

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390091

研究課題名(和文) NKG2Dリガンドの免疫監視機能と病態における役割の解析

研究課題名(英文) Role of NKG2D ligands in immunological surveillance and disease pathogenesis

研究代表者

笠原 正典 (Kasahara, Masanori)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30241318

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：NKG2Dリガンドはがん化やウイルス感染に伴って、細胞表面に発現が誘導される一群の主要組織適合遺伝子複合体クラスI様分子であり、免疫系に異常細胞の存在を知らせる危険信号として働いている。本研究では、主に体表での免疫監視と恒常性維持に関与すると想定されるNKG2DリガンドであるH60cの機能を解析した。また、ヒト腫瘍におけるNKG2Dリガンドの発現を解析した。

研究成果の概要(英文)：NKG2D ligands are a group of major histocompatibility complex class I-like molecules whose expression is induced by cellular stresses such as transformation and viral infections. They act as a danger signal alerting the immune system to the presence of abnormal cells. In this project, we analyzed the function of H60c, a mouse NKG2D ligand assumed to be involved in the immune surveillance and maintenance of homeostasis at body surfaces. We also analyzed the expression of NKG2D ligands in human cancer.

研究分野：病理学

キーワード：NKレセプター DETC NKG2D

1. 研究開始当初の背景

NKG2D リガンド(NKG2DL)は正常な細胞の表面にはほとんど発現していないが、がん化、ウイルス感染、組織損傷、DNA 損傷等により傷害された細胞の表面に発現が誘導される。これにより、NK 細胞、キラーT 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞等の NKG2D レセプターを発現するリンパ球が活性化され、異常細胞の破壊に繋がる。これまでにヒトでは MICA, MICB, ULBP1-6 の8分子が、マウスでは RAET1a-e, H60a-c, MULT1 の9分子が NKG2DL として同定されている。このうち、H60b と H60c は研究代表者らによって同定されたものである(J. Immunol. 180: 1678, 2008)。NKG2DL は、すべて MHC クラスI分子と類似した構造をもっているが、ヒトの MICA/B 分子と ULBP 分子のアミノ酸類似性は 30%に過ぎず、マウス RAET, H60, MULT1 分子間のアミノ酸類似性も 30~40%に過ぎない。さらに、 $\alpha 3$ ドメインを有するものと欠くもの、膜貫通部をもつものと GPI で膜に結合するものがあり、NKG2DL は構造的にも多様性に富んでいる。

単一の NKG2D レセプターに対して、なぜ複数のリガンドが存在するのか、その理由は十分に理解されているとは言いが、大きく二つの理由が想定されてきた。一つは、NKG2DL が病原体による免疫逃避の格好の標的となっていることから、生体は複数のリガンドを準備し、免疫逃避が起きにくいようにしているという考えであり、もう一つはリガンドにより発現組織や発現誘導刺激が異なっており、機能分担がなされているという考えである。前者に対しては、これまでも十分な証拠があったが、後者を支持する証拠はほとんどなかった。このような状況の下、研究代表者らによって同定された H60c は、皮膚、生殖器粘膜、舌、食道、結膜等の重層扁平上皮によって覆われる組織において、組織損傷、がん化等のストレスによって発現が誘導される NKG2DL であることが明らかになり、すべての NKG2DL が同等の機能を有するのではなく、機能分化を遂げていることを示唆する知見が得られた(J. Immunol. 188: 3972, 2012)。

2. 研究の目的

皮膚、粘膜は自己免疫疾患、炎症性疾患の重要な標的臓器・組織であり、また悪性腫瘍の発生母地としても重要である。以上を踏まえ、本研究では、マウスで同定された H60c リガンドに重点を置き、NKG2DL の機能を解析するとともに、ヒト NKG2DL の病態における役割の解明を目指した。

3. 研究の方法

(1) H60c-Ig fusion protein は pFUSE-hFc (In vivoGen) を使用して作成した。

(2) 組み換え NKG2DLs を用いた表皮樹状 T 細胞 (DETC) 細胞株の刺激ならびにそれに伴う脱顆粒、サイトカイン産生の測定は発表論文 (J. Invest. Dermatol. 134: 396, 2014) に記載の方法により行った。

(3) SKINT1L 遺伝子の解析は、発表論文 (PLoS One 10: e0123258, 2015) に記載された方法に従い、NCBI および Ensembl ゲノムデータベースを用いて行った。

(4) 上皮系フィーダー細胞と成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 細胞の共培養は発表論文 (Am. J. Pathol. 182: 1832, 2013) に記載の方法で行った。

(5) ヒト腫瘍組織における NKG2DL の発現は発表論文 (J. Histochem. Cytochem. 63: 217, 2015) に詳述した方法により組織マイクロアレイを用いて行った。

4. 研究成果

(1) H60c と $V\gamma 3V\delta 1$ TCR との結合の解析
ヒトの NKG2DL である MICA/B は NKG2D と結合するほか、特定の $V\delta$ をもった $\gamma\delta$ T-cell receptor (TCR) に直接結合することができる (J. Immunol. 169: 1236, 2002)。マウスの NKG2DL である H60c 分子に DETC に発現される $\gamma\delta$ TCR である $V\gamma 3V\delta 1$ TCR に直接結合する能力があるか否かを検討した。

$V\gamma 3V\delta 1$ TCR を NKG2D 陰性細胞にトランスフェクションにより発現させ、H60c-Ig fusion protein が $V\gamma 3V\delta 1$ TCR に結合するか否かを検討したところ、結合は認められなかった。以上より、H60c が $V\gamma 3V\delta 1$ TCR に直接結合する可能性は低く、H60c は DETC 上の NKG2D とのみ相互作用する可能性が高いと考えられた。したがって、DETC の活性化には、 $V\gamma 3V\delta 1$ TCR によるケラチノサイトに特有なストレス誘導性抗原の認識が重要であることが示唆された。

(2) マウス DETC に発現される NKG2DL の機能

DETC に発現される NKG2D が DETC 活性化に必要とされる一義的な受容体であるのか、それとも副刺激受容体として機能するのかに関しては不明の点が多い。大腸菌を用いて産生した組み換え NKG2DL を用いて DETC 細胞株を刺激することにより、この問題にアプローチした。その結果、NKG2DLs と NKG2D との結合により、phosphatidylinositol 3-kinase 依存性に DETC の脱顆粒が起きるが、DETC からのサイトカイン産生や Syk/ZAP70 の活性化は誘導されないことが明らかになった。したがって、NKG2DL 発現標的細胞の破壊に関しては、 $\gamma\delta$ TCR を介するシグナルは不可欠でないことが示唆された (J. Invest. Dermatol. 134: 396, 2014)。

(3) SKINT1 様遺伝子 *SKINT1L* の分子進化
胸腺上皮とケラチノサイトに発現される *Skint1* 遺伝子はげっ歯類の表皮に認められる $\gamma\delta$ T 細胞である DETC の発生・分化に必須の働きをしている。興味深いことに DETC

を欠損しているヒトでは、*SKINTIL* 遺伝子に複数の変異が存在し、その機能が失われている。さまざまな霊長類の *SKINTI* 遺伝子を解析したところ、すべての類人猿において *SKINTIL* 遺伝子に不活化突然変異が存在していることが明らかになった。これに対して、カニクイザル（旧世界猿）では *SKINTIL* 遺伝子に変異はなく、表皮には semi-invariant $\gamma\delta$ TCR を発現する $\gamma\delta$ T 細胞が認められた。しかし、カニクイザル表皮 $\gamma\delta$ T 細胞において使用される $V\gamma$, $V\delta$ 鎖は他組織でも使われており、表皮特異的ではなかった。以上より、カニクイザル表皮 $\gamma\delta$ T 細胞は、真に invariant で、かつ表皮特異的な特異性をもった $\gamma\delta$ TCR を発現するげっ歯類の DETC とは異なっていることが示唆された (PLoS One 10: e0123258, 2015)。

(4) 正常上皮様細胞との接触によるヒト白血球細胞表面の NKG2DL の発現低下

単層培養した上皮系フィーダー細胞と成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 細胞を共培養すると、ATL 細胞が足場依存性多細胞凝集塊を形成し、がん幹細胞様特性を獲得することを見出した。この過程で、ATL 細胞は NKG2DL (MICA/B) の発現を低下させ、NK 細胞による細胞傷害に対して抵抗性を獲得していた (Am. J. Pathol. 182: 1832, 2013; 図 1)。この知見は、皮膚等の上皮組織に浸潤した ATL 細胞が治療抵抗性を獲得する現象に関与している可能性がある。

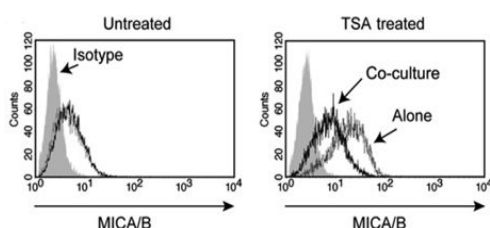


図 1. 上皮系フィーダー細胞との共培養は ATL 細胞における NKG2DL の発現を低下させる

(5) ヒト腫瘍における NKG2DL の発現の解析

ホルマリン固定パラフィン包埋組織片から作成した組織マイクロアレイを用いて、ヒト腫瘍組織における NKG2DL の発現を解析した。22 種類の癌腫について、ヒトの NKG2DL である MICA/B, ULBP1, ULBP2/6, ULBP3, ULBP4, ULBP5 の発現を免疫染色により検討したところ、ULBP1, ULBP2/6, ULBP3, ULBP5 の発現パターンには類似性が認められた。これに対して、MICA/B と ULBP4 の発現パターンは明らかにその他のリガンドの発現パターンとは異なっていた (J. Histochem. Cytochem. 63: 217, 2015)。

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 34 件)

- Tomaru, U., Tsuji, T., Kiuchi, S., Ishizu, A., Otsuka, N., Ito, T., Ikeda, H., Fukasawa, Y. and Kasahara, M. Decreased expression of a thymus-specific proteasome subunit $\beta 5t$ in Down syndrome patients. *Histopathology*, 2015. doi: 10.1111/his.12642. (査読有)
- Yamada, Y., Tomaru, U., Ishizu, A., Ito, T., Kiuchi, T., Ono, A., Miyajima, S., Nagai, K., Higashi, T., Matsuno, Y., Dosaka-Akita, H., Nishimura, M., Miwa, S. and Kasahara, M. Decreased proteasomal function accelerates cigarette smoke-induced pulmonary emphysema. *Lab. Invest.* 95: 2015. 625-634, doi: 10.1038/labinvest.2015.43. (査読有)
- Miyatake, Y., Sheefy, N., Ikeshita, S., Hall, W. W. and Kasahara, M. Anchorage-dependent multicellular aggregate formation induces CD44 high cancer stem cell-like ATL cells in an NF- κ B- and vimentin-dependent manner. *Cancer Lett.* 357: 2015. 355-363, doi: 10.1016/j.canlet.2014.11.055. (査読有)
- Ikeshita, S., Kiuchi, S., Miyatake, Y. and Kasahara, M. Pancreatic cancer cells express CD44 variant 9 and multidrug resistance protein 1 during mitosis. *Mol. Exp. Pathol.* 98: 2015. 41-46, doi: 10.1016/j.yexmp.2014.12.001. (査読有)
- Inuma, C., Waki, M., Kawakami, A., Yamaguchi, M., Tomaru, U., Sasaki, N., Masuda, S., Mtasui, Y., Iwasaki, S., Baba, T., Kasahara, M., Yoshiki, T. Paletta, D., Herrmann, T., and Ishizu, A. Establishment of a vascular endothelial cell-reactive type II NKT cell clone from a rat model of autoimmune vasculitis. *Int. Immunol.* 27: 2015. 105-114, doi:10.1093/intimm/dxu088. (査読有)
- Fujita, H., Hatanaka, Y., Sutoh, Y., Suzuki, Y., Oba, K., Kubota, K. C., Otsuka, N., Fugo, K., Mitsuhashi, T., Kasahara, M. and Matsuno, Y. Immunohistochemical validation and expression profiling of NKG2D ligands in a wide spectrum of human epithelial neoplasms. *J. Histochem. Cytochem.* 63: 2015. 217-227, doi: 10.1369/0022155414563800. (査読有)
- Mohamed, R. H., Sutoh, Y., Itoh, Y., Miyatake, Y., Otsuka, N., Ogasawara, K. and Kasahara, M. The *SKINTI*-like gene is inactivated in hominoids but not in all primate species: implications for the origin of dendritic epidermal T cells. *PLoS ONE* 10: 2015. e0123258, doi: 10.1371/journal.pone.0123258. (査読有)

- Tsuchisaka, A., Kaneko, S., Imaoka, K., Ota, M., Kishimoto, K., Tomaru, U., Kasahara, M., Ohata, C., Furumura, M., Takamori, S., Morita, E. and Hashimoto, T. Presence of autoimmune regulator and absence of desmoglein 1 in thymoma associated with a pemphigus foliaceus patient. *Br. J. Dermatol.* 19: 2014. doi: 10.1111/bjd.13617. (査読有)
- Venkatesh, B., Lee, A. P., Ravi, V., Maurya, A. K., Lian, M. M., Swann, J. B., Ohta, Y., Flajnik, M. F., Sutoh, Y., Kasahara, M., Hoon, S., Gangu, V., Roy, S. W., Irimia, M., Korzh, V., Kondrychyn, I., Lim, Z. W., Tay, B.-H., Tohari, S., Kong, K. W., Ho, S., Lorente-Galdos, B., Quilez, J., Marques-Bonet, T., Raney, B. J., Ingham, P. W., Tay, A., Hillier, L. W., Minx, P., Boehm, T., Wilson, R. K., Brenner, S. and Warren, W. C. The elephant shark genome provides unique insights into gnathostome evolution. *Nature* 505: 2014. 174-179, doi: 10.1038/nature12826. (査読有)
- Ibusuki, A., Kawai, K., Yoshida, S., Uchida, Y., Nitahara-Takeuchi, A., Kuroki, K., Kajikawa, M., Ose, T., Maenaka, K., Kasahara, M. and Kanekura, T. NKG2D triggers cytotoxicity in murine epidermal gd T cells via PI3K-dependent, Syk/ZAP70-independent signaling pathway. *J. Invest. Dermatol.* 134: 2014. 396-404, doi: 10.1038/jid.2013.353. (査読有)
- Ströbel, P., Hartmann, E., Rosenwald, A., Kalla, J., Ott, G., Schalke, B., Kasahara, M., Tomaru, U. and Marx, A. Corticomedullary differentiation and maturational arrest in thymomas. *Histopathology* 64: 2014. 557-566, doi: 10.1111/his.12279. (査読有)
- Kanda, R., Sutoh, Y., Kasamatsu, J., Maenaka, K., Kasahara, M. and Ose, T. Crystal structure of the lamprey variable lymphocyte receptor C reveals an unusual feature in its N-terminal capping module. *PLoS ONE* 9: 2014. e85875, doi: 10.1371/journal.pone.0085875. (査読有)
- Kasahara, M. and Sutoh, Y. Two forms of adaptive immunity in vertebrates: similarities and differences. *Adv. Immunol.* 122: 2014. 59-90, doi: 10.1016/B978-0-12-800267-4.00002-X. (査読有)
- Yamada, Y., Tomaru, U., Ishizu, A., Kiuchi, T., Kasahara, M. and Matsuno, Y. Expression of thymoproteasome subunit $\beta 5t$ in type AB thymoma. *J. Clin. Pathol.* 67: 2014. 276-278, doi: 10.1136/jclinpath-2013-201930. (査読有)
- Sutoh, Y. and Kasahara, M. Copy number and sequence variation of leucine-rich repeat modules suggests distinct functional constraints operating on variable lymphocyte receptors expressed by T-cell-like and B-cell-like lymphocytes. *Immunogenetics* 66: 2014. 403-409, doi: 10.1007/s00251-014-0773-6. (査読有)
- Ikeshita, S., Miyatake, Y., Otsuka, N. and Kasahara, M. MICA/B expression in macrophage foam cells infiltrating atheromatous plaques. *Exp. Mol. Pathol.* 97: 2014. 171-175, doi: 10.1016/j.yexmp.2014.07.002. (査読有)
- Venkatesh, B., Lee, A. P., Swann, J. B., Ohta, Y., Flajnik, M. F., Kasahara, M., Boehm, T. and Warren, W. C. Venkatesh *et al.* reply. *Nature* 511: 2014. E9-E10, doi: 10.1038/nature13447. (査読有)
- Ando, R., Noda, K., Tomaru, U., Kamoshita, M., Ozawa, Y., Notomi, S., Hisatomi, T., Noda, M., Kanda, A., Ishibashi, T., Kasahara, M. and Ishida, S. Decreased proteasomal activity causes photoreceptor degeneration in mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 55: 2014. 4682-4690, doi: 10.1167/iovs.13-13272. (査読有)
- Fukaya, S., Matsui, Y., Tomaru, U., Kawakami, A., Sogo, S., Bohgaki, T., Atsumi, T., Koike, T., Kasahara, M. and Ishizu, A. Overexpression of TNF- α -converting enzyme in fibroblasts augments dermal fibrosis after inflammation. *Lab. Invest.* 93: 2013. 72-80, doi: 10.1038/labinvest.2012.153. (査読有)
- Kasahara, M. Impact of whole-genome duplication on vertebrate development and evolution. *Semin. Cell Dev. Biol.* 24: 2013. 81-82, doi: 10.1016/j.semcdb.2013.01.010. (査読有)
- 21 Miyatake, Y., Oliveira, A. L. A., Jarbou, M. A., Ota, S., Tomaru, U., Teshima, T., Hall, W. W. and Kasahara, M. Protective roles of epithelial cells in the survival of adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Am. J. Pathol.* 182: 2013. 1832-1842, doi:10.1016/j.ajpath.2013.01.015. (査読有)
- 22 Tomaru, U. and Kasahara, M. Thymoproteasome: role in thymic selection and clinical significance as a diagnostic marker for thymic epithelial tumors. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 61: 2013. 357-365, doi:10.1007/s00005-013-0234-1. (査読有)
- 23 Kasahara, M. *Déjà vu*: three lineages of lymphocytes in lampreys. *Immunol. Cell. Biol.* 91: 2013. 599-600, doi: 10.1038/icb.2013.52. (査読有)
- 24 Sutoh, Y., Kondo, M., Ohta, Y., Ota, T., Tomaru, U., Flajnik, M. F. and Kasahara, M. Comparative genomic analysis of the proteasome $\beta 5t$ subunit gene: implications for the origin and evolution of thymoproteasomes. *Immunogenetics* 64:

2012. 49-58, doi: 10.1007/s00251-011-0558-0. (査読有)
- 25 Boehm, T., McCurley, N., Sutoh, Y., Schorpp, M., Kasahara, M. and Cooper, M. D. VLR-based adaptive immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 30: 2012. 203-220, doi:10.1146/annurev-immunol-020711-075038. (査読有)
- 26 Tomaru, U., Takahashi, S., Ishizu, A., Miyatake, Y., Gohda, A., Suzuki, S., Ono, A., Ohara, J., Baba, T., Murata, S., Tanaka, K. and Kasahara, M. Decreased proteasomal activity causes age-related phenotypes and promotes the development of metabolic abnormalities. *Am. J. Pathol.* 180: 2012. 963-972, doi:10.1016/j.ajpath.2011.11.012. (査読有)
- 27 Yoshida, S., Mohamed, R. H., Kajikawa, M., Koizumi, J., Tanaka, M., Fugo, K., Otsuka, N., Maenaka, K., Yagita, H., Chiba, H. and Kasahara, M. Involvement of an NKG2D ligand H60c in epidermal dendritic T cell-mediated wound repair. *J. Immunol.* 188: 2012. 3972-3979, doi:10.4049/jimmunol.1102886. (査読有)
- 28 Tomaru, U., Yamada, Y., Ishizu, A., Kuroda, T., Matsuno, Y. and Kasahara, M. Proteasome subunit $\beta 5t$ expression in cervical ectopic thymoma. *J. Clin. Pathol.* 65: 2012. 858-859, doi: 10.1136/jclinpath-2012-200820. (査読有)
- 29 Kasahara, M. and Yoshida, S. Immunogenetics of the NKG2D ligand gene family. *Immunogenetics* 64: 2012. 855-867, doi:10.1007/s00251-012-0638-9. (査読有)
- 30 Ng, S. Y. L., Chow, B. K. C., Kasamatsu, J., Kasahara, M. and Lee, L. T. O. Agnathan VIP, PACAP and their receptors: ancestral origins of today's highly diversified forms. *PLoS ONE* 7: 2012. e44691, doi: 10.1371/journal.pone.0044691. (査読有)
- 31 Nakazawa, D., Tomaru, U., Suzuki, A., Hasegawa, R., Kobayashi, T., Nishio, S., Kasahara, M. and Ishizu, A. Abnormal conformation and impaired degradation of NETs induced by propylthiouracil: Implication of disordered NETs in MPO-ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 64: 2012. 3779-3787, doi: 10.1002/art.34619. (査読有)
- 32 Katsurada, T., Kobayashi, W., Tomaru, U., Baba, T., Furukawa, S., Ishizu, A., Takeda, K., Sakamoto, N., Asaka, M., Takeda, H. and Kasahara, M. Decrease of peripheral and intestinal NKG2A-positive T cells in patients with ulcerative colitis. *PLoS ONE* 7: 2012. e44113, doi: 10.1371/journal.pone.0044113. (査読有)
- 33 Masuda, S., Iwasaki, S., Tomaru, U., Sato, J., Kawakami, A., Ichijo, K., Sogo, S., Baba, T., Katsumata, K., Kasahara, M. and Ishizu, A. Mechanism of Fc γ receptor-mediated trogocytosis-based false-positive results in flow cytometry. *PLoS ONE*, 7(12): 2012. e52918, doi: 10.1371/journal.pone.0052918. (査読有)
- 34 須藤洋一, 笠原正典: 脊椎動物における抗原受容体の選択 — 相同リンパ球に発現される由来の異なる受容体. *化学と生物* 50 (9), 2012.624-626, doi:org/10.1271/kagakutoseibutsu.50.624(査読有)
- 〔学会発表〕(計 71 件)
- 笠原正典: 主要組織適合遺伝子複合体についての最近の話題. 第 934 回 市立札幌病院 学術研修会, 市立札幌病院(北海道・札幌市), 2015.3.12
- Rania Hassan Mohamed, 須藤洋一, 伊藤靖, 大塚紀幸, 宮武由甲子, 小笠原一誠, 笠原正典: SKINT1 様遺伝子は類人猿では不活性化されているが旧世界猿では機能を保持している. 第 23 回日本組織適合性学会大会, 長崎大学医学部キャンパス(坂本キャンパス)(長崎県・長崎市), 2014.9.13-15
- 青木葉香, 大塚紀幸, 宮崎智彦, 宮武由甲子, 笠原正典: 胎盤における NKG2D リガンド発現意義の検討. 第 47 回北海道病理談話会(病理分科会), 旭川グランドホテル(北海道・旭川市), 2014.10.11
- 大塚紀幸, 青木葉香, 宮崎智彦, 山本菜見子, 宮武由甲子, 笠原正典: uNK 細胞による NKG2D システムを介した胎盤形成機構の検討. 第 103 回日本病理学会総会, 広島国際会議場・ANA クラウンプラザ(広島県・広島市), 2014.4.24-26
- 笠原正典: 主要組織適合遺伝子複合体をめぐる研究の進歩. 第 103 回日本病理学会総会, 広島国際会議場・ANA クラウンプラザ(広島県・広島市), 2014.4.24-26
- Rania Hassan-Mohamed, Sutho, Y., Itoh, Y., Otsuka, N., Miyatake, Y., Ogasawara, K., Kasahara, M.: Inactivation of Skint1 in hominoids but not in Old World monkeys. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ(千葉県・千葉市), 2013.12.11-13
- Otsuka, N., Yamamoto, N., Aoki, Y., T., Miyatake, Y., Kasahara, M.: Placental development is attenuated by disrupting the interaction between NKG2D and its ligands. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ(千葉県・千葉市), 2013.12.11-13
- 大塚紀幸, 山本菜見子, 青木葉香, 宮崎智彦, 宮武由甲子, 笠原正典: NKG2D 受容体阻害抗体投与による胎盤形成への影響. 第 28 回日本生殖免疫学会学術集会, 兵庫医科大学(兵庫県・西宮市), 2013.11.30-12.1

Kondo, M., Kasamatsu, J., Sarada, Y., Otsuka, N., Takada, T., Toyoda, A., Fujiyama, A., Shiroishi, T. and Kasahara, M. Genomic analysis in inbred mice provides insights into the evolutionary history of NKG2D ligand genes. 15th International Congress of Immunology, Milan, Italy, August 22-27, 2013

畑中 豊, 鈴木雄太, 藤田裕美, 畑中佳奈子, 大庭幸治, 三橋智子, 山下啓子, 笠原正典, 松野吉宏: ヒト HER2 陰性 luminal タイプ乳癌における NKG2D リガンドの発現解析. 第 102 回日本病理学会総会, ロイトン札幌・さっぽろ芸文館 (北海道・札幌市), 2013.6.6-8

大塚紀幸, 山本菜見子, 須藤洋一, 宮武由甲子, 笠原正典: 胎盤形成期における NKG2D リガンド発現意義の検討. 第 102 回日本病理学会総会, ロイトン札幌・さっぽろ芸文館 (北海道・札幌市), 2013.6.6-8

池下隼司, 宮武由甲子, 大塚紀幸, 外丸詩野, 笠原正典: アテローム性動脈硬化症とヒト NKG2D リガンド MICA/B との関わりについての検討. 第 102 回日本病理学会総会, ロイトン札幌・さっぽろ芸文館 (北海道・札幌市), 2013.6.6-8

Rania, H. M., Yoshida, S., Miyatake, Y., Otsuka, N. and Kasahara, M.: Involvement of an NKG2D ligand H60c in epidermal dendritic T cell-mediated wound repair. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市), 2012.12.5

藤田裕美, 畑中 豊, 鈴木雄太, 久保田佳奈子, 大庭幸治, 三橋智子, 笠原正典, 松野吉宏: ヒト乳癌における NKG2D リガンドの発現に関する検討. 第 101 回日本病理学会総会, 京王プラザホテル (東京都), 2012.4.27

大塚紀幸, 山本菜見子, 近藤瑞穂, 吉田繁, 笠原正典: 胎盤での NKG2D リガンド発現とその意義. 第 101 回日本病理学会総会, 京王プラザホテル (東京都), 2012.4.26

吉田 繁, Rania Hassan Mohamed, 大塚紀幸, 笠原正典: 創傷治癒におけるナチュラルキラー細胞活性化 NKG2D リガンドの役割. 第 101 回日本病理学会総会, 京王プラザホテル (東京都), 2012.4.26

〔図書〕(計 10 件)

Kasahara, M. Variable lymphocyte receptors: a current overview. In: Hsu, E. and Du Pasquier, L. (eds.): *Pathogen-Host: antigenic variation versus somatic adaptation*, in press, Springer, New York, 2015.

Sutoh, Y. and Kasahara, M. The immune system of agnathans (jawless vertebrates). In: Ratcliffe, M. J. H. (ed.): *Encyclopedia of*

Immunobiology, Elsevier, UK, in press, 2015.

Miyatake, Y. and Kasahara, M. Anchorage-dependent multicellular aggregate formation induces CD44 high cancer stem cell-like phenotypes in adult T cell leukemia/lymphoma cells. In: Seya, T., Matsumoto, M., Udaka, K. and Sato, N. (eds.): *"Inflammation and Immunity in Cancer"*, pp. 75-84, Springer, Tokyo, 2015.

笠原正典:(分担執筆)異形成. 南山堂医学大辞典 改訂 20 版, pp. 97-98, 南山堂, 東京, 2015

笠原正典(分担執筆):免疫異常.(坂本穆彦, 北川昌伸, 仁木利郎 編):標準病理学 第 5 版, pp. 96-135, 医学書院, 東京, 2015

石倉 浩, 笠原正典:(分担執筆)細胞の増殖・分化と組織修復, 笠原正典, 石倉 浩, 佐藤昇志(編):器官病理学 改訂 14 版, pp. 13-26, 南山堂, 東京, 2013

笠原正典:(分担執筆)免疫応答機序と免疫異常, 笠原正典, 石倉 浩, 佐藤昇志(編):器官病理学 改訂 14 版, pp. 97-104, 南山堂, 東京, 2013

笠原正典:(分担執筆)遺伝子異常と疾患, 笠原正典, 石倉 浩, 佐藤昇志(編):器官病理学 改訂 14 版, pp. 33-59, 南山堂, 東京, 2013

笠原正典:(分担執筆)骨格筋, 笠原正典, 石倉 浩, 佐藤昇志(編):器官病理学 改訂 14 版, pp. 835-847, 南山堂, 東京, 2013

Kasahara, M. Polyploid origin of the human genome. (3rd Ed.). In: eLS. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK. DOI: 10.1002/9780470015902.a0005071.pub3, 2013. (January 15, 2013).

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.path1-hokudai.jp/path1/Welcome.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

笠原 正典 (KASAHARA MASANORI)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 30241318

(2) 研究分担者

大塚 紀幸 (OTSUKA NORIYUKI)
北海道大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 00447046

宮武 由甲子 (YUKIKO MIYATAKE)
北海道大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 10421984