

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月30日現在

機関番号：14301

研究種目：特定領域研究

研究期間：2007 ～ 2011

課題番号：19059009

研究課題名（和文） 免疫系自己-形成・識別とその異常

研究課題名（英文） Immunological Self Recognition and its Disorders

研究代表者 湊 長博 (MINATO NAGAHIRO)
京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：40137716

研究成果の概要（和文）：本領域研究では、免疫基盤研究（A01）、免疫病態研究（A02）、ヒト免疫制御技術開発研究（A02）を3つの柱として計画研究者と公募研究者による領域研究を推進し総原著論文数1000を超えるめざましい成果をあげることができた。本総括班はこれらの特定領域研究活動全般を統括する組織として、各研究課題の連携と協同の促進（定例研究会議を含む）、広報活動、関連領域支援グループによる情報技術支援、研究活動の内部評価、などを行ってきた。また免疫不思議未来転での一般市民への啓蒙広報活動（東京）や4回にわたる公開国際シンポジウムを企画開催し、外国の招聘第一線研究者および本組織班員による講演会を開催した。最終の成果とりまとめは、冊子体（約100ページ）として公表されている。事後評価はAで、期待通りの成果であるとの高い評価を得た。

研究成果の概要（英文）：To understand the mechanisms of immunological self-recognition, we organized three research groups, (A01) basic immunological mechanisms, (A02) immunological diseases, (A03) new technological development for human immune system, and published over 1000 original scientific papers as a whole in the 5 year period. We also performed a series of educational courses for high school students to promote the interest and understanding of immunology as well as 4 open international symposia inviting world-leading immunologists. *Ex post facto* evaluation of the project by the MEXT biology committee was ranked “A”.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	12,700,000	0	12,700,000
2008年度	12,700,000	0	12,700,000
2009年度	12,700,000	0	12,700,000
2010年度	12,000,000	0	12,000,000
2011年度	12,000,000	0	12,000,000
総計	62,100,000	0	62,100,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：自己認識、免疫制御、胸腺、自己免疫病、炎症、がん

1. 研究開始当初の背景

外来侵入因子と自己成分との識別は獲得免疫系の成立と維持における中心的事象で

あり、その失調や破綻はそれ自体でヒトの多彩で深刻な病態の発症にいたりうる。しかし、免疫学的自己の形成と識別機構には多くの

不明な点が残されている。

2. 研究の目的

本特定領域研究の目的は、獲得免疫系における自己形成・識別ならびにその制御機構についての包括的パラダイムを確立するとともに、ヒトの免疫システムの制御のための新戦略の開発を推進し、これらの融合によって今日の多くのヒト免疫難病の制御と克服への強い社会的要請に応えることにある。

3. 研究の方法

このため、免疫基盤研究 (A01), 免疫病態研究 (A02), ヒト免疫制御技術開発研究 (A03) を3つの柱として計画研究者と公募研究者による領域研究を推進し、本総括班はこれらの特定領域研究活動全般を統括する組織として、各研究課題の連携と協同の促進 (定例研究会議を含む)、広報活動、関連領域支援グループによる情報技術支援、研究活動の内部評価、などを推進する

4. 研究成果

(A01) 胸腺上皮細胞に発現される Aire 遺伝子の新しい機能 (XCL1 産生による胸腺細胞の移動や上皮細胞成熟の制御) の発見、制御性 T 細胞分化の遺伝子制御や正の選択に関わる新しい分子の発見、腸管全幕における IgA 産生の制御機構の解明、腸管上皮の O157 感染防御機構の発見、骨髄におけるリンパ造血を支持するニッチ細胞の同定、リンパ組織発生を支配する遺伝子制御機構の解明など、多くの新発見が集積された。

(A02) いくつかのヒト免疫性疾患の原因遺伝子や感受性遺伝子の同定 (高 IgE 症候群、全身性エリテマトーデス、高 IgM 症候群と毛細管拡張性小脳失調症)、新しい自己免疫感受性遺伝子の発見 (LAG-3)、GvH 病の発症機構の解明、自己免疫性脳脊髄炎発症における Ca²⁺ イオン動態の役割の解明、など今年度はとくに免疫病態の研究において、多くの注目すべき成果があげられた。

(A03) ヒト化マウスを用いた研究では、白血病や免疫不全症のきわめて合理的なヒト病態再現システムが確立された。さらに、ヒト関節リウマチにおける新しい疾患感受性遺伝子の同定、アレルギー抑制に関わる新しいマスト細胞受容体の発見、結核菌抗原認識の新しいメカニズムの同定、人工リンパ節の応用のための研究の進展、ループス皮膚炎治療標的の同定などのヒト免疫病の制御につながる多くの成果が生まれた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

組織研究者の論文は1000件を超える

(報告集冊子に収録) ので、以下に領域代表者の代表的論文のみをしめす。

1. Hamazaki, Y, Fujita, H, Kobayashi, T, Choi, Y, H. Scott, Matsumoto, M, and Minato, N. (2007) Medullary thymic epithelial cells expressing Aire represent a unique lineage derived from claudin-expressing cells. *Nature Immunol.* 8:304-311. PMID:17277780

2. Minato, N., K.Kometani, and M.Hattori. (2007) Regulation of immune responses and hematopoiesis by the Rap1 signal. (Review) *Adv. Immunol.* 93: 229-264. PMID: 17383543

3. Kitamura, T., Kometani, K., Hashiba, H., Matsunaga, A., Miyoshi, H., Hosogi, H., Aoki, M., Oshima, M., Hattori, M., Takabayashi, A., Minato, N., and Taketo, M. (2007) Intestinal tumors inactivated in TGF- β signaling secrete CCL9 and recruit CCR1+ myeloid cells that help invasion. *Nature Gen.* 39:467-475. PMID:17369830

4. Hamanishi J., Mandai, M., Iwasaki, M., Okazaki, T., Tanaka, Y., Yamaguchi, K., Higuchi, T., Yagi, H., Takakura, K, Minato, N., Honjo, T., and Fujii, S. (2007) PD-L1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are independent prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104; 104:3360-3365. PMID: 17360651

5. Sakata D, Taniguchi H, Yasuda S, Adachi-Morishima A, Hamazaki Y, Nakayama R, Miki T, Minato N., and Narumiya S. (2007) Impaired T lymphocyte trafficking in mice deficient in an actin-nucleating protein mDia1. *J. Exp. Med.* 204:2031-2038. PMID:17682067

6. Masuda, K, Kakugawa, K, Nakayama, T, Minato, N., Katsura, Y, and Kawamoto, H. (2007) T cell lineage determination precedes the initiation of TCR β gene rearrangement. *J. Immunol.* 179:3699-3706. PMID: 17785806

7. Wang, S-F, Aoki, M., Shinozuka, Y., Nakashima, Y., Tanaka, H., Taniwaki, F., Hattori, M., and Minato, N. (2008) Development of Notch-dependent T cell leukemia by deregulated Rap1 signaling. *Blood* 111:3011-3016. doi: 10.1182/blood-2007-07-103119.

8. Lin, D. Y., Tanaka, Y., Iwasaki, M., Gittis, A. G., Su, H-P., Mikami, B., Okazaki, T., Honjo, T., Minato, N., and Garboczi, D, N. (2008) Structure of the human programmed death (PD)-1 ligand and its complex with PD-1 that inhibits immune

responses. Proc. Natl. Acad. Sci. USA .105:3011-3016.
doi: 10.1073/pnas.0712278105.

9. Kometani, K, Moriyama, M, Nakashima Y, Katayama, Y, Wang, S-F, Saito, T, Hattori, M and Minato, N. (2008) Essential role of Rap signal in pre-TCR mediated b-selection in ab T cell development. Blood 112; 4565-4573.
doi: 10.1182/blood-2008-06-164517.

10. Minato, N., and Hattori, M. (2009) Spa-1 (Sip1) and Rap signaling in leukemia and cancer metastasis. (Review article) Cancer Science 100; 17-23.
doi: 10.1007/s11748-008-0294-z.

11. Minato, N (2009) Rap signaling in normal lymphocyte development and leukemia genesis. (Review article) Immune Network. 9, 35-40.
doi: 10.4110/in.2009.9.2.35.

12. Katayama, Y., Sekai, M., Hattori, M., Miyoshi, I., Hamazaki, Y, and Minato, N. (2009) Rap signaling is crucial for the competence of IL-7 response and the development of B-lineage cells. Blood 114; 1768-1775.
doi: 10.1182/blood-2009-03-213371.

13. Shimatani, K., Nakashima, Y., Hattori, M., Hamazaki, Y., and Minato, N. (2009) Memory phenotype PD-1⁺ CD4⁺ T cells expressing C/EBP α underlie T cell immunodepression in senescence and leukemia. Proc. Nat. Acad. Sci. USA.106;15807-15812.
doi: 10.1073/pnas.0908805106.

14. Kasagi, S, Kawano, S, Okazaki, T, Honjo, T, Morinobu, A, Hatachi, S, Shimatani, K, Tanaka, Y, Minato, N., and Kumagai, S. (2010) Anti-PD-1 antibody reduces CD4⁺ PD-1⁺ T cells and relieves the lupus-like nephritis of 1 NZB/W F1 mice. J.Immunol., 184:2337-2347. doi: 10.4049/jimmunol.0901652.

15. Tanaka, H., Tamura, A., Hattori, M., Sekai, M., Hamazaki, Y., and Minato, N. (2011) Increased c-Myc activity and DNA damage in hematopoietic progenitors precede myeloproliferative disease in Spa-1-deficiency. Cancer Science 102:784-791. (Issue Highlights)
doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01850.x.

16. Shimizu Y, Hamazaki Y, Hattori M, Doi K, Terada Y, Kobayashi T, Toda Y, Yamasak T, Inoue T, Kajita Y, Atsushi M, Kamba T, Mikami Y, Kamoto T, Yamada T, Ogawa O, Minato N

and Nakamura E. (2011) *Spa-1 (Sip1)* controls the invasion and metastasis of human prostate cancers via Rap signal. Cancer Science, 102:828-836.
doi:10.1111/j.1349-7006.2011.01876.x.

17. Kawai. K. Hamazaki, Y., Fujita, H., Fujita, A., Sato, T., Moriwaki, K., Furuse, M. , Fujimoto, T., Agata, Y. and Minato, N. (2011) Claudin-4 is induced in thymocytes of late CD4/CD8 double positive stage by E2A and promotes abT cell receptor-mediated positive selection. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 108(10):4075-4080. Doi: 10.1073/pnas.1014178108

18. Sakamoto, S., Wakae, K., Anzai, Y., Murai, K., Tamaki, N., Miyazaki, M., Myyazaki, K., Romanow, W.J., Ikawa, T., Kitamura, D., Yanagihira, I., Minato, N., Murre, C., and Agata, Y. (2012) E2A and CBP/p300 act in synergy to promote chromatin accessibility of the immunoglobulin κ locus. J. Immunol. 188(11):5547-60.doi: 10.404/jimmunol.1002346.

19. Minato, N. Role of Rap signal in normal and disordered hematopoiesis (Review article) Exp. Cell. Res. [Epub ahead of print] doi:pii: S0014-4827(13)00168-7.
10.1016/j.yexcr.2013.04.009.

[学会発表] (計 9 件)
(主な招待講演)

1.Minato, N. Memory phenotype PD-1 CD4 T cells expressing C/EBPs underlies the global T cell immunodepression in senescence and malignancy. Kyoto, International KTCC Workshop, June.1, 2009

2.Minato, N. Rap GTPase in normal lymphohematopoiesis and leukemia. China, Invited Lecture Series. Nov. 2, 2009

3.Minato, N. gd-T cells and cancer immunotherapy. Kobe, International Symposium of Japanese Immunology Society. Dec. 4, 2009

4.Minato, N. Lymphoid stree-surveillance response. Kanazawa, International Workshop on Cancer Biology, Aug, 28, 2010

5.Minato, N. Immunity and malignancy. Washington DC, Forum Science in Japan. June, 20, 2011

6.Minato, N. The impact of leukemia on immune system. Yokohama, International Symposium of Japanese Hematology Society. Oct. 14, 2011

()

研究者番号：

7. Minato, N. Senescence-related T cells; Role in systemic autoimmunity and malignancy. Tokyo, International Conference on Autoimmunity. April 17, 2012.

8. Minato, N. Rap G protein: Biology and roles in malignancy, Stockholm, Invited Lecture Series, May 15, 2012

9. Minato, N. Rap signaling in normal hematopoiesis and hematologic malignancy, Milan, IFOM-Kyoto Symposium, Oct, 25, 2012

〔図書〕（計 1 件）

Minato, N. Rap1 and Spa-1. (2008)
“Encyclopedia of Cancer” the second edition,
pp2540-2544, Springer Press,

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計◇件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

湊 長博 (MINATO NAGAIRO)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：40137716

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者