

領域略称名：免疫系自己
領域番号：527

平成24年度科学研究費補助金
「特定領域研究」に係る研究成果等の報告書

「免疫系自己一形成・識別とその異常」

(領域設定期間)
平成19年度～平成23年度

平成24年6月

領域代表者 京都大学・医学研究科・教授・湊 長博

目次

	頁
(1) 研究領域の目的および概要	3
(2) 研究領域の設定目的の達成度	4
(3) 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応	5
(4) 主な研究成果	6 ~ 11
(5) 研究成果の取りまとめ状況	12
(6) 研究成果の講評の状況	12 ~ 23
(7) 研究組織と各研究項目の連携状況	24 ~ 27
(8) 研究費の使用状況	28
(9) 当該学問分野および関連学問分野への貢献度	29
(10) 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	30
(11) 総括班評価者による評価の状況	30

(1) 研究領域の目的および概要

研究領域 「免疫系自己—形成・識別とその異常」

領域代表者 京都大学・医学研究科・教授 湊 長博

補助金交付額 平成19年度 332,000千円 平成20年度 522,700千円

平成21年度 522,700千円(追加配分 36,000千円) 平成22年度 514,200千円

(追加配分 24,200千円) 平成23年度 514,200千円

本特定領域の設定目的は、獲得免疫系の恒常性の維持なく「免疫系自己の形成と識別」機構に関わる免疫基盤研究の重点的推進と、新技術に基づくヒトの免疫系制御のための新しい技術戦略の開発研究を組織的に融合することにより、多くのヒト免疫難病の克服、がん・難治感染症の制御という強い社会的国民的要請に応えることにある。

今日、獲得免疫系における自己識別機構の解明がとりわけ重要な意義を有する理由は、同機構の失調や破綻がそれ自体で直接ヒトの深刻な病態の発症につながりうるからに他ならない。これはヒトの多くの原因不明の難病の詳細な病態解析が進むに従います明らかになってきている。今や国民病ともいふべき関節リウマチや膠原病に代表される全身性の難病、その他全身諸臓器を侵す多くの難病（I型糖尿病、甲状腺炎、クローン病・潰瘍性大腸炎などの炎症性腸炎、慢性肝炎・心筋炎、多発性硬化症に代表される脱髄性神経疾患など）において異常な自己免疫応答の関与が明らかにされている。一つの生体システムの恒常性の失調や破綻が生体のほとんどあらゆる組織で多彩な病態発症をもたらさう点で、自己免疫性疾患は極めて特徴的な病態である。さらに自己変異細胞（がん細胞）に対する応答も広義の自己識別と考えられる。これまでの大きな免疫学研究の進展にもかかわらず、多くの免疫関連難病は未だ満足すべき病因解明と克服には至っていない。

上記の目的に係るもう一つの大きな問題点は、ヒトの現実的な免疫系制御、つまり **Human Immunology** にかかる技術的な困難さにある。これまでの新しい免疫学的新知見の具体的なヒトの免疫系制御への結実をさまたげてきた大きな壁の一つはこの点にあるといえよう。現代の **Human Immunology** は、固有の新しい技術戦略を必要としている。他方、近年の医学領域におけるバイオテクノロジーの進展には目を見張るものがあり、ES、iPS細胞などの再生医学への応用、ヒト化マウスに代表される新しい動物モデルの作出、ゲノム疫学によるヒト疾患関連遺伝子解析と同定などは、現実的なヒトの免疫系制御をめざす上でも極めて有効な技術戦略となりつつある。

上記の免疫基盤研究と免疫制御技術戦略開発は明らかに不可分のものであり一体として推進されるべきものである。本特定領域においては、関連プロジェクトとの緊密な連携支援体制を作りつつ、この両側面からの研究を組織的重点的に推進することによって、ヒト免疫関連難病の克服という喫緊の社会的国民的要請に応えることを目的とするものである。平行して、この重要な医学領域の研究を担う若手の研究者を育成し、我が国における免疫学研究の人的基盤を維持強化することも大きな目的の一つである。本研究組織が、国際的に高水準の基盤研究と新しい技術開発の融合によってヒト疾患の克服をめざす緻密で系統的な研究のあり方のモデルケースとなることをめざす。

(2) 研究領域の設定目的の達成度

上記の研究領域の設定目的達成に向けて、総括班、3つの研究項目および研究支援グループを作り、各々以下のような具体的な目標を設定した。

【総括班】各研究項目の代表研究者(研究調整立案担当)、客観的立場からの研究評価・助言者(研究協力者)、および支援グループ代表者から組織し、3研究項目の連携とバランスのとれた推進領域研究推進と評価にあたる。

【A01自己形成の分子基盤】本研究項目では、免疫系において「自己」として識別されるべき分子が如何にして形成されるか、そして獲得免疫系細胞が自己にいかなる応答様式を示すかについての先進的な基盤研究を推進する。

【A02自己応答性の制御とその異常】本研究項目では、個体レベルで獲得免疫系細胞の自己応答性がいかなる機構によって制御されているか、さらにその失調がいかにして自己免疫病態の発症にいたるかを解析し、ヒト免疫病態制御のための方途の開発をめざす。

【A03免疫制御の新戦略】本研究項目では、現実のヒトの免疫系制御のための新しいシステム開発を推進し、A01、A02の研究項目における成果をヒト免疫病態制御に実際に結びつけるための基盤技術を開発する。

【研究支援グループ】ヒトの免疫疾患や新規技術について組織的な研究を推進しているプロジェクトグループと、情報・技術などにつき緊密な連携をとりその支援を受ける。

各グループの目的達成度は以下のとおりである。

【総括班】総括班員は、定例の総括班会議および全体班会議(全員の研究発表)に参加し研究項目連携の議論を重ね、評価委員には個別研究発表、全体の研究進捗状況につき逐一アドバイスを受けた。十分に総括班の機能を果たしたと考える。

【A01】胸腺組織形成にかかる新しい機構の発見、T細胞への「自己」提示にかかる分子の発見とその作用機構の解明、免疫老化にかかる新しいT細胞の発見とその自己変異細胞への応答への関与など、世界に先駆ける成果を生み、本項目の達成度は極めて高いものとする。

【A02】ヒト高IgM症候群(遺伝性乳児アトピー)の原因遺伝子の発見と病態発症機構の解明をはじめとして、慢性腸炎やGvH病の発症機構、ヒトの新しい制御性T細胞の発見など、ヒト難治性免疫疾患発症機構解明に向け大きな進展があった。これらは直接臨床応用への重要な手がかりを提供するものである。

【A03】世界初となる人工リンパ節の開発、日米欧の激しい競争のなかでのヒト化マウスを用いた初めてのヒト白血病および免疫不全症の再構築の成功、大規模ゲノム疫学による我が国に固有の慢性関節リウマチ感受性遺伝子の同定など、ここでも新規技術導入によるヒト免疫病態制御に資するいくつかの重要な進展がみられた。

【研究支援グループ】2009年には、3支援グループ(ゲノム疫学、小児免疫遺伝疾患ネットワーク、フローラ解析)の共同企画により免疫基盤技術にかかる国際シンポジウムを開催し、大きな反響を得た。また、小児免疫遺伝疾患ネットワークはA02におけるヒト疾患病態解析に大きな貢献をした。さらに、A01~A03の研究者の一部を中核として、新しい免疫基盤技術の国際的グループ(Synthetic Immunology)が形成され、2回にわたる国際シンポジウムの共同開催に至ったことも特筆すべき成果と考える。

(3) 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応

①過度の研究費の集中の回避

特定研究者への過度の研究費の集中を避けるため、類似の研究内容について本研究費以外のソースから大型研究費の獲得が確定した計画研究者については、その額により、計画研究の中断あるいは配当研究費の減額を行った。なお同等の原則は、公募研究審査についても配慮された。これにより領域全体としての研究経費のより健全な効率化をめざした。また最先端次世代プログラム採択者3名については、規則通り平成23年度からの研究費の配分を見送ったが、該当者の強い希望により定例班会議での成果報告会には出席しその成果を発表していただいた。

②ヒトの免疫システムと疾患制御 (Human Immunology) の研究推進

「技術的な限界はあるにしてもヒトの免疫システムの理解、疾患制御に向けた研究は、社会的意義の点から重要であるため、その方向への一層の努力を求める」という中間評価の付帯意見を受けて、同領域での計画研究者2名を追加するとともに、Ⅱ期公募研究についても当該領域での研究の積極的な採用をはかった。今日 Human Immunology は世界的な主潮となっており、極めて適切な付帯意見および対応であったと考える。

③外国籍の研究者への配慮

本研究組織には外国籍の研究者が参加しており、国際シンポジウムはもちろん定例班会議での発表もすべて英語で行ってきたところである。後者は特定領域研究では初めての試みであったが、この試みは成功であったと考える。

④若手研究者による萌芽的研究の支援

総括評価者より、公募研究の推進にあたってはできる限り若手の研究者の参加を促進し、その萌芽的な新しい研究課題をくみ上げるよう要請があった。この指摘は、これまで四半世紀におよぶ特定領域研究が、本研究領域での若手研究者の育成とサポートに格段の貢献を果たし本邦の人的研究基盤の構築に極めて重要な役割を果たしてきた事実に鑑みても重要であったと考える。この点については、Ⅱ期公募審査にあたって特に領域代表者の意向として選考委員に事前にお知らせしたところであり、専門委員会における公募研究審査にあたってこの点は十分に配慮していただけたものと考えている。

⑤広報活動の促進

総括評価者より、公開国際シンポジウムとりわけ第2回の支援グループを中心としたシンポジウムは非常に教育的インパクトのあるものであり、そこでの議論も極めて本領域研究者には極めて有意義なものであったが、若い研究者や学生の参加がやや少なかったことが残念であったとの指摘を受けた。これを受け、ホームページや関連学会などでのポスター配布などにより広報宣伝活動の一層の強化をはかった。第3、4回の国際シンポジウムでは多くの若手研究者の参加を得ることが出来た。

(4) 主な研究成果

(A01) の研究進展状況と研究成果

胸腺皮質における新規プロテアームとそれによる自己形成機構の発見、髄質でのAire遺伝子による自己形成と寛容機構の解明、Aireや胸腺細胞による胸腺上皮細胞分化制御の発見、T細胞分化決定の遺伝子機構の解明とこれを支配する胸腺組織因子の同定、腸管へのT細胞遊走の分子機構と腸管粘膜に固有の新しい抗原提示（樹状）細胞およびヘルパーT細胞の発見、パイエル板での組織共生細菌の発見同定とM細胞特異的遺伝子群の同定、制御性T細胞の機能的可塑性の証明、T細胞活性化シグナルの可視化の成功、T細胞老化機構の解明とその自己がん細胞による促進現象の発見、など大きな成果が相次いだ。これらの結果は主要国際誌に発表され、免疫系の自己識別機構の理解に大きな貢献をもたらすとともに、自己がん細胞による免疫老化の促進などの新しいコンセプトを世界に提示した。

とくに、胸腺組織における「自己」形成とそれによる自己寛容の機構については格段の進展が見られた（図1参考）。高浜らは胸腺皮質上皮細胞に特異的に発現される新規のProteasome ($\beta 5t$ proteasomeと命名)を発見し、これが免疫系においてTリンパ球の「正の選択」に関わる自己分子（ペプチド）を形成・提示する主要な機構であることを見事に証明した。この機構がTリンパ球の認識レパートリー形成に重要な役割を有することは、 $\beta 5t$ proteasome欠質動物ではある種のウイルス認識と感染抵抗に重大な障害をきたすことから支持されている。他方濱崎らは、Tリンパ球の「負の選択」に関わる自己分子形成責任遺伝子Aireを発現する胸腺髄質上皮細胞の胎生期発生過程を明らかにし、自己寛容誘導性髄質上皮細胞が特異な細胞系列として分化することを示した。最近さらに同髄質上皮細胞の「幹細胞」の同定に成功し、これにより胸腺髄質の再生と胸腺髄質機能異常に起因する多臓器自己免疫病の抑止が可能であることを示した。また松本らは、Aire遺伝子が髄質上皮細胞の分化成熟過程に重要な機能を有することを明らかにし、同遺伝子の新しい機能の存在を示した。

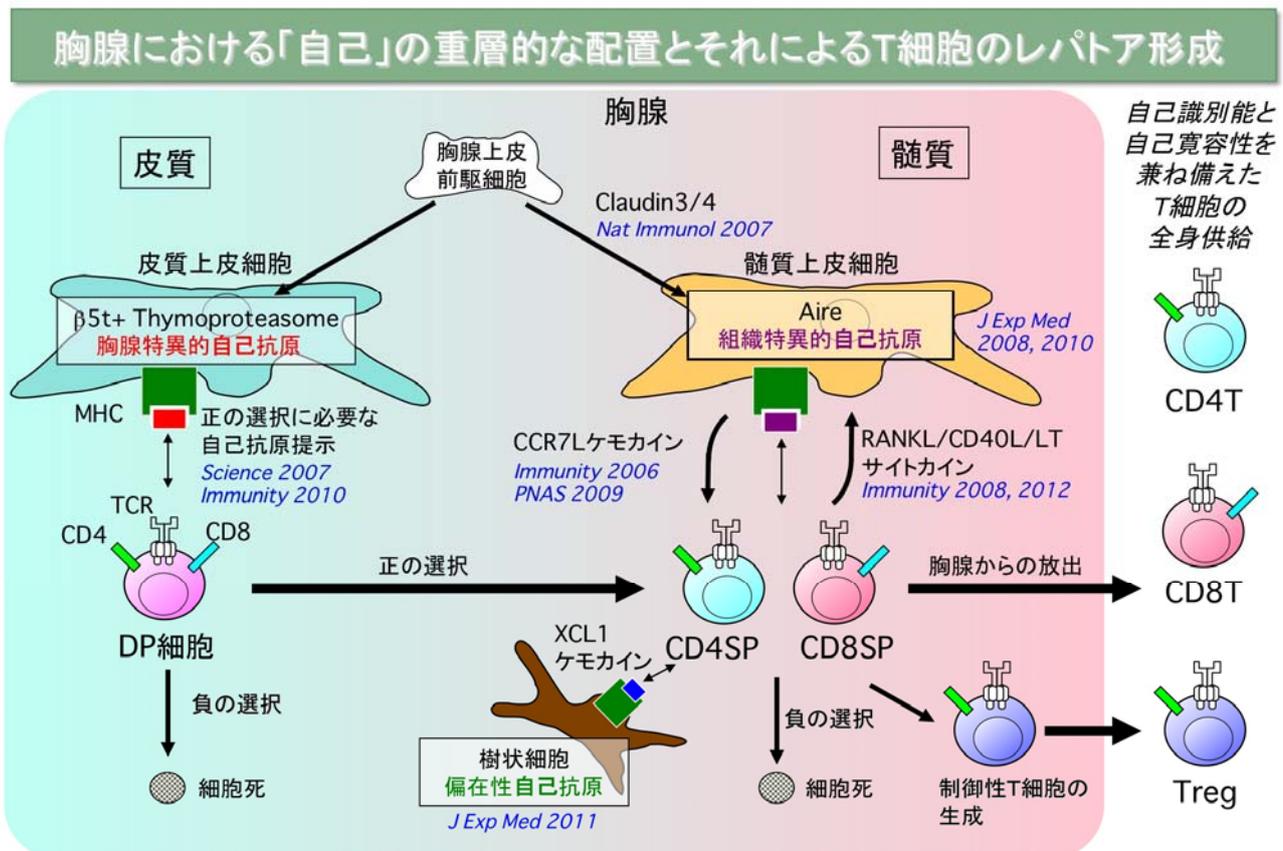
さらに特筆すべきは、胸腺上皮細胞の分化成熟とネットワーク形成自体がTリンパ球によって制御されるという秋山、高浜らの発見である。胸腺上皮細胞がTリンパ球の分化と選択を支配するという従来のコンセプトに加え、分化途上のTリンパ球が対応する上皮細胞の機能成熟を制御するという新概念が示され、これはリンパ系（間葉系）と上皮系の発生が双方向性に協調的に進行するという極めて新しい概念を提示することになった。

自己形成のもう一つの主要な場は腸管粘膜であり、ここでは腸管内の共生細菌（フローラ）が主役となる。従来、腸管細菌のサンプリングを担うM細胞はパイエル板リンパ組織に選択的に発現されるとされてきたが、清野らは新規のM細胞マーカーの同定に成功し、これによりM細胞は広く腸管上皮組織に分布するものであることを明らかにした。さらに小腸各部での共生細菌のプロファイルを決定し、潰瘍性大腸炎やクローン病患者ではその定着に異常があることを示した。またファガラサンらは、腸管内の共生細菌に対する主たる免疫応答であるIgA応答に注目し、濾胞性ヘルパーT細胞（Tfh）の存在とこれによる抗体産生細胞の体細胞高頻度突然変異誘導が必要不可欠の要素であることを明らかにした。この機構を欠質する動物においては、腸管関連リンパ組織における

胚中心の過形成や腸内細菌叢の著明な変化が見られることから、腸管内細菌との恒常的の共生の維持と効率的な粘膜防御システムの形成には、腸管関連リンパ組織におけるIgA応答の適切な制御が不可欠であることが明らかにされた。

特異な形態の自己として、個体に自然発生する悪性細胞がある。湊らは独自の自然発症白血病モデルを用いてこれに対する免疫応答を解析する過程で、自己白血病細胞が「免疫老化」と同等の変化を誘導するという興味深い知見を報告した。獲得免疫機能の低下と炎症性素因の増大によって特徴付けられる「免疫老化」が、自然加齢とともに増加する特殊なT細胞集団によって規定され、しかもこの特徴的な性状を有する老化関連T細胞が悪性細胞の発生とともに急速に増加するという発見は、個体のガン化にともなう獲得免疫系の大きな機能変容の新しいメカニズムとして注目されている。この老化関連T細胞は新しいタイプの濾胞性T細胞であり、さらに最近の結果ではこれが代表的全身性自己免疫病であるSLEの病態発生に関与していることも示唆されている。近年、個体老化の研究が急速に国際的主潮となってきているが、本領域で始められた免疫老化と疾患の研究はそのさきがけとなるものであり、さらなる展開が期待される。

図 1



(A02)の研究進展状況と研究成果

ヒト遺伝性アトピー（高IgE症候群）、関節リウマチおよびアレルギー感受性素因遺伝子の同定、遺伝子改変による新しい自己免疫病（関節炎、糸球体腎炎）モデルマウスの作出、新規免疫抑制性受容体の同定とそれがヘルペスウイルス・レセプターであることの発見、制御性T細胞の機能的可塑性についての新知見、新しいタイプのヒト制御性T細胞の発見、リンパ球の体内動態制御機構の解明、腸内細菌による炎症性T細胞（Th17）活性化の分子機構と腸炎の発症機構の解明、など免疫病態の発生機構について多くの新知見が得られた。これらの結果も、主要な国際誌に発表されて大きな反響をよび、さらにいくつかの自己免疫病や感染症においては、その治療をめざす新しい分子標的を提供しえた。

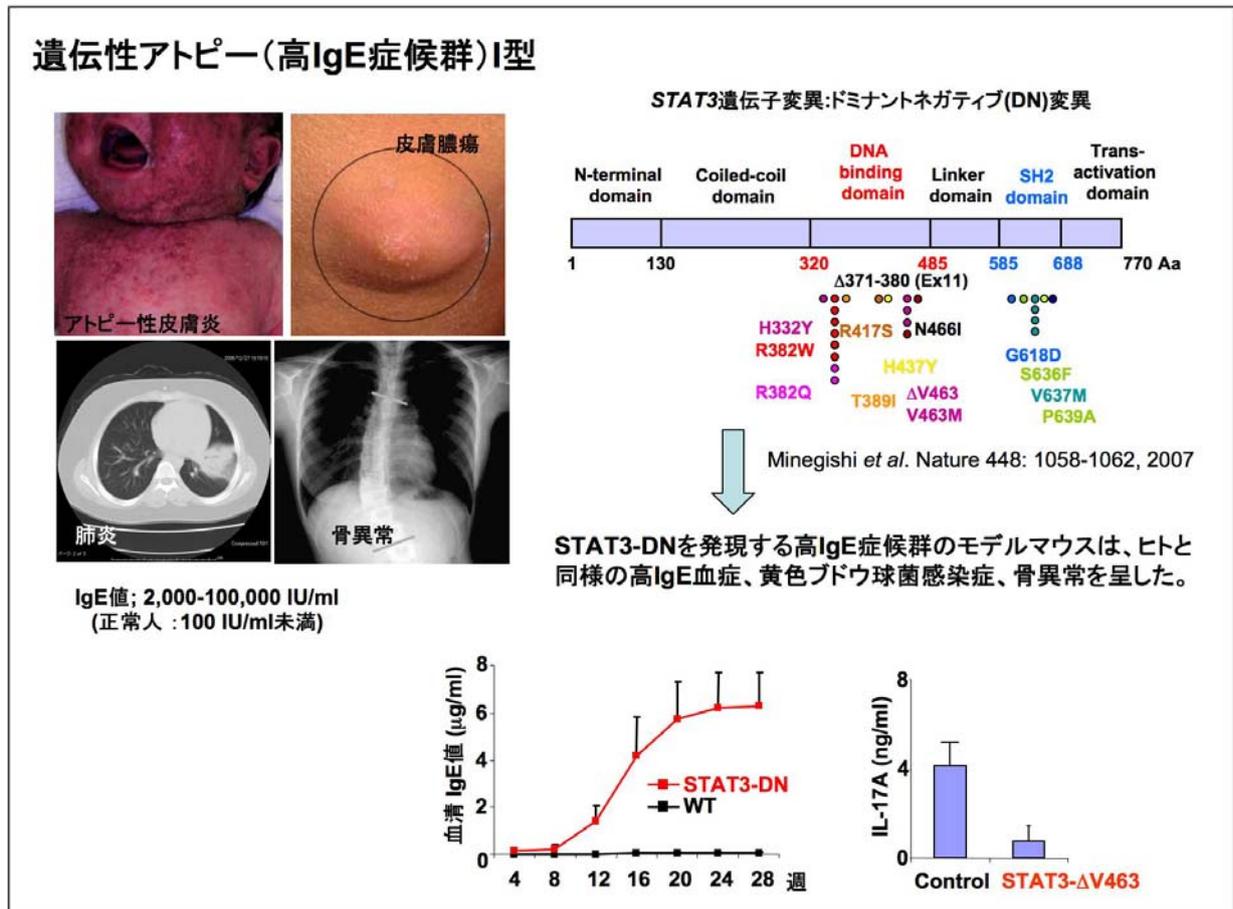
乳児を侵す遺伝性アトピーは、アトピー性皮膚炎と高IgE血症に黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍や肺炎を合併する免疫難病の一つである。峯崎らは、アトピーに細胞内寄生菌の易感染性を合併する本疾患2型の原因が、*TYK2*遺伝子のホモの4塩基対の欠失であること、さらに骨・歯牙の異常を合併する1型の原因が、*STAT3*遺伝子の片アレルのドミナントネガティブ変異であることを明らかにした。さらに詳細な病態発症機構の解析により、アトピーにおいて選択的に皮膚膿瘍と細菌性肺炎を頻発する理由は、これら患児のT細胞では炎症性サイトカインTh17の産生不良があり、皮膚および気管支上皮細胞に選択的な炎症誘導能の障害があるためであることを見事に証明した。さらにその樹状細胞による抑制性サイトカインIL-10の産生不良によって高IgE血症とアトピー皮膚炎が起こることも明らかにした。この研究成果は、ヒト免疫難病において、患者の遺伝子解析による原因遺伝子同定からそれによる多彩な病態発症機構の解明までを完遂したものであり、その根治に向けての具体的な分子標的を提示したものである（**図2**参考）

免疫制御に関わる制御性T細胞についても、いくつかの新知見が得られた。堀らは、いわゆるFoxp3+制御性T細胞について巧みな遺伝子改変動物を用いた解析を進め、同細胞が腸管リンパ組織ではヘルパー型のT細胞へと機能転換しうることを明らかにし、その免疫抑制機能には一定の可塑性があることを示した。この発見はいまだ謎の多いこの制御性T細胞の機能発生に重要な示唆を与えるものである。また山本らは、ヒトの血中に転写因子Egr-2によって制御される全く新しいタイプの制御性T細胞を発見した。同等の細胞はマウスでも存在し、マウスを用いた実験から同細胞が強い免疫抑制作用を有し、ループス型の全身性自己免疫病の発症抑止に重要な役割を果たすことを明らかにした。異なった性状の免疫制御細胞が、各々どのように発生しどのような局面で機能しうるかは今後の重要な問題であり、とりわけ多様な病態を示すヒトの自己免疫疾患での具体的な解析が進めば、新しい治療標的へ向けての大きな手がかりとなろう。

骨髄移植は白血病における最も重要な治療手段の一つであるが、現在その最も大きな障壁となっているのはドナーT細胞によるレシピエント組織への免疫学障害（GVH病）である。松嶋らは、免疫応答の観点から詳細な検討を進め、GVH病の主要な病態発症は移植早期における造血環境のニッチの破壊にあることを明らかにした。これはGVH反応がいわゆるGVH病のみならず、骨髄成着そのものにも重要な要因となっていることを示すものである。他方長澤らは、骨髄造血を支持するニッチ構成細胞として造血必須因子CXCL12を高発現し突起を有する特徴的な形態の細網細胞（CAR細胞）の同定

に世界に先駆けて成功した。これらの成果は、A01における胸腺上皮とTリンパ球の相互作用に対応するもので、骨髄環境ストローマとリンパ血液系細胞との相互作用という新しい研究の潮流を開くものである。

図 2



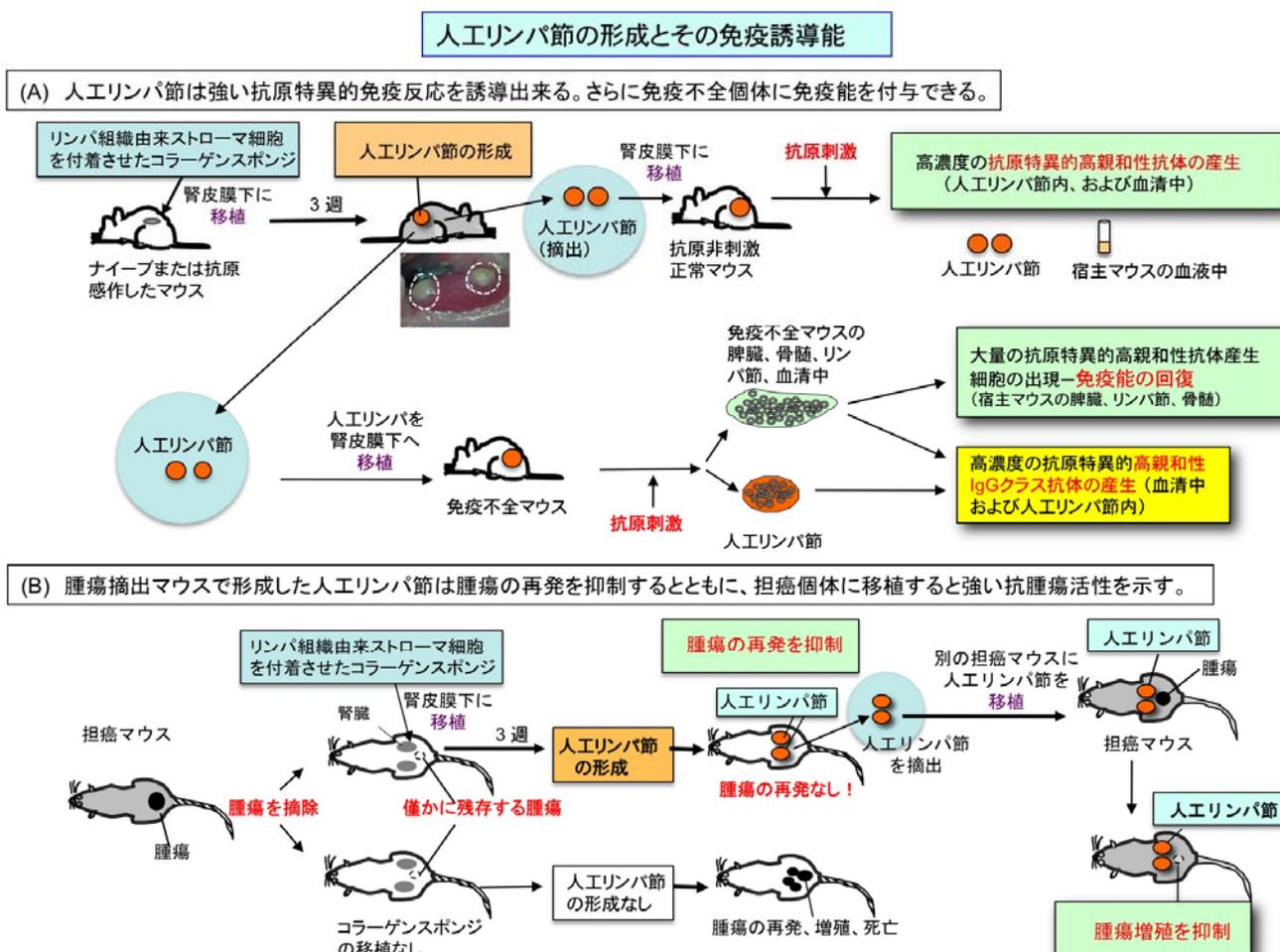
免疫記憶の機構についても格段の進展が見られた。石井ら、および坂本らは各々、OX40およびBcl-6という自ら同定してきた免疫記憶細胞維持因子についての研究を進めた。OX40は抗原受容体の共刺激因子であり、記憶キラーT細胞の生成と記憶ヘルパーT細胞の生存維持に必須の役割を果たすこと、またBcl-6はIL-2受容体遺伝子の活性化を介して記憶キラーT細胞の分化成熟を支配することが明らかにされた。特筆すべきは、記憶T細胞の局在をめぐる常世田らの成果である。これまで二次リンパ組織で生成した記憶T細胞が体内のどこで長期間維持されるかについては謎であったが、常世田らはそれらが驚くべき事に形質細胞同様骨髄の特殊なニッチに休止状態で保持されることを発見した。さらに生成した記憶T細胞の骨髄へのホーミングにはCD69分子が主たる役割を担うことも明らかにされた。免疫記憶細胞の生成と維持は、ワクチン効率に影響を与える最も重要な免疫事象であり、これらの新知見はワクチン開発研究にも大きな貢献をなすうるものと考えられる。

(A03) の研究進展状況と研究成果

世界に先駆けて人工リンパ節構築技術を確認し、これが実際に体内できわめて特異的で強力な免疫応答の場となりうることを示された。ヒト化マウスの研究も大きく進展し、ヒト先天性B細胞欠損症（XLA）やヒト白血病のモデル作出によるヒト急性白血病幹細胞の同定に成功、さらにHLA導入ヒト化マウスにより、初めてHLA拘束性機能的T細胞の生成に成功した。またiPS細胞からはじめて機能的な樹状細胞の作成にも成功した。これらの成果はいずれも世界に先駆けた新技術であり、今後上記のA01やA02における病態解析や治療標的の同定などの成果をもとに、ヒト免疫制御・再生法の開発に向けて具体的な展望を開く重要な技術基盤を与えるものと期待される。

渡邊らは、リンパ組織由来ストローマ細胞と人工基質のみを用い、生体内で人工リンパ節を構築することに成功した。同人工リンパ節は正常リンパ節と全く同等の組織構築を示すのみならず、抗原刺激によって極めて高親和性のIgG特異抗体を大量に産生しうること、強い抗腫瘍免疫を誘導しうることなど、本来のリンパ節に比べはるかに強力に効率的な免疫応答を誘導支持できることが明らかにされた（図3参考）。これは、短期的には臨床応用に供しうる極めて親和性の高い特異抗体のハイブリドーマのソースとして極めて有用であるのみならず、長期的にはヒトでの効率的なワクチン効果誘導操作に向けて今後の応用が期待されるものである。

図 3



ヒト化マウスの研究についても格段の進展があった。菅村らは、実中研と共同で我が国発のヒト化マウス用免疫不全マウス（NOG マウス）の開発を進め、ヒト血液細胞のみならず、ヒト MHC 遺伝子導入によって初めてマウス体内で機能的なヒト T 細胞の発生誘導に成功した。さらに石川らは、米国 Jackson 研究所と共同で多くのヒト急性白血病細胞の移入実験により、殆どの症例で元来の白血病態がマウス体内で性格に再現できることを示し、特筆すべき事にこのシステムによって初めて急性白血病幹細胞の骨髄組織における *in situ* の同定に成功した。これにより、白血病幹細胞の詳細な分子・遺伝子プロファイリングが進み、白血病治療のための有効な標的分子の同定が進められつつある。また同等の手法によって、ヒト *Btk* 遺伝子異常による先天性 B 細胞欠損症（XLA）の正確な病態再現も可能となった。

松田らは、本邦のヒト関節リウマチ（RA）患者について、特に現在第一治療選択剤となっている生物製剤（トシリズマブ）に対する有効性関連遺伝子のメタゲノム解析を進め、35 の優位な候補領域を同定した。興味深いことに、これらの結果はヨーロッパにおける解析結果と必ずしも一致せず、本邦患者での独自の疾患ゲノム解析が必要であることを示している。同様の解析により、本邦の RA 患者に特有の新規疾患感受性遺伝子の同定にもいたっている。今後、次世代の DNA 解析装置の普及とともに、免疫難病における疾患関連遺伝子解析とそれに基づく病態発症機構の解明は、重点的に推進されるべき課題であろう。

【主な発明・特許】

領域研究者による期間内の特許出願および公開は 27 件である。以下に代表的なものを列挙する。

湊 長博（他 3 名）「ビスホスホン酸誘導体を含む医薬組成物」2009 年（国内）特願 2009-207958

高浜洋介（他 2 名）「Method of acquiring immunological tolerance」EU Pa.1142473(Aug 20, 2008) Canada Pa. 2360437 (Feb 24, 2009), US. Pa. 7671250 B2 (Mar 2, 2010)

斉藤 隆 NOVEL USE APPLICATION OF SUGAR CHAIN-RECOGNIZING RECEPTOR (国際) PCT/JP2009063008(2009.7.17出願)

秋山泰身（他 3 名）「RANKL アンタゴニストを含む癌免疫増強」2011 年（国内）特願 2011-079167

松島綱治（他 2 名）「移植片対腫瘍効果を保存した免疫学的再構築促進剤または感染症予防剤」（国際）PCT/JP2009/68805 (2008,1.4)

久保允人(他 3 名)「アトピー性皮膚炎の発症予測診断方法」2010 年（国内）特願 2010-208532
石戸聡 「B7-2 分子または MHC クラス II 分子等の抗原提示関連分子の細胞」（国内）特許第 4515266 号（2010,5,21）US. Pa. 8101195 (2012, 1.24)

渡邊 武(他 1 名)「人工リンパ節」（国内）特許第 4097544 (2008. 3.21) 「人工リンパ節の作製方法」特開 2012-36151 (2012, 2.23)

石川文彦（他 2 名）「白血病の再発予防薬/白血病の再発抑制剤」（国際）PCT/JP2010/053685 (2010,3.5)

渋谷和子 「可溶性 CD115 による癌の診断とこれを標的とした癌治療」（国内）特願番号：2010-17134

北村大介（他 2 名）「抗原特異的 B 細胞集団の製造方法」（国内）特願 2009-251362 (2009, 10.30)

(5) 研究成果の取りまとめ状況

領域研究活動の成果については、全ての参画研究員の個別成果（研究要旨、発表論文、代表論文別冊など）の集約をほぼ終え、遅くとも本年7月までには報告書の印刷製本を完了する運びになっている。これにかかる費用については、平成23年度総括研究費の繰り越し分でまかなう予定である。

(6) 研究成果の公表の状況

1. 主な論文一覧

領域全体の発表論文（英文原著）：平成19年度 243編、平成20年度 257編、平成21年度 228編、平成22年度 300編、平成23年度以降 359編、総数 1387編

発表論文が多いので以下に各研究者の代表論文（計画5編、公募3編）を（引用回数）とともに列挙する。

【A01】

湊 長博、京都大学医学研究科・教授、計画

1. Kawai, K., Hamazaki, Y., Fujita, H., Fujita, A., Sato, T., Moriwaki, K., Furuse, M., Fujimoto, T., Agata, Y. and Minato, N. 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.** 108:4075-4080, 2011. (1)
2. Shimatani, K., Nakashima, Y., Hattori, M., Hamazaki, Y., and Minato, N. 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, 2009. (9)
3. 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. PD-L1 and tumor-infiltrating CD8⁺ T lymphocytes are independent prognostic factors of human ovarian cancer. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 104:3360-3365, 2007. (156)
4. 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. Intestinal tumors inactivated in TGF- β signaling secrete CCL9 and recruit CCR1⁺ myeloid cells that help invasion. **Nature Gen.** 39:467-475, 2007. (89)
5. Hamazaki, Y., Fujita, H., Kobayashi, T., Choi, Y., H. Scott, Matsumoto, M., and Minato, N. Medullary thymic epithelial cells expressing Aire represent a unique lineage derived from claudin-expressing cells. **Nature Immunol.** 8:304-311, 2007. (49)

清野 宏、東京大学医科学研究所炎症免疫学分野・教授、計画

- 1: Goto Y, Kiyono H. Epithelial barrier: an interface for the cross-communication between gut flora and immune system. **Immunol Rev.** 245:147-63, 2012. (1)
- 2: Obata T, Goto Y, Kunisawa J, Sato S, Sakamoto M, Setoyama H, Matsuki T, Nonaka, K, Shibata N, Gohda M, Kagiya Y, Nochi T, Yuki Y, Fukuyama Y, Mukai A, Shinzaki, S, Fujihashi K, Sasakawa C, Iijima H, Goto M, Umesaki Y, Benno Y, Kiyono H. Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. **Proc Natl Acad Sci USA.** 107:7419-24, 2010. (9)
- 3: Nagatake T, Fukuyama S, Kim DY, Goda K, Igarashi O, Sato S, Nochi T, Sagara H, Yokota Y, Jetten AM, Kaisho T, Akira S, Mimuro H, Sasakawa C, Fukui Y, Fujihashi K, Akiyama T, Inoue J, Penninger JM, Kunisawa J, Kiyono H. Id2-, ROR γ and LT β R-independent initiation of lymphoid organogenesis in ocular immunity. **J Exp Med.** 206:2351-64, 2009. (8)
- 4: Kunisawa J, Gohda M, Kurashima Y, Ishikawa I, Higuchi M, Kiyono H. Sphingosine 1-phosphate-dependent trafficking of peritoneal B cells requires functional NF κ B-inducing kinase in stromal cells. **Blood** 111:4646-52, 2008. (8)
- 5: Nochi T, Yuki Y, Matsumura A, Mejima M, Terahara K, Kim DY, Fukuyama S, Iwatsuki-Horimoto K, Kawaoka Y, Kohda T, Kozaki S, Igarashi O, Kiyono H. A novel M cell-specific carbohydrate-targeted mucosal vaccine effectively induces antigen-specific immune responses. **J Exp Med.** 204:2789-96, 2007. (48)

榑木俊聡、東京医科歯科大学難治疾患研究所・教授、計画

1. Tezuka H, Abe Y, Asano J, Sato T, Liu J, Iwata M, Ohteki T. Prominent role for plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independent IgA induction. **Immunity.** 34:247-57, 2011. (12)
2. Asano J, Tada H, Onai N, Sato T, Horie Y, Fujimoto Y, Fukase K, Suzuki A, Mak TW, Ohteki T. Nucleotide oligomerization binding domain-like receptor signaling enhances dendritic cell-mediated cross-priming in vivo. **J Immunol.** 184:736-45, 2010. (8)
3. Sato T, Onai N, Yoshihara H, Arai F, Suda T, Ohteki T. Interferon regulatory factor-2 protects quiescent hematopoietic stem cells from type I interferon-dependent exhaustion. **Nat Med.** 15:696-700, 2009. (63)
4. Tezuka H, Abe Y, Iwata M, Takeuchi H, Ishikawa H, Matsushita M, Shiohara T, Akira S, Ohteki T. Regulation of IgA production by naturally occurring TNF/iNOS-producing dendritic cells. **Nature.** 448:929-33, 2007. (133)

5. Onai N, Obata-Onai A, Schmid MA, Ohteki T, Jarrossay D, Manz MG. Identification of clonogenic common Flt3+M-CSFR+ plasmacytoid and conventional dendritic cell progenitors in mouse bone marrow. **Nat Immunol.** 8:1207-16, 2007. (154)

高濱洋介、徳島大学・疾患ゲノム研究センター・教授、計画

1. Lei Y, Mat Ripen A, Ishimaru N, Ohigashi I, Nagasawa T, Jeker L, Bosl M, Hollander GA, Hayashi Y, de Waal Malefyt R, Nitta T, Takahama Y. Aire-dependent production of XCL1 mediates medullary accumulation of thymic dendritic cells and contributes to regulatory T cell development. **J Exp Med.** 208:383-394, 2011 (13)
2. Nitta T, Murata S, Sasaki K, Fujii H, Mat Ripen A, Ishimaru N, Koyasu S, Tanaka K, Takahama Y. Thymoproteasome shapes immunocompetent repertoire of CD8+ T cells. **Immunity.** 32:29-40, 2010 (27)
3. Hikosaka Y, Nitta T, Ohigashi I, Yano K, Ishimaru N, Hayashi Y, Matsumoto M, Matsuo K, Penninger JM, Takayanagi H, Yokota Y, Yamada H, Yoshikai Y, Inoue J, Akiyama T, Takahama Y. The cytokine RANKL produced by positively selected thymocytes fosters medullary thymic epithelial cells that express autoimmune regulator. **Immunity.** 29:438-450, 2008 (84)
4. Akiyama T, Shimo Y, Yanai H, Qin J, Ohshima, D, Maruyama Y, Asaumi Y, Kitazawa J, Takayanagi H, Penninger JM, Matsumoto M, Nitta T, Takahama Y, Inoue J. The tumor necrosis factor family receptors RANK and CD40 cooperatively establish the thymic medullary microenvironment and self-tolerance. **Immunity.** 29:423-437, 2008 (86)
5. Murata S, Sasaki K, Kishimoto T, Niwa S, Hayashi H, Takahama Y, Tanaka K. Regulation of CD8+ T cell development by thymus-specific proteasomes. **Science.** 316:1349-1353, 2007 (121)

齊藤隆、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター・グループディレクター、計画

1. Hashimoto-Tane A., Yokosuka T., Sakata-Sogawa K., Sakuma M., Ishihara C., Tokunaga M., Saito T.: Dynein-driven transport of T cell receptor microclusters regulates immune synapse formation and T cell activation. **Immunity.** 34:919-931, 2011. (9)
2. Kong, K-F., Yokosuka, T., Canonigo-Balancio, A.J., Isakov, N., Saito, T. and Altman, A.: A novel motif in the V3 domain of protein kinase C- θ (PKC θ) determines its immunological synapse localization and functions in T cells via association with CD28. **Nat. Immunol.** 12:1105-1112, 2011. (3)
3. Yokosuka, T., Kobayashi, W., Takamatsu, M., Sakata-Sogawa, K., Zeng, H., Hashimoto-Tane, A., Yagita, H., Tokunaga, M., Saito, T.: Spatiotemporal basis of CTLA-4 costimulatory molecule-mediated negative regulation of T cell activation. **Immunity.** 33:326-339, 2010. (9)
4. Takeuchi A, Itoh Y, Takumi A, Ishihara C, Arase N, Yokosuka T, Koseki H, Yamasaki S, Takai Y, Miyoshi J, Ogasawara K, and Saito T.: CRTAM confers late-stage activation of CD8⁺ T cells to regulate retention within lymph node. **J. Immunol.** 183: 4220-4228, 2009. (8)
5. Yokosuka, T., Kobayashi, W., Sakata-Sogawa, K., Takamatsu, M., Hashimoto-Tane, A., Dustin, M.L., Tokunaga, M. and Saito, T.: Spatiotemporal regulation of T cell costimulation by TCR-CD28 microclusters through protein kinase C θ translocation. **Immunity.** 29: 589-601, 2008. (78)

Sidonia Fagarason、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター・チームリーダー、計画

1. Maruya M, Suzuki K, Fujimoto H, Miyajima M, Kanagawa O, Wakayama T, Fagarasan S. Vitamin A-dependent transcriptional activation of the nuclear factor of activated T cells c1 (NFATc1) is critical for the development and survival of B1 cells. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 108:722-7, 2011. (4)
2. Suzuki K, Maruya M, Kawamoto S, Sitnik K, Kitamura H, Agace WW, Fagarasan S. The sensing of environmental stimuli by follicular dendritic cells promotes immunoglobulin A generation in the gut. **Immunity.** 33:71-83, 2010. (39)
3. Fagarasan S, Kawamoto S, Kanagawa O, Suzuki K. Adaptive immune regulation in the gut: T cell-dependent and T cell-independent IgA synthesis. **Annu Rev Immunol.** 28:243-73, 2010. (50)
4. Tsuji M, Komatsu N, Kawamoto S, Suzuki K, Kanagawa O, Honjo T, Hori S, Fagarasan S. Preferential generation of follicular B helper T cells from Foxp3+ T cells in gut Peyer's patches. **Science.** 323:1488-92, 2009. (183)
5. Tsuji M, Suzuki K, Kitamura H, Maruya M, Kinoshita K, Ivanov II, Itoh K, Littman DR, Fagarasan S. Requirement for lymphoid tissue-inducer cells in isolated follicle formation and T cell-independent immunoglobulin A generation in the gut. **Immunity.** 29:261-71, 2008. (121)

松本 満、徳島大学疾患酵素学研究センター・教授、計画 (分担)

1. Matsumoto M. Contrasting models for the roles of Aire in the differentiation program of epithelial cells in the thymic medulla. **Eur J Immunol.** 41: 12-7, 2011. (4)
2. Nishikawa Y, Hirota F, Yano M, Kitajima H, Miyazaki J, Kawamoto H, Mouri Y, Matsumoto M. Biphasic Aire expression in early embryos and in medullary thymic epithelial cells before end-stage terminal differentiation. **J Exp Med.** 207: 963-71, 2010. (14)
3. Yano M, Kuroda N, Han H, Meguro-Horike M, Nishikawa Y, Kiyonari H, Maemura K, Yanagawa Y, Obata K, Takahashi S, Ikawa T, Satoh R, Kawamoto H, Mouri Y, Matsumoto M. Aire controls the differentiation program of thymic epithelial cells in the medulla for the establishment of self-tolerance. **J Exp Med.** 205: 2827-38, 2008 (27)
4. Hikosaka Y, Nitta T, Ohigashi I, Yano K, Ishimaru N, Hayashi Y, Matsumoto M, Matsuo K, Penninger JM, Takayanagi H, Yokota Y, Yamada H, Yoshikai Y, Inoue J, Akiyama T, Takahama Y. The cytokine RANKL produced by positively selected thymocytes fosters medullary thymic epithelial cells that express autoimmune regulator. **Immunity.** 29: 438-50, 2008. (84)
5. Hamazaki Y, Fujita H, Kobayashi T, Choi Y, Scott HS, Matsumoto M, Minato N. Medullary thymic epithelial cells expressing Aire represent a unique lineage derived from cells expressing claudin. **Nat Immunol.** 8:304-11, 2007.(4)

笠原 正典、北海道大学大学院医学研究科・教授、公募

1. Boehm T, McCurley N, Sutoh Y, Schorpp M, Kasahara M, Cooper MD. VLR-based adaptive immunity. **Annu Rev Immunol.** 30: 203-20, 2012. (3)
2. Flajnik MF, Kasahara M. Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures. **Nat Rev Genet.** 11:47-59, 2010. (64)
3. Kasamatsu J, Sutoh Y, Fugo K, Otsuka N, Iwabuchi K, Kasahara M. Identification of a third variable lymphocyte receptor in the lamprey. **Proc Natl Acad Sci USA.** 107: 14304-8, 2010. (9)

秋山泰身、東京大学・医科学研究所・准教授、公募

1. Ohshima D, Qin J, Konno H, Hirose A, Shiraishi T, Yanai H, Shimo Y, Shinzawa M, Akiyama N, Yamashita R, Nakai K, Akiyama T*, Inoue J. RANK signaling induces interferon-stimulated genes in the fetal thymic stroma. **Biochem Biophys Res Commun.** 408:530-6, 2011. (0)
2. Shimo Y, Yanai H, Ohshima D, Qin J, Motegi H, Maruyama Y, Hori S, Inoue J, Akiyama T*. TRAF6 directs commitment to regulatory T cells in thymocytes. **Genes Cells.** 16:437-47, 2011 (1)
3. Akiyama T*, Shimo Y, Yanai H, Qin J, Ohshima D, Maruyama Y, Asaumi Y, Kitazawa J, Takayanagi H, Penninger JM, Matsumoto M, Nitta T, Takahama Y, Inoue J. The tumor necrosis factor family receptors RANK and CD40 cooperatively establish the thymic medullary microenvironment and self-tolerance. **Immunity.** 29:423-37, 2008. (94)

大洞将嗣、東京医科歯科大学・特任准教授、公募

1. #McCarl CA, #Khalil S, #Ma J, #Oh-hora M, #Yamashita M, #Roether J, Kawasaki T, Jairaman A, Sasaki Y, Prakriya M, Feske S. (# equal contribution) Store-operated Ca²⁺ entry through ORAI1 is critical for T cell mediated autoimmunity and allograft rejection. **J Immunol.** 185:5845-58, 2010. (8)

長澤丘司、京都大学再生医科学研究所・教授、公募

1. Noda M, Omatsu Y, Sugiyama T, Oishi S, Fujii N, *Nagasawa T. CXCL12-CXCR4 chemokine signaling is essential for NK-cell development in adult mice. **Blood.** 117:451-8, 2011. (3)
2. Omatsu Y, Sugiyama T, Kohara H, Kondoh G, Fujii N, Kohno K, *Nagasawa T. The essential function of adipo-osteogenic progenitors as the hematopoietic stem and progenitor cell niche. **Immunity.** 33:387-99, 2010. (47)
3. Janas ML, Varano G, Gudmundsson K, Noda M, Nagasawa T, Turner M. Thymic development beyond beta-selection requires phosphatidylinositol 3-kinase activation by CXCR4. **J Exp Med.** 207:247-61, 2010. (29)

濱崎洋子 京都大学大学院医学研究科・准教授、公募

1. Kawai Y*, Hamazaki Y*, Fujita H, Fujita A, Sato T, Furuse M, Fujimoto T, Jetten AM, Agata Y and Minato N. *Both authors contributed equally to this work. Claudin-4 induction by E protein activity in later stages of CD4/8 double-positive thymocytes to increase positive selection efficiency. **Proc Natl Acad Sci USA** 108:4075-80, 2011 (1)
2. Shimatani K, Nakashima Y, Hattori M, Hamazaki Y, Minato N. PD-1⁺ memory phenotype CD4⁺ T cells expressing C/EBP α underlie T cell immunodepression in senescence and leukemia **Proc Natl Acad Sci USA** 106:15807-12, 2009 (9)
3. Adachi M, Hamazaki Y, Kobayashi Y, Itoh M, Tsukita S, Furuse M, Tsukita S. Similar and distinct properties of MUPP1 and Patj, two homologous PDZ domain-containing tight-junction proteins. **Mol Cell Biol.** 29:2372-89, 2009. (8)

縣 保年、京都大学大学院医学研究科・准教授、公募

1. Sakamoto S, Wakae K, Anzai Y, Murai K, Tamaki N, Miyazaki M, Miyazaki K, Romanow WJ, Ikawa T, Kitamura D, Yanagihara I, Minato N, Murre C, *Agata Y. E2A and CBP/p300 act in synergy to promote chromatin accessibility of the immunoglobulin κ locus. **J. Immunol.**, (In press). (0)
2. Miyazaki M, Rivera RR, Miyazaki K, Lin YC, Agata Y, *Murre C. The opposing roles of the transcription factor E2A and its antagonist Id3 that orchestrate and enforce the naive fate of T cells. **Nat Immunol.**, 12, 992-1001, 2011 (4)
3. Kawai Y, *Hamazaki Y, Fujita H, Fujita A, Sato T, Furuse M, Fujimoto T, Jetten AM, Agata Y, Minato N. Claudin-4 induction by E-protein activity in later stages of CD4/8 double-positive thymocytes to increase positive selection efficiency. **Proc Natl Acad Sci USA.**, 108, 4075-4080, 2011 (33)

吉開泰信、九州大学生体防御医学研究所、教授、公募

1. Shibata K., Yamada H., Sato T., Dejima S., Nakamura M., Ikawa T., Hara H., Yamasaki S., Kageyama R., Iwakura Y., Kawamoto H., Toh H. and Yoshikai Y. Notch-Hes1 pathway is required for the development of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells. **Blood** 118:586-93. 2011 (5)
2. Dejima T., Shibata K., Yamada H., Hara H., Iwakura Y., Naito S. and Yoshikai Y. A protective role of naturally occurring IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells in the lung at the early stage of systemic candidiasis in mice. **Infect. Immun.** 79:4503-10. 2011 (1)
3. Takeuchi A., Dejima T., Yamada H., Shibata K., Nakamura R., Eto M., Nakatani T., Naito S., and Yoshikai Y. IL-17 production by $\gamma\delta$ T cells is important for the antitumor effect of Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin treatment against bladder cancer. **Eur. J. Immunol.** 41:246-51, 2011 (1)

阪口薫雄、熊本大学大学院生命科学研究部・教授、公募

- Ikeda T, Abd El Galil KH, Tokunaga K, Maeda K, Sata T, Sakaguchi N, Heidmann T, Koito A. Intrinsic restriction on activity by apolipoprotein B mRNA editing enzyme APOBEC1 against the mobility of autonomous retrotransposons. **Nucleic Acids Res.** 39:5538-54, 2011. (3)
- Maeda K, Singh SK, Eda K, Kitabatake M, Pham P, Goodman MF, Sakaguchi N. GANP-mediated recruitment of activation-induced cytidine deaminase to cell nuclei and to immunoglobulin variable region DNA. **J Biol Chem.** 285:23945-53, 2010. (8)
- Mansson R, Zandi S, Welinder E, Tsapogas P, Sakaguchi N, Bryder D, Sigvardsson M. Single-cell analysis of the common lymphoid progenitor compartment reveals functional and molecular heterogeneity. **Blood.** 115:2601-9, 2010. (23)

穂積勝人、東海大学医学部基礎医学系生体防御学・准教授、公募

- Wong WF, Nakazato M, Watanabe T, Kofu K, Ogata T, Yoshida N, Sotomaru Y, Ito M, Araki K, Telfer J, Fukumoto M, Suzuki D, Sato T, Hozumi K, Habu S, Satake M. Over-expression of Runx1 transcription factor impairs the development of thymocytes from the double-negative to double-positive stages. **Immunology.** 130:243-53, 2010. (4)
- Hozumi K, Mailhos C, Negishi N, Hirano K, Yahata T, Ando K, Zuklys S, Holländer GA, Shima DT, Habu S. Delta-like 4 is indispensable in thymic environment specific for T cell development. **J. Exp. Med.** 205:2507-13, 2008. (73)
- Hozumi K, Negishi N, Tsuchiya I, Abe N, Hirano K, Suzuki D, Yamamoto M, Engel JD, Habu S. Notch signaling is necessary for GATA3 function in the initiation of T cell development. **Eur. J. Immunol.** 38: 977-85, 2008. (10)

谷内一郎、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター・グループディレクター、公募

- Tachibana M, Tezuka C, Tenno M, Sugiyama M, Yoshida H and Taniuchi I. Runx1/Cbfb2 complexes are required for lymphoid tissue inducer cell differentiation at two developmental stages. **J Immunol.** 186:1450-7, 2011. (3)
- Sakaguchi S, Hombauer M, Bilic I, Naoe Y, Schebesta A, Taniuchi I and Ellmeier W. The zinc finger protein MAZR is part of the transcription factor network controlling CD4/CD8 cell fate decision of DP thymocytes. **Nat Immunol.** 11:442-8, 2010. (16)
- Muroi S, Naoe Y, Miyamoto C, Akiyama K, Ikawa T, Masuda K, Kawamoto H, Taniuchi I. Cascading suppression of transcriptional silencers by ThPOK seals helper T cell fate. **Nat Immunol.** 9:1113-21, 2008. (42)

長谷耕二、独立行政法人理化学研究所・上級研究員、公募

- Obata Y, Takahashi D, Ebisawa M, Kakiguchi M, Yonemura S, Jinnohara T, Kanaya T, Fujimura Y, Ohmae M, Hase K and Ohno H. Epithelial cell-intrinsic Notch signaling plays an essential role in the maintenance of gut immune homeostasis. **J. Immunol.** 188:2427-36, 2012 (0)
- Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DM, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M, Ohno H. Bifidobacteria protect host from enteropathogenic infection through production of acetate. **Nature** 469:543-7, 2011. (42)
- Takahashi D, Hase K, Kimura S, Nakatsu F, Ohmae M, Mandai Y, Sato T, Date Y, Ebisawa M, Kato T, Obata Y, Fukuda S, Kawamura Y. I, Dohi T, Katsuno T, Yokosuka O, Waguri S and Ohno H. The Epithelia-specific membrane trafficking factor AP-1B controls gut immune homeostasis in mice. **Gastroenterology** 141:621-32, 2011. (3)

鈴木春巳 国立国際医療研究センター 免疫病理研究部・部長、公募

- Cui CH, Miyoshi S, Tsuji H, Makino H, Kanzaki S, Kami D, Terai M, Suzuki H, Umezawa A. Dystrophin conferral using human endothelium expressing HLA-E in the non-immunosuppressive murine model of Duchenne muscular dystrophy. **Hum Mol Genet.** 20:235-44, 2011. (2)
- Sato Y, Suzuki H, Sato T, Suda T, Yoda T, Iwakura Y, Chida D. The role of endogenous glucocorticoids in lymphocyte development in melanocortin receptor 2-deficient mice. **Biochem Biophys Res Commun.** 403:253-7, 2010. (0)
- Patrick MS, Oda H, Hayakawa K, Sato Y, Eshima K, Kirikae T, Iemura S, Shirai M, Abe T, Natsume T, Sasazuki T, Suzuki H. Gasp, a Grb2-associating protein, is critical for positive selection of thymocytes. **Proc Natl Acad Sci USA.** 106:16345-50, 2009. (14)

【A02】

松島綱治、東京大学大学院医学系研究科・教授、計画

- Kurachi M, Kurachi J, Suenaga F, Tsukui T, Abe J, Ueha S, Tomura M, Sugihara K, Takamura S, Kakimi K, Matsushima K. Chemokine receptor CXCR3 facilitates CD8⁺ T cell differentiation into short-lived effector cells leading to memory degeneration. **J Exp Med.** 208:1605-20, 2011. (1)
- Shono Y, Ueha S, Wang Y, Abe J, Kurachi M, Matsuno Y, Sugiyama T, Nagasawa T, Imamura M, Matsushima K. Bone marrow graft-versus-host disease: early destruction of hematopoietic niche after MHC-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. **Blood** 115: 6387-6394, 2010. (16)
- Nishikimi A, Fukuhara H, Su W, Hongu T, Takasuga S, Mihara H, Cao Q, Sanematsu F, Kanai M, Hasegawa H, Tanaka Y, Shibasaki M, Kanaho Y, Sasaki T, Frohman MA, Fukui Y: Sequential regulation of DOCK2 dynamics by two phospholipids during neutrophil chemotaxis. **Science** 324: 384-387, 2009. (64)
- Sawanobori Y, Ueha S, Kurachi M, Shimaoka T, Talmadge JE, Abe J, Shono Y, Kitabatake M, Kakimi K, Mukaida N, Matsushima K. Chemokine-mediated rapid turnover of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. **Blood** 111: 5457-5466, 2008. (60)
- Tanaka Y, Hamano S, Gotoh K, Murata Y, Kunisaki Y, Nishikimi A, Takii R, Kawaguchi M, Inayoshi A, Masuko S, Himeno K, Sasazuki T, Fukui Y. T helper type 2 differentiation and intracellular trafficking of the

interleukin 4 receptor-a subunit controlled by the Rac activator Dock2. **Nat. Immunol.** 8:1067-1075, 2007. (22)

山本一彦、東京大学医学部アレルギーリウマチ内科・教授、計画

1. Shoda H, Fujio K, Shibuya M, Okamura T, Sumitomo S, Okamoto A, Sawada T, Yamamoto K. Detection of autoantibodies to citrullinated BiP in rheumatoid arthritis patients and pro-inflammatory role of citrullinated BiP in collagen-induced arthritis. **Arthritis Res Ther.** 13:R191, 2011. (3)
2. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. **Nat Genet.** 42:515-9, 2010. (44)
3. The Family of IL-10-secreting CD4+ T cells. **Adv Immunol.** 105:99-130, 2010. (28)
4. Fujio K, Okamura T, Yamamoto K. CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cells controlled by the transcription factor Egr-2. Okamura T, Fujio K, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Sakaguchi S, Yamamoto K. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 106:13974-9, 2009. (24)
5. Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Takahashi A, Tsunoda T, Miyatake A, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K. Functional SNPs in CD244 gene increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. **Nat Genet.** 40:1224-9, 2008. (40)

竹田潔、大阪大学医学系研究科・教授、計画

1. Kayama H, Ueda Y, Sawa Y, Jeon SG, Ma JS, Okumura R, Kubo A, Ishii M, Okazaki T, Murakami M, Yamamoto M, Yagita H, Takeda K. Intestinal CX3C chemokine receptor 1high (CX3CR1high) myeloid cells prevent T-cell-dependent colitis. **Proc Natl Acad Sci U S A.** in press
2. Yamamoto M, Ma JS, Mueller C, Kamiyama N, Saiga H, Kubo E, Kimura T, Okamoto T, Okuyama M, Kayama H, Nagamune K, Takashima S, Matsuura Y, Soldati-Favre D, Takeda K. ATF6beta is a host cellular target of the *Toxoplasma gondii* virulence factor ROP18. **J Exp Med.** 2011; 208:1533-46. (7)
3. Yamamoto M, Standley DM, Takashima S, Saiga H, Okuyama M, Kayama H, Kubo E, Ito H, Takaura M, Matsuda T, Soldati-Favre D, Takeda K. A single polymorphic amino acid on *Toxoplasma gondii* kinase ROP16 determines the direct and strain-specific activation of Stat3. **J Exp Med.** 2009; 206:2747-60. (34)
4. Kayama H, Koga R, Atarashi K, Okuyama M, Kimura T, Mak TW, Uematsu S, Akira S, Takayanagi H, Honda K, Yamamoto M, Takeda K. NFATc1 mediates Toll-like receptor-independent innate immune responses during *Trypanosoma cruzi* infection. **PLoS Pathog.** 2009;5:e1000514. (6)
5. Atarashi K, Nishimura J, Shima T, Umesaki Y, Yamamoto M, Onoue M, Yagita H, Ishii N, Evans R, Honda K, Takeda K. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation. **Nature.** 2008;455:808-12. (239)

堀昌平、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター/ユニットリーダー、計画

1. Miyao T, Floess S, Setoguchi R, Luche H, Fehling HJ, Waldmann H, Huehn J, Hori S. Plasticity of Foxp3+ T cells reflects promiscuous Foxp3 expression in conventional T cells but not reprogramming of regulatory T cells. **Immunity.** 2012 Feb 24;36(2):262-75. (2)
2. Hori S. Regulatory T cell plasticity: beyond the controversies. **Trends Immunol.** 2011 Jul;32(7):295-300. (8)
3. Hori S. Developmental plasticity of Foxp3+ regulatory T cells. **Curr Opin Immunol.** 2010 22:575-82. (13)
4. Tsuji M, Komatsu N, Kawamoto S, Suzuki K, Kanagawa O, Honjo T, Hori S, Fagarasan S. Preferential generation of follicular B helper T cells from Foxp3+ T cells in gut Peyer's patches. **Science.** 23:1488-92. 2009 (174)
5. Komatsu N, Mariotti-Ferrandiz ME, Wang Y, Malissen B, Waldmann H, Hori S. Heterogeneity of natural Foxp3+ T cells: a committed regulatory T-cell lineage and an uncommitted minor population retaining plasticity. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2009 106(6):1903-8. (134)

峯岸克行、東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学分野・准教授、計画

1. Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara T, Tsuchiya S, Agematsu K, Yamada M, Kawamura N, Ariga T, Tsuge I, Nonoyama S, Karasuyama H, Minegishi Y. Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic DCs and induced regulatory T cells. **J Exp Med** 208, 235-249, 2011 (13)
2. Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara H, Tsuchiya S, Agematsu K, Yamada M, Kawamura N, Ariga T, Tsuge I, Karasuyama H. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. **J Exp Med** 206, 1291-1301, 2009 (47)
3. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T, Kawamura N, Ariga T, Pasic S, Stojkovic O, Metin A, Karasuyama H. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. **Nature** 448, 1058-1062, 2007 (225)
4. Minegishi Y, et al. Human Tyk2 deficiency reveals requisite roles of Tyk2 in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. **Immunity** 25, 745-755, 2006 (173)
5. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. **Curr Opin Immunol** 21, 487-492, 2009 (25)

福井宣規、九州大学生体防御医学研究所・教授、計画分担

1. Nishikimi A, Uruno T, Duan X, Cao Q, Okamura Y, Saitoh T, Saito N, Sakaoka S, Du Y, Suenaga A, Kukimoto-Niino M, Miyano K, Gotoh K, Okabe T, Sanematsu F, Tanaka Y, Sumimoto H, Honma T, Yokoyama S, Nagano T, Kohda D, Kanai M, Fukui Y. Blockade of inflammatory responses by a small-molecule inhibitor of the Rac activator DOCK2. **Chem. Biol.** in press,
2. Gotoh K, Tanaka Y, Nishikimi A, Nakamura R, Yamada H, Maeda N, Ishikawa T, Hoshino K, Uruno T, Cao Q, Higashi S, Kawaguchi Y, Enjoji M, Takayanagi R, Kaisho T, Yoshikai Y, Fukui Y. Selective control of type I IFN induction by the Rac activator DOCK2 during TLR-mediated plasmacytoid dendritic cell activation. **J. Exp. Med.** 207: 721-730, 2010 (16)
3. Nishikimi A, Fukuhara H, Su W, Hongu T, Takasuga S, Mihara H, Cao Q, Sanematsu F, Kanai M, Hasegawa H, Tanaka Y, Shibasaki M, Kanaho Y, Sasaki T, Frohman MA, Fukui Y. Sequential regulation of DOCK2

dynamics by two phospholipids during neutrophil chemotaxis. **Science** 324: 384-387, 2009 (64)

4. Gotoh K, Tanaka Y, Nishikimi A, Inayoshi A, Enjoji M, Takayanagi R, Sasazuki T, Fukui Y: Differential requirement for DOCK2 in migration of plasmacytoid dendritic cells versus myeloid dendritic cells. **Blood** 111: 2973-2976, 2008 (12)
5. Tanaka Y, Hamano S, Gotoh K, Murata Y, Kunisaki Y, Nishikimi A, Takii R, Kawaguchi M, Inayoshi A, Masuko S, Himeno K, Sasazuki T, Fukui Y: T helper type 2 differentiation and intracellular trafficking of the interleukin 4 receptor- α subunit controlled by the Rac activator Dock2. **Nature Immunol.** 8: 1067-1075, 2007 (22)

石井直人、東北大学大学院医学系研究科・教授、計画

1. 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⁺ T cells and NKT cells causes allergic airway inflammation. **Am. J. Respir. Crit. Care. Med.** 181: 688-698, 2010 (3)
2. 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 (5)
3. Soroosh, P., Ine, S., Sugamura, K., and Ishii, N.: Differential requirements for OX40 signals on generation of effector and central memory CD4⁺ T cells. **J. Immunol.** 179: 5014-5023, 2007. (18)
4. Mousavi, S. F., Soroosh, P., Takahashi, T., Yoshikai, Y., Shen, H., Lefrançois, L., Borst, J., Sugamura, K., and Ishii, N.: OX40 costimulatory signals potentiate the memory commitment of effector CD8⁺ T cells. **J. Immunol.**, 181: 5990-6001, 2008 (17)
5. Vu, MD, Xiao, X., Gao, W., Degauque, N., Chen, M., Kroemer, A., Killeen, N., Ishii, N., and Li, XC. : OX40 costimulation turns off FOXP3⁺ T_{REGS}. **Blood**, 110: 2511-2519, 2007. (90)

松本美佐子、北海道大学大学院医学研究科・准教授、公募

1. Matsumoto M, Oshiumi H, Seya T. Antiviral responses induced by the TLR3 pathway. **Rev Med Virol.** 2011, 21: 67-77. (5)
2. Watanabe A, Tatematsu M, Saeki K, Shibata S, Shime H, Yoshimura A, Obuse C, Seya T, Matsumoto M. Raftlin is involved in the nucleocapture complex to induce poly(I:C)-mediated TLR3 activation. **J Biol Chem.** 2011, 286: 10702-10711. (2)
3. Itoh H, Tatematsu M, Watanabe A, Iwano K, Funami K, Seya T, Matsumoto M. UNC93B1 physically associates with human TLR8 and regulates TLR8-mediated signaling. **PLoS ONE.** 2011, 6(12): e28500. (0)

高井俊行、東北大学加齢医学研究所・教授、公募

1. Matsushita H, Endo S, Kobayashi E, Sakamoto Y, Kobayashi K, Kitaguchi K, Kuroki K, Söderhäll A, Maenaka K, Nakamura A, Strittmatter SM, Takai T. Differential but competitive binding of Nogo protein and class I major histocompatibility complex (MHCI) to the PIR-B ectodomain provides an inhibition of cells. **J Biol Chem.** 2011 286(29):25739-47. (0)
2. Arita K, Endo S, Kaifu T, Kitaguchi K, Nakamura A, Ohmori H, Kohu K, Satake M, Takai T. Transcriptional activation of the Pirb gene in B cells by PU.1 and Runx3. **J. Immunol.** 2011 186:7050-9. (0)
3. 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** 2011 34:385-95. (10)

本多伸一郎、筑波大学医学医療系生命医科学域免疫学・講師、公募

1. Usui K, Honda S, Yoshizawa Y, Nakahashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S, Shibuya K, Shibuya A. Isolation and characterization of naïve follicular dendritic cells. **Mol Immunol.** 3:172-176, 2012 (0)
2. Nakano-Yokomizo T, Tahara-Hanaoka S, Nakahashi-Oda C, Nabekura T, Tchao K N, 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.** 8:1661-1671, 2011 (2)
3. Nabekura T, Shibuya K, Takenaka E, Kai H, Shibata K, Yamashita Y, Harada K, Tahara-Hanaoka S, Honda S, Shibuya A. Critical role of DNAX accessory molecule-1 (DNAM-1) in the development of acute graft-versus-host disease in mice. **Proc Natl Acad Sci. USA** 43:18593-18598, 2010 (4)

山下政克、かずさDNA研究所ゲノム学研究室・室長、公募

1. Endo Y., Iwamura C., Kuwahara M., Suzuki A., Tumes DJ., Tokoyoda K., Hosokawa H., Yamashita M., Nakayama T. Eomesodermin controls interleukin-5 production in memory T helper 2 through inhibition of activity of the transcription factor GATA3. **Immunity** 35, 733-745, 2011 (2)
2. Onodera A., Yamashita M., Endo Y., Kuwahara M., Tofukuji S., Hosokawa H., Kanai A., Suzuki Y., Nakayama T. STAT6-mediated displacement of polycomb by trithorax complex establishes long-term maintenance of GATA3 expression in T helper type 2 cells. **J. Exp. Med.** 207, 2493-2596, 2010 (7)
3. Yamashita M., Kuwahara M., Suzuki A., Hirahara K., Shinnakasu R., Hosokawa H., Hasegawa A., Motohashi S., Iwama A., Nakayama T. Bmi1 regulates memory CD4 T cell survival via repression of the Noxa gene. **J. Exp. Med.** 205, 1109-1120, 2008 (30)

中島裕史、千葉大学大学院医学研究院・教授、公募

1. Takahashi K, Hirose K, Kawashima S, Niwa Y, Wakashin H, Iwata A, Tokoyoda K, Renauld JC, Iwamoto I, Nakayama T, Nakajima H. IL-22 attenuates IL-25 production by lung epithelial cells and inhibits antigen-induced eosinophilic airway inflammation. **J. Allergy Clin. Immunol.** 128:1067-76, 2011. (1)

- Hiramatsu Y, Suto A, Kashiwakuma D, Kanari H, Kagami S, Ikeda K, Hirose K, Watanabe N, Grusby MJ, Iwamoto I, Nakajima H. c-Maf activates the promoter and enhancer of IL-21 gene while TGF- β inhibits c-Maf-induced IL-21 expression in CD4⁺ T cells. **J. Leukoc. Biol.** 87:703-712, 2010. (11)
- Kashiwakuma D, Suto A, Hiramatsu Y, Ikeda K, Takatori H, Suzuki K, Kagami S, Hirose K, Watanabe N, Iwamoto I, Nakajima H. B and T lymphocyte attenuator suppresses IL-21 production from follicular helper T cells and subsequent humoral immune responses. **J. Immunol.** 185:2730-2736, 2010. (8)

藤本 学、金沢大学医薬保健研究域医学系・准教授、公募

- Watanabe R, Ishiura N, Nakashima H, Kuwano Y, Okochi H, Tamaki K, Sato S, Tedder TF, Fujimoto M. Regulatory B cells (B10 cells) have a suppressive role in murine lupus: CD19 and B10 cell deficiency exacerbates systemic autoimmunity. **J Immunol**, 2010;184:4801-9. (32)
- Haas KM, Watanabe R, Matsushita T, Nakashima H, Ishiura N, Okochi H, Fujimoto M, Tedder TF. Protective and pathogenic roles for B cells during systemic autoimmunity in NZB/W F1 mice. **J Immunol**. 2010;184:4789-800. (30)
- Nakashima H, Hamaguchi Y, Watanabe R, Ishiura N, Kuwano Y, Okochi H, Takahashi Y, Tamaki K, Sato S, Tedder TF, Fujimoto M. CD22 expression mediates the regulatory functions of peritoneal B-1a cells during the remission phase of contact hypersensitivity reactions. **J Immunol**, 2010;184 4637-45. (9)

瀧 伸介、信州大学大学院医学系研究科・教授、公募

- Notake T, Horisawa S, Sanjo H, Mivagawa S, Hida S, Taki S. Differential requirements for IFN regulatory factor-2 in generation of CD1d-independent T cells bearing NK cell receptors. **J. Immunol.** in press. 2012 (0)
- Yoshizawa K, Nakajima S, Notake S, Mivagawa S, Hida S, Taki S. IL-15-high-responder developing NK cells bearing Lv49 receptors in IL-15^{-/-} mice. **J Immunol**. 187: 5162-5169. 2011. (0)
- Hata T, Takahashi M, Hida S, Kawaguchi M, Kashima Y, Usui F, Morimoto H, Nishivama A, Izawa A, Koyama J, Iwakura Y, Taki S, Ikeda U. Critical role of Th17 cells in inflammation and neovascularization after ischaemia. **Cardiovasc Res** 90: 362-372, 2011. (1)

平田多佳子、京都大学医学研究科・特定准教授、公募

- Soontrapa K, Honda T, Sakata D, Yao C, Hirata T, Hori S, Matsuoka T, Kabashima K, Narumiya S. Prostaglandin E₂-prostaglandin E receptor subtype 4 (EP4) signaling mediates UV irradiation-induced systemic immunosuppression. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 108: 6668-6673, 2011. (7)
- Fujita T, Matsuoka T, Honda T, Kabashima K, Hirata T, Narumiya S. A GPR40 agonist GW9508 suppresses CCL5, CCL17 and CXCL10 induction in keratinocytes and attenuates cutaneous immune inflammation. **J. Invest. Dermatol.** 131: 1660-1667, 2011. (2)
- Hirata T, Narumiya S. Prostanoid receptors. **Chem. Rev.** 111, 6209-6230, 2011. (2)

馬場義裕、大阪大学免疫学フロンティア研究センター・特任准教授、公募

- Matsumoto M, Fujii Y, Baba A, Hikida M, Kurosaki T, Baba Y. The calcium sensors STIM1 and STIM2 control B cell regulatory function through interleukin-10 production. **Immunity**. 2011;34(5):703-14. (8)
- Hawkins BJ, Irrinki KM, Mallilankaraman K, Lien YC, Wang Y, Bhanumathy CD, Subbiah R, Ritchie MF, Soboloff J, Baba Y, Kurosaki T, Joseph SK, Gill DL, Madesh M. S-glutathionylation activates STIM1 and alters mitochondrial homeostasis. **J Cell Biol.** 2010;190(3):391-405. (21)
- Kurosaki T, Shinohara H, Baba Y. B cell signaling and fate decision. **Annu Rev Immunol.** 2010;28:21-55. (21)

宮坂昌之、大阪大学大学院医学系研究科・免疫動態学・教授、公募

- Umamoto, E., Hayasaka, H., Bai, Z., Cai, L., Yonekura, S., Peng, X., Takeda, A., Tohya, K. & Miyasaka, M. Novel regulators of lymphocyte trafficking across high endothelial venules. **Crit. Rev. Immunol.**, 2011. 31:147-169. (0)
- Hayasaka, H., Taniguchi, K., Fukai, S. & Miyasaka, M. Neogenesis and development of the high endothelial venules that mediate lymphocyte trafficking. **Cancer Sci.**, 2010. 101(11):2302-2308. (3)
- *Ebisuno, Y., *Katagiri, K., Katakai, T., Ueda, Y., Nemoto, T., Inada, H., Nabekura, J., Okada, T., Kannagi, R., Tanaka, T., Miyasaka, M., Hogg, N. & Kinashi, T. (*equal contribution) Rap1 controls lymphocyte adhesion cascade and interstitial migration within lymph nodes in RAPL-dependent and -independent manners. **Blood**, 2010. 115(4):804-814. (9)

岡崎 拓、徳島大学疾患ゲノム研究センター・教授、公募

- Okazaki T, Okazaki IM, Wang J, Sugiura D, Nakaki F, Yoshida T, Kato Y, Fagarasan S, Muramatsu M, Eto T, Hioki K, Honjo T. PD-1 and LAG-3 inhibitory co-receptors act synergistically to prevent autoimmunity in mice. **J.Exp.Med.** 208(2):395-407, 2011 (11)
- Aoki N, Kido M, Iwamoto S, Nishiura H, Maruoka R, Tanaka J, Watanabe T, Tanaka Y, Okazaki T, Chiba T, Watanabe N. Dysregulated generation of follicular helper T cells in the spleen triggers fatal autoimmune hepatitis in mice. **Gastroenterology**. 140(4):1322-1333, 2011 (1)
- Chikuma S, Terawaki S, Hayashi T, Nabeshima R, Yoshida T, Shibayama S, Okazaki T, Honjo T. PD-1-mediated suppression of IL-2 production induces CD8⁺ T cell anergy in vivo. **J Immunol.** 182(11):6682-9, 2009. (8)

前川洋一、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授、公募

- Gaojian L, Arimochi H, Kitamura A, Nishida J, Li S, Kishihara K, Maekawa Y, Yasutomo K. Manipulation

- of CD98 resolves Type 1 diabetes in NOD mice. **J Immunol** 2012 188(5):2227-34. (0)
2. Kitamura A, Maekawa Y, Uehara H, Izumi K, Kawachi I, Nishizawa M, Toyoshima Y, Takahashi H, Standley D, Tanaka K, Hamazaki J, Murata S, Obara K, Toyoshima I, Yasutomo K. A mutation in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. **J Clin Invest**. 2011 121:4150-60. (5)
3. Sugimoto K, Maekawa Y, Kitamura A, Nishida J, Koyanagi A, Yagita H, Kojima H, Chiba S, Shimada M, Yasutomo K. Notch2 signaling is required for potent antitumor immunity in vivo. **J Immunol**. 2010 184(9):4673-8. (3)

原博満、佐賀大学医学部分子生命科学講座・准教授、公募

1. Hara H, Ilzasa E, Nakaya M, Yoshida H: L-CBM signaling in lymphocyte development and function. **Journal of Blood Medicine**. 2010, 1:93-104. (0)
2. Hara H and Saito T: CARD9 vs. CARMA1 in innate and adaptive immunity. **Trends in immunol**. 2009, 30(5): 234-242. (18)
3. Hara H, Ishihara C, Takeuchi A, Xue L, Morris SW, Penninger JM, Yoshida H, Saito T: Cell-type-specific regulation of ITAM-mediated NF- κ B activation by adaptors CARMA1 and CARD9. **J. Immunol**. 2008, 81(2):918-30. (25)

金井隆典 慶応義塾大学医学部・准教授、公募

1. Shinohara T, Nemoto Y, Kanai T, Kameyama K, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Totsuka T, Ikuta K, Watanabe M. Upregulated IL-7 receptor alpha expression on colitogenic memory CD4⁺ T cells may participate in the development and persistence of chronic colitis. **J Immunol** 186: 2623-32, 2011. (1)
2. Takayama T, Kamada N, Chinen H, Okamoto S, Kitazume MT, Chang J, Matuzaki Y, Suzuki S, Sugita A, Koganei K, Hisamatsu T, Kanai T, Hibi T. Imbalance of NKp44⁺NKp46⁻ and NKp44⁻NKp46⁺ Natural Killer Cells in the Intestinal Mucosa of Patients With Crohn's Disease. **Gastroenterology** 139: 882-892, 2010. (20)
3. Nemoto Y, Kanai T, Kameyama K, Shinohara T, Sakamoto N, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Sudo T, Matsumoto S, Watanabe M. Long-lived colitogenic CD4⁺ memory T cells residing outside the intestine participate in the perpetuation of chronic colitis. **J Immunol**. 183: 5059-68, 2009. (6)

久保允人、東京理科大学生命科学研究所・教授、公募

1. Harada. Y., Tanaka. S., Harada. Y., Motomura. Y., Ohno. S., Ohno. S., Yanagi. Y., Hiromasa Inoue. H., and Kubo, M : The 3' Enhancer CNS2 Is a Critical Regulator of Interleukin-4-Mediated Humoral Immunity in Follicular Helper T Cells. **Immunity** 36,188-200, 2012 (0)
2. Tanaka, S., Motomura, Y., Suzuki, Y., Yagi, R., Inoue, H., Miyatake, S., Kubo, M.: The enhancer HS2 critically regulates GATA-3-mediated Il4 transcription in T_H2 cells. **Nature Immunol** 12, 77-85, 2011 (13)
3. Kano, S., Sato, K., Morishita, Y., Vollstedt, S., Kim, S., Taki, S., Honda, K., Kubo, M., & Taniguchi, T.; Regulation of Th1 vs. Th17 differentiation: Selective contribution of the transcription factor IRF1 to the IFN-g-IL-12 axis of signaling networks in CD4⁺ T cells. **Nature Immunol** 9: 34 - 41, 2008 (39)

岩田 誠、徳島文理大学香川薬学部・教授、公募

1. Ohoka Y, Yokota A, Takeuchi H, Maeda N, Iwata M. Retinoic acid-induced CCR9 expression requires transient TCR stimulation and cooperativity between NFATc2 and the retinoic acid receptor/retinoid X receptor complex. **J Immunol** 186: 733-744 (2011). (5)
2. Takeuchi H, Yokota A, Ohoka Y, Kagechika H, Kato C, Song S-Y, Iwata M. Efficient induction of CCR9 on T cells requires co-activation of retinoic acid receptors and retinoid X receptors (RXR): Exaggerated T cell homing to the intestine by RXR activation with organotins. **J Immunol** 185: 5289-5299 (2010). (5)
3. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. **Nature Rev Immunol** 8: 685-698 (2008). (233)

石戸聡 理化学研究所RCAI・チームリーダー、公募

1. Tze, LE., Horikawa, K., Domaschek, H., Howard, DR., Roots, CM., Rigby, RJ., Way, DA., Ohmura-Hoshino, M., Ishido, S., Andoniou, CE., Degli-Esposti, MA. and Goodnow, CC*. CD83 increases MHC II and CD86 on dendritic cells by opposing IL-10-driven MARCH1-mediated ubiquitination and degradation. **J. Exp. Med**. 2011;208(1):149-65. (17)
2. Walseng, E., Furuta, K., Bosch, B., Weih, KA., Matsuki, Y., Bakke, O., Ishido, S. and Roche, PA*. Ubiquitination Regulates MHC Class II-Peptide Complex Retention and Degradation in Dendritic Cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**. 2010 107(47):20465-70. (17)
3. Young, LJ., Wilson, NS., Schnorre, PM., Proietto, A., Broeke, T., Matsuki, Y., Mount, AM., Belz, GT., O'Keefe, M., Ohmura-Hoshino, M., Ishido, S., Stoorvogel, M., Heath, WR., Shortman, K. and Villadangos, JA*. Differential Regulation of MHC class II Synthesis and Turn-over Confers Distinct Antigen Presenting Properties to Conventional and Plasmacytoid Dendritic Cells, **Nature Immunol** 2008;9(11):1244-52. (80)

野々山恵章、防衛医科大学校小児科学講座・教授、公募

1. Honda F, Kano H, Kanegane H, Nonoyama S, Kim ES, Lee SK, Takagi M, Mizutani S, Morio T. The kinase Btk negatively regulates the production of reactive oxygen species and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils. **Nat Immunol**. 2012, 13:369-378 (0).
2. Nakagawa N, (略), Nonoyama S. Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. **J Allergy Clin Immunol**. 2011, 128:223-225 (9).
3. Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, Nishikomori R, Morio T, Heike T, Kobayashi M, Ariga T, Tsuchiya S, Nonoyama S, Miyawaki T, Hara T. Nationwide Survey of Patients with

Primary Immunodeficiency Diseases in Japan. **J Clin Immunol.** 2011 31:968-976 (1).

【A03】

渡邊 武 京都大学医学研究科・特任教授、計画

1. Kobayashi Y. and Watanabe T. Synthesis of artificial lymphoid tissues with immunological function. **Trends in Immunol.** 31:422-428, 2010. (0)
2. Tomura, M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y, Hori S, Cyster J.G., Watanabe T., Miyachi Y, Kanagawa O, Kabashima K. Activated Regulatory T cells are the major T cell type emigrating from sensitized skin. **J. Clin. Invest.** 120:883-893, 2010. (26)
3. Beghdadi W, Porcherie A, Dubayle D, Peronet R, Huerre M, Watanabe T. Ohtsu H, Louis J, Mecheri S. Inhibition of histamine-mediated signaling confers significant protection against severe malaria in mouse model of disease. **J. Exp. Med.** 205:395-408, 2008 (28)
4. Okamoto N, Nishimoto S, Chihara R, Shimizu C and Watanabe T. Artificial lymph nodes induce potent secondary immune responses in naïve and immunodeficient mice. **J. Clin. Invest.** 117: 997-1007, 2007 (14)

菅村和夫 宮城県立がんセンター研究所・特任研究員、計画

1. Suzuki M, Takahashi T, Katano I, Ito R, Ito M. Harigae H, Ishii N, Sugamura K.: Induction of human humoral immune responses in a novel HLA-DR-expressing transgenic NOD/Shi-scid/ γ cnnull mouse. **Int. Immunol.** 24(4):243-52, 2012. (0)
2. Shultz LD, Saito Y, Najima Y, Tanaka S, Ochi T, Tomizawqa M, Doi T, Sone A, Suzuki N, Fujiwara H, Yasukawa M, Ishikawa F.: Generation of functional human T-cell subsets with HLA-restricted immune responses in HLA class I expressing NOD/SCID/IL2r γ null humanized mice. **Proc Natl Acad Sci USA** 107:13022-27, 2010. (30)
3. Saito Y, Uchida N, Tanaka S, Suzuki N, Tomizawa-Murasawa M, Sone A, Najima Y, Takagi S, Aoki Y, Wake A, Taniguchi S, Shultz LD, Ishikawa F. Induction of cell cycle entry eliminates human leukemia stem cells in a mouse model of AML. **Nat Biotechnol.** 28: 275-80, 2010. (44)
4. Watanabe, Y., Takahashi, T., Ishii, N., Ito, M., Minegishi, M., Tsuchiya, S., Sugamura, K.: The analysis of the functions of human B and T cells in humanized NOD/shi-scid/gcnnull (NOG)mice (hu-HSC NOG mice). **Int. Immunol.** 21: 843-58, 2009. (22)
5. Ito, R., Katano, I., Kawai, K., Hirata, H., Ogura, T., Kamisako, T., Eto, T., and Ito, M. Highly sensitive model for xenogenic GVHD using severe immunodeficient NOG mice. **Transplantation** 87:1654-58, 2009. (18)

松田 文彦 京大医学研究科附属ゲノム医学センター・教授、計画

1. Okada Y, (略) Matsuda F., Yamamoto K. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. **Nat Genet.** in press
2. Terao C, (略) Matsuda F., Mimori T. A large-scale association study identified multiple HLA-DRB1 alleles associated with ACPA-negative rheumatoid arthritis in Japanese subjects. **Ann Rheum Dis.** 70:2134-9, 2011. (0)
3. Terao C, (略) Matsuda F. Myelin basic protein as a novel genetic risk factor in rheumatoid arthritis--a genome-wide study combined with immunological analyses. **PLoS One.** 6:e20457, 2011. (1)
4. Terao C, (略) Matsuda F. The human AIRE gene at chromosome 21q22 is a genetic determinant for the predisposition to rheumatoid arthritis in Japanese population. **Hum Mol Genet.** 20:2680-5, 2011. (2)
5. Kochi Y, (略) Matsuda F., Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. **Nat Genet.** 42:515-9, 2010. (44)

上出利光、北海道大学遺伝子病制御研究所・教授、公募

1. Kanayama M, Morimoto J., Matsui Y, Ikesue m, Danzaki K, Kurotaki D., Ito K, Yoshida T, Uede T. Alpha9beta1 integrin-mediated signaling serves as an intrinsic regulator of pathogenic Th17 cell generation. **J. Immunol.** 187:5851-5864, 2011. (1)
2. Morimoto J., Sato K, Nakayama Y, Kimura C, Kajino K, Matsui Y, Miyazaki T, Uede T. Osteopontin modulates the generation of memory CD8+T cells during influenza virus infection. **J. Immunol.** 187:5671-5683, 2011. (1)
3. Kurotaki D., Kon S, Bae K, Ito K, Matsui Y, Nakayama Y, Kanayama M, Kimura C, Narita Y, Nishimura T, Iwabucchi K, Mack M, van Rooijen N, Sakaguchi S, Uede T., and Morimoto J. CSF-1-dependent red pulp macrophages regulate CD4 T cell responses. **J. Immunol.** 186: 2229-2237, 2011. (3)

渋谷和子、筑波大学医学医療系免疫制御医学・准教授 公募

1. 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.** 208:1661-1671, 2011. (2)
2. Nabekura T., Shibuya K., Takenaka E., Kai H., Shibata K., Yamashita Y., Harada K., Tahara-Hanaoka S., Honda S., Shibuya A. Critical role of DNAX accessory molecule-1 (DNAM-1) in the development of acute graft-versus-host disease in mice. **Proc Natl Acad Sci USA.** 107:18593-18598, 2010. (5)
3. Hitomi, K., Tahara-Hanaoka, S., Someya, S., Fujiki, A., Tada, H., Sugiyama, T., Shibayama, S., Shibuya, K., Shibuya, A. A novel immunoglobulin-like receptor, Allergin-1, inhibits IgE-mediated immediate hypersensitivity responses. **Nature Immunol.** 11: 601-607, 2010. (11)

坂本明美、千葉大学大学院医学研究院・助教、公募

1. Ohtsuka H, Sakamoto A, Pan J, Inage S, Horigome S, Ichii H, Arima M, Hatano M, Okada S, Tokuhisa T. Bcl6 is required for the development of mouse CD4+ and CD8 α + dendritic cells. **J. Immunol.** 186:255-63, 2011. (2)
2. Yoshida N, Kitayama D, Arima M, Sakamoto A, Inamine A, Watanabe-Takano H, Hatano M, Koike T, Tokuhisa T. CXCR4 expression on activated B cells is downregulated by CD63 and IL-21. **J. Immunol.** 186:2800-8, 2011. (2)
3. Miyauchi Y, Ninomiya K, Miyamoto H, Sakamoto A, Iwasaki R, Hoshi H, Miyamoto K, Hao W, Yoshida S, Morioka H, Chiba K, Kato S, Tokuhisa T, Saitou M, Toyama Y, Suda T, Miyamoto T. The Blimp1-Bcl6 axis is critical to regulate osteoclast differentiation and bone homeostasis. **J Exp Med.** 207:751-62, 2010. (12)

常世田好司、千葉大学大学院医学研究院・講師、公募

1. Shinoda K¹, Tokoyoda K^{1,2}, Hanazawa A, Hayashizaki K, Zehentmeier S, Hosokawa H, Iwamura C, Koseki H, Tumes DJ, Radbruch A, Nakayama T² Type II membrane protein CD69 regulates the formation of resting T helper memory. **Proc Natl Acad Sci USA**, 109:7409-7414, 2012. (0)
2. Endo Y, Iwamura C, Kuwahara M, Suzuki A, Sugaya K, Tumes DJ, Tokoyoda K, Hosokawa H, Yamashita M, Nakayama T. Eomesodermin controls interleukin-5 production in memory T helper 2 cells through inhibition of activity of the transcription factor GATA3. **Immunity** 35:733-745, 2011. (2)
3. Suzuki A, Iwamura C, Shinoda K, Tumes DJ, Kimura MY, Hosokawa H, Endo Y, Horiuchi S, Tokoyoda K, Koseki H, Yamashita M, Nakayama T. Polycomb group gene product Ring1B regulates Th2-driven airway inflammation through the inhibition of Bim-mediated apoptosis of effector Th2 cells in the lung. **J Immunol**, 184:4510-4520, 2010. (3)

服部浩一、東京大学医科学研究所・准教授、公募

1. Ishihara M, Nishida C, Tashiro Y, Gritli I, Rosenkvist J, Koizumi M, Yamamoto R, Yagita H, Okumura K, Nishikori M, Wanaka K, Tsuda Y, Okada Y, Nakauchi H, Heissig B, Hattori K: Plasmin inhibitor reduces T-cell lymphoid tumor growth by suppressing matrix metalloproteinase-9-dependent CD11b+/F4/80+ myeloid cell recruitment, **Leukemia**, 26:332-339, 2011 (1)
2. Piao JH, Hasegawa M, Heissig B, Hattori K, Takeda K, Iwakura Y, Okumura K, Inohara N, Nakano H: Tumor necrosis receptor-associated factor (Traf)2 controls homeostasis of the colon to prevent spontaneous development of murine inflammatory bowel disease, **J Biol Chem**, 151: 17879-17888, 2011 (0)
3. Ohki M, Ohki Y, Ishihara M, Rosenkvist J, Gritli I, Tashiro Y, Akiyama H, Komiyama H, Lund LR, Nitta A, Yamada K, Zhu Z, Ogawa H, Yagita H, Okumura K, Nakauchi H, Werb Z, Heissig B, Hattori K: Tissue type plasminogen activator regulates myeloid-cell dependent neoangiogenesis during tissue regeneration **Blood** 115: 4302-4312, 2010 (5)

東みゆき、東京医科歯科大学医歯学総合研究科・教授、公募

1. Cao Y, Zhang L, Kamimura Y, Ritprajak P, Hashiguchi M, Hirose S, Azuma M. B7-H1 overexpression regulates epithelial-mesenchymal transition and accelerates carcinogenesis in skin. **Cancer Res.** 71:1235-43, 2011 (2)
2. Cao Y, Zhang L, Ritprajak P, Tsushima F, Youngnak-Piboonratanakit P, Kamimura Y, Hashiguchi M, Azuma M. Immunoregulatory molecules B7-H1 (CD274) contributes to skin carcinogenesis. **Cancer Res** 71: 4737-4741, 2011. (1)
3. Ritprajak P, Hashiguchi M, Tsushima F, Chalermarp N, Azuma M. Keratinocytes-associated B7-H1 directly regulates cutaneous effector CD8⁺ T cell responses. **J. Immunol.** 184: 4818-4925, 2010. (4)

疋田正喜、京都大学医学研究科・特定教授、公募

1. CIN85 regulates the canonical NF- κ B pathway and subsequent B cell responses. Kometani K, Yamada T, Sasaki Y, Yokosuka T, Saito T, Rajewsky K, Ishiai M, Hikida M, Kurosaki T. **J.Exp.Med.** 208:1447-57, 2011. (2)
2. BCL6 protein expression shapes pre-germinal center B cell dynamics and follicular helper T cell heterogeneity. Kitano M, Moriyama S, Ando Y, Hikida M, Mori Y, Matsuda M, Kurosaki T, Okada T. **Immunity.** 34:961-72, 2011. (26)
3. The Calcium Sensors STIM1 and STIM2 Control B Cell Regulatory Function through Interleukin-10 Production. Matsumoto M, Fujii Y, Baba A, Hikida M, Kurosaki T, Baba Y. **Immunity.** 34:703-14, 2011. (8)

杉田昌彦、京都大学ウイルス研究所・教授、公募

1. Komori T, Nakamura T, Matsunaga I, Morita D, Horiuchi Y, Kuwata H, Fujiwara N, Hiromatsu K, Harashima H, Sugita M. A microbial glycolipid functions as a new class of target antigen for delayed-type hypersensitivity. **J Biol Chem.** 286:16800-6, 2011. (1)
2. Morita D, Igarashi T, Horiike M, Mori N, Sugita M. Cutting edge: T cells monitor N-myristoylation of the Nef protein in simian immunodeficiency virus-infected monkeys. **J Immunol.** 15;187:608-12, 2011. (0)

村上正晃、大阪大学大学院生命機能研究科・准教授、公募

1. Arima, Y., M. Harada, D. Kamimura, J.-H. Park, F. Kawano, F.E. Yull, Kawamoto T., Y. Iwakura, H.A.K. Betz, G. Marquez, T.K. Blackwell, Y. Ohira, T. Hirano, and M. Murakami. Regional neural activation defines a gateway for autoreactive T cells to cross the blood-brain barrier. **Cell** 148:447-457, 2012.. (2)
2. Murakami, M., Y. Okuyama, H. Ogura, S. Asano, Y. Arima, M. Tsuruoka, M. Harada, M. Kanamoto, Y. Iwakura, K. Takatsu, D. Kamimura, and T. Hirano. Local microbleeding facilitates IL-6- and IL-17-dependent arthritis in the absence of tissue antigen recognition by activated T cells. **J. Exp. Med.** 208:103-114, 2011. (12)
3. Ogura, H., M. Murakami, Y. Okuyama, M. Tsuruoka, C. Kitabayashi, M. Kanamoto, M. Nishihara, Y. Iwakura, and T. Hirano. Interleukin-17 Promotes Autoimmunity by Triggering a Positive-Feedback Loop via Interleukin-6 Induction. **Immunity.** 29:628-636, 2008.. (111)

吉田裕樹、佐賀大学医学研究科・教授、公募

1. Fujimoto H, Hirase T, Miyazaki Y, Hara H, Ide-Iwata N, Nishimoto-Hazuku A, Yoshida H, et al. IL-27 inhibits hyperglycemia and pancreatic islet inflammation induced by streptozotocin in mice. **Am J Pathol.** 179:2327-36, 2011. (0)
 2. Furukawa M, Takaishi H, Takito J, Yoda M, Sakai S, Hikata T, Yoshida H et al. IL-27 abrogates receptor activator of NF-kappaB ligand-mediated osteoclastogenesis of human granulocyte-macrophage colony-forming unit cells through STAT1-dependent inhibition of c-Fos. **J Immunol.** 183:2397-406, 2009. (13)
 3. Yoshida H, Miyazaki Y. Regulation of immune responses by interleukin-27. **Immunol Rev.** 226:234-47, 2008. (71)
- 千住 寛、熊本大学大学院生命科学研究部・准教授、計画/公募
1. Ikeda T, Hirata S, Fukushima S, Matsunaga Y, Ito T, Uchino M, Nishimura Y, and Senju S. Dual effects of TRAIL in suppression of autoimmunity: the inhibition of Th1 cells and the promotion of regulatory T cells. **J Immunol.** 185:5259-67, 2010 (4)
 2. Senju S, Haruta M, Matsunaga Y, Fukushima S, Ikeda T, Takahashi K, Okita K, Yamanaka S, and Nishimura Y. Characterization of dendritic cells and macrophages generated by directed differentiation from mouse induced pluripotent stem cells. **Stem Cells** 27:1021-31, 2010 (29)
 3. Matsunaga Y, Fukuma D, Hirata H, Fukushima S, Haruta M, Ikeda T, Negishi I, Nishimura Y, and Senju S. Activation of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes by β 2-microglobulin or TAP1 gene disruption and the introduction of recipient-matched MHC class I gene in allogeneic ES cell-derived dendritic cells. **J. Immunol.** 181: 6635-43, 2008 (11)

高田伊知郎、慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室・講師、公募研究

1. Maeda K, Kobayashi Y, Udagawa N, Uehara S, Ishihara A, Mizoguchi T, Kikuchi Y, Takada I, Kato S, Kani S, Nishita M, Marumo K, Martin TJ, Minami Y, Takahashi N. Wnt5a-Ror2 signaling between osteoblast-lineage cells and osteoclast precursors enhances osteoclastogenesis. **Nat Med.** 18:405-12, 2012. (1)
2. Wakabayashi Y, Tamiya T, Takada I, Fukaya T, Sugiyama Y, Inoue N, Kimura A, Morita R, Kashiwagi I, Takimoto T, Nomura M, Yoshimura A. Histone 3 lysine 9 (H3K9) methyltransferase recruitment to the interleukin-2 (IL-2) promoter is a mechanism of suppression of IL-2 transcription by the transforming growth factor- β -Smad pathway. **J Biol Chem.** 286:35456-65, 2011.
3. Takahashi S, Watanabe T, Okada M, Inoue K, Ueda T, Takada I, Watabe T, Yamamoto Y, Fukuda T, Nakamura T, Akimoto C, Fujimura T, Hoshino M, Imai Y, Metzger D, Miyazono K, Minami Y, Chambon P, Kitamura T, Matsumoto T, Kato S. Noncanonical Wnt signaling mediates androgen-dependent tumor growth in a mouse model of prostate cancer. **Proc Natl Acad Sci USA.** 108:4938-43, 2011.

北村大介、東京理科大学生命科学研究部・教授、公募

1. Miyazaki, A., Yogosawa, S., Murakami, A. and Kitamura, D.: Identification of CMTM7 as a Transmembrane Linker of BLNK and the B-cell Receptor. **PLoS One**, 7 (2): e31829, 2012. (0)
2. Nojima, T., Haniuda, K., Moutai, T., Matsudaira, M., Mizokawa, S., Shiratori, I., Azuma, T. and Kitamura, D.: In-vitro derived germinal centre B cells differentially generate memory B or plasma cells in vivo. **Nat. Commun.**, 2: 465, 2011. (1)
3. Haniuda, K., Nojima, T., Ohyama, K. and Kitamura, D.: Tolerance induction of IgG⁺ memory B cells by T-cell independent type II antigens. **J. Immunol.** 186 (10): 5620-5628, 2011. (0)

河本 宏、理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター・チームリーダー、公募

1. Ikawa, T, S Hirose, K Masuda, K Kakugawa, R Satoh, A Shibano-Satoh, R Kominami, Y Katsura, H Kawamoto. An essential developmental checkpoint for production of the T cell lineage. **Science.** 329: 93-96, 2010.
2. Kawamoto, H. and Katsura, Y. A new paradigm for hematopoietic cell lineages: revision of the classical concept of the myeloid-lymphoid dichotomy. **Trends in Immunology.** 30: 193-200, 2009.
3. Wada H, Masuda K, Satoh R, Kakugawa K, Ikawa, T, Katsura Y, *Kawamoto H. Adult T cell progenitors retain myeloid potential. **Nature**, 452: 768-772, 2008.

2. ホームページ

本領域の概要と組織、研究者による初年度から現在までの国際誌への原著論文、公開シンポジウムの案内などは、ホームページ (<http://immself.umin.jp/index.html>) にて公開されてきた。アクセス数は18575回である。

3. 公開発表

期間内に領域主催公開国際シンポジウムを京都（京大）で4回開催した。

Kick-off Symposium on Immunological Self-recognition and its disorders (2008, Feb. 28)

海外招待演者 4名、国内演者（班員）10名（参加人数100名）

2nd Symposium on Immunological Self-recognition and its disorders (2009, Feb. 20)

海外招待演者 5名、国内演者（班員）5名（参加人数120名）

3rd Symposium on Immunological Self-recognition and its disorders (2009, June 1~4)

海外招待演者 24名、国内演者（班員） 13名（参加人数 300名）
4th Symposium on Immunological Self-recognition and its disorders (2012, Jan 27,28)
海外招待演者 10名、国内演者（班員） 15名（参加人数 200名）

期間内に領域研究者が行った国内外での招待講演は総計 763 件である。以下に国外での代表講演を列記する。

1. **Minato, N.** ‘Cancer immunotherapy’ JSPS 16th Science in Japan Forum. Washington DC, June 21, 2011
2. **Kiyono, H.** ‘Mucosal Harmony for Immunity and Tolerance in Vaccine Development’ 2nd European Congress of Immunology, Berlin, September, 2009.
3. **Ohteki, T.** ‘Role for plasmacytoid dendritic cells in gut IgA induction’ 3rd International pDC Workshop Paris, Dec 8. 2011.
4. **Takahama, Y.** ‘Thymic microenvironments that shape T-cell repertoire’ 14th International Congress of Immunology. Kobe, Aug.10, 2010.
5. **Saito, T.** ‘Molecular dynamics for T cell activation and costimulation’ Keystone Symposia, Breckenridge, CO., Feb 27, 2010
6. **Fagarrason S.** ‘Mucosal Immunity’ Seminar series at Max Planck Institute of Immunology and Epigenetics, Freiburg , July, 2011.
7. **Nagasawa, T.** ‘The chemokine CXCL12 and bone marrow niches for HSCs and immune cells’ 3rd International Conference on Osteoimmunology, Greece, June 20 2010.
8. **Yoshikai, Y.** ‘Influence of Intake of Skim Milk from Cows Immunized with Intestinal Bacterial Antigens on Aging, Autoimmune Disease, and Indigenous infection’ INTERNATIONAL CONFERENCE ON FOOD FACTORS, Taiwan, Nov 11, 2011.
9. **Sakaguchi, N.** ‘Molecular Mechanism of Immunoglobulin V-region Diversification and its Application in Medical Sciences’ Fall Conference of The Korean Association of Immunologists. Seoul , Nov10, 2009.
10. **Fukui, Y.** ‘Immune regulatory functions of DOCK2 in health and disease’ , ESF-JSPS Frontier Science Conference Series for Young Researchers, The Netherlands, Mar 1, 2011.
11. **Hori, S.** ‘Stability and plasticity in regulatory T cell differentiation’ Keystone Symposia. New Mexico, Feb21, 2010.
12. **Nakajima, N.** ‘Th2, Th17, and allergic inflammation’ 6th BIENNIAL INTERNATIONAL SYMPOSIUM, Belgium, 2009.
13. **Fujimoto, M.** ‘What’s new? Connective tissue diseases’ 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, May, 2011.
14. **Okazaki, T.** ‘PD-1 signal and immunological tolerance’ Annual Symposium of the Korean Association of Immunologists, Seoul, Nov. 10, 2009.
15. **Nonoyama, K.** ‘Newborn Screening for B cell Deficiencies’ World Immunology Conference, N.Y., June, 2011.
16. **Watanabe, T.** ‘Construction of immunological tissues and their application’, European Congress of Immunology, Berlin, Sept 15, 2009. “”
17. **Sugamura, K.** ‘Regulation of memory T cell development by OX40 costimulatory signals’ CUTTING EDGE IMMUNOLOGY AND ITS CLINICAL APPLICATION, Netherlands, Mar 1, 2011.
18. **Uede, T.** ‘The aberrant interaction of matricellular proteins and integrins in pathological foci leads to inflammaotry tissue damage’ FASEB Summer Research Conference, CO, USA, August 1, 2010.
19. **Hikida, M.** ‘Down-regulation of CD79b is essential for the optimal immune responses’ BIT’S 5th Anniversary of Protein and Peptide Conference, Beijing, March 23, 2011

4. 国民との科学・技術対話

日本免疫学会主催の「免疫ふしぎ未来」（平成 21 年 5 月 2, 3 日、平成 23 年 8 月 21 日、日本科学未来館）において、「文科省特定領域研究（免疫系自己）の取り組み」というコーナーを設け、班員 3 名が交替で説明に当たった。これには中高生や親子連れの市民を始め多くの人達が参加し、免疫の仕組みや病気との関係など沢山の質問があり非常に好評であった。

(7) 研究組織と各研究項目の連携状況

領域内研究者間で、特殊研究材料提供（抗体、遺伝子、ベクター、細胞、遺伝子改変マウスなど）、技術協力（遺伝子改変マウスの作出、結晶構造解析、抗体作出、動物・特殊組織取り扱いなど）、および研究情報の交換はほぼ日常的に活発に行われてきた。これは、領域内研究者の共著になる研究論文が非常に多いことによく反映されている。とくに各種原発性免疫不全症の解析では、支援グループによる本邦患者データベースが大きく貢献したことなどは特筆に値する。

【研究組織】

研究項目 (A01) 自己形成の分子基盤

- 湊 長博 (計画) 京都大学・大学院医学研究科・教授
「変異自己細胞に対する応答機構と制御」
- 清野 宏 (計画) 東京大学・医科学研究所・教授
「粘膜免疫と自己識別」
- 樗木 俊聡(計画) 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
「自己と非自己の識別提示と制御」
- 高濱 洋介(計画) 徳島大学・疾患ゲノム研究センター・教授
「胸腺における自己形成と自己認識」
- 斉藤 隆 (計画) 理化学研究所・免疫アレルギー科学総合研究センター・グループディレクター
「自己識別と活性化制御」
- Sidonia Fagarasan (分担) 理化学研究所・免疫アレルギー科学総合研究センター・チームリーダー
「粘膜系B細胞による共生細菌制御の解明」
- 松本 満 (分担) 徳島大学・疾患酵素学研究所・教授
「胸腺における自己形成と自己認識(Aireによる自己寛容成立機構の解析)」
- 笠原 正典(公募) 北海道大学・大学院医学研究科・教授
「第3の可変的リンパ球レセプターの構造と機能：リンパ球サブセットの起源」
- 秋山 泰身(公募) 東京大学・医科学研究所・講師
「胸腺発生型の制御性T細胞の分化を決定するTRAF6シグナル標的因子の同定」
- 大洞 将嗣(公募) 東京医科歯科大学・歯と骨のGCOE・特任准教授
「T系列細胞群の分化・機能におけるカルシウム流入制御機構の解明」
- 長澤 丘司(公募) 京都大学・再生医科学研究所・教授
「ニッチによる免疫系自己形成の分子機構の解明」
- 濱崎 洋子(公募) 京都大学・大学院医学研究科・助教
「胸腺細胞に発現するクローディンのT細胞分化選択における役割」
- 縣 保年 (公募) 京都大学・大学院医学研究科・准教授
「抗原受容体遺伝子の対立遺伝子排除による自己形成の分子基盤」
- 吉開 泰信(公募) 九州大学・生体防御医学研究所・教授
「自然発生インターロイキン17産生ガンマデルタ型T細胞の抗原認識と分化機構」
- 阪口 薫雄(公募) 熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
「Lyn信号伝達における高親和性B細胞選択の分子信号」

- 穂積 勝人(公募) 東海大学・医学部・准教授
「生体内T細胞環境要因としてのNotchリガンドの役割」
- 谷内 一郎(公募) 理化学研究所・免疫転写制御研究チーム・チームリーダー
「抗原受容体シグナルを核内細胞運命決定に変換する機構の解明」
- 長谷 耕二(公募) 理化学研究所・上級研究員
「粘膜免疫系のシステム構築における上皮細胞とフローラ動態の役割」
- 鈴木 春巳(公募) 国立国際医療センター・臨床病理研究部・部長
「正と負の選択におけるシグナル伝達機構の相違の解析」

研究項目 (A02) 自己応答性の制御とその異常

- 松島 綱治(計画) 東京大学・大学院医学系研究科・教授
「自己免疫応答に関わる細胞動態」
- 山本 一彦(計画) 東京大学・医学部附属病院・教授
「自己免疫疾患の発症機構とその制御」
- 竹田 潔 (計画) 大阪大学・大学院医学系研究科・教授
「自然免疫系の自己識別における役割」
- 堀 昌平 (計画) 理化学研究所・免疫アレルギー科学総合研究センター・ユニットリーダー
「制御性T細胞による自己認識と自己免疫の制御」
- 峯岸 克行(計画) 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授
「遺伝性アトピーを合併する免疫難病の病態解明」
- 福井 宣規(分担) 九州大学・生体防御医学研究所・教授
「細胞動態を制御するシグナル伝達機構の解明」
- 石井 直人(分担) 東北大学・大学院医学系研究科・教授
「T細胞補助シグナルを介した自己免疫の解明」
- 松本 美佐子(分担) 北海道大学・大学院医学研究科・准教授
「トル様受容体3, 8によるリボ核酸認識とシグナル伝達」
- 高井 俊行(公募) 東北大学・加齢医学研究所・教授
「免疫抑制受容体PIR-Bによる自己応答性の制御」
- 本多 伸一郎(公募) 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師
「濾胞状樹状細胞上のIgA受容体を介した粘膜免疫応答制御機構の解析」
- 山下 政克(公募) 千葉大学・大学院医学研究科・准教授
「S_{ox}型転写因子によるT細胞応答と炎症の制御」
- 中島 裕史(公募) 千葉大学・大学院医学研究科・教授
「IL-21産生制御機構と自己免疫病態におけるIL-21産生細胞の役割の解明」
- 藤本 学 (公募) 金沢大学・医学系研究科・准教授
「制御性B細胞の機能解析と自己免疫疾患の抑制機構」
- 瀧 伸介 (公募) 信州大学・大学院医学系研究科・教授
「過剰2型免疫応答に対するフェイルセーフシステムとしての好塩基球活性化制御」
- 平田 多佳子(公募) 京都大学・大学院医学研究科・准教授
「ERMタンパク質によるリンパ球の動態制御機構の解明」

- 馬場 義裕(公募) 大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・准教授
「制御性サイトカイン産生B細胞におけるカルシウム流入の生理的意義の解明」
- 宮坂 昌之(公募) 大阪大学・大学院医学研究科・教授
「リンパ球ホーミング媒介血管HEVを標的とした自己免疫反応の制御」
- 岡崎 拓 (公募) 徳島大学・疾患ゲノム研究センター・教授
「自己反応性B細胞の分化・機能成熟制御システムの解明」
- 前川 洋一(公募) 徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授
「NotchシグナルによるTリンパ球恒常性維持機構の解明」
- 山崎 晶 (公募) 九州大学・生体防御医学研究所・教授
「レクチン受容体を介する自己・非自己認識機構とその意義の解明」
[最先端次世代プログラム採択につき平成22年度で中途終了]
- 原 博満 (公募) 佐賀大学・医学部・准教授
「ITAM受容体-CARD9経路による自己免疫病の発症・増悪機構の解明」
- 金井 隆典(公募) 慶應義塾大学・医学部・准教授
「自己類似腸内細菌フローラに対する免疫寛容とその破綻による炎症性腸疾患発症解明」
- 久保 允人(公募) 理化学研究所・シグナル・ネットワーク研究チーム・チームリーダー
「自己免疫性疾患を制御する新規サブセットメモリー型T細胞の分化・機能の解明」
- 岩田 誠 (公募) 徳島文理大学・薬学部・教授
「レチノイドシグナルによる免疫寛容の誘導と制御のメカニズム」
- 石戸 聡 (公募) 理化学研究所・免疫アレルギー科学総合研究センター・チームリーダー
「ユビキチン化による新たな自己応答性制御機構の解明」
- 野々山 恵章(公募) 防衛医科大学・教授
「自己識別機構の破綻をきたす免疫不全症の病態解明と原因遺伝子同定」

研究項目 (A03) 免疫制御をめざす新戦略

- 渡邊 武 (計画) 京都大学・大学院医学研究科・特任教授
「人工免疫組織の作出と応用」
- 菅村 和夫(計画) 宮城県立病院機構・理事長
「ヒト型免疫マウスモデルの作出と応用」
- 松田 文彦(計画) 京都大学・大学院医学研究科・教授
「大規模リウマチ前向きコホートのゲノム解析によるリウマチのテイラーメイド医療の試み」
- 石川 文彦(分担) 理化学研究所・免疫アレルギー科学総合研究センター・ユニットリーダー
「免疫不全症の再構築と治療」
[最先端次世代プログラム採択につき平成22年度で中途終了]
- 上出 利光(分担) 北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授
「新規マクロファージ亜群の同定とその生体内自己免疫反応制御における意義」
- 渋谷 和子(公募) 筑波大学・大学院人間総合科学研究所・准教授
「腫瘍の免疫逃避分子メカニズムの解明と制御」
- 北川 浩史(公募) 群馬大学・生体調節研究所・教授
「グルココルチコイド作用メカニズム解析による新しい免疫難病治療戦略の構築」

[最先端次世代プログラム採択につき平成22年度で中途終了]

- 坂本 明美(公募) 千葉大学・大学院医学研究院・助教
「ヘルパーT細胞と免疫記憶細胞の相互作用」
- 常世田 好司(公募) 千葉大学・大学院医学研究院・助教
「自己反応性リンパ球の免疫記憶メカニズムの解明」
- 服部 浩一(公募) 東京大学・医科学研究所・准教授
「血液線維素溶解系による免疫制御機構の解明とその臨床応用」
- 東 みゆき(公募) 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
「T細胞に依存しない新たな補助シグナル分子機能の解明」
- 疋田 正喜(公募) 京都大学・大学院医学研究科・准教授
「胚中心でのIg β 発現量に依存する新規なB細胞選択経路の解析」
- 杉田 昌彦(公募) 京都大学・ウイルス研究所・教授
「MHCとCD1の機能連関による免疫制御の新戦略」
- 熊ノ郷 淳(公募) 大阪大学・大学院医学系研究科・教授
「セマフォリンをターゲットにした自己免疫疾患治療の試み」
- 村上 正晃(公募) 大阪大学・大学院生命機能研究科・准教授
「急性期蛋白による自己免疫疾患・感染症の制御」
- 吉田 裕樹(公募) 佐賀大学・医学部・教授
「新規免疫抑制性サイトカインIL-27による免疫制御機構の解明と治療応用」
- 千住 寛 (公募) 熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授
「多能性幹細胞由来の樹状細胞を用いた免疫制御」
- 高田 伊知郎(公募) 慶應義塾大学・医学部・講師
「ROR γ t、SMAD2,3転写共役因子複合体精製と機能解析」
- 北村 大介(公募) 東京理科大学・生命科学研究所・教授
「胚中心におけるB細胞の自己識別および寛容誘導の分子機構」
- 河本 宏 (公募) 理化学研究所・免疫発生研究チーム・チームリーダー
「胸腺上皮細胞系列への特化過程の分子機構の解明」
- [新学術領域採択につき平成22年度で中途終了]

(8) 研究費の使用状況

本領域のすべての研究者に共通しているのは、多くの遺伝子改変あるいは突然変異マウスの使用であり、これは本領域研究の推進にあたり必須の要素のひとつである。これらの特殊な動物はいうまでもなく、高度に管理された動物飼育施設で維持される必要があり、またその使用や移動にあたっては格段の法的および倫理的配慮（すなわち遺伝子組み換え生物の使用に関する法令遵守への対応や動物検疫の必要性の増加）が要求され、これらにかかる経費が全ての研究者において大きな比率を占めている。採択時の審査に関わる意見の中で、研究経費が全般的に高額であるところのご指摘をいただいているが、このモデル動物の作出ならびに交配・維持・移動は、近年の社会的状況から極めて厳格な管理基準で行われる必要があり、これにかかる経費は予想以上に大きなものになっていることは、研究の目的に照らして、やむを得ないものとする。その他の部分は、多様な遺伝子解析、分子生物学的解析、免疫学的解析にかかる試薬や材料などの消耗品費に有効利用された。幸い、本領域研究者の所属施設には、解析に必要な大型機器や設備の大半はすでに配備されており、研究費の大型設備備品費への使用はほとんどなく、実際の研究推進のための経費に効果的に充当されたと考える。なお、中間評価がA評価であったことにより、22年度は研究費の追加配分を認められたが、これについては各研究課題で特に成果のあがった計画研究員に適切に配分された。総括班の研究費については、運営に必要な経費（事務員1名の人件費、事務関連費、ホームページ維持更新費、班会議会場費など）および4回行われた領域主催国際シンポジウム開催費（国外演者旅費、会場費など）に充当され有効に使用された。全体として領域研究費の使用状況は健全かつ有効なものであったと考える。

(9) 当該学問分野および関連学問分野への貢献度

本研究領域は、免疫学における「自己」とは何かという、すぐれて免疫学的な中心課題であったにもかかわらず、この過程で免疫学のみならず関連生物学医学領域に向けて多面的な研究の新しい流れが派生してきたことは、特筆すべきことであろう。新研究領域というものが、外形的な理念からよりはむしろ極めて特異性の高い重要な学問領域を深化させる過程で、いわば内的な必然性として生まれてくるのではないかと感じさせる。その意味では、この特定領域研究システムは、非常に有意義なものであったと考える。以下にいくつかの例をあげる。

① 免疫器官（臓器）から免疫システムを考える

これまでの免疫研究の主対象は免疫担当細胞（リンパ球）であり、現代免疫学はまさに「リンパ球学」であったともいえる。本領域研究で、胸腺、骨髄、脾臓、リンパ節、腸管リンパ装置自体の研究が大きく展開し、免疫システムを多様な免疫臓器の機能連携のなかで把握する機運が高まった。これら臓器を形成するのは上皮細胞系を含む非リンパ系の多様な細胞群（ストローマと総称される）であり、発生学・構造学・細胞生物学を含む多くの研究者の関心を集めつつある。この新領域は、免疫システムと神経系や内分泌系など他の高次システムとの機能連携のインターフェースを提供するものとしても注目される。

② 個体の長い時間軸のなかで免疫事象を考える

上記に関連して、ようやく免疫老化の研究が単なる現象論から科学的な解析対象として俎上に上ってきた。この個体発生と成熟の長い時間軸での免疫系変容の研究は、個々のリンパ球機能の研究のみからでは明らかに限界があり、多様な免疫臓器および他の高次システムとの機能連携の中で初めて理解されうるものである。この事象の、がん、慢性炎症性疾患、慢性感染症など今後の主要なヒト疾患における重要性に鑑みれば、こども Multi-disciplinary な研究者の大きな融合研究領域となろう。

③ Synthetic Immunology という融合新領域の開拓

本領域での人工リンパ節やヒト化マウスの研究に端を発し、国内外の研究者からなる「Synthetic Immunology」研究会が生まれ、すでに2回の国際シンポジウム開催に至っている。同研究会には、免疫生物学者はむろんであるが、iPS/ES を含む発生学者、工学系材料学者、理学系理論生物学者、構造生物学者など多くの若手が参画し、人工組織の再構築をめざす新しい研究の流れを作っている。

④ Human Immunology とヒトゲノム疫学の推進

従来免疫学は、主に遺伝的に均質で病原体から隔絶された短寿命のマウスを使い、革命的な生物学的概念を産み出してきたが、むろん現実のヒトは遺伝的に不均質で病原体の中で生活し長い寿命をもつ。ヒトの疾患を考える上でこの差は想像以上に大きい。本研究では、ようやくヒトの real immunology の研究が本格的に緒につき、なにかんづくヒトゲノム疫学の重要性が広く認識されてきたことは重要な点であり、今後の免疫学研究の主要な潮流となることは疑いをいれない。

(10) 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況

本領域研究に参加した大学院生は延べ396名、うち学位取得者は224名、参加ポスト数は113名におよぶ。学位取得者は、学振ポスト、大学、企業研究所、国外留学など新たな進路に進んでいる。また、期間中に助教から准教授へ昇任した公募研究者は2名、新たに教授として新天地で独立した研究者は8名に上る。これらの各階層における若手研究者は将来の我が国の免疫学研究の中核として活躍してもらえらるものと信じる。領域研究の主たる目的の一つは、本研究領域における若手研究者の育成とそれにより本邦の基盤研究の層を厚くし国際的レベルの研究体制の確立に資するにすることであり、本研究では十分にその目的を達成し得たものとする。

(11) 総括班評価者による評価の状況

総括班評価者は定期班会議における研究者の成果発表に参加いただき、個別の研究者についての質疑と評価をいただいた。領域研究の運営全体、とくに支援研究グループの企画による国際シンポジウムの企画や、すべての班員成果発表会が質疑を含めすべて英語で行われたことについては、高い評価を受けた（評価委員；本庶 祐 京大特任教授）。研究内容自体についても大半のものについて、十分な成果をあげたとの評価を受けている（評価委員；宮坂 信彦 東京医科歯科大教授、成宮 周 京大教授）。この過程で、とくに広報活動の促進、若手研究者による萌芽的研究の支援、外国籍の研究者への配慮などの点について一層の配慮を行うよう指摘を受けた（本庶教授）が、これらについては（3）項に述べたとおり、しかるべき対応をおこなってきたところである。