

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 13 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659240

研究課題名（和文）肺および肝臓内の炎症細胞インビボライブイメージングシステムの構築

研究課題名（英文） In vivo live imaging of T-lymphocyte in the lung and liver

研究代表者 中山 俊憲 (NAKAYAMA TOSHINORI)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号 50237468

研究成果の概要（和文）：本研究では申請者らが開発したマウス肺内 *in vivo* live imaging システムを用いて、喘息肺での種々の Th 細胞分画（Th1/Th2/Th17/iTreg 等）の浸潤様式の解析および肺内ダイナミクス解析を行った。その結果、Th2 細胞は明瞭な細胞集団を形成するが Th1 細胞は不明瞭な細胞集団しか形成しないなど、Th 細胞の種類によって肺組織内への集積様式が異なることが明らかとなった。またこれらの技術を応用して肝臓内 *in vivo* live imaging システムを構築し、ConA 肝炎モデルを用いて炎症細胞の浸潤様式を解析した。

研究成果の概要（英文）：We developed a color-coded *in vivo* live imaging model to image the cellular dynamics of the migration of Th cells into the lung and liver of living animals, and identify the cellular processes required for the initiation of asthma and acute hepatitis phenotype. Accumulating antigen-specific Th2 cells, but not Th1 cells, formed foci in the lung after antigen inhalation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

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：細胞イメージング・喘息・リンパ球

1. 研究開始当初の背景

申請者のグループは、これまでアレルギー性炎症疾患の発症に深く関与するメモリーTh2細胞の機能維持機構の研究（Yamashita et al., *Immunity* 2006; Nakayama et al., *Curr. Opin. Immunol.* 2008; Nakayama et al., *Semin. Immunol.* 2009）を行ってきた。また、アレルギー性気道炎症モデル（マウス喘息モデル）を使って、シグナル伝達経路や転写因子（Ras/MAPK, ROG など）の生体レベルでの機能解析を行ってきた（Hasegawa et al., *J. Immunol.* 2006; Nigo et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006 ; Hirahara et al., *J. Allergy Clin.*

Immunol. 2008 ; Iwamura & Nakayama, *Curr. Opin. Immunol.* in press)。このアレルギー性気道炎症モデルは Th2 細胞依存的であるが、Th2 細胞数は浸潤細胞の数パーセント程度である。Th2 細胞が、実際の肺の炎症の場へ浸潤するタイミングや浸潤の様式、浸潤した Th2 細胞の活性化状態などのダイナミックな細胞動態はほとんど明らかになっていなかった。最近、マウス肺内 *in vivo* live imaging システムを独自に開発し（国際特許出願済）、マウス喘息モデルにおいて抗原吸入後に起こる Th2 細胞の浸潤の動態を時空間的に解析して明らかにした（Hasegawa et al., *J. Allergy*

Clin. Immunol. 2010)。

2. 研究の目的

申請者らは、アレルギー性炎症疾患（花粉症、アレルギー性喘息など）の発症の要であるタイプ2のT細胞（Th2）の体内動態を明らかにするために、蛍光を発するTh2細胞を移入するシステムを使って、マウスの肺でのTh2細胞の浸潤を定量的に解析するためのリアルタイム可視化モニタリング系を独自に開発し（国際特許出願済）、マウス喘息モデルにおいて抗原吸入後に起こるTh2細胞の浸潤の動態を時空間的に解析して明らかにしてきた（Hasegawa et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010）。これは、生存のために必須の心拍動や肺の動きを保持したままで肺内の細胞動態をリアルタイムで解析できる世界初の画期的なシステムである。そこで本研究ではこのマウス肺内 *in vivo live imaging* システムを用いて、喘息肺での種々のTh細胞分画（Th1/Th2/Th17/iTreg等）の肺内ダイナミクス解析を行う。また、新規分子プローブを用いたマルチカラーモニタリング系の構築を行うとともに、これらの技術を応用して肝臓での *in vivo live imaging* システムを新しく構築する。

3. 研究の方法

2年間で以下の研究を行った。

(1) マウス肺内 *in vivo live imaging* システムによる喘息肺でのリンパ球の動的挙動解析

麻酔下にベンチレーターをつないだカニューレを気管に挿入、左肺の気管支を結紮し、右肺だけの換気で呼吸管理を行った。左肺の血流は遮断しない。その状態で左肺を共焦点顕微鏡または2光子顕微鏡で解析した。この系において左右の肺で血流量や細胞流入数に差がないことをはじめに基礎実験で確認した。定常状態の肺と抗原吸入後の肺内での抗原特異的蛍光Th2細胞をビデオ撮影し、動的解析をおこなった。また抗原特異的Th2細胞のほか、Th1、Th17、NKT、iTreg細胞などの違った機能サブセットを用いて移入実験を行い、浸潤様式の差異を解析した。さらにステロイド剤を投与した場合の効果を検討した。

(2) 抗原提示細胞とTh細胞の細胞間相互作用の解析

蛍光標識したOVA抗原を取り込ませた抗原提示細胞（樹状細胞）を移入し、抗原提示細胞とTh細胞との細胞間相互作用を可視化した。抗原特異的Th2細胞のほか、Th1、Th17、NKT、iTreg細胞などの違った機能サブセットを用いて実験を行い、浸潤様式の差異を解析した。

(3) ナノ粒子を用いたマルチカラーラベル細

胞を用いた実験

HVI-リボゾーム法を用いて市販のカンタムドット（QD）を正常T細胞に取り込ませると強い蛍光を発することを確認した後、CD4T細胞やCD8T細胞を別々のナノ粒子で標識して解析を行った。細胞毒性や細胞機能発現に対する影響を市販の化学的蛍光色素で染色した場合や遺伝子操作によって細胞内で蛍光タンパク質を発現させて標識した場合と比較検討した。

(4) ナイーブT細胞とエフェクターT細胞の浸潤様式の比較

OVAプライミングの必要性に関して、OVAで免疫したGFPトランスジェニックマウスとOVA免疫しなかったRFPトランスジェニックマウスからそれぞれCD4T細胞を調製し、抗原吸入後の浸潤の動態を比較検討した。また、免疫していないOVA特異的TCRトランスジェニックマウス（OT-II）のナイーブCD4T細胞とそれを *in vitro* で培養して分化させたTh2細胞を用いて実験を行い、浸潤の動態を比較検討した。

(5) 遺伝子操作マウスのT細胞を用いた実験

これまでの解析により、マウス喘息モデルで気道炎症が起きないまたは増悪することが示唆されているCD69ノックアウトマウスのCD4T細胞を用いて実験を行った。我々が樹立したCD69ノックアウトマウスでは喘息が抑制される（Miki-Hosokawa et al., *J. Immunol.* 2009）。これらのノックアウトマウスのCD4T細胞を用いて肺の炎症巣での活性化状態や集積を解析し、システムの検証を進めた。

(6) 肝臓内 *in vivo live imaging* システムの樹立

我々の樹立した肺内 *in vivo live imaging* システムの撮影技術を応用して、これまで呼吸による横隔膜の振動のため敬遠されてきた肝臓内のライブイメージング実験系を構築した。さらに肝臓内のリンパ球動態を観察するための病態モデルとして自己免疫性の肝炎モデルであるConA肝炎モデルを用いてリンパ球の浸潤様式を解析した。

4. 研究成果

本研究では申請者らが開発したマウス肺内 *in vivo live imaging* システムを用いて、喘息肺での種々のTh細胞分画（Th1/Th2/Th17/iTreg等）の肺内ダイナミクス解析を行った。またこれらの技術を応用して肝臓内 *in vivo live imaging* システムの構築を行い、以下の結果を得た。

(1) マウス肺内 *in vivo live imaging* システムによる喘息肺でのリンパ球の動的挙動解析

抗原特異的な種々のTh細胞分画について喘

息肺での浸潤様式の差異を解析したところ、Th1、Th17細胞などは肺組織内でTh2細胞のような明瞭な細胞集団を形成しにくいことが明らかとなった。さらにTh1やTh2細胞について抗原吸入後の肺組織内での動的挙動解析を行って差異を検討した。またステロイド剤を投与するとTh2細胞の肺への流入数が減少することが明らかとなった。

(2) 抗原提示細胞と Th 細胞の細胞間相互作用の解析

はじめに蛍光標識したOVA抗原を吸入させ、樹状細胞による取り込み過程の時空間的解析を行った。その結果、樹状細胞による抗原取り込みは吸入20分後には開始されることが明らかとなった。また抗原を取り込んだ樹状細胞と肺に集積してきた抗原特異的Th2細胞の細胞間相互作用や細胞集団形成における役割を解析できた。

(3) ナノ粒子を用いたマルチカラーラベル細胞を用いた実験

CD4T細胞やCD8T細胞、*in vitro*で培養して作製した抗原特異的Th2細胞などをナノ粒子で標識してマウスに移入し解析を行った。細胞毒性や細胞機能発現に対する影響を市販の化学的蛍光色素で染色した場合や遺伝子操作によって細胞内で蛍光タンパク質を発現させて標識した場合と比較したところ、ナノ粒子で標識した場合には細胞機能発現の低下傾向が見られた。

(4) ナイーブ T 細胞とエフェクター T 細胞の浸潤様式の比較

ナイーブ T 細胞とエフェクター T 細胞の浸潤様式を比較したところ、抗原吸入後エフェクター T 細胞のみが肺に集積し、抗原特異的 CD4T 細胞であってもナイーブ T 細胞の場合には肺に集積しないことが明らかとなった。

(5) 遺伝子操作マウスの T 細胞を用いた実験

マウス喘息モデルで気道炎症が起きないことが示唆されている CD69 ノックアウトマウスの Th2 細胞について肺への集積能を検討したところ、有意に集積能が低下していた。

(6) 肝臓内 *in vivo* live imaging システムの樹立

我々の樹立した肺内 *in vivo* live imaging システムの撮影技術を応用して、これまで敬遠されてきた肝臓内のライブイメージング実験系を確立した。ConA 肝炎モデルを用いてリンパ球の浸潤様式を解析したところ、ConA 投与 12 時間で CD4T 細胞や好中球が肝臓内に激しく集積して炎症が誘導されることが明らかとなった。

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)

〔雑誌論文〕(計 15 件) 全て査読有り

1. Hosokawa, H., Tanaka, T., Suzuki, Y., Iwamura, C., Ohkubo, S., Endoh, K., Kato, M., Endo, Y., Onodera, A., Tumes, D. J., Kanai, A., Sugano, S., and Nakayama, T.: Functionally distinct Gata3/Chd4 complexes coordinately establish T helper 2 (Th2) cell identity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110(12):4691-4696 (2013). /10.1073/pnas.1220865110
2. Yamashita, J., Iwamura, C., Mitsumori, K., Hosokawa, H., Sasaki, T., Takahashi, M., Tanaka, H., Kaneko, K., Hanazawa, A., Watanabe, Y., Shinoda, K., Tumes, D., Motohashi, S., and Nakayama, T.: *Murine Schnurri-2* controls Natural Killer cell function and lymphoma development. *Leuk. Lymphoma* 53(3):479-486 (2012). /10.3109/10428194.2011.625099
3. Shinoda, K., Tokoyoda, K., Hanazawa, A., Hayashizaki, K., Zehentmeier, S., Hosokawa, H., Iwamura, C., Koseki, H., Tumes, D. J., Radbruch, A., and Nakayama, T.: Type II membrane protein CD69 regulates the formation of resting T-helper memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109(19):7409-7414 (2012). /10.1073/pnas.1118539109
4. Kuwahara, M., Yamashita, M., Shinoda, K., Tofukuji, S., Onodera, A., Shinnakasu, R., Motohashi, S., Hosokawa, H., Tumes, D., Iwamura, C., Lefebvre, V., and Nakayama, T.: The transcription factor Sox4 is a downstream target of signaling by the cytokine TGF- β and suppresses Th2 differentiation. *Nat. Immunol.* 13(8):778-786 (2012). /10.1038/ni.2362
5. Iwamura, C., Shinoda, K., Endo, Y., Watanabe, Y., Tumes, D. J., Motohashi, S., Kawahara, K., Kinjo, Y., and Nakayama, T.: Regulation of memory CD4 T-cell pool size and function by natural killer T cells *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109(42):16992-16997 (2012). /10.1073/pnas.1203494109
6. Yamashita, J., Iwamura, C., Sasaki, T., Mitsumori, K., Ohshima, K., Hada, K., Hara, N., Takahashi, M., Kaneshiro, Y., Tanaka, H., Kaneko, K., and Nakayama, T.: Apolipoprotein A-II suppressed concanavalin A-induced hepatitis via the inhibition of CD4 T cell function. *J. Immunol.* 186:3410-3420 (2011). /10.4049/jimmunol.1002924
7. Fujimura, T., Yonekura, S., Horiguchi, S., Taniguchi, Y., Saito, A., Yasueda, H., Inamine, A., Nakayama, T., Takemori, T., Taniguchi, M., Sakaguchi, M., and Okamoto, Y.: Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis. *Clin. Immunol.* 139:65-74 (2011). /10.1016/j.clim.2010.12.022
8. Hirasaki, Y., Iwamura, C., Yamashita, M., Ito, T., Kitajima, M., Shinoda, K., Namiki, T., Terasawa, K., and Nakayama, T.: Repressor of GATA negatively regulates murine contact

- hypersensitivity through the inhibition of type-2 allergic responses. *Clin. Immunol.* 139:267-276 (2011).
10.1016/j.clim.2011.02.009
9. Kitajima, M., Lee, H.-C., Nakayama, T., and Ziegler, S. F.: TSLP enhances the function of helper type2 cells. *Eur. J. Immunol.* 41:1862-1871 (2011). /10.1002/eji.201041195
 10. Horiuchi, S., Onodera, A., Hosokawa, H., Watanabe, Y., Tanaka, T., Sugano, S., Suzuki, Y., and Nakayama, T.: Genome-wide analysis reveals unique regulation of transcription of Th2-specific genes by GATA3. *J. Immunol.* 186:6378-6389 (2011).
10.4049/jimmunol.1100179
 11. Kitajima, M., Ito, T., Tumes, D. J., Endo, Y., Onodera, A., Hashimoto, K., Motohashi, S., Yamashita, M., Nishimura, T., Ziegler, F. S., and Nakayama, T.: Memory type 2 helper T cells induce long-lasting anti-tumor immunity by activating natural killer cells. *Cancer Res.* 71:4790-4798 (2011).
10.1158/0008-5472.CAN-10-1572
 12. Yamauchi, K., Kasuya, Y., Kuroda, F., Tanaka, K., Tsuyusaki, J., Ishizaki, S., Matsunaga, H., Iwamura, C., Nakayama, T., and Tatsumi, K.: Attenuation of lung inflammation and fibrosis in CD69-deficient mice after intratracheal bleomycin. *Respir. Res.* 12:131 (2011).
10.1186/1465-9921-12-131
 13. Takahashi, K., Hirose, K., Kawashima, S., Niwa, Y., Wakashin, H., Iwata, A., Tokoyoda, K., Renauld, J.-C., Iwamoto, I., Nakayama, T., and Nakajima, H.: IL-22 attenuates IL-25 production by lung epithelial cells and inhibits antigen-induced eosinophilic airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128:1067-1076 (2011).
10.1016/j.jaci.2011.06.018
 14. Tsuyusaki, J., Kuroda, F., Kasuya, Y., Ishizaki, S., Yamauchi, K., Sugimoto, H., Kono, T., Iwamura, C., Nakayama, T., and Tatsumi, K.: Cigarette smoke-induced pulmonary inflammation is attenuated in CD69-deficient mice. *J. Recept. Sig. Transduct. Res.* 31:434-439 (2011).
10.3109/10799893.2011.631929
 15. Endo, Y., Iwamura, C., Kuwahara, M., Suzuki, A., Sugaya, K., Tumes, D. J., Tokoyoda, K., Hosokawa, H., Yamashita, M., and 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).
10.1016/j.immuni.2011.08.017
- [学会発表] (計 34 件)
1. Onodera, A., Horiuchi, S., Sasaki, T., Hosokawa, H., Watanabe, Y., Suzuki, Y., and Nakayama, T.: Epigenetic regulation of helper T cells by Polycomb and Trithorax complexes. International Symposium on Genome Science 2013 Jan. 9, Tokyo
 2. Tanno, H., Kanno, E., Ishii, K., Nakayama, T., Taniguchi, M., and Kawakami, K.: Involvement of invariant Natural Killer T cells in the acute wound healing in skin. 第41回日本免疫学会学術集会 2012年12月7日、神戸
 3. Hashimoto, K., Takahashi, K., Matsunaga, S., and Nakayama, T.: Endocytosis mechanism is regulated by the exocyst complex subunit in antigen presenting cells. 第41回日本免疫学会学術集会 2012年12月5-7日、神戸
 4. Kunii, N., Motohashi, S., Okamoto, Y., and Nakayama, T.: Enhanced function of primary human T cells electroporated with RNA for LAT that is resistant to ubiquitylation. 第41回日本免疫学会学術集会 2012年12月6日、神戸
 5. Iwamura, C., Endo, Y., Onodera, A., Watanabe, Y., Suzuki, A., Kinjo, Y., and Nakayama, T.: Regulation of memory CD4 T cell pool size and function by NKT cells in vivo. 第41回日本免疫学会学術集会 2012年12月6日、神戸 (P)
 6. Takamura, S., Kohlmeier, E. J., Yagi, H., Nakayama, T., Tomura, M., Matsushima, K., Woodland, L. D., and Miyazawa, M.: CD69 controls a balance between S1P- and CXCL16-induced chemotaxes during the process of memory CD8 T cell recruitment to the lung airways. 第41回日本免疫学会学術集会 2012年12月6日、神戸
 7. Shinoda, K., Tokoyoda, K., Hanazawa, A., Hayashizaki, K., Hosokawa, H., Iwamura, C., Koseki, H., Tumes, D., Radbruch, A., and Nakayama, T.: CD69 regulates the formation of resting T-helper memory. 第41回日本免疫学会学術集会 2012年12月6日、神戸
 8. Suzuki, J., Kuwahara, M., Ohara, O., Nakayama, T., Imamura, M., Kato, F., and Yamashita, M.: SH-2251 inhibits the differentiation of IL-5-producing Th2 cells through repression of Gfi1 induction. 第41回日本免疫学会学術集会 2012年12月5日、神戸
 9. Kuwahara, M., Suzuki, J., Ohara, O., Nakayama, T., and Yamashita, M.: Menin-Bach2 axis controls senescence-associated secretory phenotype (SASP) in CD4 T cells. 第41回日本免疫学会学術集会 2012年12月5日、神戸
 10. Sasaki, T., Onodera, A., Hosokawa, H., Watanabe, Y., Horiuchi, S., Yamashita, J., and Nakayama, T.: Genome-wide gene expression profiling revealed a critical role for GATA3 in the maintenance of the Th2 cell phenotype. 第41回日本免疫学会学術集会 2012年12月5日、神戸
 11. 櫻井利興、稲嶺絢子、櫻井大樹、飯沼智久、石井保之、中山俊憲、岡本美孝

- α -GalCer-Ag DC の口腔粘膜下投与におけるアレルギー性鼻炎炎症の抑制機序の解明 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012 年 12 月 1 日、大阪
12. 飯沼智久、山本陸三朗、稲嶺絢子、大木雄示、櫻井利興、米倉修二、櫻井大樹、中山俊憲、岡本美孝 好酸球性副鼻腔炎における IL-25 と Th2, Th9 の関与 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012 年 11 月 29 日、大阪
 13. Takamura, S., Kohlmeier, E. J., Yagi, H., Nakayama, T., Tomura, M., Matsushima, K., Woodland, L. D., and Miyazawa, M.: CD69 controls a balance between SIP- and CXCL16-induced chemotaxes during the process of memory CD8⁺ T cell recruitment to the lung airways. THE 34th NAITO CONFERENCE ON Infection, Immunity, and their control for Health. 2012 Oct 18, Sapporo
 14. Shinoda, K., Tokoyoda, K., Hanazawa, A., Hayashizaki, K., and Nakayama, T.: CD69 regulates the formation of resting T-helper memory. THE 34th NAITO CONFERENCE ON Infection, Immunity, and their control for Health. 2012 Oct 18, Sapporo
 15. 伊藤俊広、三森国敏、本橋新一郎、中山俊憲 マウス Schnurri-2 は NK 細胞の機能とリンパ腫の発症を制御する 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 19 日、札幌
 16. 本橋新一郎、石橋史博、長門芳、國井直樹、谷口克、吉野一郎、中山俊憲 原発性肺癌に対する NKT 細胞免疫治療後の腫瘍局所における免疫応答の解析 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 19 日、札幌
 17. 國井直樹、本橋新一郎、岡本美孝、中山俊憲 ユビキチン化抵抗性 LAT による T 細胞の機能増強 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 19 日、札幌
 18. 細川裕之、田中知明、加藤美紀、遠山裕之、鈴木茜、中山俊憲 GATA3/Ruvb12 複合体による Cdkn2c (p18, Ink4c) の転写制御を介した Th2 細胞増殖制御メカニズムの解析 第 22 回 Kyoto T cell Conference 2012 年 7 月 6 日、京都
 19. 飯沼智久、稲嶺絢子、櫻井利興、船越うらら、山本陸三朗、米倉修二、櫻井大樹、中山俊憲、岡本美孝 好酸球性副鼻腔炎のポリ-プに浸潤するリンパ球の機能解析 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012 年 5 月 13 日、大阪
 20. 中山俊憲 免疫記憶を利用した難治性喘息と肺癌の新規免疫治療法開発のトランスレーショナルリサーチ 特別講演 BIO tech 2012 第 11 回国際バイオテクノロジー展/技術会議 2012 年 4 月 25 日、東京
 21. Hasegawa, A., Shirai, M., and Nakayama, T.: Real-time cellular imaging of T lymphocyte accumulation in a mouse asthma model. 喘息肺での浸潤リンパ球のリアルタイムイメージング 第 85 回日本細菌学会総会 2012 年 3 月 28 日、長崎
 22. Iinuma, T., Inamine, A., Sakurai, T., Sakurai, D., Yamamoto, H., Nakayama, T., and Okamoto, Y.: 好酸球性慢性鼻副鼻腔炎に伴う鼻茸の病理学的形成機序の解明 / Pathological mechanism of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. 第 40 回日本免疫学会学術集会 2011 年 11 月 29 日、幕張
 23. Hasegawa, A., and Nakayama, T.: 腸炎の発症における CD69 分子の役割/ Crucial role for CD69 in the pathogenesis of DSS-induced colitis. 第 40 回日本免疫学会学術集会 2011 年 11 月 28 日、幕張
 24. 岩村千秋、篠田健太、高橋克己、中山俊憲 活性化 NKT 細胞によるメモリ-Th2 細胞の増加と機能変化 / Selective expansion and functional modulation of memory Th2 cells by activated NKT cells in vivo. 第 40 回日本免疫学会学術集会 2011 年 11 月 28 日、幕張
 25. Ito, T., Kitajima, M., Tumes, J. D., Endo, Y., Onodera, A., Hashimoto, K., Motohashi, S., Yamashita, M., Nishimura, T., and Nakayama, T.: メモリ-Th2 細胞は NK 細胞を活性化し抗腫瘍効果を持続させる / Memory type 2 helper T cells induce long-lasting anti-tumor immunity by activating natural killer cells. 第 40 回日本免疫学会学術集会 2011 年 11 月 28 日、幕張
 26. Onodera, A., Yamashita, M., Endo, Y., Kuwahara, M., Tofukuji, S., Hosokawa, H., Horiuchi, S., Watanabe, Y., and Nakayama, T.: STAT6 によって誘導されるポリコムとトライソラックスの置換反応 / STAT6-mediated displacement of Polycomb by Trithorax complex establishes long-term maintenance of GATA3 expression in Th2 cells. 第 40 回日本免疫学会学術集会 2011 年 11 月 27 日、幕張
 27. 高橋健太郎、廣瀬晃一、川島沙紀、丹羽祐輔、若新英史、岩田有史、小林芳久、常世田好司、中山俊憲、谷口正実、秋山一男 IL-22 は気道上皮細胞による IL-25 産生を抑制し、アレルギー性気道炎症を制御する 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011 年 11 月 11 日、東京
 28. 櫻井利興、稲嶺絢子、櫻井大樹、飯沼智久、米倉修二、石井保之、中山俊憲、岡本美孝 α -GalCer-Ag DC の口腔粘膜下投与におけるアレルギー性鼻炎炎症の抑制機序の解明 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011 年 11 月 11 日、東京
 29. Nakayama, T., and Iwamura, C.: NKT cell-mediated regulation of antigen-specific memory Th2 cell function. 6th

- International Symposium on CD1 and NKT Cells, 2011 Sep 25, Chicago, USA
30. Nakayama, T.: Epigenetic regulation of GATA3 expression and its target genes in Th2 cells. 45th Joint Working Conference on Immunology and Viral Diseases, 2011 June 20, CA, USA
 31. Nakayama, T., and Onodera, A.: Regulation of memory Th2 cell function and allergic airway inflammation via polycomb and trithorax molecules. 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2011 June 15, Istanbul, Turkey
 32. 岩村千秋、篠田健太、花澤麻美、中山俊憲 Selective expansion and functional modulation of memory Th2 cells by activated NKT cells *in vivo* 第 21 回 Kyoto T Cell Conference 2011 年 6 月 11 日、京都
 33. 遠藤裕介、小野寺淳、細川裕之、中山俊憲 Eomesodermin controls IL-5 production in memory Th2 cells through the inhibition of GATA3 activity 第 21 回 Kyoto T Cell Conference 2011 年 6 月 11 日、京都
 34. Nakayama, T., and Onodera, A.: Epigenetic control of memory Th2 cell function via Polycomb and Trithorax molecules. EUThyme-Rolduc Meeting, 2011 May 24, Leeuwenhorst, Netherland

人かずさディー・エヌ・エー研究所*
 種類：日本特許
 番号：2011-156921 号
 出願年月日：平成 23 年 7 月 15 日
 国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 俊憲 (NAKAYAMA TOSHINORI)
 千葉大学・大学院医学研究院・教授
 研究者番号：50237468

(2) 研究分担者

長谷川 明洋 (HASEGAWA AKIHIRO)
 山口大学・大学院医学系研究科・准教授
 研究者番号：80376376

〔産業財産権〕

○ 出願状況 (計 2 件)

1. 名称：「抗」ヒト CD69 抗体、及びその医薬用途
 発明者：古城周久、宮越陽、加藤静恵、對比地久美子、速水友紀、中村美紀子 (ジーンフロンティア (株))、中山俊憲、岩村千秋 (国立大学法人千葉大学)
 権利者：ジーンフロンティア (株)、国立大学法人千葉大学
 種類：日本特許
 番号：2012-098243 号
 出願年月日：平成 24 年 4 月 23 日
 国内外の別：国内
2. 名称：関節リウマチに対する抗 IL-6 受容体抗体療法の有効性の予測方法
 発明者：中島裕史 (国立大学法人千葉大学大学院)、池田 啓 (国立大学法人千葉大学大学院)、加々美新一郎 (国立大学法人千葉大学大学院)、鈴木快枝 (国立大学法人千葉大学大学院)、中山俊憲 (国立大学法人千葉大学大学院)、岩本逸夫*、古田俊介*、小原 収 (財団法人かずさディー・エヌ・エー研究所)、野中 謙*、山下政克 (財団法人かずさディー・エヌ・エー研究所)、的場 亮*
 権利者：国立大学法人千葉大学、財団法