Kurokawa I, Tokue Y, Watanabe A. Antibacterial activity of carbapenems against clinical isolates of respiratory bacterial pathogens in the northeastern region of Japan in 2007. *J Infect Chemother*. 17(2):200-6, 2011.
  10. Fujimura S, Nakano Y, Takane H, Kikuchi T, Watanabe A. Risk factors for health care-associated pneumonia: transmission of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from general hospitals to nursing homes. *Am J Infect Control*. 39(2):173-5, 2011.
  11. Fujimura S, Fuse K, Takane H, Nakano Y, Gomi K, Kikuchi T, Watanabe A. Antibacterial effects of brand-name teicoplanin and generic products against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Chemother*. 17(1):30-3, 2011.

12. Okuyama K, Hamanaka Y, Kawano T, Ohkawara Y, Takayanagi M, Kikuchi T, Ohno I. T cell subsets related with a sex difference in IL-5 production. *Int Arch Allergy Immunol.* 155 Suppl 1:21-6, 2011.
13. Oishi H, Okada Y, Kikuchi T, Sado T, Noda M, Hoshikawa Y, Sakurada A, Endo C, Kondo T. The intensity of bronchiolar epithelial cell injury caused by an alloimmune response is ameliorated by transbronchial human interleukin-10 gene transfer in a rat model of lung transplantation. *Surg Today.* 41(10):1458-60, 2011.
14. Ohkouchi S, Block GJ, Katsha AM, Kanehira M, Ebina M, Kikuchi T, Saijo Y, Nukiwa T, Prockop DJ. Mesenchymal stromal cells protect cancer cells from ROS-induced apoptosis and enhance the Warburg effect by secreting STC1. *Mol Ther.* 20(2):417-23, 2012.
15. Takahashi H, Fujimura S, Ubukata S, Sato E, Shoji M, Utagawa M, Kikuchi T, Watanabe A. Pneumonia after earthquake, Japan, 2011. *Emerg Infect Dis.* 18(11):1909-11, 2012.
16. Kanehira M, Kikuchi T, Ohkouchi S, Shibahara T, Tode N, Santoso A, Daito H, Ohta H, Tamada T, Nukiwa T. Targeting lysophosphatidic acid signaling retards culture-associated senescence of human marrow stromal cells. *PLoS One.* 7(2):e32185, 2012.
17. Watanabe A, Goto H, Soma K, Kikuchi T, Gomi K, Miki H, Maemondo M, Ikeda H, Kuroki J, Wada H, Yokoyama T, Izumi S, Mitsutake K, Ueda Y. Usefulness of linezolid in the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by MRSA: a prospective observational study. *J Infect Chemother.* 18(2):160-8, 2012.
18. (高井, 石井直人と共著) Wong WF, Kohu K, Nakamura A, Ebina M, Kikuchi T, Tazawa R, Tanaka K, Kon S, Funaki T, Sugahara-Tobinai A, Looi CY, Endo S, Funayama R, Kurokawa M, Habu S, Ishii N, Fukumoto M, Nakata K, Takai T, Satake M. Runx1 deficiency in CD4+ T cells causes fatal autoimmune inflammatory lung disease due to spontaneous hyperactivation of cells. *J Immunol.* 188(11):5408-20, 2012.
19. Okuyama K, Kashimura T, Kawano T, Ohkawara Y, Takayanagi M, Kikuchi T, Ohno I. Higher sensitivity of male CD4+ T cells to suppressive effects of CD8+ T cells on IL-5 production compared to female CD4+ T cells. *Int Arch Allergy Immunol.* 158 Suppl 1:35-41, 2012.
20. Fuse K, Fujimura S, Kikuchi T, Gomi K, Iida Y, Nukiwa T, Watanabe A. Reduction of virulence factor pyocyanin production in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Chemother.* 19(1):82-8, 2013.
21. Okuyama K, Suenaga M, Furuki S, Kawano T, Ohkawara Y, Takayanagi M, Kikuchi T, Ohno I. Contribution of CD4 T cells and dendritic cells to female-dominant antigen-induced T helper type 2 cytokine production by bronchial lymph node cells. *Int Arch Allergy Immunol.* 161 Suppl 2:58-65, 2013.
22. Kikuchi T, Kobashi Y, Hirano T, Tode N, Santoso A, Tamada T, Fujimura S, Mitsuhashi Y, Honda Y, Nukiwa T, Kaku M, Watanabe A, Ichinose M. Mycobacterium avium genotype is associated with the therapeutic response to lung infection. *Clin Microbiol Infect*, in press, 2013.

23. Jan Treda C, Fukuhara T, Suzuki T, Nakamura A, Zaini J, Kikuchi T, Ebina M, Nukiwa T. Secretory leukocyte protease inhibitor modulates urethane-induced lung carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2013 in press.
24. Muramatsu S, Tamada T, Nara M, Murakami K, Kikuchi T, Kanehira M, Maruyama Y, Ebina M, Nukiwa T, Ichinose M. Flagellin/TLR5 signaling potentiates airway serous secretion from swine tracheal submucosal glands. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305:L819-30. doi: 10.1152/ajplung.00053.2013.
25. 藤村茂, 五味和紀, 高根秀成, 中野禎久, 布施克浩, 菊地利明, 徳江豊, 渡辺彰. 臨床分離された *Pseudomonas aeruginosa* に対する arbekacin の抗菌力 (2003 年~2007 年). *日本化学療法学会雑誌* 57:91-96, 2009.
26. 高根秀成, 藤村茂, 中野禎久, 布施克浩, 五味和紀, 菊地利明, 貫和敏博, 渡辺彰. 市中病院 NICU における *Acinetobacter baumannii* の分離状況. *日本環境感染学会誌* 25:242-246, 2010.

石井智徳サブグループ (国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 24 件)

1. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice.  
Y Hirabayashi, T Ishii, H Harigae  
*Rheumatology International* 30(8):1041-8 2009.
2. Peripheral T cell lymphoma with a high titer of proteinase-3-antineutrophil cytoplasmic antibodies that resembled Wegener's granulomatosis.  
T Shirai, R Takahashi, Y Tajima, K Kohata, J Yamamoto, H Fujii, N Takasawa, K Ishizawa, R Ichinohasama, T Ishii, H Harigae  
*Internal Medicine* 48(23):2041-5 2009.
3. Genopal™: a novel hollow fibre array for focused microarray analysis.  
D Okuzaki, T Fukushima, T Tougan, T Ishii, S Kobayashi, K Yoshizaki, T Akita, H Nojima  
*DNA Research* 17(6):369-79 2010.
4. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis.  
E Irie, Y Shirota, C Suzuki, Y Tajima, K Ishizawa, J Kameoka, H Harigae, T Ishii  
*International journal of hematology* 91(3):501-8 2010.
5. The endoplasmic reticulum stress-inducible protein, Herp, is a potential triggering antigen for anti-DNA response.  
Y Hirabayashi, Y Oka, T Ikeda, H Fujii, T Ishii, T Sasaki, H Harigae  
*The Journal of Immunology* 184(6):3276-83 2010.
6. Severe pharyngeal edema in systemic lupus erythematosus.  
R Watanabe, T Ishii, H Harigae  
*Internal Medicine* 49(12):1263-4 2010.

7. Churg-Strauss syndrome with exophthalmos and orbital bone destruction.  
R Watanabe, T Ishii, H Harigae  
Internal Medicine 49(14):1463-4 2010.
8. Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura with anti-centromere antibody-positive Raynaud's syndrome.  
R Watanabe, T Shirai, Y Tajima, H Ohguchi, Y Onishi, H Fujii, N Takasawa, T Ishii, H Harigae  
Internal Medicine 49(12):1229-32 2010.
9. The use of tacrolimus for recurrent lupus enteritis: a case report.  
T Shirai, Y Hirabayashi, R Watanabe, Y Tajima, H Fujii, N Takasawa, T Ishii, H Harigae  
Journal of Medical Case Reports 4:150 2010
10. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease.  
S Miyamichi-Yamamoto, Y Fukumoto, K Sugimura, T Ishii, K Satoh, Y Miura, S Tatebe, K Nochioka, T Aoki, Zhulanqiqige Do E, H Shimokawa  
Circulation Journal 75(11):2668-74 2011.
11. A single-stranded DNA-cross-reactive immunogenic epitope of human homocysteine-inducible endoplasmic reticulum protein.  
Y Oka, Y Hirabayashi, T Ikeda, H Fujii, T Ishii, H Harigae  
Scandinavian Journal of Immunology 74(3):296-303 2011.
12. Intakes of vitamin B6 and dietary fiber and clinical course of systemic lupus erythematosus: a prospective study of Japanese female patients.  
Y Minami, Y Hirabayashi, C Nagata, T Ishii, H Harigae, T Sasaki  
Journal of Epidemiology 21(4):246-54 2011.
13. Thrombotic microangiopathy presenting with a considerable accumulation of ascites: a case report.  
T Shirai, T Ishii, R Watanabe, Y Tajima, H Fujii, N Takasawa, H Sato, H Harigae  
Internal Medicine 50(1):53- 2011.
14. Prevalence and time course of hepatitis B virus infection in patients with systemic lupus erythematosus under immunosuppressive therapy.  
R Watanabe, T Ishii, K Nakamura, T Shirai, Y Tajima, H Fujii, H Harigae  
Modern Rheumatology 2012.
15. The DAS28-ESR cutoff value necessary to achieve remission under the new Boolean-based remission criteria in patients receiving tocilizumab.  
Y Hirabayashi, T Ishii  
Clinical Rheumatology 32(1):123-7 2012.
16. A novel autoantibody against fibronectin leucine-rich transmembrane protein 2 expressed on the endothelial cell surface identified by retroviral vector system in systemic lupus erythematosus.  
T Shirai, H Fujii, M Ono, K Nakamura, R Watanabe, Y Tajima, N Takasawa, T Ishii, H Harigae  
Arthritis research & therapy 14(4):R157 2012.

17. A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese.  
Y Okada, K Shimane, Y Kochi, T Tahira, A Suzuki, K Higasa, A Takahashi, T Horita, T Atsumi, T Ishii, K Yamamoto  
PLoS Genetics 8(1):e1002455 2012.
18. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study.  
N Nishimoto, K Amano, Y Hirabayashi, T Horiuchi, T Ishii, N Takagi  
Modern Rheumatology 05/2013
19. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study.  
N Nishimoto, K Amano, Y Hirabayashi, T Horiuchi, T Ishii, M Iwahashi, M Iwamoto, H Kohsaka, M Kondo, T Matsubara, N Takagi  
Modern Rheumatology 05/2013
20. Polyarteritis nodosa clinically mimicking nonocclusive mesenteric ischemia.  
T Shirai, H Fujii, S Saito, T Ishii, H Yamaya, S Miyagi, S Sekiguchi, N Kawagishi, M Nose, H Harigae  
World Journal of Gastroenterology 2013; 19(23):3693-3698.
21. Fratricide of natural killer cells dressed with tumor-derived NKG2D ligand.  
K Nakamura, M Nakayama, M Kawano, R Amagai, T Ishii, H Harigae, K Ogasawara  
Proceedings of the National Academy of Sciences 05/2013;
22. An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of \*09:01 allele on disease phenotypes.  
K Shimane, Y Kochi, A Suzuki, Y Okada, T Ishii, K Yamamoto  
Rheumatology 2013.
23. Ulcerative colitis is not a rare complication of Takayasu arteritis.  
R Watanabe, T Ishii, K Nakamura, T Shirai, H Fujii, S Saito, H Harigae  
Modern Rheumatology 2013.
24. An Innovative Method to Identify Autoantigens Expressed on the Endothelial Cell Surface: Serological Identification System for Autoantigens Using a Retroviral Vector and Flow Cytometry (SARF).  
T Shirai, H Fujii, M Ono, R Watanabe, T Ishii, H Harigae  
Clinical and Developmental Immunology 2013:453058.

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

高井俊行グループ

1. Takai T and Karasuyama H. The study of allergy by Japanese researchers: a historical perspective. 2009 Oct 25. [Epub ahead of print]
2. Takai T, Nakamura A, Endo S.  
Role of PIR-B in Autoimmune Glomerulonephritis.

J. Biomed. Biotech. vol. 2011: 275302, 2010. doi:10.1155.2011.275302

3. 北口公司, 遠藤章太, 乾匡範, 高井俊行: 骨髄球系細胞における MDL-1/DAP12 の機能. リウマチ科 45(5): 531-535, 2011.
4. 中村晃, 高井俊行: Paired immunoglobulin-like receptor(PIR)-B の自己免疫疾患における役割. リウマチ科 46(2): 184-189, 2011.
5. 乾 匡範, 高井俊行: 免疫グロブリン様受容体による破骨細胞の分化制御, *Clin Calcium*. 2012 Nov;22(11):1651-7. doi: CliCa121116511657.

石井直人サブグループ

1. Ishii, N., Takahashi, T., Soroosh, P., and Sugamura, K.: OX40-OX40L ligand interaction in T cell-mediated immunity and immunopathology, *Adv. Immunol.* 105, 63-98, 2010
2. So, T. and Croft, M.: Regulation of the PKC $\theta$ -NF- $\kappa$ B axis in T lymphocytes by the tumor necrosis factor receptor family member OX40. *Front Immunol.* 3, 133, 2012

菊地利明サブグループ

1. 太田洋充, 佐藤栄三郎, 小野学, 五味和紀, 菊地利明, 海老名雅仁, 貫和敏博, 手塚文明. 下腿の腫脹、皮疹と多発リンパ節腫大で発症し呼吸不全に進展した *M. szulgai* の 1 症例. 日本内科学会雑誌 98(8):1984-6, 2009.
2. 菊地利明. どのようなときに非結核性抗酸菌症を疑うか? 紹介するか? 仙台市医師会報 537:46, 2009.
3. 五味和紀, 菊地利明, 貫和敏博. 呼吸器 X 線画像の読み方・診かた 日和見感染症. 総合臨床 58(7):1631-8, 2009.
4. 菊地利明. 非結核性抗酸菌症. 呼吸器疾患 最新の治療 2010-2012, 278-81, 2010.
5. 菊地利明. 非結核性抗酸菌症の予後と治療適応. *Modern Physician* 30(5):707-9, 2010.
6. 菊地利明. 肺 *Mycobacterium avium* 感染症における病勢と菌遺伝子型との関連. 結核 85(11):809-3, 2010.
7. 菊地利明. レジオネラ属に遭遇したら. 抗菌薬 PK-PD 実践テクニック, 102-5, 2010.
8. 菊地利明. 結核と抗酸菌症の最近の話題. 仙台市医師会報 564:34, 2011.
9. 菊地利明. 肺 MAC 症の病勢と菌遺伝子型との関連. 日本臨床 69(8):1444-8, 2011.
10. 菊地利明. 肺 *Mycobacterium avium* 感染症における病勢と菌遺伝子型との関連. 東北医学雑誌 123(1):71-74, 2011.
11. 菊地利明. 感染症とアレルギー: 非結核性抗酸菌症の二面性. 第 45 回緑膿菌感染症研究会講演記録, 8, 2011.

12. 菊地利明. 抗菌薬の正しい使い方. 呼吸器研修ノート, 423-7, 2011.
13. 菊地利明. 抗菌薬治療における de-escalation. 感染症診療 Pro&Con. 91-4, 2011.
14. 菊地利明, 貫和敏博, 一ノ瀬正和. 遺伝子治療の回顧と展望. Antisense 16(2):15-24, 2012.
15. Kikuchi T. Disease progression of Mycobacterium avium pulmonary infection and the mycobacterial variable number tandem repeat (VNTR) typing. Kekkaku. 88(1):23-7, 2013.
16. 西巻雄司, 菊地利明. 寄生虫、リケッチャによる肺感染症. 呼吸器疾患 最新の治療 2013-2015, 282-5, 2013.

石井智徳サブグループ

1. 塚田全、橋本彰、山崎研志、相場節也、石井智徳、谷田宗男  
IgG4 関連疾患を考える難治性口腔潰瘍  
日本皮膚科学会雑誌. 122: 1603. 2012.
2. 鳴海かほり、森建文、石川繭子、廣瀬卓男、石井智徳、伊藤貞嘉  
ヒトリンパ球に存在する(プロ)レニン受容体の機能について.  
日本内分泌学会雑誌. 88: 373. 2012.
3. 小林浩子、石井智徳、大平弘正.  
B 型肝炎再活性化の現状と今後の展開 免疫抑制療法後の B 型肝炎ウイルス再活性化 東北地方における前向き調査研究. 肝臓. 53: A103. 2012.
4. 鳴海かほり、森建文、石川繭子、佐藤恵美子、廣瀬卓男、石井智徳、伊藤貞嘉.  
ヒトリンパ球における(プロ)レニン受容体の検討.  
日本腎臓学会誌. 54: 257. 2012.
5. 石井智徳、藤原一男  
今日の神経疾患治療指針 第 2 版  
中枢神経ループス
6. 石井智徳、張替秀郎  
microRNA 研究のトピックス 全身性エリテマトーデスと microRNA  
炎症と免疫 21:14-19 2012
7. 浅野雅之、小川英作、相場節也、石井智徳.  
アレルギー性肉芽腫性血管炎の 1 例.  
日本皮膚科学会雑誌. 122: 76. 2012.
8. 渡部龍、石井智徳、張替秀郎、佐々島朋美、宇部健治、小野寺賢、中村明浩、中屋来哉、相馬淳、小野貞英.  
繊維素性心膜炎を伴った超高齢発症男性 SLE の 1 剖検.  
臨床リウマチ. 24: 74-80. 2012.
9. 渡部龍、石井智徳、中村恭平、白井剛志、田島結実、藤井博司、高澤徳彦.

大量ガンマグロブリン療法が奏功した視神経周囲炎を伴う Churg-Strauss 症候群の一例.  
末梢神経. 22: 264-265. 2011.

10. 白井剛志、石井智徳、中村恭平、渡部龍、田島結実、藤井博司、高澤徳彦、張替秀郎  
リコンビナント抗原を使用した ELISA 法による ANCA 測定キット(コスミック社)の基礎的・臨床的  
検討.  
医学と薬学. 65: 517-523. 2011.

11. 張替秀郎、石井智徳  
炎症、アレルギー疾患  
薬・栄養・運動の知識 内部障害のケアのために page200-211

12. 渡部龍、石井智徳、張替秀郎  
肺高血圧症の臨床における最新薬物治療  
膠原病専門医が診る肺高血圧症 ボセンタンと免疫抑制療法が奏功した原発性シェーグレン症  
候群にともなう肺動脈性肺高血圧症の 1 例  
Modern Physician(0913-7963)30 巻臨時増刊号 Page66-68

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 24 件、国際会議 9 件)

1. 発表者(所属)、タイトル、学会名、場所、月日

高井俊行グループ (国内会議 13 件、国際会議 9 件)

1. Toshiyuki Takai, Masanori Inui, Shion Fujimura, Shota Endo, Akira Nakamura  
(Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and  
Cancer, Tohoku University)

Activation of osteoclastogenesis by ITAM-bearing immunoreceptors

日本分子生物学会 BMB2008, 神戸, 平成 20 年 12 月 11 日

2. T. Takai (Invited Speaker and Chair of the session Track 6-3: Tumor Immunology and  
Immunotherapy) 2009 4th Medical Biotech Forum August 8-10, 2009 Dalian,  
China: Regulation of cytotoxic T lymphocyte triggering by PIR-B on dendritic cells.

3. 高井俊行「Fcレセプターによる免疫制御について」第 43 回大和免疫アレルギー研究会(近畿大  
大学医学部奈良病院5F 講堂)2009 年 7 月 14 日

4. Toshiyuki Takai, Tomohiro Kubo, Yuki Uchida, Yuko Watanabe, Masahiro Abe, Akira  
Nakamura (BIT's 1<sup>st</sup> Annual International Congress of Antibody-2009): Beijing, P.R.  
China 2009 年 5 月 22 日 Beijing Continental Grand Hotel (Beijing International  
Convention Center), China, May 21-23, 2009 Session 3-1: Immunogenicity and  
Antibodies as Immunodiagnostics. 'Rheumatoid Factor (RF) Production Is Regulated  
by PIR-B on B-1 Cells and its Excessive Elevation Can Link to Autoimmunity'

5. T. Takai (BIT's Life Sciences' 2nd Annual Protein and Peptide Conference (PepCon  
2009)): Augmented TLR9-induced Btk activation in PIR-B-deficient B-1 cells  
provokes excessive rheumatoid factor production and autoimmunity. COREX Center,  
Seoul, South Korea 2009 年 4 月 3 日

6. 高井俊行, 中村晃:「免疫抑制性レセプターPIR-B によるアレルギー制御」第 59 回日本アレルギー

ギー学会秋季学術大会 2009年10月29日-31日 秋田キャッスルホテル, 秋田ビューホテル ワークショップ4 アレルギーの感作成立=発症なのか?

7. 高井俊行: 免疫制御受容体による自己抗体の産生制御 株式会社ベネシス 2010年12月13日 大阪
8. 高井俊行: 自己免疫疾患における IVIG 療法の作用機序の最新知見. 帝国ホテル 2010年7月10日 「献血ベニロン-I 発売 30周年記念講演会」帝人ファーマ株式会社
9. 高井俊行: 自己免疫疾患における IVIG 療法の作用機序の最新知見. ヒルトンホテル大阪 2010年6月19日 「献血ベニロン-I 発売 30周年記念講演会」帝人ファーマ株式会社
10. 高井俊行: 抑制性受容体による免疫制御機構の解析 日本薬学会第130年会(岡山) 2010年3月28日 就実大学キャンパス R601 特別講演 SL31
11. Takai T: Regulation of TLR9 activation and autoantibody production in B-1 cells by PIR-B, an MHC class I receptor. Hotel Strandperle, Cuxhaven, Germany, Sept. 26-29, 2010. 8th German-Japanese Symposium.
12. Takai T: Regulation of autoimmunity by PIR-B. Asian Aging Core for Longevity 2010, August 22-24, 2010, Neighborhood Hotel in Jeju, Jeju Island, Korea
13. Toshiyuki Takai: Targeting Fc receptors 第32回日本炎症・再生医学会, 京都, 2011/6/2
14. 高井俊行: Fc 受容体と免疫疾患について 第16回シェーグレン症候群セミナー 特別講演, 東京, 2011/6/4
15. 高井俊行: 抗体療法とFcレセプター 第31回日本川崎病学会・学術集会ランチョンセミナー2 はまぎんホール・ヴィアマーレ 横浜市 2011/10/1
16. Toshiyuki Takai: Fcγ receptor targeting –How ITIM receptors regulate Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo / The 8th GARN Meeting Locomotor Science 1 –Recent Topics of RA– Hilton Tokyo Bay Hotel, 11/15/2011
17. Toshiyuki Takai: Regulation of TLR9 and autoimmunity by PirB, a multiligand inhibitory receptor. Second CSI/JSI/KAI Joint Symposium on Immunology “Regulation of Immune Responses in Health and Diseases” Osaka, 12/6/2011
18. Takai T. “Regulatory effects of IgG on B cell functions”, RCAI Workshop, RCAI Yokohama, March 23, 2012
19. Toshiyuki Takai, Negative Regulation of Autoantibody Production by a B Cell Inhibitory Receptor, FcγRIIB, Centennial of Hashimoto Disease Symposium, International Symposium II: Autoimmune Diseases–Etiology and Therapeutics, ACROS Fukuoka, December 3rd, 2012
20. Toshiyuki Takai, Update understanding of the mechanism of action of IVIG, 10th Kawasaki Disease Symposium, Kyoto Hyatt Regency, February 8th, 2012
21. Toshiyuki Takai, Yasuyoshi Kanari, Akiko Sugahara-Tobinai: Negative regulation of autoantibody production by a B cell inhibitory receptor FcγRIIB. NIH-Tohoku

University-JSPS Symposium, May 9-11, 2013, Gonryo Hall, Sendai

22. 高井俊行: 抑制性 Fc レセプターFc $\gamma$ RIIB による自己抗体の産生制御. 金沢医科大学大学院セミナー 2013年6月 14 日 金沢医科大学, 金沢市

菊地利明サブグループ (国内会議 9 件、国際会議 0 件)

1. 菊地利明. 抗酸菌におけるバイオセーフティ. 第 9 回日本バイオセーフティ学会総会, 仙台, 2009/12/11.
2. 菊地利明. 抗菌薬では de-escalation を行うべきである. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010/4/23.
3. 菊地利明. 非結核性抗酸菌症は治療すべきか—MAC を中心に—Pro の立場から. 日本結核病学会総会, 京都, 2010/5/20.
4. 菊地利明. 肺 Mycobacterium avium 感染症における病勢と菌遺伝子型との関連. 日本結核病学会総会, 京都, 2010/5/21.
5. 菊地利明. 感染と宿主免疫応答、そして急性肺傷害. 日本麻酔科学会第 58 回学術集会, 神戸, 2011/5/19.
6. 菊地利明. 感染症とアレルギーの関係を考える: hot tub lung の病態解明. 日本薬学会東北支部 第 10 回生物化学若手研究者セミナー, 仙台, 2011/10/8.
7. 菊地利明. 非結核性抗酸菌症? 感染症とアレルギーのクロストーク. 第 23 回日本臨床微生物学会総会, 横浜, 2012/1/21.
8. 菊地利明. 非結核性抗酸菌症菌ゲノム解析からわかったこと. 第 86 回日本感染症学会総会学術講演会, 長崎, 2012/04/26.
9. 菊地利明. 知っておきたい非結核性抗酸菌症の新知見. 第 87 回日本結核病学会総会, 広島, 2012/05/11.

石井智徳サブグループ (国内会議 2 件、国際会議 0 件)

1. 石井智徳.  
関節リウマチにともなう造血器障害.  
日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会 2012.
2. 石井智徳  
寛解のための抗 TNF 療法の意義: 何をいつ使うか?  
第 20 回 日本リウマチ学会 北海道 東北支部学術集会 シンポジウム 2010 年 9 月

② 口頭発表 (国内会議61件、国際会議13件)

1. 発表者(所属)、タイトル、学会名、場所、月日

高井俊行グループ (国内会議 12 件、国際会議 5 件)

1. Tomohiro Kubo, Yuki Uchida, Akira Nakamura, Toshiyuki Takai (Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)  
PIR-B-mediated negative regulation of TLR9 reduces rheumatoid factor production of B-1 cells and prevents autoimmunity  
第 38 回日本免疫学会学術集会, 京都, 平成 20 年 12 月 1 日 (口頭発表+ポスター発表)
2. Kojo Arita, Shota Endo, Akira Nakamura, Kazuyoshi Kohu, Masanobu Satake, Toshiyuki Takai (Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)  
Identification of transcriptional regulators for Pirb gene in B cells  
第 38 回日本免疫学会学術集会, 京都, 平成 20 年 12 月 1 日 (口頭発表+ポスター発表)
3. 藤村紫音 1), 乾 匡範 1), 菊地佑樹 1), 青木直子 2), 遠藤章太 1), 前田 努 1), 飛内(菅原) 章子 1), 中村 晃 1), 熊ノ郷 淳 3), Marco Colonna4), 高井俊行 1)  
[ 東北大加齢研遺伝子導入 1], 旭川医大免疫病理 2], 大阪大微生物病研・感染病態 3], Dep. of Pathol. and Immunol., Washington Univ. School of Med.4) ]  
破骨細胞分化における免疫受容体会合性シグナルアダプター分子 DAP10 の重要性  
第 131 回東北大学加齢医学研究所集談会, 仙台, 平成 21 年 1 月 30 日 (口頭発表)
4. 藤村紫音 1), 乾匡範 1), 菊地佑樹 1), 青木直子 2), 遠藤章太 1), 前田努 1), 飛内(菅原) 章子 1), 中村晃 1), 熊ノ郷淳 3), Marco Colonna4), 高井俊行 1)  
[ 東北大加齢研遺伝子導入 1), 旭川医大免疫病理 2), 大阪大微生物病研・感染病態 3), Dep. of Pathol. and Immunol., Washington Univ. School of Med.4] ]  
破骨細胞分化における免疫受容体会合性シグナルアダプター分子 DAP10 の重要性  
第 30 回東北骨代謝研究会, 仙台, 平成 21 年 2 月 7 日 (口頭発表)
5. 渡辺 優子、中村 晃、高井俊行 (東北大学加齢医学研究所 遺伝子導入研究分野)  
B 細胞における抑制性受容体と SHP-1 の動態解析  
第 29 回東北免疫研究会, 仙台, 平成 21 年 3 月 13 日 (口頭発表)
6. Takai T. A novel regulatory system for TLR9 and autoimmunity mediated by PIR-B in B-1 cells. Tohoku University Gloval COE “Network Medicine” The 1st International Symposium: Challenge to Medical Innovation– Sendai, Dec. 7, 8, 2009.
7. Kubo T, Uchida Y, Watanabe Y, Abe M, Nakamura A, Ono M, Akira S, Takai T. Augmented TLR9-induced Btk activation in PIR-B-deficient B-1 cells provokes excessive Rheumatoid factor production and autoimmunity. 2nd European Congress of Immunology 2009. Berlin, Germany, Sept. 13–16, 2009.
8. Endo S, Nakamura A, Takai T (Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, CREST,JST,) Regulation of cytotoxic T lymphocyte activity by PIR-B expressed on dendritic cells 第 9 回国際炎症学会, 東京, 平成 21 年 7 月 7 日 (口頭発表+ポスター発表)
9. Fujimura S, Inui M, Kikuchi Y, Aoki N, Endo S, Maeda T, Sugahara-Tobinai A, Nakamura A, Kumanogoh A, Colonna M, Takai T. Signal adaptor DAP10 associates with MDL-1 and triggers osteoclastogenesis in cooperation with DAP12 第 9 回国際炎症学会, 東京, 平成 21 年 7 月 7 日 (口頭発表+ポスター発表)
10. Nakamura A, Takai T. プラズマサイトイド樹状細胞における PIR-B の役割 / A regulatory

role of PIR-B in plasmacytoid dendritic cells. 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 平成 21 年 12 月 3 日 (口頭発表+ポスター発表)

11. Shota Endo, Yuzuru Sakamoto, Eiji Kobayashi, Akira Nakamura, and Toshiyuki Takai. Regulation of cytotoxic T lymphocyte activity by CD8 and PIR-B. The 5th International Symposium of Institute Network, Kanazawa, 2010, June.
12. 乾 匡範, 篠崎夏子, 遠藤章太, 高井俊行 Nogo および MHC class I による PIR-B を介した新たなマスト細胞の制御機構 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2011/11/11
13. 篠崎夏子, 乾 匡範, 遠藤章太, 坂本 譲, 北口公司, 高井俊行 Nogo および MHC クラス I による PIR-B への競合的結合によるマスト細胞の制御について 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2011/11/11
14. Hirano K, Tanaka J, Sakamoto Y, Looi CY, Nakano A, Itoh Y, Takai T. A suppressive effect of IVIg on B1 cell activation and production of natural antibodies. The annual meeting of the Japanese society for immunology, Chiba, 2011/11/27
15. Kitaguchi K, Arita K, Endo S, Kaifu T, Nakamura A, Takai T. Transcriptional activation of the PIR-B gene in B cells by PU.1 and Runx3. 2011 The annual meeting of the Japanese society for immunology, Chiba, 2011/11/28
16. Shinozaki N, Inui M, Endo S, Sakamoto Y, Kitaguchi K, Kuroki K, Maenaka K, Takai T. Differential but competitive binding of Nogo and MHC class I to PIR-B regulates LPS-activated mast cells. 2011 The annual meeting of the Japanese society for immunology, Chiba, 2011/11/29
17. Kanari Y, Sugahara-Tobinai A, Takai T, Autoimmune disease in B6.Slamf129 mice. CREST Workshop on Inflammation and Autoimmunity, Sendai, 2012/11/15

石井直人サブグループ (国内会議 10 件、国際会議 5 件)

1. Irie M, Ono M, Ishii N, et al (東北大学)  
Identification of HVEM, as a possible susceptible gene for inflammatory bowel disease in mouse. 第38回日本免疫学会学術集会, 京都, 平成20年12月1日
2. Igusa R, Ishii N, et al (東北大学)  
STAM1/2 regulate the innate immunity through TLR4 and TLR9 signaling. 第38回日本免疫学会学術集会, 京都, 平成20年12月2日
3. Okajima A, Takahashi T, Ishii N, et al (東北大学)  
Analysis of the functional human T cells in reconstituted NOG mice. 第38回日本免疫学会学術集会, 京都, 平成20年12月2日
4. Mousavi SF, Ishii N, et al (東北大学)  
OX40 signals potentiate the memory commitment of effector CD8+ T cells. 第38回日本免疫学会学術集会, 京都, 平成20年12月3日
5. \*Ishii N (Tohoku University): Roles of OX40 in the generation and maintenance

of memory T cells. The first CSI/JSI/KAI joint symposium on Immunology. Shanghai, China, Nov. 6-8, 2009

6. Takahashi T: The analysis of the functions of human B and T cells in humanized NOD/shi-scid/gnull (NOG) mice (hu-HSC NOG mice) 2nd International Workshop on Humanized mice. Amsterdam, the Netherlands, April 3-6, 2009
7. Ishii N (Tohoku University): Roles of OX40 signals in the generation and maintenance of memory T cells. The 1<sup>st</sup> International Symposium –Challenge to Medical Innovation –Sendai, Japan, December 7, 8, 2009
8. Takahashi, T. Suzuki, M, Katano, I, Ito, R, Ishii, N. Ito, M, and Sugamura, K (Tohoku University) “The analysis of the functions of human T cells in humanized NOD/shi-scid/gamma c<sup>null</sup> (NOG)-HLA transgenic mice” 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, Japan, Aug. 27, 2010
9. Naoto Ishii, OX40 contributes to the generation and maintenance of memory CD4+ T cells, 第40回日本免疫学会学術集会・国際シンポジウム, 千葉市, 2011/12/27-29
10. 鈴木真紀子ほか、HLA-DR 発現 NOG マウスを用いたヒト液性免疫の誘導、第40回日本免疫学会学術集会, 千葉市, 2011/12/27-29
11. Shu-lan Sun et al, Y chromosome-linked B cell deficiency in mice、第40回日本免疫学会学術集会, 千葉市, 2011/12/27-29
12. Hiroyuki Nagashima ほか “TNF receptor-associated factor 5 inhibits Th17 and Tfh differentiation” 第41回日本免疫学会学術集会、神戸市、2012年12月5日-7日
13. Atsuko Asao ほか “L-arginine upregulates NO production by macrophages during infection with *Leishmania major*.” 第41回日本免疫学会学術集会、神戸市、2012年12月5日-7日
14. Takeshi Kawabe ほか “Homeostatic proliferation occurs in mesenteric lymph nodes and supplies effector memory CD4<sup>+</sup> T cells in the intestine.” 第41回日本免疫学会学術集会、神戸市、2012年12月5日-7日
15. Takeshi Kawabe et al., “Homeostatic proliferation occurs in mesenteric lymph nodes generates gut-tropic Th17 cells.” The 1<sup>st</sup> Symposium of International Immunological Memory and Vaccine Forum, Tokyo, Jan 29, 2013

菊地利明サブグループ (国内会議 17 件、国際会議 1 件)

1. Damayanti T, Zaini J, Kikuchi T, Nukiwa T. OX40-OX40L interaction on CD4 T cells and NKT cells contribute to the development of allergic airway inflammation. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 2012/8/26.
2. 菊地利明, 渡辺彰, 五味和紀, 藤村茂, 貫和敏博. 多型縦列反復配列 (VNTR) の菌遺伝子型による非結核性抗酸菌症の病勢予測. 第83回日本感染症学会総会, 東京, 2009/4/24.
3. 菊地利明, 五味和紀, 渡辺彰, 藤村茂, 西森敬, 貫和敏博. 多型縦列反復配列 (VNTR) の

菌遺伝子型による非結核性抗酸菌症の病勢予測. 第 84 回日本結核病学会総会, 札幌, 2009/7/2.

4. Triya Damayanti, Jamal Zaini, 菊地利明, 貫和敏博. OX40-OX40L interactions on NKT cells contribute to development of airway inflammation in mouse model of allergic airway inflammation. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010/4/23.
5. 鳴海創大, 佐々木陽彦, 井上彰, 菊地利明, 海老名雅仁, 貫和敏博. 関節リウマチ治療中に結核性腹膜炎と性器結核を発症した一例. 第 121 回日本結核病学会東北支部学会, 山形, 2010/9/4.
6. 布施克浩, 藤村茂, 菊地利明, 高根秀成, 中野禎久, 渡辺彰. Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)法を用いた MBL 産生緑膿菌の pyocyanin 産生に関する検討. 第 59 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 第 57 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会, 東京, 2010/10/21.
7. 柴原泰三, 菊地利明. 難治性インフルエンザの 1 例. 第 31 回東北感染症・化療フォーラム, 仙台, 2010/11/27.
8. Damayanti T, Santoso A, Kikuchi T, Nukiwa T. Deletion of SLPI Reduces Lung Inflammation after Naphtalene Induction. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2011/4/22.
9. 大河内眞也, 千葉茂樹, 菊地利明, 海老名雅仁, 貫和敏博. 間葉系幹細胞(MSCs)由来ミトコンドリア関連ホルモン STC1 を用いた肺微小環境恒常性維持の可能性. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2011/4/22.
10. 東久佳, 菊地利明, 東出直樹, 海老名雅仁, 渡辺彰, 貫和敏博. Hot tub lung 動物実験モデルにおいて肺 CD11b+樹状細胞は TLR9-MyD88 経路依存性に炎症を惹起する. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2011/4/22.
11. 東出直樹, 菊地利明, 大東久佳, 海老名雅仁, 渡辺彰, 貫和敏博. Hot tub lung 動物実験モデルにおける NKT 細胞の役割. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2011/4/22.
12. 菊地利明, 渡辺彰, 貫和敏博. 非結核性抗酸菌による過敏性肺臓炎「hot tub lung」の病態解明. 第 86 回日本結核病学会総会, 東京, 2011/6/2.
13. 柴原泰三, 菊地利明, 貫和敏博. ナフタレン気道炎症モデルにおける酸化ストレス. 第 2 回癌・炎症と $\alpha$ リポ酸研究会, 別府, 2011/11/11.
14. 渡辺彰, 舘田一博, 平潟洋一, 比嘉太, 宮下修行, 菊地利明, 内納和浩, 牧展子, 小笠原和彦, 森俊弘. レジオネラ治療薬評価委員会委員会報告一第 3 報一. 第 60 回日本化学療法学会学術集会, 長崎, 2012/04/26.
15. 菊地利明, 小橋吉博, 渡辺彰. 多型縦列反復配列(VNTR)の菌遺伝子型と非結核性抗酸菌症の治療反応性との関連. 第 87 回日本結核病学会総会, 広島, 2012/05/11.
16. 二瓶真由美, 福原達朗, 菊地利明, 海老名雅仁, 藤井博司. メソレキサート中止により改善した肺の結節影、肺門・縦隔リンパ節腫脹の 1 例. 第 196 回日本内科学会東北地方会, 仙台,

2012/06/16.

17. 肅藤良太, 玉井ときわ, 榊原智博, 菊地利明, 海老名雅仁, 一ノ瀬正和. 肺結核に結核性胸膜炎、結核性心外膜炎、結核性腹膜炎を合併した1例. 第95回日本呼吸器学会東北地方会・第125回日本結核病学会東北支部学会, 仙台, 2012/09/08.
18. 小林誠, 村上康司, 千葉茂樹, 久田修, 岡崎達馬, 玉田勉, 大河内員也, 杉浦久敏, 菊地利明, 海老名雅仁, 一ノ瀬正和. 労作時息切れを契機に潰瘍性大腸炎が発見された一例. 第96回日本呼吸器学会東北地方会, 秋田, 2013/03/23.

石井智徳サブグループ (国内会議 22 件、国際会議 2 件)

1. T Shirai, H Fujii, M Ono, T Ishii, R Watanabe, Y Tajima, N Takasawa, H Harigae.  
Retrovirus vector system identified fibronectin leucine-rich transmembrane 2(FLRT2) as a novel cell surface autoantigen against anti-endothelial cell antibodies in lupus.  
第回国際免疫学会議「B細胞と自己免疫」神戸 2010年8月
2. 白井剛 石井智徳 et al.  
当科膠原病診療における PR3-ANCA 陽性患者の検討.  
日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウム 54回・19回 2010年4月
3. 田島結実、工藤正孝、村上浩、森本玲、石井智徳、佐藤文俊、伊藤貞嘉。  
SLEに合併した自己免疫性下垂体炎の2例。  
第21回間脳・下垂体・副腎系研究会。 2010年4月
4. 白井剛志, 渡部龍, 田島結実, 藤井博司, 高澤徳彦, 石井智徳, 張替秀郎。  
多量腹水、下腿浮腫、血小板減少を呈した血栓性微小血管障害症(TMA)の一例。  
第54回日本リウマチ学会総会・学術集会 2010年4月
5. 渡部龍, 白井剛志, 田島結実, 藤井博司, 高澤徳彦, 石井智徳, 張替秀郎  
血管炎・APS 当科における Churg-Strauss 症候群 12 例の臨床  
第54回日本リウマチ学会総会・学術集会 2010年4月
6. 渡部龍、白井剛志、田島結実、藤井博司、高澤徳彦、石井智徳、張替秀郎。  
SLEにおけるHBs抗体及びHBc抗体の保有率～当科における248例の検討～。  
第20回日本リウマチ学会 北海道・東北支部学術集会。 2010年9月
7. 白井剛志、藤井博司、中村恭平、渡部龍、田島結実、高澤徳彦、石井智徳、張替秀郎。  
レトロウイルスベクターシステムを用いた抗血管内皮細胞抗体対応自己抗原 FLRT2 の同定。  
第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.
8. 若松学、中村恭平、藤井博司、高澤徳彦、石井智徳、田島結実、白井剛志、渡部龍、張替秀郎。  
RPLSを合併したSLEの1例。  
第194回日本内科学会東北地方会 2011.
9. 石井智徳。  
東北地区における自己免疫疾患でのB型肝炎ウイルス再活性化に関する後ろ向き調査研究。  
日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.

- 10.山本沙織、福本義弘、杉村宏一郎、石井智徳、佐藤公雄、後岡広太郎、三浦裕、建部俊介、青木竜男、下川宏明  
膠原病性肺動脈性肺高血圧症に対する積極的免疫抑制療法の有効性。  
日本心臓病学会誌. 6: 281. 2011.
- 11.田島結実、石井智徳、張替秀郎  
SLE 患者リンパ球におけるアンギオテンシン II の作用解析。  
日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.
- 12.平林泰彦、石井智徳。  
トシリズマブ使用関節リウマチ患者の長期観察調査(中間報告)。  
日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.
- 13.渡部龍、石井智徳、張替秀郎。  
SLE における HBs 抗体及び HBc 抗体の保有率と免疫抑制療法の安全性。  
日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.
- 14.中村恭平、石井智徳、張替秀郎  
原発性シェーグレン症候群に合併した肺動脈性肺高血圧症(PAH)に対する免疫抑制療法。  
日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.
- 15.T ishii.  
Efficacy evaluation of tocilizumab with the new ACR/EULAR remission criteria and DAS-ESR.  
アメリカリウマチ学会 2012.
- 16.小林浩子、石井智徳、浦田幸朋、高橋裕一、平林泰彦、無量井泰、竹森弘光、浅野智之、齊藤理恵、岩館治代、渡辺浩志、張替秀郎、大平弘正、佐々木毅。  
東北地方における免疫抑制療法後のB型肝炎ウイルス再活性化前向き調査研究。  
第56回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012 年.
- 17.中村恭平、渡部龍、白井剛志、田島結実、藤井博司、高澤徳彦、石井智徳、張替秀郎。  
血管炎に合併した肥厚性硬膜炎の3例。  
第56回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012
- 18.宮田昌之、石井智徳、平林泰彦。  
トシリズマブ(TCZ)投与患者において MTX 減量・中止は寛解維持率に影響を与えない。  
日本リウマチ学会総会学術集会 2012.
- 19.鴨川由起子、渡部龍、白井剛志、田島結実、藤井博司、齋藤真一郎、石井智徳、張替秀郎。  
膠原病性肺高血圧症加療中に合併した血小板減少症の3例。  
第一回日本肺循環学会学術集会 2012.
- 20.白井剛志、藤井博司、中村恭平、渡部龍、田島結実、高澤徳彦、石井智徳、張替秀郎  
顕著な脳炎を呈した中枢神経ループス患者における新規抗 EphB2 自己抗体の同定。  
日本リウマチ学会総会・学術集会 2012.
- 21.岡田覚丈、川上純、福田孝昭、日高利彦、石井智徳、江口勝美。  
実臨床における DMARDs を中心とした関節リウマチ治療における関節破壊の観察 大規模プロスペクティブコホート研究(Apple Survey 第一報)。

日本リウマチ学会総会・学術集会 2012.

- 22.高澤徳彦、中村恭平、渡部龍、白井剛志、佐々木結実、藤井博司、石井智徳、張替秀郎  
ANCA 関連血管炎が疑われた非結核性抗酸菌症と考えられる 1 例.  
日本リウマチ学会総会・学術集会 2012.
- 23.中村恭平、渡部龍、白井剛志、田島結実、藤井博司、高澤徳彦、石井智徳、張替秀郎.  
血管炎に合併した肥厚性硬膜炎の 3 例.  
日本リウマチ学会総会・学術集会 2012.
- 24.佐々木結実、中村恭平、渡部龍、白井剛志、藤井博司、高澤徳彦、石井智徳、張替秀郎.  
腎機能障害と血小板減少を呈し、レボレード投与、エンドキサンパルス療法が奏功した強皮症  
の一例.  
日本リウマチ学会総会学術集会 2012.

③ ポスター発表 (国内会議43件、国際会議22件)

高井俊行グループ (国内会議 26 件、国際会議 8 件)

1. Tomohiro Kubo, Yuki Uchida, Akira Nakamura, Toshiyuki Takai (Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)  
PIR-B-mediated negative regulation of TLR9 reduces rheumatoid factor production of B-1 cells and prevents autoimmunity  
第 38 回日本免疫学会学術集会, 京都, 平成 20 年 12 月 1 日 (口頭発表+ポスター発表)
2. Kojo Arita, Shota Endo, Akira Nakamura, Kazuyoshi Kohu, Masanobu Satake, Toshiyuki Takai ( Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)  
演題: Identification of transcriptional regulators for Pirb gene in B cells  
第 38 回日本免疫学会学術集会, 京都, 平成 20 年 12 月 1 日 (口頭発表+ポスター発表)
3. Yuko Watanabe, Akira Nakamura, Toshiyuki Takai (Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)  
Kinetic analysis of the association between SHP-1 and inhibitory receptors in B cells  
第 38 回日本免疫学会学術集会, 京都, 平成 20 年 12 月 1 日 (ポスター発表)
4. Shion Fujimura, Masanori Inui, Yuki Kikuchi, Naoko Aoki, Shota Endo, Tsutomu Maeda, Akiko Sugahara-Tobinai, Akira Nakamura, Atsushi Kumanogoh, Marco Colonna, and Toshiyuki Takai (Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)  
Signal adaptor DAP10 associates with MDL-1 and triggers osteoclastogenesis in cooperation with DAP12  
第 38 回日本免疫学会学術集会, 京都, 平成 20 年 12 月 1 日 (ポスター発表)
5. Kojo Arita , Shota Endo, Akira Nakamura, Kazuyoshi Kohu, Masanobu Satake, Toshiyuki Takai ( Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)

Analysis of the mechanism for regulation of *Pirb* gene transcription in B cells  
日本分子生物学会 BMB2008, 神戸, 平成 20 年 12 月 11 日 (ポスター発表)

6. 内田有紀, 窪智宏, 中村晃, 高井俊行 (Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)  
PIR-B による B-1 細胞の TLR9 シグナルの制御およびリウマチ因子産生と自己免疫疾患の抑制機構の解析  
日本分子生物学会 BMB2008, 神戸, 平成 20 年 12 月 11 日 (ポスター発表)
7. 松下はる香, 小林栄治, 遠藤章太, 中村晃, 高井俊行 (Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)  
Paired Immunoglobulin-like Receptor (PIR)-B のリガンド結合部位の解析  
日本分子生物学会 BMB2008, 神戸, 平成 20 年 12 月 11 日 (ポスター発表)
8. Shion Fujimura, Masanori Inui, Yuki Kikuchi, Naoko Aoki, Shota Endo, Tsutomu Maeda, Akiko Sugahara-Tobinai, Akira Nakamura, Atsushi Kumanogoh, Marco Colonna, and Toshiyuki Takai (Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)  
MDL-1-DAP10 complex triggers osteoclastogenesis in concert with DAP12  
日本分子生物学会 BMB2008, 神戸, 平成 20 年 12 月 11 日 (ポスター発表)
9. 渡辺優子, 中村晃, 高井俊行 (東北大学加齢医学研究所遺伝子導入研究分野)  
B 細胞における抑制性受容体と SHP-1 の動態解析  
独立行政法人 科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「免疫難病・感染症等の先端医療技術」第 5 回 (最終) 公開シンポジウム, 東京, 平成 20 年 12 月 15 日 (ポスター発表)
10. 藤村紫音 1), 乾匡範 1), 菊地佑樹 1), 青木直子 2), 遠藤章太 1), 前田努 1), 飛内 (菅原) 章子 1), 中村晃 1), 熊ノ郷淳 3), Marco Colonna 4), 高井俊行 1)  
[ 東北大加齢研遺伝子導入 1), 旭川医大免疫病理 2), 大阪大微生物病研・感染病態 3), Dep. of Pathol. and Immunol., Washington Univ. School of Med. 4 ]  
破骨細胞分化における免疫受容体会合性シグナルアダプター分子 DAP10 の重要性  
第 131 回東北大学加齢医学研究所集談会, 仙台, 平成 21 年 1 月 30 日  
会, 京都, 平成 20 年 12 月 2 日
11. Yuki Uchida 1), T Kubo 1), Y Watanabe 1), M Abe 1), A Nakamura 1), M Ono 2), S Akira 3), T Takai 1) [ Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, CREST, JST 1], Department of Pathology, Tohoku University Graduate School of Medicine 2], Laboratory of Host Defense, World Premiere International Immunology Frontier Research Center, Osaka University 3 ] ] PIR-B-mediated negative regulation of TLR9 reduces rheumatoid factor production of B-1 cells and prevents autoimmunity. 第 9 回国際炎症学会, 東京, 平成 21 年 7 月 7 日 (ポスター発表)
12. Akira Nakamura, T Takai (Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, CREST, JST) A regulatory role of PIR-B-SHP-1 in the activation of plasmacytoid dendritic cell. 第 9 回国際炎症学会, 東京, 平成 21 年 7 月 8 日 (ポスター発表)
13. Michiyo Imada 1), K Masuda 2), R Satoh 2), Y Ito 1), Y Goto 1), T Matsuoka 1), S Endo 1), A

- Nakamaura1), H Kawamoto2), T Takai1) [Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, CREST, JST1], Laboratory for Lymphocyte Development, RIKEN Research Center for Allergy and Immunology2)] Ectopically expressed PIR-B on T cells constitutively binds to MHC class I *CIS* and attenuates T helper type 1 response. 第9回国際炎症学会, 東京, 平成21年7月8日(ポスター発表)
14. ENDO Shota1), SAKAMOTO Yuzuru2), NAKAMURA Akira1), TAKAI Toshiyuki1) [Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University1], Center of General Education, Tohoku Institute of Technology2)] MHCクラスI認識におけるPIR-BとCD8の競合反応によるCTL活性調節 / Competitive binding of MHC class I between PIR-B and CD8 regulates CTL activity : 第39回日本免疫学会学術集会, 大阪, 平成21年12月3日(ポスター発表)
15. IMADA Michiyo1), MASUDA Kyoko2), SATOH Rumi2), ITO Yumi1), GOTOH Yoshiyuki1), MATSUOKA Takayuki1), ENDO Shota1), NAKAMURA Akira1), KAWAMOTO Hiroshi2), TAKAI Toshiyuki1) [Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University1], Laboratory for Lymphocyte Development, RIKEN Research Center for Allergy and Immunology2)] Ectopically expressed PIR-B on T cells constitutively binds to MHC class I *cis* and attenuates T helper type 1 responses. : 第39回日本免疫学会学術集会, 大阪, 平成21年12月4日(ポスター発表)
16. HEMMI Hiroaki1,2), IDOYAGA Junliana2), TAKAI Toshiyuki3), SAITO Takashi4), NODA Masaki5), STEINMAN M. Ralph2) [MTT program, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University1], Laboratory of Cellular Physiology and Immunology, The Rockefeller University2], Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University3], Laboratory for Cell Signaling, RIKEN Research Center for Allergy and Immunology4], Department of Molecular Pharmacology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University5)] マウス脾臓樹状細胞 / マクロファージに発現している Trem ファミリー分子 Trem-like 4 の同定とその解析 / Identification and characterization of a Trem-like molecule, Trem-like 4, expressed on mouse splenic dendritic cells and macrophages. 2009 日本免疫学会総会・学術集会, 大阪, 平成21年12月2日(口頭発表+ポスター発表)
17. YAMANISHI Yoshinori1), KITAURA Jiro1), IZAWA Kumi1), KAITANI Ayako1), ENOMOTO Yutaka1), OKI Toshihiko1), AKIBA Hisaya2), TAKAI Toshiyuki3), OKUMURA Ko2), KITAMURA Toshio1) [Division of Cellular Therapy, Advanced Clinical Research Center, The Institute of Medical Science, University of Tokyo.1), Department of Immunology, Juntendo University School of Medicine.2), Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University.3)] LMIR5 のリガンドとして TIM1 および TIM4 を同定した。 / TIM1 and TIM4 are ligands for LMIR5/CD300b: the TIM1/4-LMIR5 interaction induces LMIR5-mediated activation of mast cells and granulocytes. :2009 日本免疫学会総会・学術集会, 大阪, 平成21年12月2日(口頭発表+ポスター発表)
18. IZAWA Kumi1), KITAURA Jiro1), YAMANISHI Yoshinori1), OKI Toshihiko1), TAKAI Toshiyuki2), KITAMURA Toshio1) [Division of Cellular Therapy, Advanced Clinical Research Center, The Institute of Medical Science, University of Tokyo1],

Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University2]] LMIR3 ノックアウトマウスの解析;LMIR3 欠損はマウス腹膜炎モデルにおける致死率を改善する。 / Analysis of LMIR3 knockout mice; LMIR3 deficiency improved survival from cecal ligation and puncture-induced septic shock. 2009 日本免疫学会総会・学術集会,大阪,平成 21 年 12 月 2 日(口頭発表+ポスター発表)

19. SAKAMOTO Yuzuru1), ODA Akihisa2), TAKAI Toshiyuki3), HIDA Shigeaki2), TAKI Shinsuke2) [Center for General Education, Tohoku Institute of Technology.1), Department of Immunology and Infectious Diseases, Shinshu University Graduate School of Medicine.2), Department of Experimental Immunology and CREST Program of JST, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University.3)] Paired immunoglobulin-like receptor(PIR)-B attenuates IL-3-induced IL-4 production in a novel ITIM-independent manner in murine basophils. 2009 日本免疫学会総会・学術集会,大阪,平成 21 年 12 月 2 日(口頭発表+ポスター発表)
20. TAKAHASHI Mariko1), KITAURA Jiro1), YAMANISHI Yoshinori3), IZAWA Kumi1), ENOMOTO Yutaka1), KAITANI Ayako1), OKI Toshihiko1), TAKAI Toshiyuki2), KITAMURA Toshio1)[Division of Cellular Therapy, Advanced Clinical Research Center, The Institute of Medical Science, University of Tokyo1), Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University2)]ヒト LMIR/CD300 ファミリー分子の解析 : CD300C は FcRgamma と会合して活性化シグナルを伝達する / Analysis of human leukocyte mono-Ig-like receptor(LMIR)/CD300 family: CD300C transmits an activating signal through association with FcRgamma. 2009 日本免疫学会総会・学術集会,大阪,平成 21 年 12 月 3 日(口頭発表+ポスター発表)
21. KAITANI Ayako1), KITAURA Jiro1), YAMANISHI Yoshinori1), IZAWA Kumi1), OKI Toshihiko1), TAKAI Toshiyuki2), KITAMURA Toshio1) [Division of Cellular Therapy, Advanced Clinical Research Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo1], Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University2)]LMIR8/CLM-6 は pDC マーカーである / Leukocyte mono-Ig-like receptor 8(LMIR8)/CLM-6 is a marker of plasmacytoid dendritic cell(pDC). 2009 日本免疫学会総会・学術集会,大阪,平成 21 年 12 月 3 日(ポスター発表)
22. ENOMOTO Yutaka1), KITAURA Jiro1), YAMANISHI Yoshinori1), IZAWA Kumi1), OKI Toshihiko1), TAKAI Toshiyuki2), KITAMURA Toshio1) [Division of Cellular Therapy, Advanced Clinical Research Center, The Institute of Medical Science, University of Tokyo1), Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University2)]活性化レセプターLMIR7 と LMIR4 の比較解析 : FcR $\gamma$  との会合から得られた知見 / Comparative analysis of leukocyte mono-Ig-like receptor 7(LMIR4)/(CLM-3 with LMIR4/CLM-5 as an activating receptor: lessons from association with FcR $\gamma$ . 2009 日本免疫学会総会・学術集会,大阪,平成 21 年 12 月 4 日(ポスター発表)
23. MAEHARA Akie1), IZAWA Kumi1), YAMANISHI Yoshinori1), KAITANI Ayako1), TAKAHASHI Mariko1), ENOMOTO Yutaka1), OKI Toshihiko1), TAKAI Toshiyuki2), KITAURA Jiro1), KITAMURA Toshio1) [Division of Cellular Therapy, Advanced Clinical Research Center, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo1], Department of Experimental Immunology, IDAC, Tohoku University2)]An

activating and inhibitory signal from an inhibitory receptor LMIR3/CLM-1:LMIR3 augments LPS response through association with FcR $\gamma$  in mast cells. 2009 日本免疫学会総会・学術集会,大阪,平成 21 年 12 月 4 日(ポスター発表)

24. Seiichi Kanzaki 1, Akira Yamaguchi 1, Kayoko Yamaguchi 5, Yoshitsugu Kojima 4, Kyoko Suzuki 2, Toshiyuki Takai 3, Ichiro Aoki 1, Syoji Yamanaka 1 [(1 横浜市大・医・分子病理, 2 横浜市大・医・精神, 3 東北大・加齢研, 4 横浜市大・医・微生物, 5 理研)] [(1 Dept. of Patol., Sch. of Med., Yokohama City Univ., 2 Dept. of Psy., Sch. of Med., Yokohama City Univ., 3 Tohoku Univ., IDAC, 4 Dept. of Micobiol., Sch. Of Med., Yokohama City Univ., 5 RIKEN)] GM2 ガングリオシドーシスにおける末梢免疫システムの異常 (Storage and FcR dependent pathway induced immunological abnormalities in the thymus of GM2 gangliosidoses) 第 32 回 日本分子生物学会年会,横浜,平成 21 年 12 月 10 日(ポスター発表)
25. 遠藤章太, 北口公司, 中村晃, 高井俊行. PIR-BによるNogo/MHCクラスI認識の相違性に基づくマスト細胞の新しい制御機構. 日本アレルギー学会秋期学術大会, 東京, 2010 年, 11 月
26. 田中純, 高井俊行:B-1 細胞に対する IVIg の制御機構に関する研究:CREST「免疫機構」領域第一回シンポジウム, 東京:2010 年 10 月 27 日(ポスター発表)
27. Y.Sakamoto, Y.Watanabe, A.Nakamura, T.Takai. Kinetic analysis of the association between PIR-B and its related molecules in B cells. 14th International Congress of Immunology (Kobe), (2010.8.25) (ポスター発表 [PP-052-15])
28. Y. Mitsuhashi, A. Nakamura, T. Nukiwa, T. Takai. A regulatory role of PIR-B in plasmacytoid dendritic cells 14th International Congress of Immunology (Kobe), (2010.8.25) (ポスター発表 [PP-095-15])
29. Akira Nakamura, Yoshiya Mitsuhashi, Toshiyuki Takai A regulatory role of PIR-B in plasmacytoid dendritic cells The 5th International Symposium of Institute Network, Kanazawa, 2010, June.
30. 田中純, 仲野篤史, 伊藤由美, 高井俊行 静注用免疫グロブリンはB-1細胞からの自己抗体産生を抑制する 第32回日本炎症・再生医学会, 京都,2011/6/3
31. Tanaka J, Nakano A, Itoh Y and Takai T. Intravenous Immunoglobulin inhibits autoantibody production by B-1 cells. 10th World Congress on Inflammation. Paris, France. 2011/06/26
32. Shinozaki N, Binding of Nogo and MHCI to PirB regulates mast cells and allergy, 7th International Symposium of the Institute Network, Sendai, 2012/6/14
33. Kimura T, Inui M, Takai T, Nogo positively regulates TLR signal pathway and inflammatory gene expression in macrophages. Frontiers in Immunology and Inflammation: From Molecules to Disease, Tokyo, 2013/2/12-2013/2/13
34. Kimura T, Inui M, Takai T, Regulation of TLR signaling by a reticulon family protein Nogo in macrophages. The Annual Meeting of the Japanese Society for

石井直人サブグループ（国内会議 2 件、国際会議 3 件）

1. Watanabe Y, Takahashi T, Ishii N et al (東北大学)  
Facilitating the human B cell development in humanized NOG mice. 第38回日本免疫学会学術集会, 京都, 平成20年12月2日
2. Asao A, Ndhlovu LC, Hoshino T, Sugamura, K, and Ishii N, “OX40-mediated susceptibility to Leishmania major infection is dependent on IL-13” 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, Japan, Aug. 23, 2010
3. Kawabe T, Irie M, Ono M, Asao A, Zhang M, Yoshida A, Takahashi T, Uede T, Watanabe N, Sugamura K, and Ishii N, “Positional identification of *TNFRSF14*, encoding the herpes virus entry mediator, as a susceptibility gene for inflammatory bowel disease in mice” 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, Japan, Aug. 24, 2010
4. Takahashi T, Suzuki M, Katano I Ito, R, Ishii N, Ito M, and Sugamura K, “The analysis of the functions of human T cells in humanized NOD/shi-scid/gamma c<sup>null</sup> (NOG)-HLA transgenic mice” 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, Japan, Aug. 25, 2010
5. 河部剛史ほか、OX40 signaling contributes to the generation of effector memory CD4 T cells、第 40 回日本免疫学会学術集会, 千葉市, 2011 年 12 月 27-29 日

菊地利明サブグループ（国内会議 15 件、国際会議 11 件）

1. Daito H, Kikuchi T, Zaini J, Sakakibara T, Gomi K, Ebina M, Watanabe A, Nukiwa T. A mouse model for hot tub lung by using Mycobacterium avium from the patient. International Conference of American Thoracic Society and American Lung Association, San Diego, 2009/5/20.
2. Daito H, Kikuchi T, Gomi K, MD, Ebina M, Nukiwa T. Development of a mouse model for hot tub lung. International Conference of American Thoracic Society and American Lung Association. New Orleans, 2010/5/18.
3. Murakami K, Tamada T, Nara M, Muramatsu S, Kikuchi T, Kanehira M, Ebina M, Nukiwa T. Toll-like receptor 4 signaling as a potentiator in the airway submucosal gland secretion. International Conference of American Thoracic Society and American Lung Association. Denver, 2011/5/13.
4. Damayanti T, Santoso A, Kikuchi T, Nukiwa T. Deletion of Slpi reduces lung inflammation after naphtalene induction. International Conference of American Thoracic Society and American Lung Association. Denver, 2011/5/13
5. Ohkouchi S, Kikuchi T, Ebina M, Nukiwa T. Novel functions of stanniocalcin-1 (STC1) through uncoupling protein 2 (UCP2) up-regulation; promoting survival of cancer cells

- under oxidative stress and inducing the uncoupling respiration (Warburg effect). European Respiratory Society Annual Congress. Amsterdam, Netherlands. 2011/9/24
6. Damayanti T, Kikuchi T, Nukiwa T. Secretory leukoprotease inhibitor plays an essential role in lung inflammation after naphthalene induction. European Respiratory Society Annual Congress. Amsterdam, Netherlands. 2011/9/24
  7. Murakami K, Tamada T, Nara M, Muramatsu S, Kikuchi T, Kanehira M, Ebina M. Toll-Like Receptor 4 Signaling Potentiates Ca<sup>2+</sup>-dependent airway secretion from tracheal submucosal glands via the activation of constitutive NO synthase, International Conference of American Thoracic Society and American Lung Association, San Francisco, 2012/5/18-23.
  8. Tode N, Kikuchi T, Shibahara T, Daito H, Santoso A, Tamada T, Ohkouchi S, Ebina M, Nukiwa T. Innate immunity mediated by natural killer T cells is required for the development of hot tub lung in mice, International Conference of American Thoracic Society and American Lung Association, San Francisco, 2012/5/18-23.
  9. Muramatsu S, Tamada T, Nara M, Murakami K, Chiba S, Kikuchi T, Ebina M, Nukiwa T. Toll like receptor 5 potentiates Ca<sup>2+</sup> dependent electrolytes secretion from airway submucosal gland, International Conference of American Thoracic Society and American Lung Association, San Francisco, 2012/5/18-23.
  10. Ohkouchi S, Kanehira M, Kikuchi T, Ebina M. Novel functions of stanniocalcin-1 (STC1) through uncoupling protein 2 (UCP2) up-regulation; promoting survival of cancer cells under oxidative stress and inducing the uncoupling respiration (Warburg effect), International Conference of American Thoracic Society and American Lung Association, San Francisco, 2012/5/18-23.
  11. Murakami K, Tamada T, Nara M, Muramatsu S, Kikuchi T, Kanehira M, Ebina M. TLR4 signaling potentiates airway secretion from the swine submucosal gland via NO/cGMP/cGK pathway. European Respiratory Society Annual Congress 2012. Vienna, 2012/9/1-5.
  12. 菊地利明, 渡辺彰, 五味和紀, 海老名雅仁, 貫和敏博. 多型縦列反復配列(VNTR)の菌遺伝子型による非結核性抗酸菌症の病勢予測. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009/6/14.
  13. 村上康司, 玉田勉, 奈良正之, 菊地利明, 海老名雅仁, 貫和敏博. 気道粘膜下腺細胞における Toll 様受容体シグナリングによる分泌調節機序の検討. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010/4/23.
  14. 大河内眞也, Ahmed Katcha, 兼平雅彦, 菊地利明, 海老名雅仁, 貫和敏博. 間葉系幹細胞(MSCs)分泌 Stanniocalcin 1(STC1)が誘導する Uncoupling Protein 2 (UCP2)依存性 Reactive Oxygen Species (ROS)抑制作用と Warburg 効果. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010/4/24.
  15. 大東久佳, 菊地利明, 五味和紀, 渡辺彰, 貫和敏博. 非結核性抗酸菌による過敏性肺臓炎動物実験モデルの確立・病態解明. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010/4/24.
  16. 貫和紀子, 謝勉, 福原達朗, Cezary Treda, 菊地利明, 海老名雅仁, 貫和敏博. 肺癌細胞株 PC9 (EGFR deletion) と A549 (k-ras Ser) における side population、self seeding、肺

xenograft 形成. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010/9/24.

17. 菊地利明. アレルギー性気道炎症に対する抗 OX40L 抗体吸入療法の試み. CREST「免疫機構」領域 第 1 回シンポジウム, 東京, 2010/10/27.
18. 奥山香織, 濱中悠賀, 河野資, 大河原雄一, 高柳元明, 菊地利明, 大野勲. IL-5 産生の性差に關与する T 細胞サブセットの解析. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2011/4/22.
19. 村上康司, 玉田勉, 奈良正之, 村松聡士, 菊地利明, 兼平雅彦, 海老名雅仁, 貫和敏博. 気道粘膜下腺細胞における Toll 様受容体 4 シグナリングによる分泌調節機序の検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2011/4/22.
20. 大河内眞也, 菊地利明, 海老名雅仁, 貫和敏博. STC1 は UCP2 誘導を介した過酸化ストレス軽減と非共役呼吸誘導を通して肺がん細胞の生存を誘導する. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011/10/3.
21. 村上康司, 玉田勉, 奈良正之, 村松聡士, 菊地利明, 兼平雅彦, 海老名雅仁. 気道粘膜下腺細胞における Toll 様受容体 4 シグナリングによる分泌調節機序の検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012/4/20-22.
22. 村松聡士, 玉田勉, 奈良正之, 村上康司, 千葉茂樹, 菊地利明, 海老名雅仁, 貫和敏博. Toll 様受容体 5 シグナルは気道粘膜の水一電解質分泌を増強する. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012/4/20-22.
23. 奥山香織, 河野資, 大河原雄一, 菊地利明, 高柳元明, 大野勲. T 細胞による IL5 産生の性差 CD8+T の制御能に対する CD4+T の感受性の性差. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012/4/20-22.
24. 柴原泰三, 菊地利明, 東出直樹, 海老名雅仁, 貫和敏博. Secretory leukoprotease inhibitor (以下 SLPI) の活性酸素への影響. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012/4/20-22.
25. 東出直樹, 菊地利明, 柴原泰三, 海老名雅仁, 貫和敏博. EGFR 遺伝子変異を伴う肺腺癌患者における遺伝学的機序の解析. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012/4/20-22.
26. 東出直樹, 菊地利明, 榊原智博, 福原達朗, 大河内眞也, 岡崎達馬, 井上彰, 貫和敏博. EGFR 遺伝子変異を伴う肺腺癌患者におけるエクソーム解析. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012/9/19-21.

#### (4) 知財出願

① 国内出願 (1 件)

② 海外出願 (1 件)

③ その他の知的財産権

(5)受賞・報道等

①受賞(顕著な受賞の前に\*を付記してください)

高井グループ

- \*1. 文部科学大臣表彰科学技術賞研究部門, 高井俊行, 平成24年4月 17 日
2. 東北大学加齢医学研究所研究奨励賞, 三橋善哉, 平成25年2月 1 日
3. 東北大学良陵医学振興会医学部奨学賞 B, 三橋善哉, 平成25年 1 月18日
4. 日本生化学会東北支部会奨励賞, 遠藤章太, 平成25年5月18日
5. 日本炎症・再生医学会 優秀ポスター賞, 田中純, 平成25年 7 月3日

菊地利明サブグループ

1. 菊地利明: 多型縦列反復配列(VNTR)の菌遺伝子型による非結核性抗酸菌症の病勢予測: Bayer RTI Young Investigator Award: 2009年 12 月 12 日受賞
2. 菊地利明: 日本結核病学会 今村賞 平成22年5月21日: 「肺 Mycobacterium avium 感染症における病勢と菌遺伝子型との関連」

②マスコミ(新聞・TV等)報道(プレス発表をした場合にはその概要もお書き下さい。)

「自己免疫病の発症抑制に関わる分子の発見」平成23年7月6日 筑波大学  
概要: 自己抗体の産生を抑制する新しい分子, MAIR-II を発見し, これが B 細胞において DAP12 を介して抑制的に作用することを示した。(渋谷彰先生らとの共同研究)

「傷ついた視神経の再生を抑制するメカニズムを解明」大阪大学 平成23年3月2日  
「視神経の再生成功 阪大・東北大などマウス実験で一特定の酵素抑える」日本経済新聞などに掲載  
概要: 阪大・山下俊英教授と東北大・高井俊行教授らは視神経の SHP という酵素のはたらきを抑えて視神経を再生させることにマウスで成功した。脊髄損傷や脳挫傷などの治療に役立つ可能性がある。

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

- ・ JST「A-STEP」事業に採択され, 事業化への取り組みを行っている: 課題名「非結核性抗酸菌症の病勢を予測する臨床検査法の開発(研究代表者: 菊地利明)」(H22)および課題名「非結核性抗酸菌症の臨床検査を目指した病型判定法の最適化(研究代表者: 菊地利明)」(H23)

②社会還元的な展開活動

- ・ 得られた成果は, 東北大学広報誌「まなびの杜」に平成24年3月に採り上げられ, 市民に無料配布されており, 東北大学 Web サイトでも公開されている。
- ・ 得られた成果を含めた高井教授のレクチャー「アレルギーの仕組みと免疫のふしぎ」は東北大学加齢医学研究所スマート・エイジングカレッジにて平成24年, 25年, 各100名程度の市民を対

象に講義され、市民の科学啓発に役立っている。

・ 得られた成果は、東北大学研究所群の市民向けイベント「かたひらまつり」において平成21年、23年、25年の秋に公開され、市民の科学への理解に役立っている。

## § 6 研究期間中の活動

### 6. 1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2009年11月13日	CREST研究会・加齢研ワークショップ「B細胞の多様な局面」	東北大学加齢医学研究所大会議室	約50人	当CRESTチームのほか、医薬基盤研究所・紅露拓先生、国立国際医療センター・高木智先生、東北大学医学系研究科・五十嵐和彦先生、理研・阪大・黒崎知博先生らによる講演と討論を行い、たいへんに当CRESTの今後に資するものであった。
H22年12月21日	第2回東北大学・実験動物中央研究所組織的連携シンポジウム	東北大学	50人	実験動物中央研究所と共催で、実験動物を用いたイメージング解析に関する研究会を実施した。
H23年12月8日	第5回インビボ実験医学シンポジウム「遺伝子組み換え動物の四半世紀と今後の展望」	学士会館	100人	実験動物中央研究所と共催で、遺伝子組み換え動物を用いた最先端の医学研究の講演会を実施した。
24年4月23日	加齢研セミナー	東北大学加齢医学研究所	約20人	産総研の主席評価役：久保泰先生を招聘し、人工合成リガンドの開発に関する招待講演を行った。
24年6月19日	加齢研セミナー	東北大学加齢医学研究所	約20人	新潟大学医歯学総合病院・助教・金子佳賢先生、大阪大学免疫フロンティア研究センター・教授・黒崎知博先生を招聘し、自己抗体に関する研究講演会を行った。
24年11月15日	CREST Workshop on Inflammation and Autoimmunity	東北大学加齢医学研究所スマート・エイジング国際共同研究センター国際会議室	約40人	オランダから Dr. Sjef Verbeek, 順天堂大学から広瀬幸子教授を招聘しご講演頂き、CREST チームからも2グループの研究発表と総合討論を行った。
24年3月4日	加齢研セミナー	東北大学加齢医学研究所	約15人	長崎大学・医歯薬学総合研究科・教授・森望先生を招聘し、招待公演を行った。

## §7 最後に

まずはじめに、研究統括の菅村和夫先生をはじめ、アドバイザーの諸先生方、JST のご関係諸兄の変らぬご支援とご指導に対し、心より深く感謝申し上げます。とりわけ平成23年3月に遭遇した未曾有の大災害において一旦、中断せざるを得なくなった研究活動を、わずか3ヶ月ほどで復旧できましたのも、先生方、JST の皆さまの迅速で強力なご支援があったからこそです。また、毎年の報告書等に関する的確かつエンカレッジなアドバイスは真に有益なものであり、研究対象の絞り込み、ベクトルの集約、臨床研究者とのタイアップなど、不十分なところもありますがアドバイスに従って努力致した積もりです。以下、自己評価等を記載します。

### 研究の目標等から見た達成度と意義等の自己評価

本チームは受容体を制御する、とりわけ「抑制系受容体をアゴニスティックに活性化することによる新治療法の構築」という新しい概念に取り組みさせて頂いた。免疫抑制を達成するために活性化受容体やリガンドをブロックすることは一般に行われており、一定の成果を得ているが、「抑制の活性化」にはまだどの製薬企業も良好な道筋を見出していないチャレンジングな領域である。本チームの強みである  $Fc\gamma RIIB$  および  $LILRB$  の独創的な研究成果に基づき、私達は当初計画どおりに努力し、期待を上回るレベルではないにせよ、このチャレンジ領域が荒唐無稽なものではないことを示すことができた。たとえば意外な成果ではあったが血小板と単球が相互作用して  $LILRB$  ではなく  $LILRA$  を介して新規な抗炎症パスウェイを動かすという知見は、まだまだ私達の知らない抑制パスウェイが生理的に存在していて、開拓されるのを待っている、と言っても過言ではないと思われる。

$NOG$  を利用したヒト免疫系の構築は、ある極めて高いレベルにまで到達しているものの、免疫応答性が完全にヒト化できるところまで到達できておらず、今後課題を残しているが、今後のイノベーションにより解決できる期待がある。

### 今後の研究の展開

今後は本チームで各グループが成し得た研究成果をより臨床応用の方向に発展させ、また企業等とタイアップして創薬への道筋も具体的になるよう努力して行きたいと考えている。たとえば試験管内分子進化法によるアゴニスティック・リガンド創生は始まったばかりであり、一定の技術的成熟を見ている抗体医薬の開発と比べ、今後の発展がおおいに期待できる領域であろう。また基盤的学術成果については  $Fc\gamma RIIB$  の古くて新しい寛容維持機構、 $LILR$  やそのリガンドによる免疫制御機構について、また  $OX40/OX40L$  の制御の理解など今後も世界的なインパクトある成果に結びつけたい。

### 研究代表者としてのプロジェクト運営について(チーム全体の研究遂行、研究費の使い方等)

本チームでは基礎系3分野(加齢医学研究所・医学系研究科免疫学・医学系研究科病理病態学)、臨床系2分野(大学病院呼吸器内科、同血液・免疫科)、そして2つのサテライト参加企業(ベネシス、医学生物学研究所)の構成で、研究代表者・高井俊行により運営された。当初から大きなベクトルは免疫制御を活用するという意味で同一であり、問題は少なかったが、研究開始からしばらくはこれまでの各所での研究経過を生かす形で徐々にベクトルを揃える方針を採り、概ね上手く行ったと考えている。しかしながら研究統括、アドバイザーの先生方から「できるだけテーマを絞ってベクトルを統一するように」とのご指導を頂き、中間評価後はできれば  $IVIg$  やヒト試料を用いた臨床応用の方向性に皆が向かうよう、努力した積もりである。研究期間は終了するが、今後も適切なグループ編成を継続し、より一層の成果を得るよう努力したい。研究費は概ね予定どおり、十分な活用を行ったと考えている。