Chiba University Global COE Program

免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点

Final Report 2008-2012

Chiba University Global COE Program

免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点

Final Report 2008-2012

Chiba University
Global COE Program
免疫システム統御治療学の
国際教育研究拠点
Final Report 2008-2012

CONTENTS

1. メッセージ

1-1　千葉大学長　齋藤　康 …… 2
1-2　拠点リーダー　中山　俊憲 …… 3
1-3　千葉大学大学院医学研究院長　中谷　晴昭 …… 4
1-4　千葉大学理事(研究)　徳久　剛史 …… 5

2. メンバー・組織

2-1　概要 …… 8
2-2　メンバー …… 11

3. 臨床研究活性化に向けた若手研究者育成のための取り組み

3-1　臨床アレルギー学コース / 臨床腫瘍学コース …… 20
3-2　英語科学プレゼンテーションコース …… 22
3-3　アレルギークリニカルカンファレンス …… 24
3-4　臨床研究概論コース …… 26
3-5　探索的先端治療学 …… 27
3-6　未来開拓シーズコンペ …… 28
3-7　未来開拓センター、アレルギーセンター …… 30

4. 研究活動

4-1　事業推進担当者 …… 32
4-2　G-COE 独立助教 …… 102
4-3　G-COE フェロー …… 109
4-4　リサーチアシスタント …… 123

5. イベント

5-1　G-COE Award …… 168
5-2　G-COE シンポジウム …… 177
5-3　G-COE ワークショップ …… 184
5-4　千葉大学 G-COE リトリート …… 189
5-5　Basic Science Joint Meeting (BSJM) …… 193
5-6　G-COE セミナー …… 198
5-7　RCAI International Summer Program …… 202
5-8　重粒子医科学センターシンポジウム …… 203
5-9　NZ-RIKEN-CHIBA Joint Workshop …… 204
5-10　臨床試験部発足10周年・未来医療教育研修センター発足シンポジウム …… 205
5-11　G-COE 共催セミナー、海外派遣、外国人招へい研究者 …… 206
5-12　News Letter …… 215

6. 業績

6-1　論文 …… 234
6-2　国際会議発表 …… 258

1.
メッセージ

“免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点”の最終報告にあたって

千葉大学長
齋　藤　　康

疾患の克服には様々な取り組みが行われた歴史があるが、免疫システムを背景に引き起こされる病気の領域においても、そのメカニズムの異常を修復する統御機構を見いだし、それを実際の病気の制御に応用していく挑戦がおこなわれてきた。そして多くの疾患の発症進展には、従来考えられてきたメカニズムの考えに加えて、きわめて色濃く免疫学的機序が関与することなどが明らかにされてきた。

一方、疾患の成り立ちの解明はその病気の治療に多大の貢献をすることは自明のことであるが、実際に治療体系を確立するためにはこれらに加えて新たな概念が求められることのように思われる。臨床的には診断学という病気を知るための極めて体系化された領域が古くから存在する。しかし多くの難病といわれる疾患の克服のために体系化した治療のアプローチは必ずしも確立しているとは言い難い。治療という行為には、病気の症例と臨床医の間に生まれる多くの経験に基づく手法がその中心として確立しているといっても過言ではない。それは決して否定されるものではなく、疾患の克服のために多大な貢献をしてきたと言えよう。しかし現在未知の克服されていない難病に挑戦するためには、治療のための特異な一定の生物学的な法則を見出すことが不可欠であるのではないかと思われる。新薬開発の現実において、動物で証明できた薬物効果が人で証明できないという理由で開発中止となることが極めて高確率に起こっていることは、それを意味していないだろうか。それはまだ明らかにされていないメカニズムであるということもあるだろうし、動物と人間の差が解明できていないということでもあるかもしれない。この解明なくして治療は完成しない。それと同時にそのような課題に挑戦する人材の育成が求められていることを意味するものでもあろう。そこでグローバルCOEプログラムとして、治療を可能にするための学問体系をつくる研究を推進し、それを担う人材を育成することを目的に、あえて“治療学”という学問体系の創成に挑戦することとし、本学に優れた人材が多く存在する研究領域の一つである免疫学領域を選び、その試みは開始された。

免疫システム統御機構という基礎研究の成果が治療の領域にいかにしてその有用性を発揮させるかというコンセプトの創成を担う人材の育成ができた。それには基礎医学から臨床を学ぶ、臨床から基礎を学ぶその橋渡しの考えを実践する体制が生まれた。これを実現するためにまず若手研究者の育成に取り組んだ。また、グローバルに活躍する人材の育成は必須と考え、このために、Chiba visiting professor programを立ち上げ、20名以上の海外からの客員教授を招いて、研究指導を行うことやその教授への大学院生の派遣、長期の卒業後の海外研修のサポート、語学の研修、研究成果の英語によるプレゼンテーションなど若い研究者を育成するプログラムを非常に有効に機能させた。治療学という領域にはきわめて多彩な領域が存在するがゆえに、関連する施設の連携を考えた拠点形成は必須なことである。医学研究院、薬学研究院、医学部附属病院、それとともに理化学研究所、放医研などと密接な連携が形成され、幅広い治療学の研究者の育成を加速させることができた。また次世代の研究者の育成には大学院生の研究を支援することはきわめて重要な課題である。リサーチアシスタントとしてのサポートを可能にして、毎年約30名、計約100人の学生がこの支援を受け、学習、研究に専念できる環境を作ることができた。本研究プロジェクトの中核を担う免疫アレルギー疾患領域、がん、炎症機序の関連する血管疾患などの領域で、若手研究者のリクルートが積極的に行われ、研究活動の活発化、発展に多大な寄与をした。

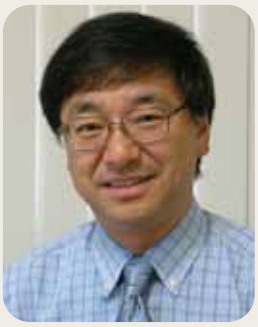
以上のように、本グローバルCOEプログラム「免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点」では、これまでに挙げられたそれぞれの研究成果に加えて、人材、とくに若手人材の育成とそのシステムを構築できたことが極めて重要な成果と考える。さらにこのような大学の活動は、グローバルの重要性の認識のもとに、文部科学省プログラムであるグローバル人材育成事業に採択されたことや厚生労働省プロジェクトである臨床研究中核病院に採択されるという発展を生み出すことにつながったものと考えている。

治療学の確立のために今後も積極的に取り組んで参る所存である。最後になったが、このような研究をする機会を与えていただいた文科省、そして研究の推進のために多大のご支援をいただいた各方面の方々に心から感謝申し上げる。

最終報告書 拠点リーダー挨拶

拠点リーダー
中 山 俊 憲

私たちの千葉大学では、平成20年度から「免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点」というプログラム名でグローバルCOEプログラムを推進してきました。千葉大学医学研究院と薬学研究院、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター、放射線医学総合研究所の3者が共同で拠点を形成し、「免疫システムの研究、その統御による難治免疫関連疾患の治療開発研究」を行い、この研究活動を通して、治療学研究を担う若手研究者の育成を目ざしてきました。事業推進担当者、コーディネーターが中心になり拠点を運営してきましたが、G-COE独立助教、G-COEフェロー、G-COE大学院生、アニュアル・ベストリサーチ・アワード、G-COE-CVPP（Chiba Visiting Professor Program）など、国際舞台で活躍できる人材育成のための数多くのユニークな取り組みを行い、世界的治療学研究者の育成システムの確立、新規の治療コンセプトの世界への発信、治療学講座の設置、トランスレーショナルリサーチ・臨床試験・治験などの加速化とともに、これらに携わる人材育成と指導者の輩出を目ざし活動を行ってきました。



これまでの研究活動、人材育成の取り組みをこのFinal Reportにまとめました。ご笑覧ください。約4年半で7回の国際シンポジウム、内3回は、東京大学医科学研究所のG-COEプログラムと共同でシンポジウムを行いました。13回のワークショップ、理研との共催でのサマープログラム3回、リトリート4回などを開催しました。大学院生の短期・長期海外研修を含む計13回に上るG-COEに直接関連する海外派遣を行い、また、海外からの研究者・客員教授などの招聘は45回を数えます。こういったグローバルな人材交流を通じて、若手によるインパクトのある研究論文の発表も増加しています。また、肺癌や頭頸部癌を対象にしたがん免疫治療の高度医療承認なども大きな成果です。

また、プログラム採択時にはなかったいくつもの新たな取り組みも開始しました。大学院生の発案や国際外部評価委員からの助言によるものです。これらは、プログラム終了後も継続します。それには、(1)毎週金曜日に大学院生がアレンジする拠点内研究セミナー BSJM（Basic Science Joint Meeting）、(2)ネイティブの専門家により全て英語で行われる英語科学プレゼンテーションセミナーの大学院講義（演習）として新設と単位化。(3)トランスレーショナルリサーチや臨床研究に専心する若手医師の育成を視野に入れ、医学部3年生のカリキュラムに「学生主体の探索的先端治療学の講義・ゼミ」を導入。(4)アレルギー疾患を総合的に研究・診療できる若手医師の育成を目指した、アレルギークリニカルカンファレンス（内科、小児科、皮膚科、耳鼻科合同）の開始。ここで育成されたアレルギー総合臨床研究医は、平成24年10月に医学部附属病院に新設された「アレルギーセンター」（河野陽一センター長）を活動の場として活躍する予定です。

もう一つの大きな成果で、大学の機構改革の一貫として、平成24年1月に「未来医療教育研究センター」（中山俊憲センター長）が全学の共同研究組織として設立されました。将来的には8つの部門（講座）を持つ組織を完成形として、「治療学」研究と人材育成をめざすセンターです。現在、4部門がスタートし、当面教授3名で組織の立ち上げを行っていきます。

これまでの4年半の活動を拠点リーダーとして振り返り予想以上の成果を挙げられたと考えています。中間評価ではA評価をいただき、平成24年秋には、G-COEプログラムの後継と位置付けられる、博士課程教育リーディングプログラム「免疫システム調節治療学推進リーダー養成プログラム」（平成24年～30年度）が採択され、千葉大学医学薬学府の大学院教育は、「治療学」の分野でグローバルに活躍できるリーダーを養成する方向に展開します。国内外の関係各位には、今後とも何卒よろしくご指導いただきますようお願い申し上げます。

グローバルCOEプログラム
終了にあたって

千葉大学大学院医学研究院長
中 谷 晴 昭

グローバルCOEプログラム「免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点」は、2008年のスタートから5年経過し、この分野の若手研究者の育成と臨床応用につながる多くの研究成果を挙げ、無事終了致しました。本プログラムの運営において中心的な役割を果たした拠点リーダーの千葉大学医学研究院免疫発生学の中山俊憲教授をはじめ、運営に多大なご尽力を頂きました千葉大学薬学研究院、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター、放射線医学総合研究所の事業担当者の先生方に心より感謝の意を表します。グローバルCOEプログラムの最も重要な役割は若手研究者の育成ですが、本プログラムでは、国際的に活躍出来る研究者育成を目指して、米国NIH、ハーバード大学、カリフォルニア大学、英国ケンブリッジ大学等に所属する多くの世界的な研究者に千葉大学医学研究院の客員教授等の称号を付与し、国際シンポジウム、ワークショップ、セミナー等を通じて、若手研究者へ直接の研究指導を行って頂きました。この成果として、国際学会で研究成果を発表し、学会の若手奨励賞を獲得するような大学院生やフェローが多数育ったことは、本プログラムの大きな成果の一つと考えております。

アレルギー疾患は今や国民病と言われ、花粉症、気管支喘息、アトピー性皮膚炎等の難治性疾患の患者が非常に多くなっています。また、炎症や免疫反応はアレルギー疾患のみならず、がんを含めた多くの病気においてその進展や悪化に深くかかわっております。従って免疫システムを制御することはアレルギー疾患のみならず様々な疾患の治療に結びつけることも可能です。本プログラムで実施された独創的な基礎研究の成果を臨床応用につなげるトランスレーショナルリサーチ、千葉大学医学部附属病院の未来開拓センターや臨床試験部で行われた先進医療や臨床研究の大きな成果は、平成24年度の博士課程教育リーディングプログラム「免疫システム調節治療学推進リーダー養成プログラム」の採択に繋がりました。今後、この新たなプログラムの遂行により、難治性の免疫関連疾患を中心にその治療法を体系的に研究し実践する「治療学」の推進リーダーの育成につながると信じております。

最後に、本グローバルCOEプログラム実践に際しまして多大なご支援、ご協力を頂きました文部科学省をはじめ関係機関に深く感謝いたします。

ご挨拶（最終報告書によせて）

千葉大学　理事（研究）
徳 久 剛 史

千葉大学大学院医学研究院では、これまでの50年以上にわたる免疫・アレルギー研究の成果を結集した形で、平成20年度から免疫発生学教室の中山俊憲教授を拠点リーダーとする、グローバルCOEプログラム「免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点」を推進してきました。本プログラムに参加する17名の事業推進担当者の所属は、医学研究院ばかりでなく千葉大学大学院薬学研究院、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター、放射線医学総合研究所と複数にわたっています。これらの所属施設が共同で拠点を形成することにより、新たな視点からの独創的な免疫システムに関する基礎研究と、その統御による難治免疫関連疾患（アレルギー、癌、血管炎、動脈硬化など）の治療法の開発研究を展開してきました。本拠点から得られた研究成果のトランスレーショナルリサーチや臨床治験は、医学部附属病院内の臨床試験部で検討された後に、同じ医学部附属病院内の未来開拓センターを中心に行なわれています。そして、医学研究院はこれまでの教育研究成果を基に「将来構想案」を作成しました。その将来構想案に従って、平成23年度には治療学の人材育成を目的として未来医療教育研究センターを設置しました。これらの研究活動や施設を通して難治免疫関連疾患治療に関する統合的な知識と方法論を修得した治療学研究者の育成を目ざしています。

このプログラムの特色として、新たな視点から独創的な研究を遂行する能力や国際舞台で活躍する能力を若手研究者育成における最重要ポイントに、幾つかのユニークな教育プログラムを推進しています。その教育プログラムのひとつが、外国の免疫学研究者の参画によるG-COE-CVPP（Chiba Visiting Professor Program）を重点的に推進することです。このG-COE-CVPPでは、カリフォルニア大学やNIHなど米国やヨーロッパなどにある8つの大学や研究所に所属する研究者18名を千葉大学大学院医学薬学府の客員教授等として招聘し、G-COE大学院生やG-COEフェローを中心とした若手研究者の研究指導を担当してもらいました。さらに大学院生や若手研究者が、これらの客員教授等の研究施設に滞在して、国際的な環境下での研究活動を早期から実体験しました。このような相互交流と共同研究の促進を介して、国際舞台で活躍する能力を身に付けた人材の育成を目ざしてきました。このような人材育成の成果が、「免疫システム調節治療学推進リーダー養成プログラム」という新しい教育プログラムとして、次期の博士課程教育リーディングプログラムに採択されました。

この最終報告書では、本プログラムの発足からこれまでの４年半に及ぶ期間における研究成果に加え、若手研究者育成のためのプログラムの状況等もまとめてあります。この最終報告書が、他の研究施設との幅広い共同研究の端緒になるとともに、他の高等教育機関における若手研究者育成の一助になれば幸いです。今後ともさらなるご支援と御協力を宜しく御願い申し上げます。

2.

メンバー・組織

概　要

活動概要

アレルギー疾患やがんは、生体内で巧妙に調節されている免疫システムのアンバランスや破綻によって発症する、という共通の病因論的特徴があり、免疫学はこれらの疾患の発症機序に関して分子・遺伝子レベルで膨大な研究成果をあげてきました。これらのことから、アレルギー疾患やがんに対して、「免疫システム統御」という視点に立脚した疾患治療法を開発できる段階に至っています。

そこで本拠点の目的は、千葉大学医学研究院と薬学研究院、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター、放射線医学総合研究所が共同で拠点を形成し、世界でも例をみない免疫システム統御による治療学の国際教育研究拠点を形成し、難治免疫関連疾患（アレルギー、がん、血管炎、動脈硬化など）を対象にした治療開発研究を推進することにあります。これらの研究活動を通して、免疫システム統御と免疫治療に関する統合的な知識と方法論を修得し、

①新たな視点から独創的な研究を遂行する能力
②アレルギー総合臨床治療研究や領域横断的ながん臨床治療研究を行いうる能力
③国際舞台で活躍する能力

これらを総合的に身につけた治療学研究を行う若手研究者の育成を目指しました。

研究内容概要

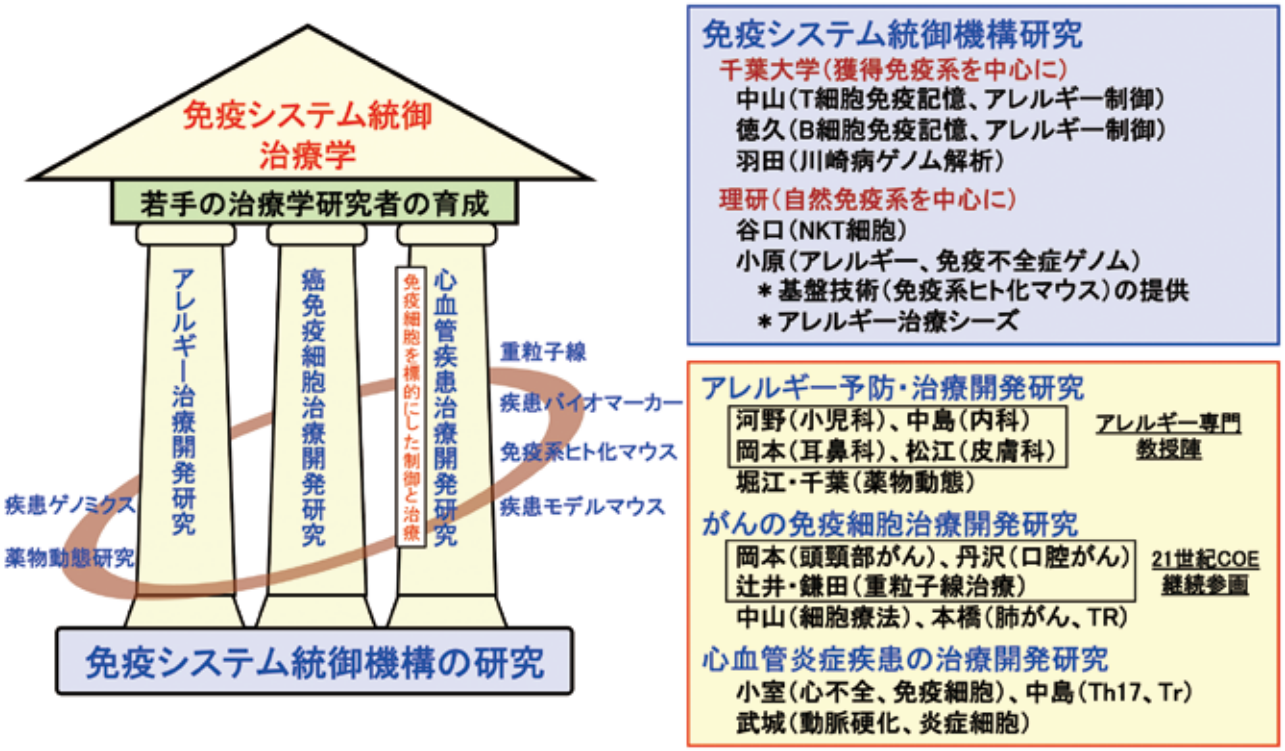
平成20年度は、事業推進担当者17名（千葉大学大学院医学研究院11名、薬学研究院2名、理化学研究所2名、放射線医学総合研究所2名）およびコーディネーター 1名（千葉大学大学院医学研究院）の連携により教育・研究活動が開始されました。21年度には放射線医学総合研究所からの事業推進担当者の交替があり、22年度には新たに2名の事業推進担当者が加わりました。研究の中心となる柱としては、

1. 免疫システムの統御機構の研究、疾患ゲノミクス、ファーマコゲノミクスや薬物動態学研究等の基礎研究

この基礎研究から生み出される最新の研究成果（エビデンス）に基づいて、

2. 免疫システム統御によるアレルギー予防・治療法の開発研究
3. がんに対する免疫細胞療法の開発研究
4. 免疫システムの関与する心血管疾患の発症機序と制御法に関する研究

これら免疫システムの関与する疾患に対する臨床研究を推進し、新しい治療学分野を樹立しました。平成24年12月までに800編余りの英語原著論文を発信することができました。（図1）

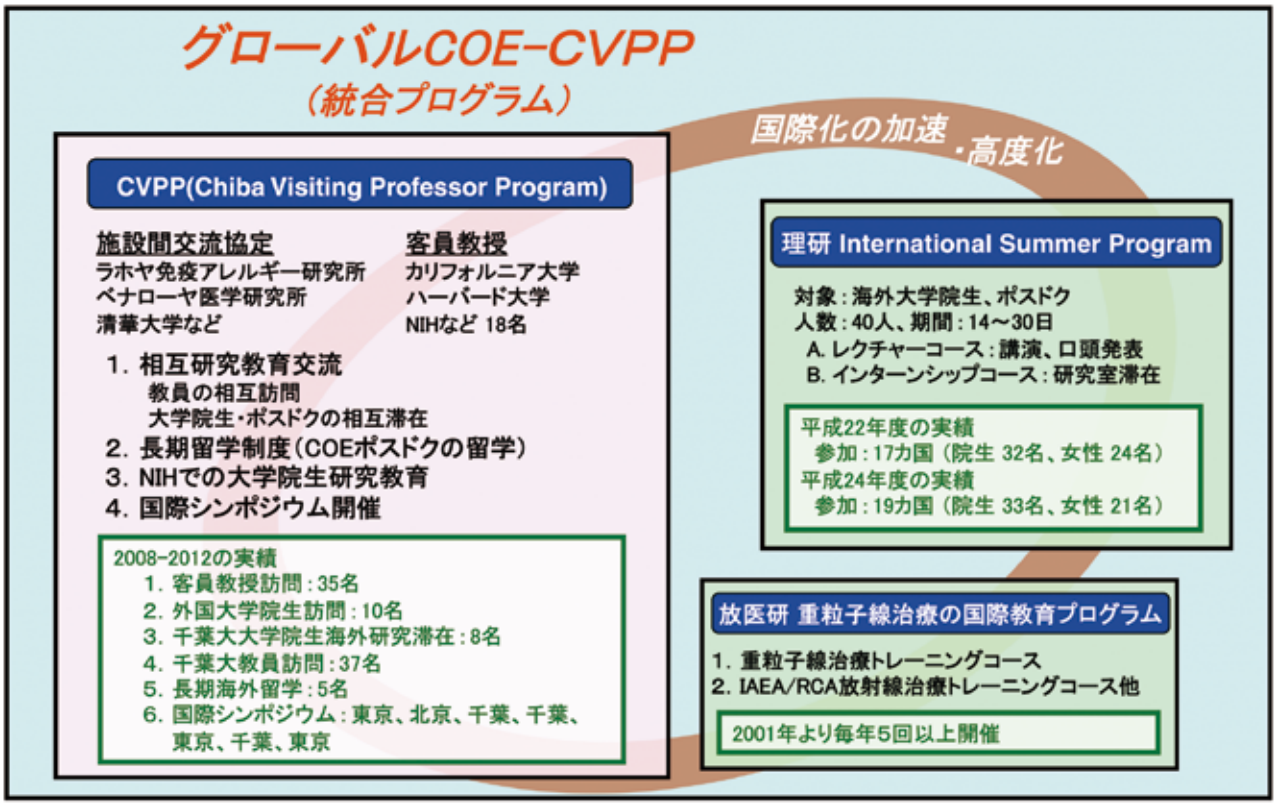


人材育成
大学院・ポスドク教育

領域横断的な公募によって採用された関連領域のG-COE大学院生に対して研究環境支援を行い、当拠点への参加大学院生は計100人となりました。G-COE大学院生については指導教授の他に2名の関連分野の教員が担当となり、総合的な指導を行いました。研究プロポーザルを審査し「萌芽研究レベルの独自研究資金」を与えるとともに、特に優秀な大学院生には研究へのモチベーションを高揚させる目的に、アニュアル・ベストリサーチ・アワード授与を行い、2008年度から2012年度までに9人が受賞しました。また、6名のG-COE独立助教と22名のG-COEフェローを採用し、研究推進体制を構築しました。大学院生・若手研究者の国際化教育の推進のため、当拠点の特徴的取り組みであるグローバルCOE-CVPPを活用し、国際化の加速を行いました。その他にも、大学院生がアレンジする拠点内研究セミナー BSJM（Basic Science Joint Meeting）、ネイティブの専門家により全て英語で行われる英語科学プレゼンテーションコースを大学院講義（演習）として新設し単位化しました。トランスレーショナルリサーチや臨床研究に専心する若手医師の育成を視野に入れ、医学部3年生のカリキュラムに「学生主体の探索的先端治療学の講義･ゼミ」を導入し､アレルギー疾患を総合的に研究・診療できる若手医師の育成を目指した、アレルギークリニカルカンファレンス（内科、小児科、皮膚科、耳鼻科合同）を開始しました。

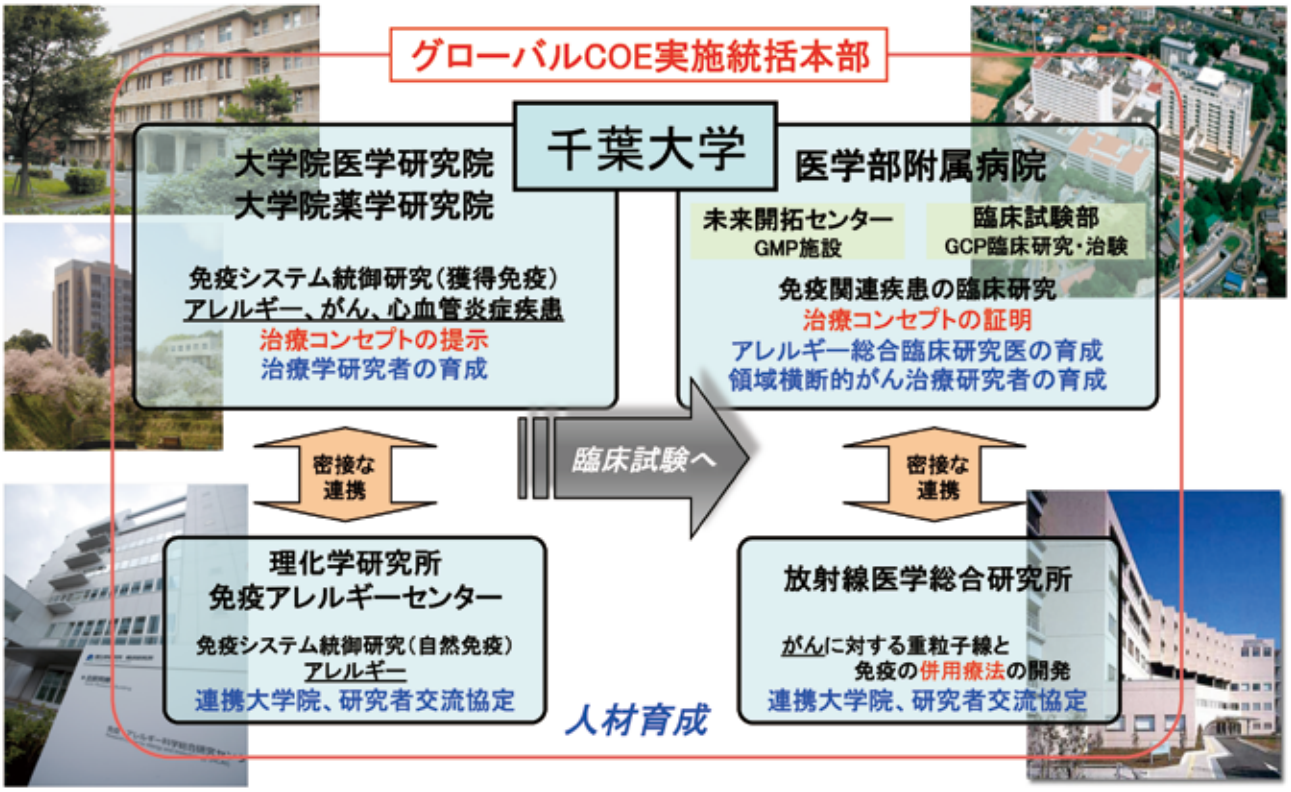
グローバル COE-CVPP

千葉大学大学院医学研究院では、独自に外国の研究機関との連携体制：CVPP（Chiba Visiting Professor Program）を構築し、大学院生や若手研究者の国際化教育を取り入れた若手研究者育成を推進してきました。このCVPPを理研免疫アレルギーセンターや放射線医学総合研究所の独自プログラムと融合させ、グローバルCOE-CVPPとして発展させ、大学院教育や若手研究者育成に関してさらなる国際化の加速、グローバル化を行いました。G-COE-CVPPは、18名の客員教授、客員准教授が参画いたしました。数日から2週間千葉大学に滞在し、講演･研究討論･少人数ワークショップ等を行い、大学院生（単位認定有）・ポスドクが独自の研究内容を発表し、アドバイスを受けました。さらにCVPPコーディネーターを中心に、若手研究者が積極的に参加できるプログラムを備えた国際シンポジウム・ワークショップを企画立案し、CVPP参画のもと、7回のG-COEシンポジウム、11回のG-COEワークショップ（内8回はG-COE大学院生が主体的に行うG-COE-RAワークショップ）を実施しました。特にG-COE-RAワークショップは、RA研究活動報告に様々な形でその有効性が報告されています。**（図2）**



研究組織

千葉大学大学院医学研究院薬学研究院および理化学研究所免疫アレルギーセンター基礎研究の成果の臨床応用は、千葉大学医学部附属病院内の臨床試験部と未来開拓センターを中心に行っております。これまでの卓越した臨床研究の実績によって、医学部附属病院は平成19年から全国10箇所ある「治験・臨床研究の推進をはかる中核病院」に指定されています。連携して拠点を形成する理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター（理研免疫アレルギーセンター）とは、教育上（連携大学院）のみならず、アレルギーの治療シーズを実用化すべく共同でトランスレーショナルリサーチを積極的に進めています。平成19年からは「千葉大学－理化学研究所研究者交流協定」を結び、若手研究者の施設間交流を強化してきましたが、理研の場を利用して千葉大学の大学院生や若手研究者の育成を加速化させております。放射線医学総合研究所（連携大学院）は、世界No.1の重粒子線治療の実績を持つ先進的がん治療研究施設で、千葉大学と密接に連携して21世紀COEプログラムを推進してきました。本拠点では、連携して重粒子線治療と免疫細胞療法の併用という世界で初めてのアプローチを中心としたがんの低侵襲治療法の開発研究と若手人材育成を行いました。（図3）



メンバー

事業推進担当者

中山 俊憲
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学・教授

小室 一成
東京大学大学院医学系研究科
循環器内科学・教授

徳久 剛史
千葉大学大学院医学研究院
理事（研究）

羽田　明
千葉大学大学院医学研究院
公衆衛生学・教授

中島 裕史
千葉大学大学院医学研究院
アレルギー・臨床免疫学・教授

河野 陽一
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学・教授

松江 弘之
千葉大学大学院医学研究院
皮膚科学・教授

岡本 美孝
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学・教授

丹沢 秀樹
千葉大学大学院医学研究院
臨床分子生物学・教授

本橋 新一郎
千葉大学大学院医学研究院
免疫細胞医学・准教授

武城 英明
千葉大学大学院医学研究院
臨床遺伝子応用医学・教授

千葉　寛
千葉大学大学院薬学研究院
薬物学・教授

堀江 利治
千葉大学大学院薬学研究院
生物薬剤学・教授

谷口　克
理化学研究所　免疫・アレルギー科学総合研究センター・センター長
千葉大学・名誉教授

小原　收
理化学研究所　免疫・アレルギー科学総合研究センター
免疫ゲノミクス研究グループ・グループディレクター
千葉大学大学院薬学研究院
遺伝子創薬学・客員教授

辻井 博彦
放射線医学総合研究所・理事　千葉大学大学院医学研究院
放射線防御機能学・客員教授
2009年3月まで

鎌田　正
放射線医学総合研究所　重粒子医科学センター・センター長
千葉大学大学院医学研究院　放射線防御機能学・客員教授

馬場 雅行
放射線医学総合研究所　重粒子医科学センター病院 治療課長
（2009年4月から）

横手 幸太郎
千葉大学大学院医学研究院
細胞治療内科学・教授（2010年4月から）

松原 久裕
千葉大学大学院医学研究院
先端応用外科学・教授
（2010年4月から）

コーディネーター

鈴木 和男
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学・特任教授

事業推進協力者

岩間 厚志
千葉大学大学院医学研究院
細胞分子医学・教授

齋藤哲一郎
千葉大学大学院医学研究院
発生再生医学・教授

幡野 雅彦
千葉大学大学院医学研究院
疾患生命医学・教授

張ヶ谷 健一
千葉大学大学院医学研究院
腫瘍病理学・教授

横須賀　收
千葉大学大学院医学研究院
腫瘍内科学・教授

北田 光一
千葉大学・名誉教授

吉野 一郎
千葉大学大学院医学研究院
呼吸器病態外科学・教授

中谷 晴昭
千葉大学大学院医学研究院
薬理学・教授

山下 政克
愛媛大学大学院医学系研究科
システムバイオロジー
感染生体防御学　免疫学　感染病態学・教授

下条 直樹
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学・准教授

メンバー

鈴木 洋一
東北メディカル・メガバンク機構
遺伝疫学研究支援分野・教授

神戸 直智
千葉大学大学院医学研究院
皮膚科学・講師

花岡 英紀
千葉大学医学部附属病院
臨床試験部・講師

渡邉 紀彦
千葉大学医学部附属病院
アレルギー・膠原病内科・講師

田中 知明
千葉大学医学部附属病院
糖尿病・代謝・内分泌内科・講師

山口 直人
千葉大学大学院薬学研究院
分子細胞生物学・教授

小林　弘
千葉大学大学院薬学研究院
生化学・教授

中川原　章
千葉県がんセンター・センター長
千葉大学大学院医学研究院　分子腫瘍生物学・客員教授

石和田 稔彦
千葉大学医学部附属病院
小児科・講師

皆川 真規
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学・講師

田村　裕
千葉大学大学院医学研究院
生命情報科学・准教授

小林 欣夫
千葉大学大学院医学研究院
循環器内科学・教授

南野　徹
新潟大学医歯学総合研究科
生体機能調節医学専攻　器官制御医学・教授

高橋 和久
千葉大学大学院医学研究院
整形外科学・教授

落合 信靖
千葉大学大学院医学研究院
整形外科学・助教

大鳥 精司
千葉大学大学院医学研究院
整形外科学・助教

藤井 克則
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学・講師

石井 伊都子
千葉大学医学部附属病院
薬剤部・教授

有吉 範高
千葉大学医学部附属病院
薬剤部・准教授

上野 光一
千葉大学大学院薬学研究院
高齢者薬剤学・教授

村山 俊彦
千葉大学大学院薬学研究院
薬効薬理学・教授

米山 光俊
真菌医学研究センター
感染免疫分野・教授

西城　忍
真菌医学研究センター
感染免疫分野・特任准教授

国際外部評価委員

Alfred Singer
Chief, Experimental Immunology Branch,
National Cancer Institute, National Institutes of Health（NIH）

Dinah Singer
Director, Division of Cancer Biology,
National Cancer Institute, NIH Senior Investigator,
Head, Molecular Regulation Section, NIH

Andreas Radbruch
Scientific Director,
German Rheumatology Research Center Berlin（DRFZ）

Steven L Reiner
Professor, Division of Infectious Diseases and Abramson
Family Cancer Research Institute,
University of Pennsylvania

垣生 園子
順天堂大学大学院医学研究科・教授

山本 一彦
東京大学大学院医学系研究科・教授

小池 隆夫
北海道大学・名誉教授

清野　宏
東京大学医科学研究所・所長・教授

斎藤 能彦
奈良県立医科大学・教授

CVPP メンバー

Mitchell Kronenberg
President and Scientific Director,
Member and Division Head, Division of Developmental Immunology,
La Jolla Institute for Allergy & Immunology
Adjunct Professor of Biology, University of California, San Diego

Hilde Cheroutre

Member, Division of Developmental Immunology, La Jolla Institute for Allergy & Immunology

Toshiaki Kawakami

Member, Division of Allergy,
La Jolla Institute for Allergy & Immunology
Adjunct Professor, Department of Medicine, University of California, San Diego Associate Member, Hematologic Malignancies Program, The Moores UCSD Cancer Center

Stephen Philip Schoenberger

Member, Laboratory of Cellular Immunology,
La Jolla Institute for Allergy & Immunology
Adjunct Professor, Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, University of California, San Diego

Shane Crotty

Assistant Member, Division of Vaccine Discovery, La Jolla Institute for Allergy & Immunology
Adjunct Assistant Professor,Department of Medicine, University of California, San Diego

Steven F Ziegler

Member and Director, Immunology Program,
Benaroya Research Institute
Affiliate Professor, Department of Immunology,
University of Washington

Daniel J Campbell

Assistant Member, Immunology Program,
Benaroya Research Institute

Erwin W Gelfand

Professor and Chairman, Department of Pediatrics,
Division of Cell Biology, National Jewish Health,
Professor of Pediatrics and Immunology,
University of Colorado School of Medicine, Denver Colorado

Philippa Marrack

Distinguished Professor, University of Colorado Investigator,
Howard Hughes Medical Institute at Denver
Professor, Integrated Department of Immunology,
University of Colorado Denver and National Jewish Health

Laurent Gapin

Associate Professor, University of Colorado Hearth Science Center and National Jewish Health

Dale T Umetsu

Prince Turki Bin Abdul Azis al Saud Professor of Pediatrics,
Children's Hospital Boston, Harvard Medical School

Anjana Rao

Senior Investigator, Immune Disease Institute (IDI),
Harvard Medical School
Professor, Department of Pathology, Harvard Medical School

William E Paul

Chief, laboratory of Immunology,
National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID),
National Institutes of Health (NIH)

John Joseph O' Shea Jr.

Scientific Director, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS),
National Institutes of Health (NIH) Chief,
Molecular Immunology and Inflammation Branch, NIAMS, NIH

Rémy Bosselut

Senior Investigator, Laboratory of Immune Cell Biology,
National Cancer Institute, National Institutes of Health (NIH)

David RW Jayne

Consultant in Nephrology and Vasculitis, Department of Medicine,
Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, UK

Karl-Heinz Krause

Professor of Medicine, Department of Pathology and Immunology,
Faculty of Medicine, University of Geneva

Ming-hui Zhao

Chief, Renal Division, Department of Medicine,
Peking University, First Hospital Institute of Nephrology,
Peking University, Key Laboratory of Renal Disease,
Ministry of Health of China

独立助教

常世田 好司

千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

鈴木 浩太郎

千葉大学大学院医学研究院
アレルギー・臨床免疫学

舘野　馨

千葉大学大学院医学研究院
循環器内科学

東口 治弘

千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

Damon Tumes

千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

小野寺　淳

千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

フェロー

桑原　誠

千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

新中須　亮

千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

北島 雅之

千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

Damon Tumes

千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

Nyambayar Dashtsoodol

理化学研究所　免疫・アレルギー科学総合研究センター

メンバー

稲嶺 絢子
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学・頭頸部腫瘍学

藤村 孝志
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学・頭頸部腫瘍学

中村 悠美
千葉大学大学院医学研究院
皮膚科学

吉田 賢司
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

伊藤　薫
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

根岸 正充
千葉大学大学院医学研究院
細胞分子医学

伊藤　孝
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

鈴木　茜
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

間山 貴文
千葉大学大学院医学研究院
細胞治療内科学

遠藤 裕介
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

篠田 健太
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

越坂 理也
千葉大学医学部附属病院
臨床試験部

古田　俊介
千葉大学大学院医学研究院
アレルギー・臨床免疫学

花澤 麻美
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

山本 陞三朗
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

國井 直樹
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

長門　芳
千葉大学大学院医学研究院
呼吸器病態外科学

リサーチアシスタント

宮嶋 篤志
千葉大学大学院薬学研究院
薬物学

寺田 二郎
千葉大学大学院医学研究院
自律機能生理学

木下　香
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学

森谷 純治
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

内山 雷太
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

黒崎 元良
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学・頭頸部腫瘍学

馬　光宇
千葉大学大学院医学研究院
環境影響生化学

岩田 有史
千葉大学大学院医学研究院
細胞治療学

池田 喜久子
千葉大学大学院薬学研究院
分子細胞生物学

柏熊 大輔
千葉大学大学院医学研究院
アレルギー・臨床免疫学

吉川 直子
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学・頭頸部腫瘍学

加野 将之
千葉大学大学院医学研究院
先端応用外科学

鈴木　茜
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

遠藤 裕介
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

篠田 健太
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

桑原　誠
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

佐藤 正子
千葉大学大学院医学研究院
公衆衛生学

篠塚 啓二
千葉大学大学院医学研究院
臨床分子生物学

伊狩　潤
千葉大学大学院医学研究院
分化制御学

袁　璡
千葉大学大学院医学研究院
細胞分子医学

高谷 具純
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学

呉　霜
千葉大学大学院医学研究院
腫瘍内科学

小幡 裕希
千葉大学大学院薬学研究院
分子細胞生物学

鶴谷 悠也
千葉大学大学院医学研究院
細胞治療学

李　智
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

服部　聡
千葉大学大学院医学研究院
公衆衛生学

濱田 和真
千葉大学大学院薬学研究院
生物薬剤学

田中（荻田）純子
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学

花澤 麻美
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

末永 雄介
千葉大学大学院医学研究院
分子腫瘍生物学

原田　匠
千葉大学大学院薬学研究院
病院薬学

齊藤　智
千葉大学大学院医学研究院
先端応用外科学

齋藤 光芳
千葉大学大学院医学研究院
腫瘍病理学

寺井 瑞枝
千葉大学大学院医学研究院
腫瘍病理学

岡本 慎也
千葉大学大学院薬学研究院
生化学

山崎 一樹
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学・頭頸部腫瘍学

小笠原（吉田）陽子
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

住田 智一
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

野村 征太郎
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

横山 真隆
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

柳　美蘭
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

東福寺 聡一
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

堀内　周
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

渡邊 友紀子
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

石川 哲大
千葉大学大学院医学研究院
整形外科学

鴨田 博人
千葉大学大学院医学研究院
整形外科学

宮城 正行
千葉大学大学院医学研究院
整形外科学

野畑 二次郎
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学

池田 憲政
千葉大学大学院医学研究院
先端応用外科学

竹内 和秀
千葉大学大学院医学研究院
公衆衛生学

メンバー

平松 有希子
千葉大学大学院医学研究院
遺伝子制御学

目澤 守人
千葉大学大学院医学研究院
細胞治療内科学

山口 陽子
千葉大学大学院医学研究院
分子腫瘍生物学

山本 亞有美
千葉大学大学院医学研究院
臨床分子生物学

内田 雅士
千葉大学大学院薬学研究院
病院薬学

青山 和正
千葉大学大学院薬学研究院
分子細胞生物学

川島 沙紀
千葉大学大学院医学研究院
アレルギー・臨床免疫学

齊藤 ゆかり
千葉大学大学院医学研究院
アレルギー・臨床免疫学

永野 秀和
千葉大学大学院医学研究院
細胞治療学

山出 史也
千葉大学大学院医学研究院
公衆衛生学

鈴木 淳平
千葉大学大学院薬学研究院
遺伝子創薬学

野島 愛佳
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

日野 もえ子
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学

中野 泰至
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学

塩濱　直
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学

藩　婧
千葉大学大学院医学研究院
分化制御学

河野 麻仁
千葉大学大学院医学研究院
分化制御学

佐々原　剛
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学

田中 さとみ
千葉大学大学院医学研究院
細胞分子医学

渡辺 健太
千葉大学大学院薬学研究院
病院薬学

松本　准
千葉大学大学院薬学研究院
病院薬学

石橋 賢一
千葉大学大学院薬学研究院
分子細胞生物学

諏訪 映里子
千葉大学大学院薬学研究院
高齢者薬剤学

牧山 智彦
千葉大学大学院薬学研究院
薬効薬理学

王　欣
千葉大学大学院薬学研究院
生化学

Muradil Mutallip
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学

金子 伊樹
千葉大学大学院医学研究院
分子腫瘍生物学

鈴木 博元
千葉大学大学院薬学研究院
分子画像薬品学

岩本 太郎
千葉大学大学院医学研究院
遺伝子制御学

眞山 快枝
千葉大学大学院医学研究院
アレルギー・臨床免疫学

亀田 義人
千葉大学大学院医学研究院
循環器内科学

高橋 喜子
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学

鈴木　都
千葉大学大学院医学研究院
整形外科学

磯崎 由佳
千葉大学大学院医学研究院
先端応用外科学

賀　鵬

千葉大学大学院医学研究院
細胞治療内科学

小出 周平

千葉大学大学院医学研究院
細胞分子医学

森田 亜州華

千葉大学大学院医学研究院
代謝生理学

長谷川 仁美

千葉大学大学院薬学研究院
分子細胞生物学

盛永 敬郎

千葉大学大学院薬学研究院
分子細胞生物学

久保田 翔

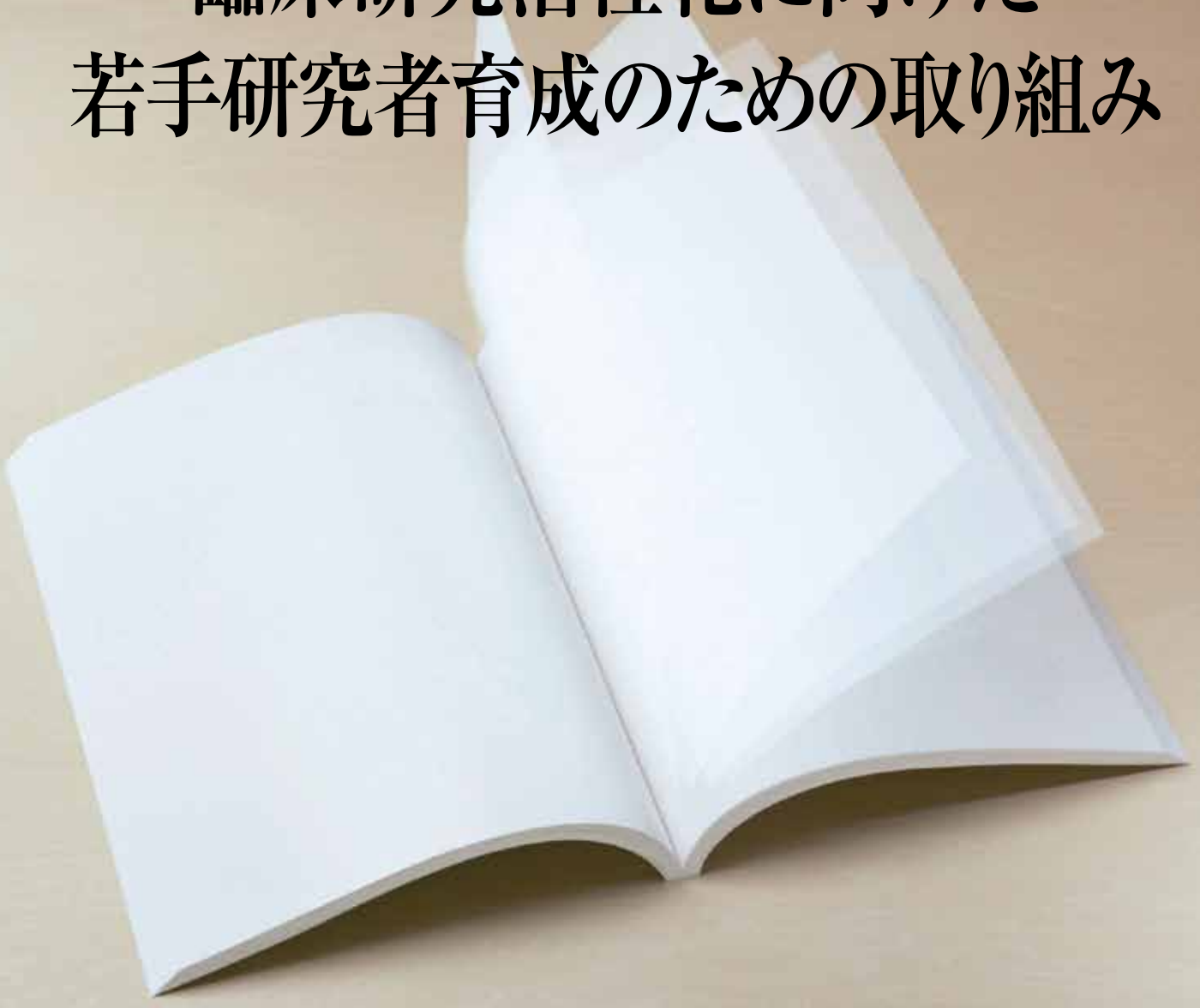
千葉大学大学院薬学研究院
分子細胞生物学

上市 敦子

千葉大学大学院薬学研究院
薬物学

3.

臨床研究活性化に向けた若手研究者育成のための取り組み



臨床研究活性化に向けた若手研究者育成のための取り組み

概　要

臨床研究活性化を目指した若手治療学研究者育成のための取り組みとして、若手研究者への研究環境支援やG-COE-CVPPによる国際化支援の実施の他、アニュアル・ベストリサーチ・アワードの授与、3-1 大学院講義としての臨床アレルギー学コース/臨床腫瘍学コース設置などを予定通り実施してきた。さらに、G-COEプログラム採択時には無かった新たな取り組みとして、3-2 大学院生に対して、国際的な活躍のために極めて実用的な「英語科学プレゼンテーションコース」の設置や、3-3 若手医師に対して、領域横断的なアレルギー疾患の治療研究や臨床研究が可能な“アレルギー綜合臨床医”育成を目指した「アレルギークリニカルカンファレンス」を開催、3-4 大学院生や若手医師に対して臨床試験部との共催による「臨床研究概論」を開講した。3-5 2010年度より医学部3年次講義に「探索的先端治療学」を設置・単位化し臨床研究につながる基礎研究の魅力を啓発した。3-6 さらに臨床研究を志す若手研究者に対する多面的な研究支援を目的とした「未来開拓シーズコンペ」を開催した。

これらの様々な取り組みの中で、革新的治療法開発のための臨床試験を目指す若手には、2008年に 3-7-1 「未来開拓センター」が活動の場として開設され、アレルギー総合臨床研究医として活躍を目指す若手には、千葉大学医学部附属病院整備計画の一環である 3-7-2 「千葉大学アレルギーセンター」が活動の場として設けられた。このような若手治療学研究者の育成に必要なハード・ソフト両面の充実に、本G-COEプログラムは大きく貢献した。

臨床アレルギー学 臨床腫瘍学特論

3-1 臨床アレルギー学/臨床腫瘍学特論

大学院生のための英語による特別講義を開講

特別講義概要

授業科目：臨床アレルギー学特論（2009年）
科目責任者：中島　裕史

授業内容及び個別目標

＜第１回＞　Ⅱ時限（10:30～12:00）
担当：中山 俊憲

テーマ：T細胞が制御するアレルギーの発症

GIO：アレルギー発症を左右するメモリー Th1/Th2細胞の分化、機能維持の機構について理解する。

SBO：1. メモリーTh細胞の形成プロセスを説明できる。
2. メモリーTh1/Th2細胞の機能維持に関わる分子機構を説明できる。
3. Th1/Th2細胞の分化と機能維持に伴うクロマチン修飾を説明できる。

＜第２回＞　Ⅲ時限（12:50～14:20）
担当：徳久 剛史

テーマ：IgE陽性免疫記憶B細胞の分化

抗原に高親和性の記憶B細胞は、胚中心で分化することが明らかにされている。アレルギー疾患の原因となる高親和性のIgE抗体陽性の記憶B細胞も胚中心で分化すると考えられているが、胚中心ではIgE陽性のB細胞が検出できない。このことからIgE陽性の記憶B細胞は、一度クラススイッチしたIgG1陽性胚中心B細胞がさらにIgEへクラススイッチして分化してくることが示唆されている。本講では、高親和性のIgE抗体陽性の記憶B細胞の胚中心における分化の分子機構を概説する。

＜第３回＞　Ⅳ時限（14:30～16:00）
担当：鈴木 和男

テーマ：好中球機能：感染症防御と慢性疾患へのかかわり

好中球は、細菌、ウイルス、真菌など常在菌や病原微生物を初期段階で排除し、感染防御としてはたらいている。また、サイトカイン・ケモカインを産生して、他の免疫細胞マクロファージやリンパ球と連携して、免疫機能の初期段階での生体防御を担っている。好中球の機能不全は日和見感染や重篤な感染症をひき起こし死に至る。感染防御の細胞の動的メカニズムや分子機構が明らかにされてきている。一方、最近、好中球が慢性疾患の誘発にもかかわっていることがわかり、また、インフルエンザ感染症にも関与していることもトピックスである。好中球機能の調節が感染症や慢性疾患の予防・治療に重要である。

グローバルCOEの事業推進担当者が中心となり、臨床研究活性化を目指した若手研究者育成のための取り組みの一環として、大学院の授業科目として臨床アレルギー学特論を新たに開講した。臨床腫瘍学と隔年で実施され、講義は全て英語で行われた。

臨床アレルギー学特論では、アレルギーを理解する基盤となる基礎免疫学の専門家による講義から、アレルギー疾患を担当する各臨床科の講師陣による、アレルギー征服に向けた最先端の臨床研究開発の取り組みを学んだ。臨床腫瘍学特論では、がんに対する免疫学からの基礎的アプローチに始まり、各臓器がんにおいて免疫治療や重粒子線治療といった先端治療を行っている講師陣が講義を行い、最新の基礎研究成果を基にした先端的治療の取り組みを学んだ。

＜第４回＞　Ⅴ時限（16:10～17:40）
担当：本橋 新一郎

テーマ：NKT細胞による免疫制御

NKT細胞は様々な免疫応答に関与し、アレルギー反応や抗腫瘍免疫反応の制御に深く関わっていることが明らかとなってきた。本講義ではNKT細胞について概説し、NKT細胞を用いた臨床応用の現状や今後の展望について議論したい。

＜第５回＞　Ⅱ時限（10:30～12:00）
担当：岡本 美孝

テーマ：アレルギー性鼻炎の現状と免疫応答

世界各地でアレルギー性鼻炎の増加が指摘されているが、我が国ではスギ花粉症が、日本特有のアレルギー性鼻炎として患者数、重症度からその中心的存在となっている。アレルギー性鼻炎は代表的なⅠ型アレルギー疾患であり、ナイーブT細胞から抗原特異的T細胞の誘導を介して病態が形成される。講義ではアレルギー性鼻炎患者でみられる免疫応答について概説し、新規治療の展望について議論したい。

＜第６回＞　Ⅲ時限（12:50～14:20）
担当：松江 弘之

テーマ：樹状細胞による免疫制御

樹状細胞は抗原特異的獲得免疫を誘導するプロフェッショナルな抗原提示細胞として知られているが、近年、末梢の免疫寛容の誘導にも関与していることが明らかにされた。この講義では樹状細胞の種類、機能についてオーバービューし、治療を視野に入れた樹状細胞を用いた正と負の免疫制御のストラテジーについて概説する。

＜第７回＞　Ⅳ時限（14:30～16:00）
担当：河野 陽一

テーマ：食物アレルギー

食物アレルギーは小児において頻度の高い疾患の１つである。本講義では、食物アレルギーの臨床像と診断について述べる。

＜第８回＞　Ⅴ時限（16:10～17:40）
担当：中島 裕史

テーマ：アレルギー性気道炎症

気管支喘息は、気道の慢性炎症（アレルギー性気道炎症）を特徴とする。Th2細胞がその惹起に中心的な役割をはたすが、近年の研究により、Th17細胞もその重症化に関与している事が明らかとなってきた。本講義では、アレルギー性気道炎症におけるヘルパーT細胞の役割について概説し、今後の展望について議論したい。

全専攻系特論

授業科目：臨床腫瘍学特論
科目責任者：本橋　新一郎

授業科目の目的（一般教育目標）：

がんは、生体を守るべき免疫系の調節障害や破綻により顕在化してくる。本授業科目では、主に医学・生命科学研究者を目指す学生を対象として、がんに関与する免疫担当細胞の基礎および各科にまたがる悪性疾患を統一的に学ぶことにより、基礎研究および臨床研究を遂行する能力を習得する。

授業内容及び個別目標

＜第１回＞　Ⅲ時限（10:30～12:00）
担当：中山 俊憲

テーマ：メモリー T細胞による腫瘍免疫機構

GIO：メモリー Th1/Th2細胞の形成、維持の機構と抗腫瘍免疫機序について理解する。

SBO：1. メモリー Th細胞の形成プロセスを説明できる。
2. メモリー Th1/Th2細胞の機能維持に関わる分子機構を説明できる。
3. メモリー Th細胞による抗腫瘍免疫機構を説明できる。

＜第２回＞　Ⅲ時限（12:50～14:20）
担当：徳久 剛史

テーマ：胚中心とB細胞リンパ腫

抗原刺激により活性化したB細胞は、脾臓やリンパ節内のリンパ濾胞において胚中心を形成して、抗体V領域遺伝子に高率に体細胞突然変（SHM）を導入し、かつ抗体定常部遺伝子のクラススイッチ（CSR）を起こして、高親和性の記憶B細胞へと分化する。この分化過程において胚中心B細胞では、様々のがん遺伝子にも体細胞突然変が導入されたり、がん遺伝子の染色体転座が起きたりして腫瘍化することが明らかにされている。本講では、この胚中心におけるB細胞リンパ腫の発生の分子機構を概説する。

＜第３回＞　Ⅳ時限（14:30～16:00）
担当：松江 弘之

テーマ：樹状細胞と腫瘍

腫瘍形成過程における樹状細胞の役割を概説する。すなわち、Cancer-Immunosurveillence（Burnet）からCancer-Immunoediting（Schreiber）の概念の展開における樹状細胞の役割を概説する。

また、樹状細胞を用いた癌免疫療法の過去・現在・未来について議論を展開する予定である。

臨床アレルギー学/臨床腫瘍学特論
英語科学プレゼンテーションコース

＜第４回＞　Ⅴ時限（16:10～17:40）
担当：岡本 美孝

テーマ：頭頸部癌に対する治療：現状と展望

頭頸部癌は国際的には第６番目に多い癌であり、年間50万人が発症していると考えられている。進行頭頸部癌の治療は通常化学療法、放射線療法と手術を組み合わせた３者併用療法が行われることが多い。しかし、治療の患者への負担は大きく、機能障害から患者QOLも大きく損なわれるうえ、予後も依然不良である。講義では、新規治療開発の必要性も含めて討論したい。

＜第５回＞　Ⅵ時限（17:50～19:20）
担当：丹沢 秀樹

テーマ：癌治療における抗癌剤・放射線耐性の解明

GIO：癌治療における抗癌剤と放射線に対する耐性機構とトランスレーショナルリサーチの実際を理解する。

SBO：1. 抗癌剤耐性機構を説明できる。
2. 放射線耐性機構を説明できる。
3. トランスレーショナルリサーチの方法を説明できる。

＜第６回＞　Ⅱ時限（12:50～14:20）
担当：阿久津 泰典、松原 久裕

テーマ：食道癌に対するトランスレーショナルリサーチ

食道癌は悪性度の極めて高い疾患であり、現在においてももっとも予後不良な癌の1つである。本講義では、食道癌診断・治療を概説し、現在進められているトランスレーショナルリサーチを紹介する。当科では食道癌に対する癌免疫の基礎的研究としてヒートショックプロテインを用いたワクチン療法の開発と、臨床試験が進行している癌特異的ペプチドワクチン療法の実際と将来展望を紹介する。

＜第７回＞　Ⅲ時限（12:50～14:20）
担当：本橋 新一郎

テーマ：NKT細胞を標的とした免疫細胞療法によるがん制御

NKT細胞は様々な免疫応答に関与し、アレルギー反応や抗腫瘍免疫反応の制御に深く関わっていることが明らかとなっている。本講義ではNKT細胞について概説し、NKT細胞を用いたがんに対する免疫細胞療法の臨床応用の現状や今後の展望について議論したい。

＜第８回＞　Ⅳ時限（14:30～16:00）
担当：鎌田　正

テーマ：がんの重粒子線治療

原子核を構成する粒子を光速の近くまで加速したものは重粒子線と呼ばれ、照射された物質や細胞にさまざま変化を与えることが知られている。重粒子線の中でも炭素の原子核を加速したものは炭素線と呼ばれ、加速速度に応じて一定の深さで強い生物効果を持ったエネルギーを一気に放出し、それより先にはほとんど影響を与えない。このとき放出されるエネルギーを適切に利用すれば体の奥深くにあるがんでも切らずに治すことが可能となる。炭素線によるがん治療の現状について概説する。

3-2 英語科学プレゼンテーションコース

若手研究者に対する国際化教育のための新たな取り組みとして、大学院生を対象にした英語科学プレゼンテーションコースを設置した。講義および演習は、ネイティブの専門家により全て英語で実施され、英語能力に合わせて中級クラスと上級クラスの２コースが設置された。単に英語のプレゼンテーションが出来るというレベルから脱却し、効果的で記憶に残る英語プレゼンテーションを実施する方法を習得することを目指した。

系統講義

授業科目：プレゼンテーションセミナー／上級
科目責任者：徳久 剛史、中島 裕史

授業科目の目的（一般教育目標）：

このコースでは、中級コースで学んだ事に加え、より効果的で記憶に残る英語プレゼンテーションを実施するための能力を構築する。プレゼンテーションの本来の目的を達成するためプレゼンテーションの構成を復習し、必要不可欠なテクニックや言語スキルを再確認する。またプレゼンターとしてだけでなく、チームの一員として有用なフィードバックを行える事に重点を置く。そのためにペアワークやグループワークを極力を盛り込んで行く。加えてさらにもう一度、質疑や応答に関して円滑に行えるスキルを練習、強化する機会が与えられる。

授業内容及び個別目標：

＜第１回＞　担当：徳久剛史、中山俊憲、ベルリッツ専任講師

テーマ：プレゼンテーションの必須要素の復習

SBO：プレゼンテーションの必須要素について再度復習する。以下の言語とテクニックを学習する。
：紹介―目的―構成
下記の重要なステップを考察する
1. プレゼンテーションの開始。
2. 次のポイントに移る。
3. 結びとプレゼンテーションの要約。
“聴衆者やプレゼンテーションのタイプに合わせて自分のメッセージをどう変化させるか?”プレセンテーションにおいて、効果的に言語を使えるように考察を行う。

＜第２回＞　担当：ベルリッツ専任講師

テーマ：結びと質疑応答のやり方の復習

SBO：プレゼンテーション後の質疑応答を効果的に対応する方法を学習する。
1. 聴衆者からの質問を促す。
2. 質問に効果的に回答する。
3. 難しい質問に対応する。
ペアワーク及びグループワーク、次回クラスのためのミニプレゼンテーションのトピックを思考する。

＜第３回＞　担当：ベルリッツ専任講師

テーマ：初回プレゼンテーション

SBO：自分自身が選んだトピックについてミニプレゼンテーションを発表する。後日、それは最後のクラスにおいて、自らの最終プレゼ

ンテーションへと発展していく予定である。クラスメイトは聴衆として参加し、質疑応答において質問をし、その後前向きで建設的なフィードバックをプレゼンテーションについて行う。自分自身の強みや課題を認識及び評価することができる。これによりプレゼンテーションスキル全般において改善を促すことが可能となる。

＜第４回＞　担当：ベルリッツ専任講師

テーマ：初回プレゼンテーション−フィードバックの継続

SBO：プレゼンテーション全般のスキルを改善することに焦点をあてる。学術的な分野の視点からプレゼンテーションを考察する。学術的なプレゼンテーションの目的は何か？ 聴衆に何を伝えるのか？ または説得するのか？ 何か伝えるときには、聴衆が何か（例：研究内容）を理解するのを手助けすることを目指す。説得する時は提示した情報と共に聴衆の行動や態度に影響を与えることを目指す。

＜第５回＞　担当：ベルリッツ専任講師

テーマ：プレゼンテーションで効果的にコニュケーションできたか?

SBO：様々な表現手段と非言語的コミュニケーションの利用法。この講義では英語のプレゼンテーションを自然で自信に満ち溢れたものにするため、いかにボディランゲージ、声の調子やイントネーションを使用するかを論評する。
1. アイコンタクトとボディランゲージの使用法。
2. 強調するためのトーンとイントネーション使用法。
3. 聴衆の巻き込み方。
クラス内でのペア及びグループワーク。

＜第６回＞　担当：ベルリッツ専任講師

テーマ：あなたのプレゼンテーションは記憶に残るものになったか?

SBO：この講義ではどのようにプレゼンテーションにおいていかに視覚資料を作成し使用するか、そしていかによりインパクトがあるものにするかのヒントを復習する。
1. 視覚資料を紹介、説明する。
2. 効果的なスライドの作り方、使用法。
3. 効果的な具体例の挙げ方。
4. 興味深い事実や数字を提示する。
この講義では以下の点も含む
・研究課題を説明する。
復習：自分の研究を首尾一貫してプレゼンするために体系づけていたか? ここでは学術的なプレゼンテーションや研究課題についての予測、計画やアイデア等を説明する言語表現を手短に復習する。
1. 予測をする。
2. スケジュールを説明する。
3. アイデアを結びつける。
クラス内でのペア及びグループワーク。

＜第７回＞　担当：ベルリッツ専任講師

テーマ：復習→やり直し→フィードバック→再実施

SBO：自分のファイナルプレゼンテーションを練習するために何ができるのか? ここでいままで学習してきた事や復習してきた事を全てきちんと組み込む事を実施する。
Everything+1―プレゼンテーションの幅をより広げ、その要素を上級レベルに発展させるためにEverything+1の概念を学習する。
クラス内でのペア及びグループワーク。

＜第８回＞　担当：ベルリッツ専任講師

テーマ：おさらい→やり直し→フィードバック→再実施
最後のプレゼンテーション前の最後のフィードバック

SBO：自分のファイナルプレゼンテーションのために何が準備できるか? ここでどのように不安に打ち勝つかを考慮するため最後のファイナルプレゼンテーションのための準備をする。また自分のプレゼンテーションを下記の観点でじっくりと分析する。
・プレゼンテーション　分析
・プレゼンテーション　練習
・プレゼンテーション　実演
プレゼンテーション前にいかに効果的にQ&Aをこなせるかの方法を念頭に置く。このことにより準備度の見通しとEverything+1の概念からくる自信をさらに増加させることになる。
クラス内でのペア及びグループワーク。

＜第９・10回＞　担当：ベルリッツ専任講師

テーマ：最終プレゼンテーション

SBO：自分が選んだプレゼンテーションを実践する。他の生徒は聴衆者となり質疑応答を行う。プレゼン後は実践者に対する前向きかつ建設的で匿名のフィードバックを実施する。この最終講義において、自分のプレゼンテーションに対する成果を再認識及び評価することができる。

アレルギークリニカルカンファレンス

3-3 アレルギークリニカルカンファレンス

・アレルギー・膠原病内科
・小児科
・耳鼻咽喉科
・皮膚科

コーディネーター：中島 裕史

気管支喘息（小児、成人）、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎をはじめとするアレルギー疾患は増加の一途をたどり、今や国民の３人に１人が罹患し、国民病と言える状態にある。しかしその治療は対症療法が中心であり、根治療法の開発が望まれている。

グローバルCOEプログラムでは、内科、小児科、耳鼻科、皮膚科などの既存の診療科にとらわれず領域横断的にアレルギー疾患に関する議論を行う場を提供することを目的に、アレルギークリニカルカンファレンスを年４回開催した。カンファレンスには、毎回50人を超えるアレルギー専門医、研修医、医学生、基礎研究者が集まり、アレルギー・膠原病内科、小児科、耳鼻科、皮膚科の４診療科が臨床研究、疫学研究、探索医療研究、基礎研究と多岐にわたる最新の話題を提供し、活発な議論が行われた。本カンファレンスにより、臓器や年齢の枠を超え、総合的に各種アレルギー疾患の治療研究や臨床研究をアレンジできるアレルギー総合臨床研究医が育成され、最先端の基礎研究の成果に基づいたアレルギー疾患の新規治療法開発に結びついた。

◆ アレルギークリニカルカンファレンス（G-COEプログラム主催）

第１回	2009年　1月28日	●IgE高値をともなったIgG4関連疾患の７例 加々美 新一郎（アレルギー・膠原病内科） ●小児の慢性咳嗽 森田 慶紀（小児科） ●スギ花粉症に対する舌下免疫治療臨床試験 堀口 茂俊（耳鼻咽喉・頭頸部外科） ●Muckle-Wells症候群の１例 神戸 直智（皮膚科）
第２回	4月15日	●メルカゾールによる蕁麻疹型薬疹 大野 綾子（成田赤十字病院） ●リウマチ診療における超音波検査の有用性 池田　啓（アレルギー・膠原病内科） ●ハウスダストエキスを用いた舌下免疫治療 米倉 修二（耳鼻咽喉・頭頸部外科） ●アトピー性皮膚炎発症と皮膚黄色ブドウ球菌定着の関連 有馬 孝恭（小児科）
第３回	7月15日	●気管支喘息患者におけるアレルギー性鼻炎合併例の検討 須藤　明（アレルギー・膠原病内科） ●難聴から発症したウエゲナー肉芽腫症の２例 小林 皇一（耳鼻咽喉・頭頸部外科） ●千葉県こども病院における若年性皮膚筋炎10例の検討 ―間質性肺炎の有無による臨床像・検査所見の相違― 山出 晶子（千葉県こども病院） ●若年発症サルコイドーシスの親子例 佐藤 貴史（皮膚科）
第４回	11月４日	●重症薬疹（Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症）について 鎌田 憲明（皮膚科） ●膠原病による蛋白漏出性胃腸症７症例の臨床的検討 横田 雅也（アレルギー・膠原病内科） ●母乳はアトピー性皮膚炎を予防するか 森田 慶紀（小児科） ●アレルギー性鼻炎に対する代替治療 佐々原　剛（耳鼻咽喉・頭頸部外科）

第５回	2010年　3月10日	●症例提示 小林 芳久、川島 広稔、中込 大樹（アレルギー・膠原病内科） ●好酸球増多性疾患の鑑別診断 高取 宏昌（アレルギー・膠原病内科） ●好酸球性副鼻腔炎という概念 山本 陞三朗（千葉労災病院　耳鼻咽喉科） ●発熱，肝障害，全身の紅斑を認めた67歳女性 外川 八英（皮膚科） ●アレルギー疾患の病態における遺伝子多型の影響 鈴木 洋一（公衆衛生学）
第６回	7月23日	●生体腎移植後に左足背に腫瘤をみとめた67歳女性 及川　真喜子（皮膚科） ●乾癬およびSLE発症後の免疫学的メカニズムについて 加藤 ちえ子（アレルギー・膠原病内科） ●気管支喘息におけるキチナーゼファミリーの役割 井上 祐三郎（小児科） ●舌下免疫療法の最近の知見 山本 陞三朗（耳鼻咽喉科）
第７回	12月15日	●スギ花粉症に対する舌下免疫治療の最新知見 堀口 茂俊（耳鼻咽喉科） ●抜去毛包から作製する３次元培養表皮～その意義と今後の応用 鎌田 憲明（皮膚科） ●多発筋炎／皮膚筋炎における自己抗体の意義 ～間質性肺炎が先行した抗ARS抗体症候群の一例を交えて～ 稲垣 千晶（アレルギー・膠原病内科） ●学童期まで寛解傾向がみられない鶏卵アレルギー患者に対する急速経口免疫療法 山本　健（小児科）
第８回	2011年　7月13日	●皮膚科外用剤の蘊蓄話 神戸 直智（皮膚科） ●自己炎症性疾患（AID：Auto-inflammatory diseases）の遺伝子検査を行った19例 有馬 孝恭（小児科） ●免疫グロブリン大量静注（IVIG）療法が奏功したChurg-Strauss Syndromeの一例 ～末梢神経障害に対するIVIG療法について～ 坂田 みずき、鈴木 快枝（アレルギー・膠原病内科） ●花粉暴露室を用いた花粉症状の定量的評価 山本 陞三朗（耳鼻咽喉科）
第９回	12月14日	●円形脱毛症の診断と治療 太田 玲奈（皮膚科） ●好酸球性副鼻腔炎：高率に喘息合併を認める慢性副鼻腔炎 飯沼 智久（耳鼻咽喉科） ●タクロリムスを使用した臍帯血移植後に発症した食物アレルギーの２例 井上 祐三郎（小児科） ●中枢神経ループス発症におけるBAFFの役割 鈴木 浩太郎（アレルギー・膠原病内科）
第10回	2012年　4月18日	●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 櫻井 利興（耳鼻咽喉科） ●抗TNFα療法施行中の患者に認められた重症皮膚感染症 若林 正一郎（皮膚科） ●アレルギー疾患診療におけるCRD（Component-Resolved Diagnosis） 高橋 健太郎（アレルギー・膠原病内科） ●小児気管支喘息におけるmicroRNAの役割 中野 泰至（小児科）
第11回	7月11日	●パッチテストで診断したテグレトール（r）による重症多形紅斑型薬疹の１例 丸　裕吾（皮膚科） ●強皮症患者血清におけるマイクロRNAの解析 田中　繁（アレルギー・膠原内科） ●生体成分肺サーファクタントを基盤にした安全で有効な粘膜アジュバントSF-10の効果 木戸　博（徳島大学疾患酵素学研究センター）

臨床研究概論

3-4 臨床研究概論

千葉大学医学部附属病院
臨床試験部との共催

科目責任者：花岡 英紀

臨床研究活性化を目指した若手研究者育成のための取り組みとして、平成20年度より大学院生のみならず臨床研究に関わる全ての医師・研究者を対象に、臨床試験部に協力して臨床研究に関する基礎的・応用的な事項を学ぶ「臨床研究概論」を開講した。平成21年度には大学院生の講義および演習を行う「臨床研究入門」「臨床研究応用」として単位化された。

◆ 臨床研究入門・応用講義

講　師	テ　ー　マ
北田 光一	育薬と創薬
本橋 新一郎	トランスレーショナルリサーチの実際
片山 加奈子	より良い試験実施のために
小野 俊介	臨床試験とGCP
平川 彰弘	統計担当者が担う新薬審査の役割
村上 真紀	臨床医が担う新薬審査の役割
丸　祐一	インフォームドコンセント
長村 文孝	トランスレーショナルリサーチの現状
金沢　薫	現場の視点　CRC からみた臨床試験
小室 一成	先進医療開発
嶋津　格	生命倫理・研究倫理
武藤 香織	生命倫理・研究倫理 2
菅沼 秀規	臨床試験のための中間解析―基礎から実施するまで
有吉 範高	臨床試験における PGx
金井 文彦	現場の視点　責任医師から見た臨床試験
中山 俊憲	トランスレーショナルリサーチ総論
藤原 康弘	医師主導治験
花輪 正明	製薬企業から見た臨床試験
花岡 英紀	臨床試験における IRB の役割
生物統計専門家	生物統計学
柴田 大朗	臨床研究演習

探索的先端治療学

3-5 探索的先端治療学

科目責任者：本橋 新一郎

多くの画期的治療法は、優れた基礎研究により産み出された新しい研究成果（シーズ）から、探索的な橋渡し研究（TR）を経て標準治療化されている。どのように優れた治療法であっても、開発時には探索的先進医療であったのである。このような基礎研究から探索的治療へと橋渡しされ、標準治療へと進む課程について、平成22年度より最新の基礎研究成果を基にした先端的治療開発研究の取り組みを通して学んだ。講義の一部では学生発表を通じて、最新の医療開発に関して能動的に学習する機会を持った。

◆ 探索的先端治療学講義

担当教員	授業内容
中山・齋藤・花岡	総論
堀口・岡本	鼻アレルギーに対するTR
河野・下条	小児食物アレルギー発症機序とTR
中島・須藤	気管支喘息発症メカニズムとTR
渡邉・池田	関節リウマチと抗体治療
鈴木・佐藤	インフルエンザの研究と臨床
武城・黒田	遺伝子治療によるタンパク質補充療法
横手・田中・竹本	内分泌・代謝・老年病研究の新展開
南野・小室	血管・心筋再生治療
松宮	臓器移植
中世古	骨髄移植
本橋	肺癌に対する免疫治療
岡本・櫻井	頭頸部癌先端治療研究
松原	食道癌先端治療研究
滝口	がん薬物療法のパラダイムシフト
米山	ウイルス感染と自然免疫
石井	薬物の効果と副作用

未来開拓シーズコンペ

3-6 未来開拓シーズコンペ

共催：千葉大学 COE
スタートアッププログラム
「難治性疾患の革新的
最先端治療 TR 拠点」

プログラムリーダー：
本橋 新一郎

千葉大学内に数多く埋もれている優良シーズを掘り起こし、トランスレーショナルリサーチ（TR）を加速すると同時に、若手研究者の臨床研究マインドを鼓舞する目的で、2009年度より拠点活動の一環として「未来開拓シーズコンペ」を、毎年１回実施した。

将来難治性疾患に対する革新的治療法開発に向けたTRにつながる可能性のある優れた基礎研究・臨床研究計画を推進している個人もしくは小グループを対象に、免疫、アレルギー、癌などをはじめとする難治性疾患に対する様々な段階の研究シーズについてコンペティションを行った。その結果、毎回医学研究院以外の学内の多くの部署から採択予定数を大幅に超える応募があり、関心の高さが伺えた。選考委員会にて推挙された優秀な研究計画について、そのTR実現促進のための研究経費助成および定期的ディスカッションを通じた支援を行い、研究進捗状況の報告も兼ねた公開講演会を開催した。TRにより近い研究計画に対しては、TR施行に際し必須な書類作成等、実務レベルの助言・支援も行った。臨床研究活性化に大きく貢献できた。

2009

氏　名	所　属	課　題　名
森　雅裕	千葉大学大学院医学研究院	免疫性神経疾患に対する新規軸索促進因子MM-101の臨床応用
竹本　稔	千葉大学医学部附属病院	ポドサイトパチィーに対する新しい診断方法、治療戦略に関する研究
稲嶺 絢子	千葉大学大学院医学研究院	乳酸菌刺激における抑制性樹状細胞への分化誘導機序の解明
吉田 成利	千葉大学医学部附属病院	ヒトⅡ型肺胞上皮細胞による肺再生療法開発を目指した基礎研究
坂本 信一	千葉大学医学部附属病院	進行性前立腺癌におけるNKT細胞由来免疫療法の検討及びIL-6を介したホルモン抵抗性メカニズムの解析
森部 久仁一	千葉大学大学院薬学研究院	抗がん剤とアスコルビン酸誘導体を含有したナノ微粒子の調製及び抗がん活性評価
坂根 郁夫	千葉大学大学院理学研究科	ジアシルグリセロールキナーゼの難治病態形成制御機能に着目した創薬（難治癌、２型糖尿病、自己免疫疾患の新薬開発を目指して）
降幡 知巳	千葉大学大学院薬学研究院	がん悪性度と抗がん剤有効性の同時診断を可能とするデュアルバイオマーカーとしてのOATP1B3の機能解析

2010

氏　名	所　属	課　題　名
櫻井 大樹	千葉大学医学部附属病院	α-Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いた頭頸部扁平上皮癌に対する標準治療後アジュバント療法の有効性に関する検討
菱木 知郎	千葉大学大学院医学研究院	小児悪性固形腫瘍に対するNKT細胞免疫系を用いた新規免疫細胞療法の開発研究
菅波 晃子	千葉大学大学院医学研究院	近赤外蛍光剤を標識した分子標的薬による新規温熱療法の創出
村田 武士	千葉大学大学院理学研究科	アデノシンA2a受容体の立体構造に基づいた神経変性疾患治療薬の分子設計基盤の確立
森部 久仁一	千葉大学大学院薬学研究院	PEG脂質誘導体を基盤とするナノ微粒子複合体の創製とがん治療を目的とした薬物送達キャリアへの応用
松下 一之	千葉大学大学院医学研究院	スプライシング変異由来ペプチドの質量分析計を用いた定量による消化器癌腫瘍マーカーの開発
坂根 郁夫	千葉大学大学院理学研究科	高感度・迅速・簡便なジアシルグリセロールキナーゼ活性測定系を用いた2型糖尿病および難治性がんの新規治療薬の探索・開発
守屋 康充	千葉大学医学部附属病院	肺扁平上皮癌における機能性 RNA 分子ネットワーク解析に基づいた喫煙関連癌における分子標的の解明を目指した研究

2011

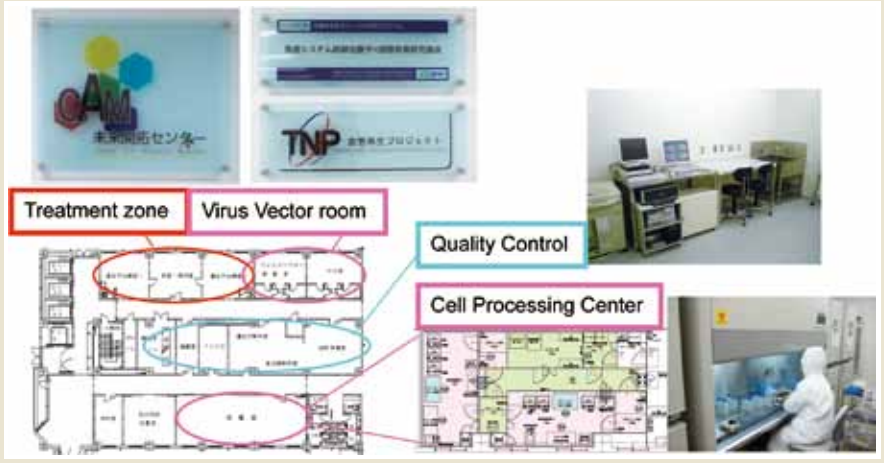
氏　名	所　属	課　題　名
村田 武士	千葉大学大学院理学研究科	機能性抗体を用いたアデノシンA2a受容体の活性型構造の解明
李　恩瑛	千葉大学大学院医学研究院	膵島再生によるⅠ型糖尿病の新規治療法の探索
松下 一之	千葉大学大学院医学研究院	スプライシング阻害からみた発がん機構の解明とがん診断・治療への応用
加々美 新一郎	千葉大学大学院医学研究院	GVHD抑制性$CD62L^{+}$制御性T細胞の分化誘導法の確立
降幡 知巳	千葉大学大学院薬学研究院	新規肺がん治療標的分子確立を目指したがん型organic anion transporting polypeptide 1B3の発現および生化学的特徴の解析

2012

氏　名	所　属	課　題　名
堺　弘道	千葉大学大学院理学研究科	ジアシルグリセロールキナーゼdを分子標的とした２型糖尿病治療法開発に向けた総合的アプローチ
國井 直樹	千葉大学大学院医学研究院	唾液腺原発癌を対象とした、癌関連抗体mesothelin特異的キメラ抗原受容体導入リンパ球を用いた養子免疫療法の有効性の検討
長谷川 洋	千葉大学大学院医学研究院	DPP-4阻害薬を用いた急性心筋梗塞後左室リモデリング抑制作用の検討
阿久津 泰典	千葉大学大学院医学研究院	Abscopal Effectによる免疫反応を利用した新規食道癌温熱療法の第Ⅰ相試験
降幡 知巳	千葉大学大学院薬学研究院	新規肺がん治療標的分子確立を目指したがん型organic anion transporting polypeptide 1B3の発現および生化学的特徴の解析
大西 俊一郎	千葉大学大学院医学薬学府	糖尿病の新規治療法開発へ向けた、膵β細胞分泌蛋白Semaphorin 3gの機能解析

未来開拓センター
アレルギーセンター

3-7-1 未来開拓センター



先進医療の研究開発から臨床応用までを一元的に進める「未来開拓センター」が、2008年5月29日千葉大学医学部附属病院ひがし棟にオープンした。本グローバルCOEプログラムの事業推進担当者である小室一成教授が初代センター長、岡本美孝教授が第2代センター長に就任し、個々の診療科において積極的に取り組んできた先進医療の開発を、今後は未来開拓センターが核となって行い、これまでの研究成果をさらに発展させる一方、難治性疾患に対する革新的治療法の開発研究に取り組む中心的施設としての役割を担うことになった。

高レベルで無菌状態を保つ細胞調製室(Cell processing room)や遺伝子調製室(Virus Vector room)、治療室、資料・サンプル保管室などが設置されると同時に、組織として臨床部・推進部・検証部が置かれ、細胞治療、再生治療、遺伝子治療の研究から臨床応用まで、一元的かつ迅速に進められる体制が整った。

本グローバルCOEプログラムを中心として推進している免疫関連難治性疾患に対する治療学研究により導出された治療シーズは、この未来開拓センターおよび臨床試験部を中心に臨床試験を進めている。現在事業推進担当者を中心に開発研究が進められているNKT細胞免疫治療の開発研究(本橋・岡本・中山)は2010年2011年にそれぞれ肺癌、頭頸部癌で先進医療としての承認を受けた。また重症下肢虚血や虚血性心疾患に対する末梢血単核球治療の開発研究(小室)、脂肪細胞を用いた酵素補充療法(武城)といった先進的医療の開発研究なども活発に推進されている。さらに、若手研究者・医師に対しては、臨床研究の実務を通じたオンザジョブトレーニングを行う教育施設としての役割も未来開拓センターは果たしている。グローバルCOEプログラムメンバーを中心とした千葉大学発の先進医療の開発研究は、今後千葉大学薬学部、工学部をはじめとする全学部との共同研究や、他大学、学外のかずさDNA研究所や製薬メーカーとの連携を広げていくことで、一層の進展を目指している。

3-7-2 アレルギーセンター

グローバルCOEプログラムの多様な取り組みで育成されていく若手研究者・医師のうち、アレルギー総合臨床研究医が活躍する場として平成24年10月1日、「千葉大学医学部附属病院アレルギーセンター」が千葉大学医学部附属病院拡充整備計画に基づき設置された。本グローバルCOEプログラムの事業推進担当者である河野陽一教授が初代センター長に就任し、そのリーダーシップのもと、アレルギー疾患の診療を担当するアレルギー・膠原病内科、小児科、耳鼻咽喉科、皮膚科を中心とした総合診療体制が確立された。各科の持つ高度な診療レベルを集約し、高い治療効果および患者満足度が得られる総合的なアレルギー診療の実現が図られている。

4.
研究活動

T細胞免疫記憶とアレルギー疾患制御

事業推進担当者

中山 俊憲

千葉大学大学院医学研究院　免疫発生学

概要

獲得免疫は、生体内に存在する抗原特異的メモリー T細胞の数と機能によってその反応性が規定されている。メモリー T細胞はエフェクター T細胞から分化すると考えられており、生存と増殖が巧みに制御されることでその恒常性が維持されている。メモリー CD4 T細胞の前駆細胞であるエフェクター CD4 T細胞は、Th1、Th2、Th17細胞といった、少なくとも3つの機能の違うサブセットに分類される。私たちは、アレルギー疾患の病態形成に深く関わるTh2細胞の研究を行ってきた。エフェクターTh1/Th2細胞は、抗原排除後に細胞死が誘導され、速やかにその数は減少するが、一部の細胞はメモリー CD4 T細胞として長期間生体内に存在し、抗原の次の侵入に備える。**図1**に示すように、メモリー CD4 T細胞形成と維持にはいろいろなプロセスを経ることが必要で、その分子機構に関する研究を行っている（文献1、2）。喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患は日本人の3人に1人は罹患している国民病で、その患者数は年々増加傾向にある。日本においては年間におよそ4,000人の喘息患者が亡くなっている。現在その治療はステロイドによる対症療法しか存在せず、根本治療の開発が必要とされている。私たちはアレルギー疾患の発症メカニズム解明とその治療法開発を目指し研究を進めている。これらの研究を通して多くの若手研究者が育成されてきた。

1）メモリーTh2細胞の形成と維持の分子機構に関する研究

2008-2009年度では、ポリコーム群遺伝子（PcG）に属するBmi1とRing1Bがメモリー CD4 T細胞の恒常性維持に重要な役割を担っており、PcG遺伝子の獲得免疫における新たな役割を証明することに成功した。Bmi1は、アポトーシス誘導分子の一つであるNoxaの発現を制御することで、メモリー CD4 T細胞の生存維持を調節している（文献3）。また、Ring1Bは、特にエフェクター細胞の生存維持に重要なBimの発現制御を行うことで、メモリー CD4 T細胞の形成を調節している（G-COE RA, ポスドク 鈴木 J.Immunol 2010 文献3）。さらに、Bmi1やRing1BをT細胞で欠損させることで、Th2細胞依存的なアレルギー気道炎症モデルにおいて、その病態を改善できることも示した。同じポリコーム群に属する遺伝子でも違ったターゲットを使ってメモリー CD4 T細胞の形成と維持の調節をしているという点は大変興味深い。また、2光子コンフォーカルレーザー顕微鏡を用いて、メモリー CD4 T細胞のニッシェの同定・解析などをはじめ、メモリー CD4 T細胞の生体内での挙動の解析を積極的に行っている（文献4）。

2）Th2細胞分化のマスター転写因子GATA3の発現制御機構に関する研究

個体発生において、ポリコーム群遺伝子（PcG）、トライソラックス群遺伝子（TrxG）は複合体を形成し、それぞれrepressive及びpermissiveな機能を持ち、互いに拮抗して転写調節を行うことが知られている。Th2細胞分化に伴って、Th2細胞分化のマスターレギュレーターであるGATA3遺伝子座において、PcGの結合がTrxGに置き換えられること、これはSTAT6依存的であることを明らかにした。また、フル分化したTh2細胞におけるGATA3の転写維持はSTAT6非依存的にTrxGが結合して行われていることが明らかになった（G-COE独立助教 小野寺 J.Exp.Med. 2010 文献5）。また、TCR刺激を介した転写因子Gfi1の誘導は、ERK MAPK経路の下流でユビキチン-プロテアソーム経路依存的なGATA3タンパク質の安定化を介してTh2細胞分化を制御していることが明らかにした（G-COE ポスドク新中須 J.Immunol 2008）。

3）アレルギー発症のメカニズム解明と治療法の開発研究

喘息の特徴は気道炎症、粘液産生の亢進、ならびに気道過敏性である。これまでのヒトと動物モデルの研究から、喘息の病態を引き起こす主な細胞はTh2細胞であることがわかっている。Th2細胞分化のマスターレギュレーターであるGATA3を抑制する分子としてのRepressor of GATA（ROG）や私たちがTh2細胞のIL-4産生を抑制する分子として同定したZfp35の調節機能を解析した。ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスの解析から、ROGとZfp35（G-COE ポスドク北島 J. Immunol 2009 文献8）は、アレルギー性気道炎症におけるネガティブレギュレーターであることがわかった。さらに、Th2細胞の動態を知るため、レーザー顕微鏡を用いたリアルタイムイメージングモデルの確立に成功した。マウスは生きたままで肺内のTh2細胞を撮影することができる世界で初めての技術である。この方法は、喘息時における免疫細胞の動態を知ることで、新たな治療法の発見に貢献できるものと思われる（文献6）。

アレルギー性疾患治療の為のステロイドの投与では副作用が生じる場合があり、また長期間の使用により耐性をもつことも知られている。したがって、より効果的でより安全なアレルギー治療法の開発が求められている。今回私たちはこれまでは細胞外に表出することによって活性化マーカーとして知られてきたCD69分子に着目した。CD69ノックアウトマウスの解析から、CD69はアレルギー性気道炎症反応の誘導に重要であることがわかった9。またアレルギー性気道炎症反応モデルマウスに抗CD69抗体を投与すると喘息症状が緩和された。また私たちは治療のみならず、予防についても研究を行った。トマトの果皮に含まれるナルニンゲニン・カルコンの経口摂取により、CD4 sT細胞の機能を抑制し、アレルギー性気道炎症反応を抑制することがわかった。このことから、ナルニンゲニン・カルコンにはサプリメントとしてアレルギーを予防する効果があることが示唆された。

4）Th2細胞分化誘導時におけるGATA3の役割に関する研究

Th2細胞分化誘導時におけるGATA3の役割を網羅的に解析する目的で、最新鋭の次世代シークエンサーを用いた、chromatin

immune-precipitation with high-throughput sequencing法（ChIP-Seq法）を試みた。ChIP-Seq法はクロマチン免疫沈降（ChIP）したDNA断片の塩基配列を片っ端から読み、それらがゲノム上のどこに由来するのかを網羅的に調べてプロットする方法である。Th2細胞におけるGATA3のChIP-Seq解析の結果、Th2特異的誘導遺伝子を24遺伝子同定した。このようなゲノムワイドの解析法を用いることで、Th2細胞分化誘導時におけるGATA3の標的遺伝子が明らかとなるとともに、今までに考えられていたTh2細胞分化のモデルの妥当性が確認された（G-COE RA 堀内 J.Immunol 2011）。

5）Pathogenicメモリー Th2細胞の同定とIL-5産生分子メカニズムに関する研究

最近の我々の研究結果により、メモリー Th2細胞はTh1細胞の特徴的なマーカーであるケモカイン受容体CXCR3を発現しており、接着分子CD62LとCXCR3の発現パターンにより4つの細胞亜集団に分類されることが分かった。また、気道炎症の増悪を引き起こす好酸球の浸潤に必須のサイトカインであるIL-5を産生するメモリー Th2細胞はCD62L^{lo}CXCR3^{lo}の分画に特異的に認められ、この細胞集団がメモリー Th2細胞依存的な好酸球浸潤、アレルギー性気道炎症の増悪を引き起こす“Pathogenicメモリー Th2細胞”であることを明らかにした。さらに、メモリー Th2細胞特異的なIL-5産生の分子メカニズムについても解析を行い、T-box転写因子であるEomesodermin（Eomes）の発現がメモリー Th2細胞で誘導され、メモリー Th2細胞のGATA3依存的なIL-5産生が抑制されることでアレルギー性気道炎症が抑制されることを見出した（G-COE-RA，ポスドク 遠藤 Immunity. 2011 文献7）。この研究により、アレルギー性気道炎症を誘導するpathogenicメモリー Th2細胞集団とその分子メカニズムが解明され、この細胞集団がアレルギー疾患の治療における標的になり得ることが明らかとなった。

6）転写因子Sox4によるTh2細胞分化制御機構に関する研究

抑制性サイトカインであるTGF-βはT細胞の活性化や増殖を直接的に阻害するほか、制御性T細胞を誘導することで免疫反応を抑制している。また、TGF-βはCD4 T細胞サブセットのなかでもTh2細胞の分化や機能を強く阻害することが報告されている。Th2細胞の分化には、IL-4によるSTAT6の活性化が必要であり、IL-4はTh1細胞分化を抑制することも良く知られているが、我々はTGF-β存在下においてIL-4がSTAT6の活性化を介してTh1細胞分化を促進することを見出した（G-COE-RA 東福寺 J. Immunol 2012）。しかしながら、TGF-βによるTh2細胞に選択的な作用の分子機構は完全には解明されていない。そこで、TGF-βにより発現が制御され、Th2細胞の分化や機能を抑制するような分子を探索したところ、転写因子Sox4を見出した。Sox4は、発生・分化過程における転写制御に関わるSry-related high-mobility group box（Sox）転写因子群に属する分子である。In vitroにおいてSox4をノックダウンすることによりTGF-βによるTh2細胞分化の抑制が部分的に解除されたことから、Sox4がこの分化抑制に関与していることがはじめて明らかになった。つづいてT細胞に特異的なSox4トランスジェニックマウス、および、T細胞特異的なSox4ノックアウトマウスの解析を行い（**図2**）、Sox4がTh2細胞の分化および機能を抑制していることをin vitroおよびin vivoの両方で確認した。また、Sox4はGATA3に直接的に結合しその機能を阻害することによりTh2細胞分化を抑制していることも新たに見出した。これらのことから、TGF-βによって誘導されたSox4はGATA3機能のnegative regulatorとして作用し、Th2細胞分化およびTh2型炎症反応を抑制することが明らかとなった（G-COE-RA，ポスドク 桑原 Nat.Immunol.2012 文献8）。

7）NKT細胞によるメモリーTh2細胞の機能転換に関する研究

NKT細胞は第4のリンパ球として知られ、活性化すると種々のサイトカイン（IL-2, IFNγ, IL-4, IL-17, IL-21など）を大量に産生し免疫調節機能を発揮するとともに、NK様の細胞障害エフェクター機能を獲得する。最近、NKT細胞は細菌などの持つ糖脂質を特異的に認識し活性化することがわかり、病原微生物の感染センサーとしての役割が注目されている（文献9）。我々は、活性化したNKT細胞は*in vivo*でメモリー Th1/Th2細胞を強力に増強させ、その効果は長期間続き、プールサイズの増大が起こること、これは、ナイーブCD4 T細胞では全く起こらず、IL-2, IL-4, IL-21が増殖に関与していることを明らかにした（文

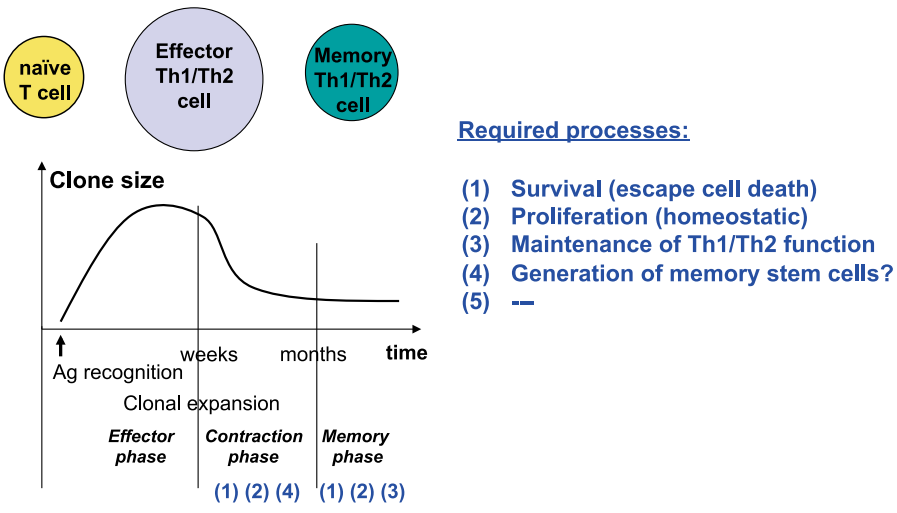


図1．メモリーT細胞の形成に必要な様々なプロセス。（文献1参照）

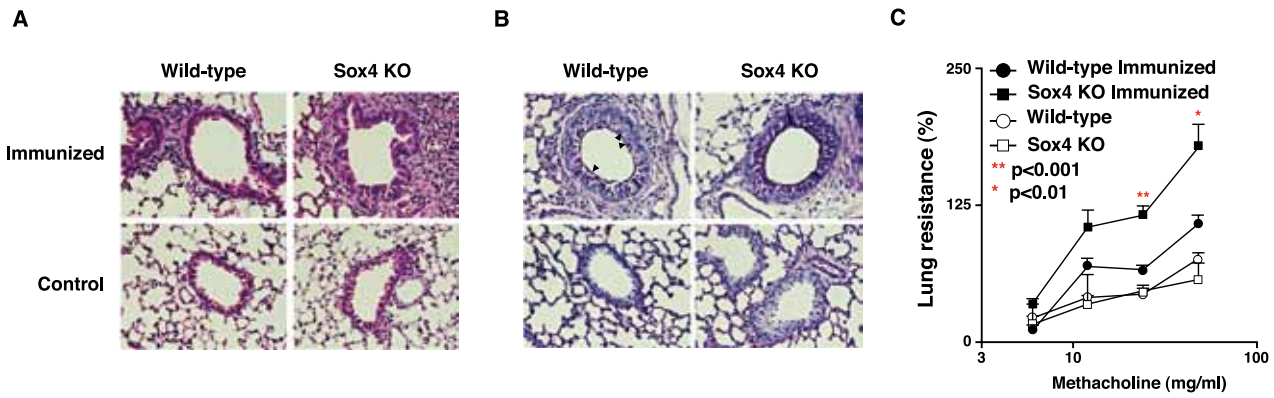


図2. Sox4欠損マウスにおけるアレルギー性気道炎症の増悪
(A) マウス肺の組織学的分析(炎症細胞浸潤):Sox4欠損マウスでは細気管支周囲への炎症細胞浸潤が顕著に増加した
(B) Sox4欠損マウスでは、アレルギー炎症で誘導される気管支からの粘液産生の亢進が増悪する
(C) Sox4欠損マウスでは、アレルギー炎症に伴う気道過敏性の亢進が増悪する

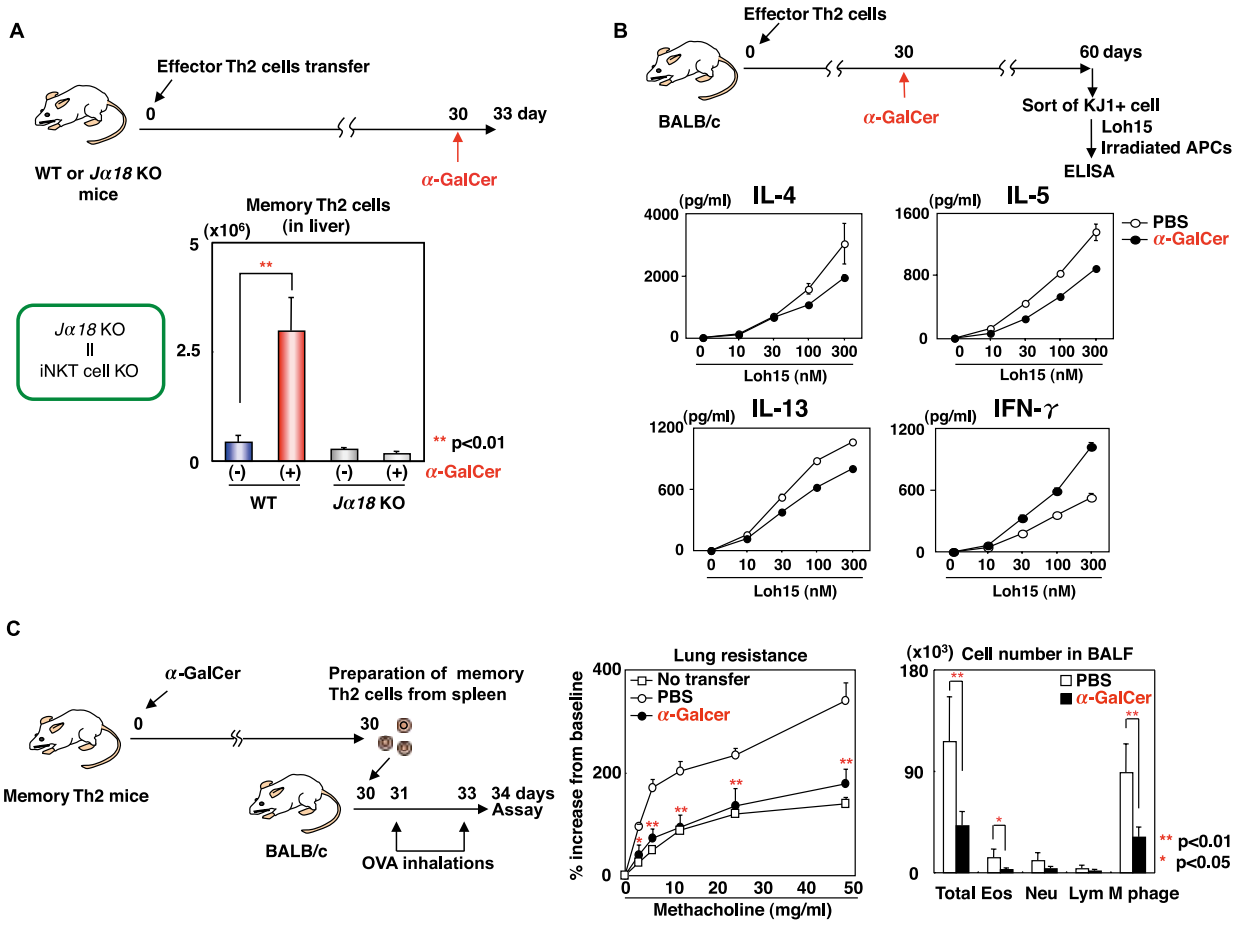


図3. 活性化NKT細胞によるメモリーTh2細胞数の増加と機能変化
(A) メモリーTh2マウスにα-GalCerを投与することでメモリーTh2細胞数の顕著な増加が認められた。
(B) α-GalCerの投与によりメモリーTh2細胞のIL-4, IL-5, IL-13産生の減少およびIFN-γ産生の亢進が認められた。メモリーTh2マウスにα-GalCerを投与し、30日後にメモリーTh2細胞を脾臓から精製し、抗原および抗原提示細胞によって刺激したときのサイトカイン産生量を測定した。
(C) α-GalCerの投与によりメモリーTh2細胞依存的マウスアレルギー性気道炎症モデルの病態の改善が認められた。Bと同様にして脾臓から精製したメモリーTh2細胞を野生型のマウスに移入し、経気道的にOVAを吸入させて喘息反応を誘導したマウスにおける気道抵抗値および肺胞洗浄液中の浸潤細胞について解析した。

献10)。これは、生体に感染が起きるとNKT細胞が活性化され、抗原非特異的に生体内にあるメモリー Th細胞が維持・機能強化される新たなメカニズムといえる。さらに、NKT細胞が活性化するとメモリー Th2細胞の機能がTh1側へシフト(機能転換)することが明らかになった(**図3**)。このことは、分化が終了したと考えられるTh2細胞は可塑性を持っており、NKT細胞の活性化によりその機能を変化できることを示している。

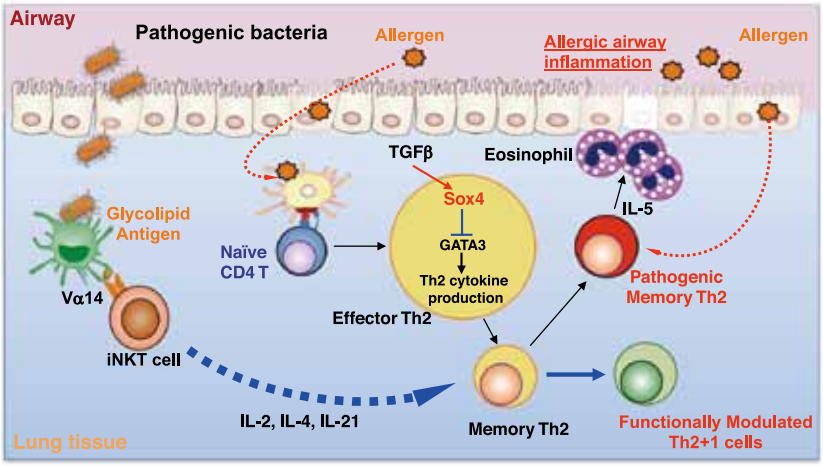


図4. 我々の喘息研究のまとめ

TGF-βによって誘導されたSox4はGATA3機能のnegative regulatorとして作用し、Th2細胞分化およびTh2型炎症反応を抑制することが明らかとなった。また、生体内においてNKT細胞が活性化するとメモリーTh2細胞の機能がTh1側へシフト(機能転換)することが明らかになった。さらに、アレルギー性気道炎症を誘導するpathogenicメモリーTh2細胞集団を同定し、この細胞集団がアレルギー疾患の治療における標的になり得ることが明らかとなった。

代表業績

1. Nakayama T, and Yamashita M.: Initiation and maintenance of Th2 cell identity. ***Curr. Opin. Immunol***. 20: 265-271 (2008)
2. Nakayama T, and Yamashita M.: Critical role of the Polycomb and Trithorax complexes in the maintenance of CD4 T cell memory. ***Semin. Immunol***. 21: 78-83 (2009).
3. Yamashita M, Kuwahara M, Suzuki A, Hirahara, K, Shinnakasu R, Hosokawa H, Hasegawa A, Motohashi S, Iwama A, and Nakayama T.: Bmi1 regulates memory CD4 T cell survival via repression of the Noxa gene. ***J. Exp. Med***. 205: 1109-1120 (2008).
4. Tokoyoda K, Hauser E.A, Zehentmeier S, Hanazawa A, Nakayama T. and Radbruch A.: Organization of immunological memory by stroma. ***Nat. Rev. Immunol***. 10(3): 193-200 (2010).
5. 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(11): 2493-506 (2010).
6. Hasegawa A, Hayashi K, Kishimoto H, Yang M, Tofukuji S, Suzuki K, Nakajima H, Hoffman R. M, Shirai M, and Nakayama T.: Color-coded real-time cellular imaging of T lymphocyte accumulation and focus formation in mouse asthma model. ***J. Allergy Clin. Immunol***. 125(2): 461-468 (2010).
7. 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 rough inhibition of activity of the transcription factor GATA3. ***Immunity*** 35(5): 733-45 (2011).
8. Kuwahara M, Yamashita M, Shinoda K, Tofukuji S, Onodera A, Shinnakasu R, Motohashi S, Hosokawa H, Tumes D, Iwamura C, Lefebvre V, Nakayama T. The transcription factor Sox4 is a downstream target of signaling by the cytokine TGF-β and suppresses T(H)2 differentiation. ***Nat Immunol***. 13(8): 778-86 (2012).
9. Iwamura C, Nakayama T. Role of NKT cells in allergic asthma. ***Curr Opin Immunol***. 22(6): 807-13 (2010).
10. Iwamura C, Shinoda K, Endo Y, Watanabe Y, Tumes J. D, 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).

免疫担当細胞を標的とした心血管疾患治療法の開発

事業推進担当者

小室 一成

東京大学大学院医学系研究科　循環器内科学

概要

現代医学の発展にも関わらず、心血管疾患は全世界的に主要な死因のひとつである。また、近年、先進国では超高齢化社会に突入し、老化関連疾患の増加が社会的な問題となっている。従って、老化に伴って増加する心血管疾患の病態の解明と新規治療の開発は、現代社会における最重要課題のひとつと言っても過言ではない。我々は心血管疾患を炎症及び免疫の観点からとらえ、老化との関連にも注目しながらその発症機序の解明と制御治療法の開発研究を目指している。これまでの基礎研究により、老化関連疾患である心房細動や心不全、高血圧性動脈硬化、さらには一般的な動脈硬化の病態生理において炎症および免疫システムが深く関与することを見出した。またこれらを制御する分子機序の一部を解明し、標的分子に対する実験的治療が疾患モデルにおける病態の発症を抑制しうることを明らかにした。我々の成果は、増え続ける心房細動・心不全・動脈硬化症例に対する新たな治療法の開発に、重要な道筋を示すものである。

このような基礎研究を臨床応用するために、前臨床試験から臨床試験に至る一連のプロセスに精通し、社会から高まる様々な要請に応えられる研究者が求められている。我々は重症虚血性心疾患に対する新規治療法として、末梢血単核球移植のトランスレーショナルリサーチを行ってきた。我々は千葉大学医学部附属病院・臨床試験部の協力のもと、これらの前臨床試験および臨床試験に関する、立案から実務に至る一連の業務に、オンザジョブトレーニング（OJT）として複数の若手研究者を関与させた。今後はこれらの研究者があらたなトランスレーショナルリサーチの牽引役となることが期待される。

1）心房細動発症における肥満細胞浸潤の役割

心房細動は、脳卒中や心不全のリスクを著しく増加させる不整脈である。高齢化の進行が著しい本邦では有病者数が年々増加しており、2050年には100万人を越えると予想されており、心房細動の発症機序解明とその予防法の開発は急務である。

我々は肥満細胞が、圧負荷を受けた心臓において心房細動の発症に関与していることを明らかにした。横行大動脈縮窄によるマウス心圧負荷モデルでは、心房への肥満細胞の浸潤と線維化が増加し、ランゲンドルフ解析ではバースト刺激後の心房細動の誘発性と持続時間が亢進した。心房線維化と心房細動の誘発性は、肥満細胞を安定化させるクロモリンや肥満細胞を欠損したWBB6F1-*Kit*$^{W/W\text{-}v}$マウスからの骨髄移植によって減少した。その分子機序を解明するために肥満細胞と心筋細胞・心筋線維芽細胞とを共培養したところ、肥満細胞によるPDGF-Aの合成が亢進し、その結果として心臓線維芽細胞の増殖とコラーゲン分泌が促進することが明らかとなった。また心圧負荷モデルでは、心房においてPDGF-Aの発現が増加していること、WBB6F1-*Kit*$^{W/W\text{-}v}$マウスからの骨髄移植によってこれが減少することが示された。さらに、抗PDGF-α受容体中和抗体の投与によって、心房線維化と心房細動の誘発性を減少させることに成功した。以上より、肥満細胞は圧負荷により心房組織へ浸潤し、線維形成性のPDGF-Aを放出し、心臓リモデリングや心房細胞の発症を促進することが示された（**図1**）。肥満細胞の浸潤および、これに伴って産生されるPDGF-Aは、心房細動のアップストリーム治療における重要な標的になるものと期待される。

2）心不全発症における12−リポキシゲナーゼの役割

心不全はあらゆる心疾患の最終像である。米国では毎年40万人が新たに慢性心不全を発症し、総患者数は400万人を超えると報告されている。本邦でも同様の傾向があるものと考えられており、その病態解明は極めて重要な課題である。

我々はアラキドン酸カスケードの酵素12−リポキシゲナーゼ（12−LO）が、心不全モデルラットで増加することを発見した。12−LOは、動脈硬化の形成や進展、糖尿病の病態に関与することが知られていたが、心臓における役割は不明であった。そこで12−LOを心臓特異的に過剰発現させたマウスを作成したところ、加齢とともに心収縮力が低下し、間質の線維化とマクロファージ浸潤の増加が認められることを見出した。マクロファージ誘導因子MCP-1の阻害因子である7-ND投与により、この遺伝子改変マウスの心機能低下は抑制された。一方、マウス心圧負荷モデルでは心機能の低下に伴い12−LOが増加し、マクロファージの浸潤が増加した。しかし12−LO遺伝子欠損マウスに同様の実験を行ったところ、心機能は保持された。以上の結果より、過剰に増加した12−LOが心機能を低下させ、その心機能低下にはマクロファージの心臓への浸潤が重要であることが示唆された（**図2**）。これらの研究によって12−LOおよびマクロファージ浸潤の抑制が、心不全の新たな治療標的となり得ることが示された。

3）末梢血単核球細胞移植による血管再生治療

我々は下肢虚血に対する、末梢血単核球移植による血管再生治療を臨床応用している。得られた臨床データを基礎研究によって検証した結果、骨格筋組織による血管新生因子の産生と、マクロファージの浸潤を介した組織再生の促進が重要な治療メカニズムであることを見出した。これらの機序は虚血性心疾患に対しても有用であると考えられ、大型動物を用いたトランスレーショナルリサーチを行った結果、この方法によって心筋虚血の改善が安全に得られることを確認した。

以上の結果をもとに、「重症虚血性心疾患に対する自己末梢血単核球移植による血管再生治療の安全性に関する第I/II相試験」の臨床研究計画を作成し、千葉大学医学部倫理委員会の承認を得たうえで臨床研究を開始した。我々は千葉大学医学部附属病院・臨床試験部の協力のもと、若手研究者に対して臨床研究の立案と実施に関するトレーニングを行っているが、これら前臨床試験の実施、臨床研究計画書の立案と作成、お

よび臨床研究の実務に至る一連の業務に、オンザジョブトレーニング（OJT）として彼らを関与させた。今後はこれらの研究者が新たなトランスレーショナルリサーチの牽引役となることが期待される。

このトランスレーショナルリサーチが治療効果を上げた一方で、治療に反応しない患者群も確認された。この治療反応群と治療抵抗群の末梢血単核球の性質の違いを調べた結果、治療抵抗群でNotchシグナル活性が低下していることを見つけた。下肢虚血マウスモデルにおいて、ノッチシグナルのリガンドを発現する単核球を移植すると、血管新生が促進され、下肢再生が促進した。またノッチレセプターに結合すると活性化する抗体（アゴニスティック抗体）の筋肉注射によっても同等の効果が得られた。以上の結果から、Notchシグナル活性化が、現行のトランスレーショナルリサーチの治療抵抗群における治療標的候補になる可能性が示された。今後さらにこの可能性を研究していく予定である。

4）高血圧性動脈硬化における補体分子C1q-Wntシグナルの役割

高血圧は心血管疾患発症の最大の危険因子であり、全世界の成人の約4割が罹患していることから、依然重大な医療上の問題である。動脈の構造的リモデリングは高血圧によって引き起こされ、動脈硬化性病変の形成に重要な役割を果たす。しかし、高血圧による動脈リモデリング進展の分子メカニズムは明らかになっていない。

我々は補体分子C1qがWntシグナルを活性化する老化関連因子であることを以前示した。更に、高血圧初期に認める血管平滑筋の増殖にはC1qによるWntシグナルの活性化が重要な役割を果たすことを明らかにした。高血圧モデルマウスでは、高血圧初期の大動脈血管平滑筋の増殖にWntシグナルが重要な役割を果たすことを見出した。同時期の大動脈外膜にはM2タイプマクロファージが多く浸潤していることを発見し、M2マクロファージが分泌するC1qが高血圧初期の血管平滑筋の増殖およびWntシグナルの活性化を引き起こすことを明らかにした。また、C1q欠損マウスを用いてC1q-Wnt経路を阻害することで、高血圧初期の血管平滑筋増殖が抑制されると共に長期的な動脈リモデリングの進展も抑制されることを示した。以上よりマクロファージが分泌する補体分子C1qによるWntシグナル活性化が動脈リモデリングの進展に関与することが明らかとなった。また、C1q-Wntシグナル経路の阻害は、動脈リモデリングをターゲットとした新たな高血圧治療として有用である可能性が示唆された。

5）老化血管内皮細胞の動脈硬化・慢性炎症における役割

我々は細胞老化の分子機構の研究が興る初期段階からその循環器疾患との関連を研究してきた。血管内皮細胞の細胞老化により、種々の血管機能異常が誘発される。その一つに炎症誘導遺伝子発現の持続的な亢進があげられる。動脈硬化の発症・進行にはマクロファージ、T細胞などの炎症細胞が血管内膜に長期に渡って浸潤する慢性炎症が重要な役割を果たすが、この現象に老化血管内皮細胞が重要な役割を果たすと考えられる。

我々は新規の血管内皮細胞の細胞老化を制御する経路としてNotchシグナル経路を同定した。ノッチリガンドを発現させることで、培養血管内皮細胞の細胞老化へ至る速度を遅くすることができた。その機構として、細胞老化促進因子であるp16の発現をNotchシグナルが抑えていることを見つけた。その機構として2つの異なる分子機構によりp16を抑制することを見つけた。ノッチシグナルが転写レベルでMKP1の発現を亢進し、それがストレス応答マップキナーゼp38のリン酸化を抑制した。p38はp16促進因子である。このp38が抑制されることでp16の転写が抑えられ、細胞老化が抑制された。もう一つの機構として、Notchシグナル活性化により転写因子Id1が活性化していた。このId1はp16抑制因子であり、Id1活性化によりp16発現が低下した。以上の2つの機構によりNotchシグナルが血管内皮細胞の細胞老化を抑制した。動脈硬化などの慢性炎症を伴う病変では、この機構が破たんすることで細胞老化が促進され、その結果血管内膜の炎症が促進される機構を現在想定している。

別のプロジェクトとして、高カロリー食を長期投与した肥満マウスにおいて、血管内皮細胞の細胞老化が促進することを見出した。その老化誘導の機構としては、主要な老化因子であるp53、p21が血管内皮細胞で増加することが原因となっていた。

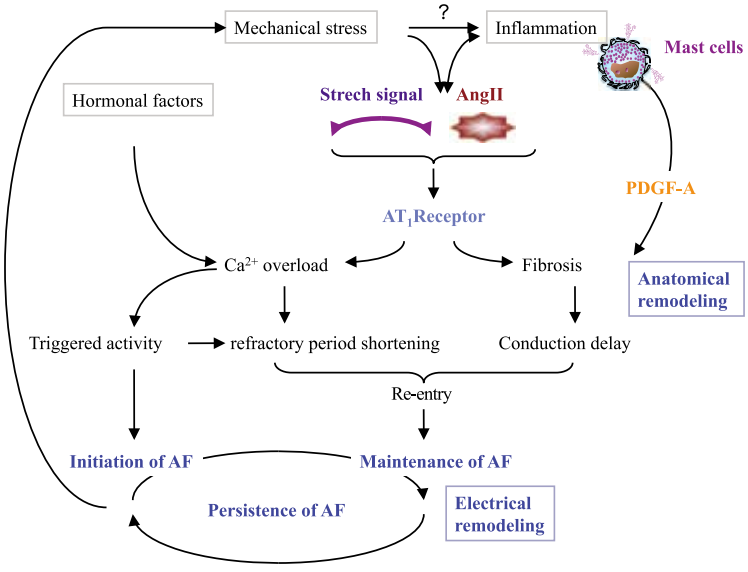


図1　心房細動における肥満細胞の役割
肥満細胞は線維化因子であるPDGF-Aを分泌し心房の線維化を促進して、心房細動の誘発性を高める。

このマウスにおいては摂取カロリーが増えたことに加えて、消費カロリーが減少したことも肥満を促進した原因となっていた。この消費カロリーの減少は、主に筋肉組織におけるカロリー消費が抑制されることが原因だった。このマウスにおいて、我々はCre-loxシステムを用いた部位特異的遺伝子改変技術により、老化促進因子であるp53を血管内皮細胞特異的に欠損させた。その結果大変興味深いことにこのマウスは肥満が抑えられ、筋肉におけるエネルギー消費が増えていた。すなわちこの結果は、血管が筋肉に作用してエネルギーの消費量を調節していることを意味する。続いてその血管から筋肉に作用する二つの機構を見出した。一つは、血管内皮細胞がeNOSにより産生するNOが筋肉に作用し、ミトコンドリア産生を介してエネルギー消費を上げる機構である。もう一つは、血管内皮細胞がグルコーストランスポーター GLUT1を介して血中の糖を筋肉まで輸送し、その栄養を元に筋肉がエネルギーを消費する機構である。これらの二つの機構が細胞老化により損なわれていた。以上の結果から血管内皮細胞の細胞老化は個体のエネルギー消費抑制につながり、肥満を促進した。肥満により体内に脂質や糖が増えることで脂肪組織における炎症細胞の増加(慢性炎症)につながり、それが糖尿病、動脈硬化などの心血管病の悪化を呼び起こすと考えている。

さらに血管内皮の細胞老化により炎症誘導遺伝子発現が亢進する分子機構の解析もおこなった。前述したとおり、慢性炎症は動脈硬化を含む多くの循環器疾患に寄与する。細胞老化により炎症誘導遺伝子が誘導される機構は未知であり、この機構解明が将来の慢性炎症を標的とした循環器疾患治療薬の創出につながると期待し研究を行った。老化血管内皮細胞を用いたスクリーニングの結果、CDC42経路とNFκB経路が炎症誘導経路に重要であることを見出した。同様の結果が部位特異的遺伝子改変マウスでも得られ、この機構がマウスでも保存され、また個体レベルでも有効であることを確認した。さらに興味深いことにその機構は下等生物である線虫にまで保存されていた。

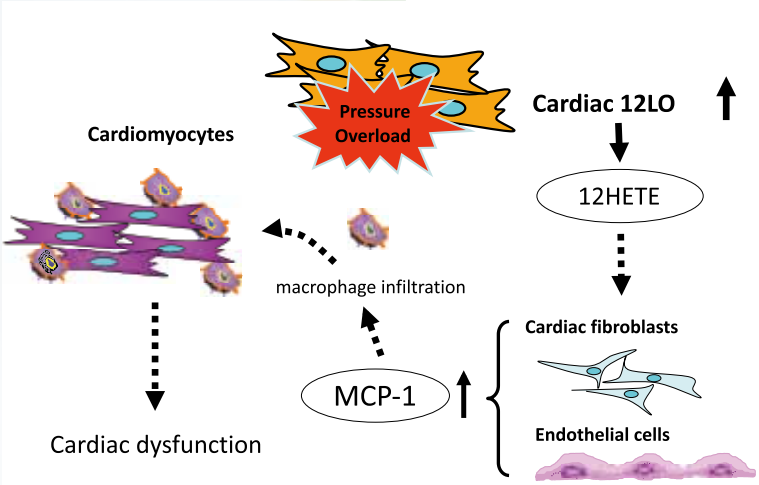


図2. 圧負荷により発現が亢進した12-リポキシゲナーゼ(12-LO)は、その代謝産物である12-HETEを産生する。12-HETEは繊維芽細胞や内皮細胞に作用し、MCP-1の産生を誘導する。MCP-1により誘導されたマクロファージが心筋細胞障害を引き起こし、最終的に心不全が発症する。

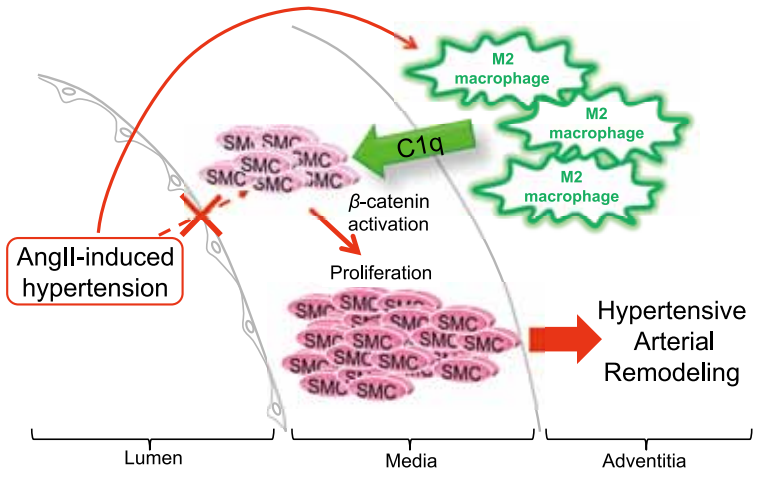


図3. 高血圧により動脈外膜に浸潤したマクロファージが補体分子C1qを分泌し血管平滑筋のWntシグナルを活性化させる。Wntシグナルが活性化した血管平滑筋細胞は増殖を引き起こし、最終的に高血圧に伴う動脈硬化性病変の形成につながる。

線虫でCDC42経路のホモログを抑制することで、哺乳類の炎症誘導遺伝子に当たる遺伝子発現が抑制されるとともに、寿命の延長が確認された。これらの結果から、老化血管内皮細胞で新規同定された炎症誘導シグナルが、個体の寿命悪化も促進することが示唆された。現在このシグナルを抑えることで治療効果があるかを動脈硬化マウスモデルで確認中である。

以上、老化血管内皮細胞の生成機構、その細胞レベル、または個体レベルにおける炎症誘導機構、またはその要因となる機構の解析を行った。これらの効果は将来的に、慢性炎症という循環器疾患も含むほぼ全ての老化関連疾患に関わる免疫システムの異常を標的とした治療薬の創出につながる可能性があると考えている。

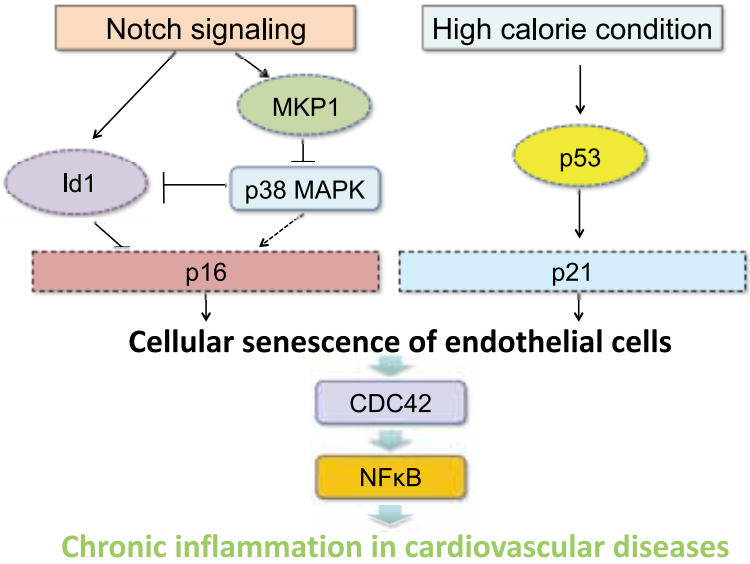


図4. Notchシグナルの低下によりp16が誘導され、細胞老化が促進する。また高カロリー食によりp21が誘導され、細胞老化が促進する。老化血管内皮細胞においてCDC42, NFκB経路が活性化する。これらの経路が慢性炎症を誘導し、循環器疾患の病態悪化につながる。

研究活動

代表業績

1. Zhu W, Shiojima I, Ito Y, Li Z, Ikeda H, Yoshida M, Naito AT, Nishi J, Ueno H, Umezawa A, Minamino T, Nagai T, Kikuchi A, Asashima M, Komuro I. IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis. ***Nature***. 2008 Jul 17; 454(7202): 345-9.
2. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, Nojima A, Nabetani A, Oike Y, Matsubara H, Ishikawa F, Komuro I. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. ***Nat Med***. 2009 Sep;15(9): 1082-7.
3. Liao CH, Akazawa H, Tamagawa M, Ito K, Yasuda N, Kudo Y, Yamamoto R, Ozasa Y, Fujimoto M, Wang P, Nakauchi H, Nakaya H, Komuro I. Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A–mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts. ***J. Clin. Invest*** 2010 Jan; 120(1): 242-53.
4. Kayama Y, Minamino T, Toko H, Sakamoto M, Shimizu I, Takahashi H, Okada S, Tateno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Yoshimura M, Egashira K, Aburatani H, Komuro I. Cardiac 12/15 lipoxygenase-induced inflammation is involved in heart failure. ***J Exp Med***. 2009 Jul 6; 206(7): 1565-74.
5. Moriya J, Minamino T, Tateno K, Shimizu N, Kuwabara Y, Sato Y, Saito Y, and Komuro I. Long-Term Outcome of Therapeutic Neovascularization Using Peripheral Blood Mononuclear Cells for Limb Ischemia. ***Circ Cardiovasc Intervent***. 2009; 2: 245-254.
6. Tateno K, Minamino T, and Komuro I. Notch Signaling in Intrinsic Stem Cell is a Prerequisite for Therapeutic Angiogenesis. ***Circulation***. 2009 120: S1124.
7. Toko H, Takahashi H, Kayama Y, Oka T, Minamino T, Okada S, Morimoto S, Zhan DY, Terasaki F, Anderson ME, Inoue M, Yao A, Nagai R, Kitaura Y, Sasaguri T, Komuro I. Ca2+/calmodulin-dependent kinase IIdelta causes heart failure by accumulation of p53 in dilated cardiomyopathy. ***Circulation***. 2010 Aug 31; 122(9): 891-9.
8. Wu X, Zou Y, Zhou Q, Huang L, Gong H, Sun A, Tateno K, Katsube K, Radtke F, Ge J, Minamino T, Komuro I. Role of Jagged1 in Arterial Lesions after Vascular Injury. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol***. 2011 Sep; 31(9): 2000-6.
9. Naito AT, Sumida T, Nomura S, Liu ML, Higo T, Nakagawa A, Okada K, Sakai T, Hashimoto A, Hara Y, Shimizu I, Zhu W, Toko H, Katada A, Akazawa H, Oka T, Lee JK, Minamino T, Nagai T, Walsh K, Kikuchi A, Matsumoto M, Botto M, Shiojima I, Komuro I. Complement c1q activates canonical wnt signaling and promotes aging-related phenotypes. ***Cell***. 2012 Jun 8; 149(6): 1298-313.
10. Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Tateno K, Okada S, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Ito T, Zechner R, Komuro I, Kobayashi Y, Minamino T. p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. ***Cell Metab***. 2012 Jan 4; 15(1): 51-64.
11. Okada S, Yokoyama M, Toko H, Tateno K, Moriya J, Shimizu I, Nojima A, Ito T, Yoshida Y, Kobayashi Y, Katagiri H, Minamino T, Komuro I. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol***. 2012 Aug; 32(8): 1902-9.

免疫記憶B細胞の制御機構の解明と免疫関連疾患治療への応用

事業推進担当者

徳久 剛史

千葉大学大学院医学研究院　分化制御学

概要

免疫システム制御機構の解明を目ざして、免疫記憶B細胞の分化制御に関して新しい概念を提唱し、そこから免疫関連疾患や感染症の治療コンセプトの提示を行う。そのために記憶B細胞の成立や維持に必須の分子群を同定し、それらの機能解析を行なう。特に、Bcl6遺伝子が胚中心を介した抗原に高親和性の記憶B細胞分化において必須であることから、このBcl6の機能解析を中心として免疫記憶B細胞の形成機序を解明するとともに、この方面での若手研究者の育成を行っている。

1）高親和性IgE抗体の産生機構

高親和性抗体産生B細胞は、脾臓やリンパ節の濾胞（Follicle）と呼ばれるB細胞の集積している領域内に形成される胚中心（Germinal Center; GC）で分化することが明らかとなっている。

Follicle内で外来から侵入したアレルゲンと結合して活性化された成熟B細胞は、濾胞ヘルパーT（Follicular Helper T; Tfh）細胞からのヘルプを受けて増殖し、一部は活性化B細胞のまま増殖して胚中心（Germinal Center; GC）を形成する（**図1**参照）。CXCR4陽性の胚中心B細胞（Centroblast）では、その抗体V領域遺伝子に体細胞超突然変異（Somatic Hypermutation; SHM）を導入することによって抗体の多様性が誘導される。さらに、クラススイッチを起こして抗体V領域が変異したIgGクラスの抗体をその細胞表面に発現し、CXCR4陰性となって濾胞樹状細胞の近傍（Light Zone）に移動する。この時、アレルゲンに対して強く結合する（高親和性）ようになったIgG抗体を産生する胚中心B細胞（Centrocyte）が、胚中心にいる濾胞樹状細胞上のアレルゲンを奪い合う形で選択的にアレルゲン刺激を受けて増殖する。引き続いてアレルゲンを取り込んだ高親和性抗体産生の胚中心B細胞は、抗原提示細胞としてアレルゲンをGC-Tfh細胞に提示することにより、GC-Tfh細胞からのヘルプを受けてメモリーB細胞や長期生存プラズマ細胞に分化する。この結果、高親和性IgG抗体が産生されるように

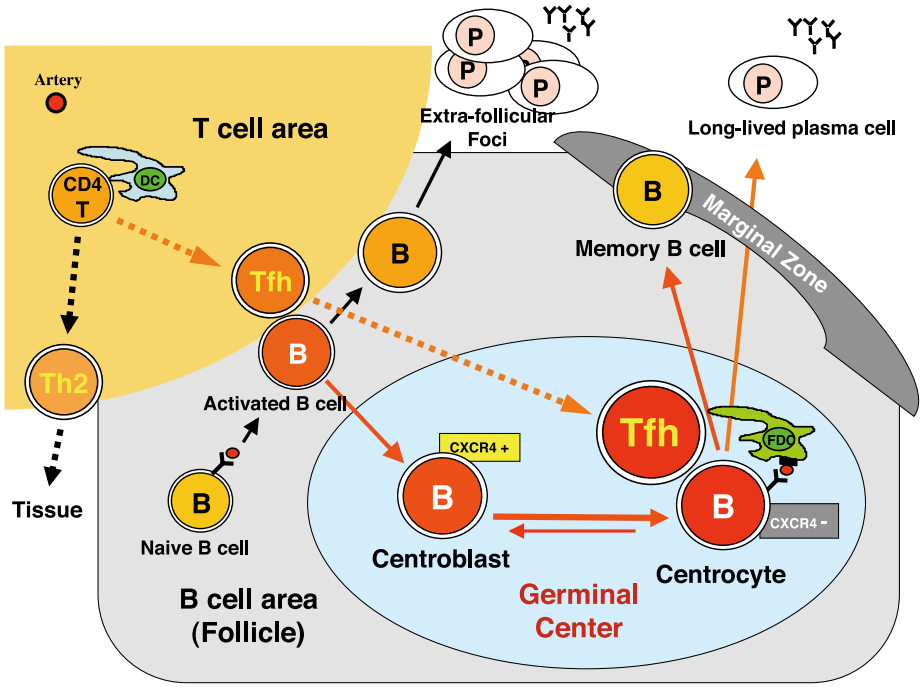


図1. 胚中心における高親和性抗体産生B細胞の分化

B細胞領域（Follicle）で抗原刺激を受けた活性化B細胞は、Tfh細胞とT/B Collaborationを起こして相互に活性化される。この活性化B細胞の一部は、B細胞領域で増殖して胚中心を形成する。次に、この胚中心B細胞は、濾胞樹状細胞（FDC）上の抗原刺激を受けて増殖した後、胚中心に移動したTfh細胞（GC-Tfh細胞）とT/B Collaborationを起こして高親和性抗体産生のメモリーB細胞や長期生存プラズマ細胞へ分化する。

なる。

しかし、通常の抗原刺激では胚中心でIgE陽性B細胞が分化出来ないことが明らかにされている。この機序を解明するため、培養系で胚中心B細胞を分化させる刺激系を用いてBcl6欠損マウス由来の成熟B細胞を刺激して解析した結果、IL-4刺激とともに活性化したところIgG1とIgEの二種類の抗体を同時に細胞表面に持つ活性化B細胞が一過性に分化した後に、IgE陽性のB細胞が分化してきた。この培養系の2日目にIgG1陽性でIgE陰性のB細胞をFACSで分取した後に、更に培養を継続するとIgE陽性のB細胞が分化してきた。しかし、この様なIgG1からIgEへの再度のクラススイッチはBcl6トランスジェニックマウス由来の活性化B細胞では見られなかったことから、Bcl6がIgG1陽性B細胞におけるIgEへの再度のクラススイッチを抑制していることを明らかにした。そしてこの抑制機序は、Bcl6によるIgEへのクラススイッチに必須であるCε RNAの発現抑制を介していることを明らかにした。これらの結果から、胚中心B細胞ではBcl6の強発現のためにCε RNAの発現抑制を介してIgEへのクラススイッチが起こらないことを明らかにした。

次に胚中心ではIgE陽性B細胞が分化出来ないのに高親和性IgE抗体が産生される機序について解析した。我々は、IgEへのクラススイッチに必須なIL-4の産生に関して、IL-4遺伝子座の一部を欠損させることによりTfh細胞は正常にIL-4を産生するが、Th2細胞では著しくIL-4の産生が低下するマウスを作製することが出来た。このマウスを抗原刺激したところ、高親和性IgG抗体産生は正常であったが、高親和性IgE抗体の産生が全く見られなかった。従来からIgEへのクラススイッチには、一旦IgGにクラススイッチしたB細胞が更にIgEへクラススイッチする連続的スイッチもあることが知られている（図2参照）。そこで実際に、アレルゲン感作実験系を用いて解析すると、高親和性IgG抗体産生メモリーB細胞が胚中心で分化した後、次の抗原刺激により末梢組織中でIgE抗体産生プラズマ細胞へ分化している可能性が示された。現在、末梢組織中で高親和性IgG抗体産生メモリーB細胞をIgE抗体産生プラズマ細胞へクラススイッチさせているIL-4産生細胞について解析中である。

2) PHF11のB細胞活性化における機能解析

PHF11は、喘息患者に見られる疾患感受性遺伝子の一つとして報告された遺伝子であり、B細胞で強発現している。しかし、成熟B細胞の活性化からIgE抗体産生へ至る分化過程におけるPHF11の機能は明らかにされていない。そこで、PHF11を成熟B細胞で過剰発現するトランスジェニック（Tg）マウスを作製して、培養系で胚中心B細胞を分化させる刺激系を用いてPHF11-Tgマウス由来の成熟B細胞を刺激して、活性化B細胞における過剰PHF11の効果を解析した。正常マウス由来の成熟B細胞を用いた解析では、PHF11は刺激前からすでに一定レベルで発現しており、活性化によりそのmRNA量は急速に低下してきたが、IgG1やIgEへのクラススイッチが始まる培養3−4日目から発現誘導がみられ、抗体産生細胞への分化にしたがってその発現が増強した。次に、PHF11-Tgマウス由来の成熟B細胞を活性化したところ、外因性のPHF11のmRNAも内因性PHF11と同様に一過性に低下したが、培養3−4日目以降は正常の10倍程度まで増強していた。さらに、IgG1陽性B細胞やIgE陽性B細胞の数も増加しており、培養上清中のIgG1やIgE抗体価も正常B細胞よりも2−3倍の高値であった。また、

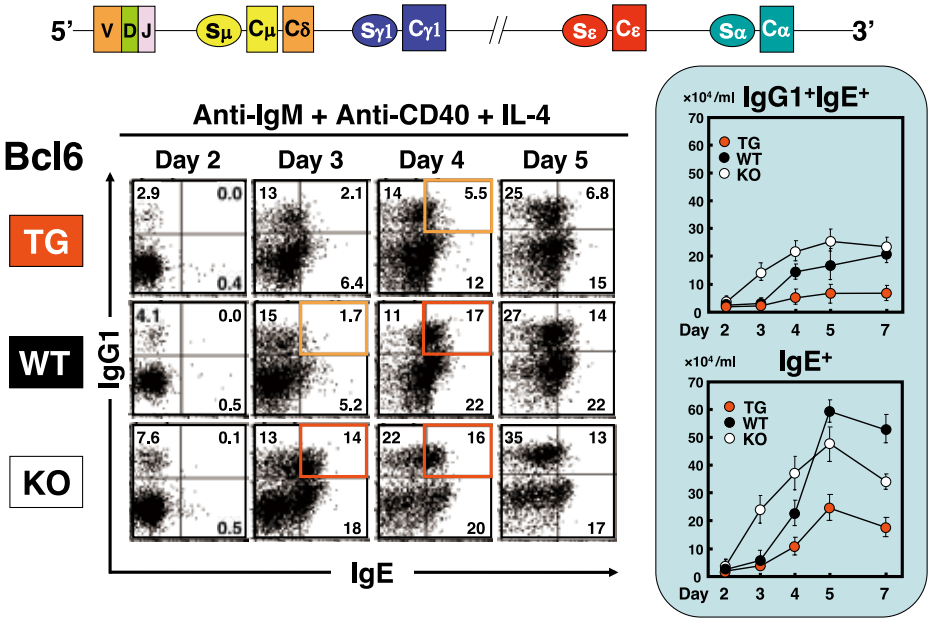


図2. IgE陽性B細胞の分化におけるBcl6の機能
培養系で胚中心B細胞を分化させる刺激系を用いて成熟B細胞を刺激したところ、Bcl6欠損（KO）や正常（WT）マウス由来の成熟B細胞では、IL-4刺激とともに活性化したところIgG1とIgEの二種類の抗体を同時に細胞表面に持つ活性化B細胞が一過性に分化した後に、IgE陽性のB細胞が分化してきた。しかし、Bcl6-Tg（TG）マウス由来の成熟B細胞では、ダブル陽性の活性化B細胞はほとんど分化してこなかった。（参照:業績2）

PHF11-Tgマウスを抗原で免疫して10日後の脾臓における胚中心B細胞の分化をFACSで解析した結果、IgG1陽性の胚中心B細胞数が約２倍に増加していた。これらの結果から、PHF11は活性化B細胞が抗体産生細胞へ分化する過程において、その分化を正の方向へ調節していることが明らかになった。

3) IL-4とIL-21による胚中心B細胞におけるCXCR4の発現制御機序の解析

胚中心は、組織学的に暗帯と明帯に分けられ、暗帯はCXCR4陽性のCentroblastから、明帯はCXCR4陰性のCentrocyteから構成されている。抗原で活性化されたB細胞は、初めにCXCR4陽性のCentroblastとして胚中心を形成し、抗体V領域遺伝子に体細胞突然変異を導入した後に、CXCR4陰性のCentrocyteに分化してIgGなどにクラススイッチを起こす。その後、記憶B細胞や長期生存プラズマ細胞に分化する。この胚中心B細胞から記憶B細胞への分化にはTfh細胞から分泌されるIL-4やIL-21が重要な働きをしていることが明らかにされている。しかし、胚中心B細胞上のCXCR4の発現調節に関するこれらのサイトカインの機能は不明である。そこで、培養系で胚中心B細胞を分化させる刺激系を用いて正常マウスやBcl6欠損マウス由来の成熟B細胞を刺激して、CXCR4の発現におけるIL-4やIL-21の機能を解析した。その結果、正常マウス由来の成熟B細胞をIL-4刺激とともに活性化したところ、CXCR4がmRNAレベルで誘導され、かつB細胞表面での発現上昇が見られた。しかし、IL-21刺激とともに活性化したところ、IL-4刺激とは逆にCXCR4の発現はmRNAレベルで抑制され、かつB細胞表面での発現低下が見られ、CXCR4タンパク分解レベルも亢進していることを見出した。さらに、Bcl6欠損マウス由来の成熟B細胞では、IL-4刺激とともに活性化したところCXCR4 mRNAは発現誘導されるが、細胞表面では著しく減少していた。そこで、Bcl6欠損B細胞におけるCXCR4タンパク分解機序を解析したところ、CXCR4タンパクをエンドソームへ振り分けるCD63の発現が著しく亢進していることを見出した。さらに、CD63のゲノム上に多数のBcl6結合配列を見出し、CD63がBcl6の標的遺伝子であることが示唆された。これらの結果から、CentroblastではBcl6を強発現してCD63の発現を抑制することにより、IL-4刺激で誘導されるCXCR4をその細胞表面に優先的に表出させて胚中心の暗帯を形成している可能性を明らかにした（**図3**参照）。

4) 胚中心B細胞における体細胞超突然変異導入におけるADAR1の機能

胚中心内で胚中心B細胞であるCentroblastは、Activation-induced cytidine deaminase（AID）を強発現して抗体遺伝子V領域にSHMを導入する。このSHMの導入機序に関して、AIDによるC/G塩基の変異を介した導入機序が示唆されているが、A/T塩基への変異導入機序については不明である。私たちは、Bcl6欠損マウスの成熟B細胞を活性化してIgG1へクラススイッチさせた時のAIDによる抗体遺伝子スイッチ領域のDNA変異を解析した。その結果、正常マウスの成熟B細胞と比較して抗体遺伝子スイッチ領域のDNA変異の頻度が倍加し（**図4**参照）、かつAdenine（A）からGuanine（G）への突然変異の頻度が異常に上昇していることを見出した。そこで、AIDファミリーがRNAにおいてC/G塩基の変異を導入することから、Bcl6欠損マウスの成熟B細胞でRNAにおいてAからG（Inosine）への変異誘導活性をもつ遺伝子の発現を解析した。その結果、

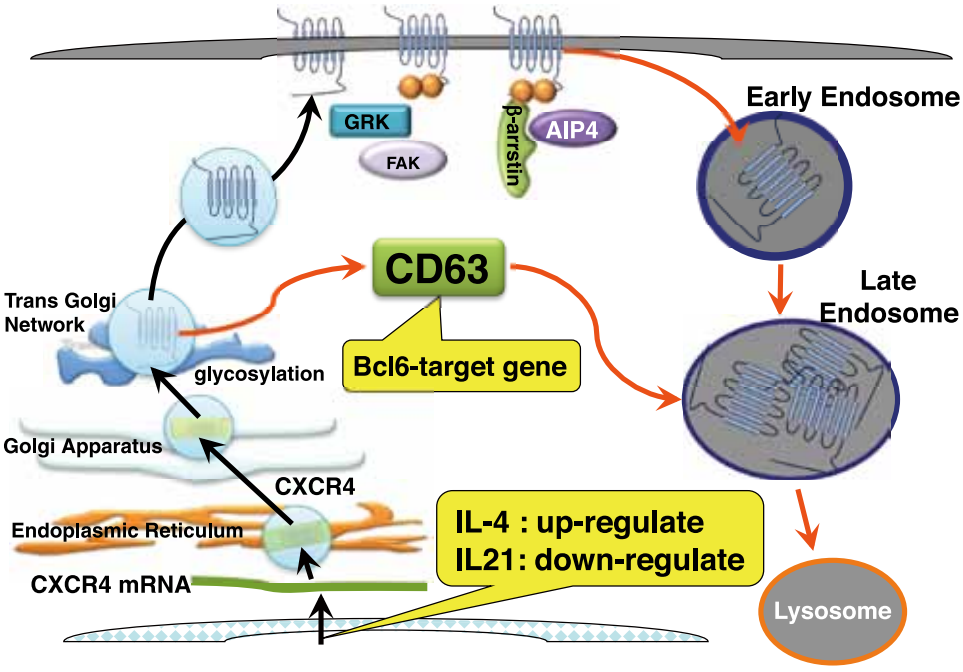


図3. IL-4 やIL-21 による胚中心B細胞におけるCXCR4 の発現制御機序
活性化B細胞内では、IL-4 や IL-21の刺激により、CXCR4の発現がmRNAレベルでそれぞれ正と負に調節されている。さらに胚中心B細胞では、Bcl6の強発現によりCD63の発現が抑制されている結果、産生されたCXCR4が優先的に細胞表面へ表出される。（参照：業績9）

Adenosine deaminase acting on RNA1（ADAR1）遺伝子の発現が亢進していることを見出した。さらにADAR1を正常B細胞に過剰発現させてクラススイッチを誘導すると、抗体遺伝子スイッチ領域のA/T塩基からG/C塩基を含む別の塩基へのDNA変異が著しく増加することを見出した。このことから、RNAの変異誘導酵素であるADAR1が過剰発現するとDNAにもAからGへの変異を導入することを明らかにした。また、Bcl6遺伝子改変マウスを用いた発現解析から、ADAR1の発現量がBcl6の発現量と反比例していたことから、プロモーター解析などを行いADAR1遺伝子が転写抑制因子であるBcl6の標的遺伝子の一つであることを明らかにした。さらに胚中心B細胞におけるADAR1の発現を解析したところ、Bcl6の強発現するCentroblastではAIDが強発現しADAR1は抑制されていた。しかし、Bcl6が発現低下したCentrocyteではAIDの発現は低下して逆にADAR1の発現が誘導されていた。このことから胚中心形成初期のCentroblastではAIDにより主にC/G塩基へのSHMが導入され、後期のCentrocyteでは更なる高親和性の抗体を作るためにADAR1を発現誘導してA/T塩基へのSHMを導入していることが示唆された。現在、ADAR1欠損マウスは胎生致死なのでCre-LoxPシステムを用いて成熟B細胞でコンディショナルにADAR1を欠損したマウスを作製して、SHM導入における生理的ADAR1の機能を解析している。

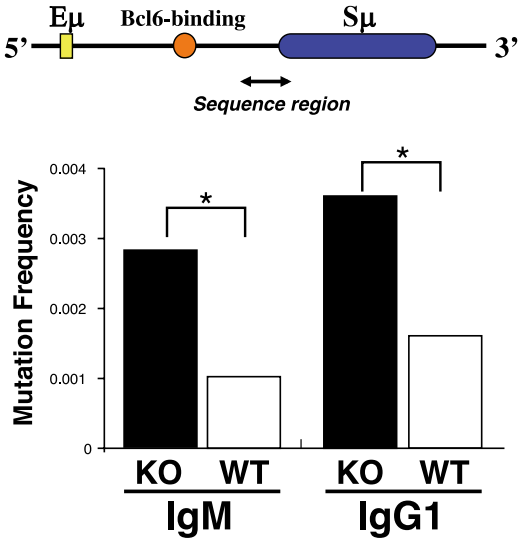


図4. 抗体遺伝子スイッチ領域のDNA変異におけるBcl6の機能
Bcl6欠損（KO）や正常（WT）マウス由来の成熟B細胞をLPSとIL-4で刺激した後、成熟B細胞とIgG1と陽性B細胞における抗体遺伝子スイッチ領域のDNA変異の頻度を解析した。その結果、KO B細胞においてDNA変異の頻度の著しい上昇を見出した。*: $p < 0.005$

研究活動

代表業績

1. Ouchida R, Yamasaki S, Hikida M, Masuda K, Kawamura K, Wada A, Mochizuki S, Tagawa M, Sakamoto A, Hatano M, Tokuhisa T, Koseki H, Saito T, Kurosaki T, Wang Ji-Y: A lysosomal protein negatively regulates surface T cell antigen receptor expression by promoting CD3ζ degradation. ***Immunity*** 29: 33-43 (2008).
2. Kitayama D, Sakamoto A, Arima M, Hatano M, Miyazaki M, Tokuhisa, T: A role for Bcl6 in sequential class switch recombination to IgE in B cells stimulated with IL-4 and IL-21. Mol. ***Immunol***. 45: 1337-1345 (2008).
3. Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, Kagami S-I, Suto A, Watanabe N, Saito Y, Hatano M, Tokuhisa T, Iwakura Y, Puccetti P, Iwamoto I, and Nakajima H: IL-23 and Th17 cells enhance Th2 cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice. ***Am. J. Resp. Crit. Care Med***. 178: 1023-1032 (2008).
4. Ouchida R, Ukai A, Mori H, Kawamura K, Dolle MET, Tagawa M, Sakamoto A, Tokuhisa T, Yokosuka T, Saito T, Yokoi M, Hanaoka F, Vijg J, Wang Ji-Y: Genetic analysis reveals an intrinsic property of the germinal center B cells to generate A: T mutations. ***DNA Repair*** 7: 1392-1398 (2008).
5. Suenaga Y, Ozaki T, Tanaka Y, Bu Y, Kamijo T, Tokuhisa T, Nakagawara A, Tamura TA: TBP (TATA-binding protein)-like protein (TLP) is engaged in etoposide-induced apoptosis through transcriptional activation of humanTAp63 Gene. ***J. Biol. Chem***. 284: 35433-35440 (2009).
6. 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: 751-762 (2010).
7. Kishi Y, Aiba Y, Higuchi T, Furukawa K, Tokuhisa T, Takemori T, Tsubata T: Augmented antibody response with premature germinal center regression in CD40L-transgenic mice. ***J. Immunol***. 185: 211-219 (2010).
8. 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 $CD8\alpha^+$ dendritic cells. ***J. Immunol***. 186: 255-263 (2011).
9. Yoshida N, Kitayama D, Arima M, Sakamoto A, Inamine A, Takano H, Hatano M, Koike T, Tokuhisa T: CXCR4 expression on activated B cells is down-regulated by CD63 and IL-21. ***J. Immunol***. 186: 2800-2808 (2011).
10. Seto T, Yoshitake M, Ogasawara T, Ikari J, Sakamoto A, Hatano M, Hirata H, Fukuda T, Kuriyama T, Tatsumi K, Tokuhisa T, Arima M: Bcl6 in pulmonary epithelium coordinately controls the expression of the CC-type chemokine genes and attenuates allergic airway inflammation. ***Clin Exp Allergy*** 41: 1568-1578 (2011).
11. Ohnuki H, Inoue H, Takemori N, Nakayama H, Sakaue T, Fukuda S, Miwa D, Nishiwaki E, Hatano M, Tokuhisa T, Endo Y, Nose M, Higashiyama S: BAZF, a novel component of cullin3-based E3 ligase complex, mediates VEGFR and Notch cross-signalling in angiogenesis. ***Blood*** 119: 2688-2698 (2012).
12. Ouchida R, Mori H, Hase K, Takatsu H, Kurosaki T, Tokuhisa T, Ohno H, Wang Ji-Yang: Critical role of the IgM Fc receptor in IgM homeostasis, B cell survival, and humoral immune responses. Proc. ***Natl. Acad. Sci. USA*** 109: 2699-2706 (2012).
13. Tsuruoka N, Arima M, Yoshida N, Okada S, Sakamoto A, Hatano M, Satake H, Arguni E, Wang Ji-Yang, Yang, J-H, Nishikura K, Sekiya S, Shozu M, Tokuhisa T: ADAR1 induces adenosine-targeted DNA mutations in senescent Bcl6-deficient cells. ***J. Biol. Chem***. 288: 826-836(2013).

アレルギー疾患および川崎病の発症リスクに関与する要因の解明

事業推進担当者

羽田　明

千葉大学大学院医学研究院　公衆衛生学

I. アレルギー疾患発症に関与する要因の解明

概要

アトピーや喘息をはじめとするアレルギー疾患は、遺伝的に感受性のある個人に様々な環境要因の暴露が加わることによって進展、発症する。近年のアレルギー疾患の増加は、環境要因によるものであるが、個人ごとの易罹患性の程度の差には遺伝的な差異すなわち、遺伝子多型の存在が大きく関わっていると考えられる。我々の研究室では、環境要因と遺伝要因の相互作用に興味を持って研究を行っている。近年明らかになってきたことは、CD14遺伝子の多型に見られるように、特定の遺伝型が、環境要因によって、リスクを上昇させることも低下させることもあり得るということである。我々の研究でも、幼少時の通園の有無という環境の違いが小学生時点でのIgE値へ与える影響は、CD14やIL4受容体αの遺伝子型によって異なることが示唆されている。

1）　日本人小児におけるアトピー、アレルギー疾患の発症に関する遺伝疫学的研究

環境中のアレルゲンに対しての免疫反応の強い体質すなわちアトピーを示す小児は近年非常に増加しており、それによって、アトピーを基盤に発症が促進されると考えられるアレルギー性鼻炎、アトピー性喘息などの罹患率も上昇してきている。現在の日本人の小児のアトピー、アレルギー疾患の罹患率とそれに関わる生活習慣、遺伝的要因を検討するため、3年前より千葉市の中心部の小学校に通学する児童の遺伝疫学的調査を開始した。

アンケートにより、現在のアレルギー疾患の有無、現在および2才までの生活環境・生活・食習慣、保育所通園などの状況を調査し、採血によって血清のIgE値の測定と末梢血からのDNA、RNAの精製を行った。アトピー、喘息、アトピー性皮膚炎の候補遺伝子について遺伝子型を決定した。

単変量解析で、2歳までの保育所通園の有無は総IgEと相関を示していた(P=0.023)。CD14遺伝子の-550C/TとInterleukin 4受容体の遺伝子(IL4R)のVal50Ileで明らかな影響が認められた。CD14-550C/CとC/T+T/Tの児童に分けて、保育所通園の有無でのlog(総IgE)値を比較すると、-550C/Cの児童では通園歴無1.88±0.76、通園歴有1.98±0.77(平均値の差の検定P=0.54)、-550C/T+T/Tの児童では通園歴無2.09±0.63、通園歴有1.58±0.51(P=0.000097)であった。Val/Valの児童では通園歴無1.94±0.64、通園歴有1.91±0.72(P=0.72)、Val/Ileの児童では通園歴無1.88±0.57、通園歴有1.55±0.56(P=0.0012)であった。すなわち、これらの遺伝子の遺伝子型の違いは、通園歴の効果に影響を与えていると思われた。年齢、性別などの交絡因子を加えた多変量解析では、通園歴とCD14-550C/T多型の相互作用は、総IgE値、ダニ特異IgE、アトピーに対しても有意と考えられた。IL4R Val50Ile多型と通園の相互作用は、総IgE値、ダニ特異IgEに対して有意と考えられた。この2つの遺伝子間の相互作用は有意とならず、独立にIgE値に影響を与えていると考えられた。

保育所通園の有無の血清IgE値への影響は、自然免疫から獲得免疫にわたる複数のメカニズムが関与していると思われた。

2）ヨーグルト、乳酸菌飲料の摂取と血清IgE値、喘息との相関の検討

乳酸菌等のプロバイオティクスの摂取がアレルギーの予防効果があるという研究報告があるため、1)と同じ集団で、現在のヨーグルト、乳酸菌飲料の摂取量と血清IgE値との関連を検討した。

ダニ特異IgE値とカモガヤ特異IgEの陽性率は多量摂取群で高い傾向があった。背景因子で補正したオッズ比(OR)とその95%信頼区間(CI)はダニでそれぞれ2.20、1.11-4.40、カモガヤで2.14、1.07-4.30であった。卵白特異IgE値陽性率は少量(OR: 5.08; CI: 1.68-15.37)、中等量(OR: 6.45; CI: 2.21-18.89)、多量摂取群(OR: 3.50; CI: 1.15-10.63)のいずれも非摂取群に比べ有意に高かった。喘息の罹患率は中等量摂取群が無摂取群より低かった(OR: 0.21; CI: 0.05-0.83)。以上の結果は、ヨーグルト・乳酸菌飲料の摂取が単純にアレルギー感作とアレルギー疾患発症を予防するという仮説を積極的に支持するものではなかった。

3) 補体遺伝子の多型と小児喘息、成人喘息との相関

補体第3成分(C3)は、補体系が機能するための最も重要な要素の一つであり、C3欠損マウスでは喘息における気道炎症が軽減すると報告されている。

アトピー性小児喘息群304名とアトピー性成人喘息群371名、対照群として小児333名と成人550名を用いた。C3遺伝子の26個のSNPについて遺伝子型を決定した。C3遺伝子には4つの連鎖不平衡(LD)ブロック(LB 1 ～ 4)が認められた。まず各SNPについて症例と対照で比較したところ、イントロン38に存在するSNP (rs11569562)が成人喘息との有意の相関を示した。またハプロタイプの頻度を症例と対照で比較したところ、LB 4でCCCハプロタイプと成人喘息との有意の相関が認められた(corrected P=0.03)。C3遺伝子と日本人の成人喘息の発症との相関が示唆され、またC3と喘息発症との複雑な関係が示唆された。小児喘息との相関は厳密なP値の補正をすると有意とは言えなかったが、昨年から新たに収集した小児喘息集団でも相関が認められた。C3遺伝子は、喘息の感受性遺伝子である可能性が高いと思われた。

4) マトリックスメタロプロテアーゼ遺伝子群の気道アレルギー性疾患への関与

哺乳類では、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)遺伝子ファミリーとして24種類の遺伝子の存在が知られている。そのう

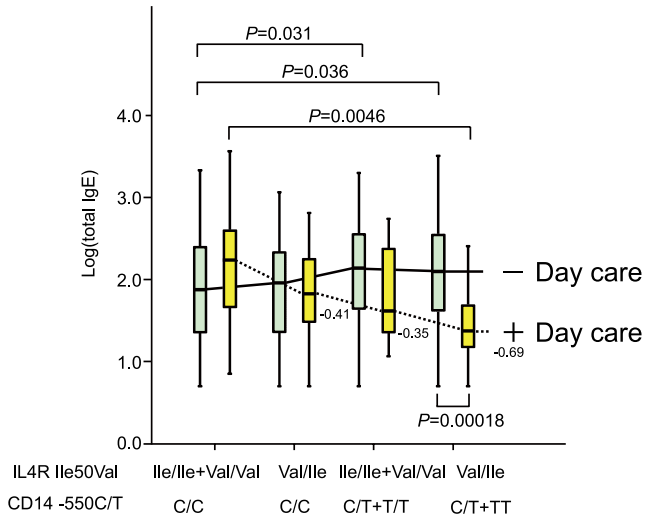


図1. 小学生の血清IgE値にみる遺伝子・環境相互作用
2才までの保育所通園は全体として小学生時点でのIgE値を低下する方向に影響している。この効果をIL-4受容体α遺伝子（IL4R）とCD14遺伝子の遺伝子多型の組み合わせで4群に分けて検討すると、CD14 -550C/CかつIL4R 50Ile/Ileまたは50Val/Valという組み合わせの児童では通園の影響は認められず、CD14 -550C/T又はTT遺伝子型とIL4R 50Val/Ile遺伝子型を持つ児童では、通園の影響が認められる。2つの遺伝子の影響は相加的であり、CD14-550C/T+TTかつIL4R 50Val/Ileの組み合わせの児童が通園の影響によるIgE値低下が最も大きくなっている。

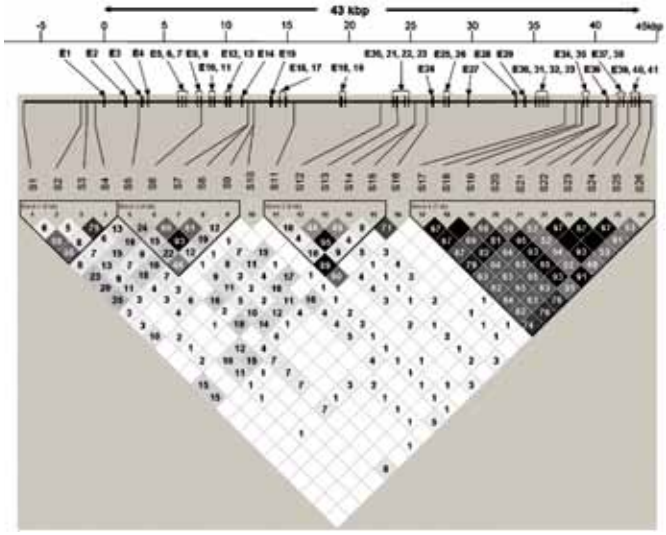


図2. 補体C3遺伝子の構造と一塩基多型（SNP）の連鎖不平衡（LD）地図
C3遺伝子は41エクソンからなり、43kbの長さの遺伝子であり、dbSNPデータベースには、500個以上のSNPがこの領域に登録されている。その中から、エクソン1の上流5kbまでのプロモーターの領域と、以前の研究から相関さ示唆されていた、エクソン34から41の領域に注目し、26のSNPについて選択し検討を行った。検討したSNPからは、C3遺伝子は4つのLDブロックとなっていた。ブロック4は成人喘息と相関を示した。

ち９種のMMP遺伝子は11番染色体上でMMP7, -20, -27, -8, -10, -1, -3, -12, -13という順にクラスターを形成している。MMPは単に細胞間マトリックスを分解する酵素ではなく、創傷治癒、がん細胞の転移、関節炎、動脈硬化などきわめて幅広い生理的、病的なプロセスに関与している。

MMP9と小児喘息の相関が見つかったため、他のMMP遺伝子についても検索を進め、MMPクラスターの遺伝子についての小児喘息ないし成人喘息との相関解析を進めた。

小児喘息と相関のあったMMP9のSNPについて[1]で用いた小児集団で検討したところ、スギ花粉症やカモガヤ花粉症のリスクに喘息に対するより強い影響を与えることを見いだした。一方、ダニ陽性通年性花粉症との相関は有意とならず、MMP9はダニ感作による鼻炎や喘息より、花粉の感作による鼻炎への関与が強いことが示唆された。

また、これまでMMP3、MMP7、MMP8、MMP12、MMP13について、喘息と有意の相関を示すSNPが見つかっている。このうちMMP12遺伝子に関して機能性SNPと考えられる多型に関して、詳細な機能解析をおこない、炎症組織への過剰な白血球集積に関与する可能性があるとの知見を得た。

Ⅱ. 川崎病発症に関与する要因の解明

概要

川崎病は発熱、発疹等を主徴とする乳幼児の全身性血管炎症候群である。我々は罹患同胞対法によるゲノムワイド連鎖解析により、10箇所の川崎病罹患感受性ローカスの候補領域を特定した。これらの候補領域の一塩基多型（SNP）を患者－対照の関連解析により体系的にスクリーニングし、19番染色体長腕上の領域（q13.2）に存在する*ITPKC*遺伝子の機能的SNPが日本人、米国人においてともに川崎病と強く関連することを見

出した。この度、さらなる感受性SNPの特定を目的とし、4番染色体長腕(q35)の位置的候補遺伝子解析および、ゲノムワイド関連解析(GWAS)を施行した。

4q35 領域の位置的候補遺伝子解析

1) *CASP3*遺伝子近傍のHapMapタグSNPのスクリーニングとファインマッピング

我々は4q35領域に観察された連鎖のピーク(184.9Mb)近傍に存在する*CASP3*遺伝子(185.8Mb)を同領域の最も可能性の高い位置的候補遺伝子として注目し、同遺伝子近傍のSNPと川崎病との関連をスクリーニングすることとした。*CASP3*領域のハプロタイプを代表する4つのSNP(rs4647693, rs2696057, rs2720378, rs2705881)と川崎病との関連を638人の川崎病、1031人の対照との間で検討した。その結果アレル頻度の比較において、3つのSNPが川崎病と有意に関連したため(Bonferroni 補正後P<0.05)、24人(川崎病12人、対照12人)についてCASP遺伝子領域36kbのリシークエンシングを行い、新たに見出された34箇所の遺伝子多型について上述の患者-対照間での関連解析を行った。初めの12 SNPを合わせた46ヶ所の多型のうち、25ヶ所がP < 0.001(Bonferroni 補正後 P<0.05)の関連を示し、その殆どがCASP3遺伝子の5'領域に集簇していた(**図4**)。関連の確認および、責任多型の特定を行うため、これら25の多型について独立して収集された282人の川崎病患者および378人の対照間で関連解析を実施した。その結果、すべてのSNPが関連の再現性を示し、第一の集団でのスクリーニングの結果とMantel-Haenszel法にてメタ解析したところ、最も有意な関連はrs2720378に観察された(P=3.5×10^{-9})。

2) 機能的意義を有する責任多型の特定

続いて*CASP3*遺伝子内の多型の機能的意義について検討を行った。川崎病と関連の見られた多型周辺の配列にエンハンサー活性をレポーターアッセイでスクリーニングした。その結果*CASP3*遺伝子の5'非翻訳領域にあるrs72689236周辺にエンハンサー活性があり、リスクアレル(A)においてGアレルより活性が低下することがわかった。さらに末梢血単核球から抽出した核蛋白とrs72689236周辺の配列のオリゴマーをプローブに用いたEMSA法を実施し、Gアレル特異的なDNA結合蛋白の存在を示し、抗体を用いたスーパーシフトアッセイにより、この蛋白が転写因子NFATc2であることを突き止めた。

ゲノムワイド関連解析(GWAS)

1) GWASおよびGWASにて関連の傾向を示したSNPの検証

新たな川崎病感受性遺伝子座を同定するため428人の川崎病患者と3379人の対照に対しGWASを施行した。その結果、8p22-23に存在する*FAM167A*と*BLK*の遺伝子間領域にゲノムワイド基準の有意な関連(P<5.0×10^{-8})が観察された(P=3.3×10^{-11}, **図4**)。独立して収集した2組の患者-対照パネル(パネル1; 川崎病470人、対照378人, パネル2; 川崎病284人、対照569人)でGWASの上位100 SNP(P<5.8×10^{-5})とともに追加の関連解析を行ったところ*FAM167A-BLK*領域に関連の再現性が確かめられ、メタ解析において関連が最も有意となったのはrs2254546であった(P=8.2×10^{-21})。さらに20q12-13.2の*CD40*遺伝子近傍(rs4813003)と6p21のHLAクラスII領域(rs2857151)に新たな感受性ローカスが見出された。*ITPKC*と*CASP3*近傍のSNPにも関連の傾向がみられ、同じくGWAS、追加解析のメタ解析においてゲノムワイド基準のP値が確かめられた(**表2**)。

2) *FCGR2A* gene遺伝子の機能的SNPと川崎病との関連

1番染色体上に存在するFCGR2A遺伝子の機能的SNP(rs1801274)と川崎病との関連が白人集団でのGWASで見出されている。rs1801274 (T/C; H131R)について日本人での関連を検討したところ、同じリスクアレル(T; 131H)が日本人においても川崎病と関連の傾向を示した(**表3**)。

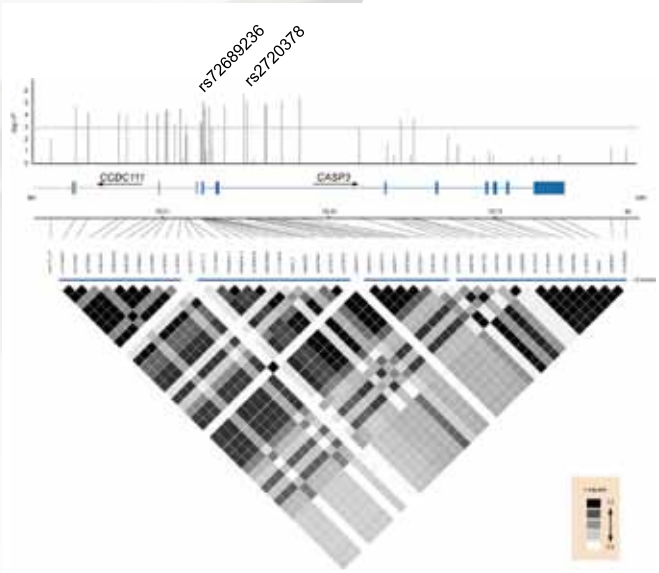


図3. CASP3領域の連鎖不平衡構造と日本人集団における遺伝子多型の川崎病との関連
36kbの範囲に存在する46遺伝子多型部位間のペアワイズ連鎖不平衡解析のプロット。1031人の日本人対照群の遺伝子型データを用い、r^2を算出した。青い水平の直線はGabriel's ruleにて定義される連鎖不平衡ブロックを示す。*CASP3とcoiled-coil domain containing 111*(*CCDC111*; 5'部分のみ表示)の遺伝子構造をエクソンを表す青、灰色の四角で描いた。遺伝子名の下の矢印は転写の向きを表す。遺伝子多型の位置および関連解析(川崎病637人、対照1031人; アレル頻度比較)におけるP値の対数のマイナスを図の上方の垂直のバーで示す。灰色の水平の線は関連の有意水準(P=0.001)を表す。

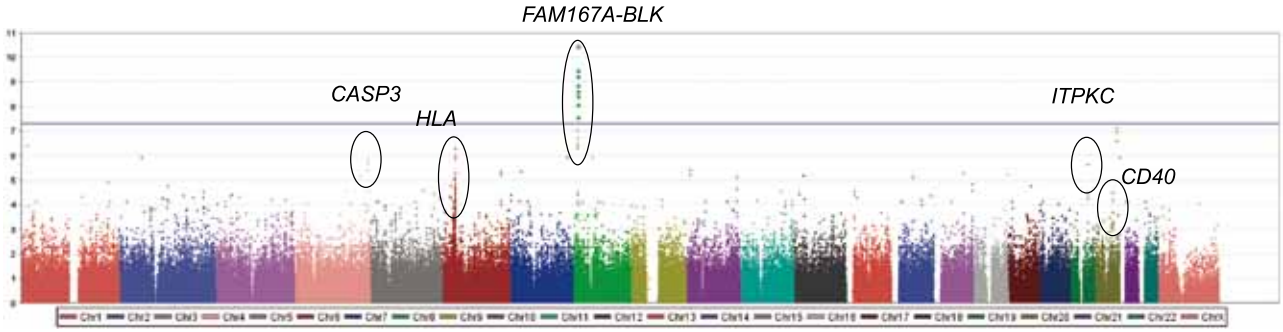


図4. ゲノムワイド関連解析の結果. 常染色体の463,793SNPはCochran-Armitage trend
テストで、X染色体の10,010 SNPは男女別におけるアレル頻度比較の結果をメタ解析して関連解析を行った。ゲノムワイドの有意水準（$P < 5.0 \times 10^{-8}$）を赤線で、上位100SNPを選択し、追加解析を行うためのカットオフ値（$P < 5.8 \times 10^{-5}$）を青線で示す。

代表業績

1. Suzuki Y, Hattori S, Mashimo Y, Funamizu M, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A, Shimojo N. CD14 and IL4R gene polymorphisms modify the effect of day care attendance on serum IgE levels. ***J Allergy Clin Immunol*** 123(6): 1408-11 (2009)
2. Imada Y, Fujimoto M, Hirata K, Hirota T, Suzuki Y, Saito H, Matsumoto K, Akazawa A, Katsunuma T, Yoshihara S, Ebisawa M, Shibasaki M, Arinami T, Tamari M, Noguchi E. Large scale genotyping study for asthma in the Japanese population. ***BMC Res Notes*** 2(1): 54 (2009)
3. Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, Harada M, Sakashita M, Suzuki Y, Shimojo N, Kohno Y, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Nakamura Y, Tamari M. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. ***J Allergy Clin Immunol*** 124(4): 779-85 e6 (2009)
4. Suzuki Y, Mashita Y, Inoue H, Funamizu M, Haneda A, Shimojo N, Kawano Y, Okamoto Y. Relationship between allergy and fermented milk intake in school children. ***Arerugi*** 57(1): 37-45 (2008)
5. Inoue H, Mashimo Y, Funamizu M, Shimojo N, Hasegawa K, Hirota T, Doi S, Kameda M, Miyatake A, Kohno Y, Okamoto Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y. Association study of the C3 gene with adult and childhood asthma. ***J Hum Genet*** 53(8): 728-38 (2008)
6. Yamaide F, Undarmaa S, Mashimo Y, Shimojo N, Arima T, Morita Y, Hirota T, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Sato K, Suzuki S, Nishimuta T, Watanabe H, Hoshioka A, Tomiita M, Yamaide A, Watanabe M, Okamoto Y, Kohno Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y. Association study of matrix metalloproteinase-12 gene polymorphisms and asthma in a Japanese population. ***Int Arch Allergy Immunol*** 160, 287-296, 2013.
7. Onouchi Y, Ozaki K, Buns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T, Terai M, Honda A, Takeuchi T, Shibuta S, Suenaga T, Suzuki H, Higashi K, Yasukawa K, Suzuki Y, Sasago K, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Saji T, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Kishi F, Ouchi K, Sato Y, Newburger JW, Baker AL, Shulman ST, Rowley AH, Yashiro M, Nakamura Y, Wakui K, Fukushima Y, Fujino A, Tsunoda T, Kawasaki T, Hata A, Nakamura Y, Tanaka T. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. ***Hum Mol Genet***. 19 (14): 2898-2906 (2010).
8. Onouchi Y. Identification of susceptibility genes for Kawasaki disease. ***Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi***. 33(2): 73-80 (2010).
9. Suzuki H, Terai M, Hamada H, Honda T, Suenaga T, Takeuchi T, Yoshikawa N, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S, Miyashita R, Onouchi Y, Sasago K, Suzuki Y, Hata A. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. ***Pediatr Infect Dis J***. 30 (10): 871-876 (2011).
10. Onouchi Y, Suzuki Y, Suzuki H, Terai M, Yasukawa K, Hamada H, Suenaga T, Honda T, Honda A, Kobayashi H, Takeuchi T, Yoshikawa N, Sato J, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S, Miyashita R, Murata Y, Ebata R, Higashi K, Ozaki K, Sasago K, Tanaka T, Hata A. ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease. ***Pharmacogenomics J***. 2012 in press.
11. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, Honda T, Suzuki H, Suenaga T, Takeuchi T, Yoshikawa N, Suzuki Y, Yasukawa K, Ebata R, Higashi K, Saji T, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Ouchi K, Kishi F, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Sato Y, Honda A, Kobayashi H, Sato J, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S, Miyashita R, Murata Y, Sasago K, Takahashi A, Kamatani N, Kubo M, Tsunoda T, Hata A, Nakamura Y, Tanaka T; Japan Kawasaki Disease Genome Consortium, Abe J, Kobayashi T, Arakawa H, Ichida F, Nomura Y, Miura M, Ikeda K, Hara T, Fukazawa R, Ogawa S, Hamaoka K; US Kawasaki Disease Genetics Consortium, Newburger JW, Baker AL, Rowley AH, Shulman ST, Melish ME, Mason WH, Takahashi M, Tremoulet AH. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. ***Nat Genet***. 44 (5): 517-521 (2012).

アレルギー疾患及び自己免疫疾患の病態解明と制御法の開発研究

事業推進担当者

中島 裕史

千葉大学大学院医学研究院
アレルギー・臨床免疫学（旧遺伝子制御学）

概要

近年の分子生物学の進歩により、難治性免疫疾患の分子レベルでの病態解明が進みつつある。しかし、未だアレルギー疾患や自己免疫疾患患者の多くは、非特異的、且つ副作用を伴う可能性のあるステロイド薬や免疫抑制薬による治療を余儀なくされている。

当研究室では、気管支喘息の本態であるアレルギー性気道炎症の病態制御、自己免疫疾患の発症機構、および多くの免疫疾患の病態に中心的な役割を果たすT細胞の分化機構の解析により、難治性免疫疾患の新規治療ターゲットを同定することを目指している。以下に、2008年－2012年度の研究成果を報告する。

1. アレルギー性気道炎症におけるIL-23-Th17細胞経路の役割の解析

気管支喘息は気道を場とした慢性炎症性疾患であり、好酸球性炎症、粘液過剰産生、気道過敏性亢進、及び気道リモデリングで特徴づけられる。そしてこれまでの研究により気管支喘息の病態にはTh2細胞の産生するIL-4、IL-5、IL-13が深く関与していることが明らかにされている。一方近年、重症喘息患者の気道ではTh2型の気道炎症に加え、好中球浸潤とIL-17AやTNF-αなど炎症性サイトカインの産生亢進が認められ、さらに好中球浸潤や気道でのIL-17A産生と喘息の重症度との間に正の相関が認められることが示され、重症喘息の病態に、IL-17A依存的な好中球性炎症が関与していることが推測された。その後、IL-17産生 T細胞（Th17細胞）に関する研究が進み、IL-23がTh17細胞の機能発現に重要な役割を果たすことが示されたが、喘息の病態におけるIL-23とTh17細胞の役割は不明であった。そこで我々は、喘息モデルマウスを用いてアレルギー性炎症におけるIL-23-Th17細胞経路の役割を解析した。その結果、1）抗原吸入前に抗IL-23抗体を投与してIL-23を中和すると、好酸球性炎症が抑制されること、2）肺特異的にIL-23を発現するマウス（CC10 IL-23マウス）では、抗原吸入による好中球性炎症と好酸球性炎症が増悪すること、3）CC10 IL-23マウスにおける好中球性炎症の増悪はIL-17A欠損背景では減弱すること、4）Th17細胞の移入は好中球性炎症に加え、Th2細胞依然的な好酸球性炎症を増悪することを明らかにした（Wakashin et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008）。本研究により、IL-23-Th17細胞経路は、自己免疫疾患のみでなくアレルギー疾患の病態にも深く関与している事が示唆された。

さらにTh17細胞が産生することが示されているIL-22のアレルギー性気道炎症における役割を解析し、1）抗原吸入前に抗IL-22抗体を投与してIL-22を中和すると、好酸球性炎症が増悪すること、2）リコンビナントIL-22を経気道的に投与すると好酸球性炎症が抑制されること、3）喘息モデルマウスにおけるIL-22の主要な産生細胞はTh17細胞を含むCD4陽性T細胞で

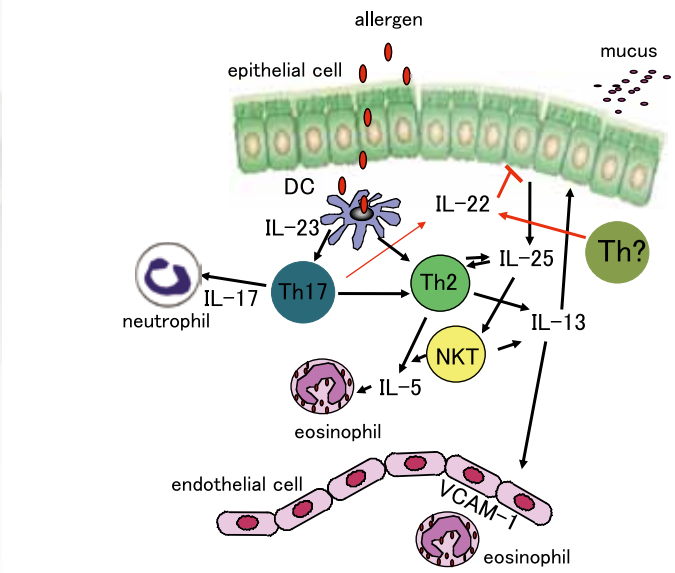


図1. アレルギー性気道炎症におけるIL-23-Th17細胞経路の役割
Th2細胞はIL-4, IL-5等のサイトカインを産生し、好酸球性炎症を誘導する。抗原提示細胞より産生されたIL-23はTh17細胞の機能発現に重要な役割を果たす。Th17細胞は、IL-17Aを産生し、好中球性炎症を誘導するとともに、未だメカニズムの詳細は不明であるが、Th2細胞の存在下で好酸球性炎症を増強する。一方IL-22は、気道上皮細胞に作用し、IL-25の産生を抑制し、好酸球性炎症を抑制する。

あること、4）IL-22は気道上皮細胞に作用しIL-25の産生を抑制することにより好酸球性炎症を抑制することを明らかにした**（図1）**（Takahashi et al. J Allergy Clin Immunol. 2011）。以上の研究により、Th17細胞は好酸球性気道炎症に対し、促進的な側面と抑制的な側面の両者を持つことが示唆された。

2. CD4陽性T細胞におけるIL-21産生制御機構の解析

IL-21受容体α鎖（IL-21Rα）は、T細胞、B細胞、およびNK細胞に発現するタイプ１サイトカインレセプターとして2000年に単離された。そのリガンドであるIL-21は、T細胞、B細胞、およびNK細胞の分化、活性化、生存、及び増殖に多彩な作用を示すことが報告されている。さらに最近、IL-21は、自己免疫疾患への関与が示唆されているTh17細胞や濾胞ヘルパーT細胞（Tfh細胞）から産生され、その自己増殖因子として機能することが報告された。一方我々は、可溶化IL-21R-Fc融合タンパクを用いたIL-21の細胞内染色法を世界に先駆けて確立し、CD4陽性T細胞におけるIL-21産生機構を解析した。その結果、1）IL-21の主要な産生細胞は、Th17細胞ではなくTfh細胞類似の細胞集団（Tfh様細胞）であること、2）IL-6はIL-21の産生を誘導し、TGF-βはIL-21の産生を抑制すること、3）IL-21はTfh様細胞の自己増殖因子として機能することを明らかにした（Suto et al. J Exp Med 2008）。さらに我々は、4）IL-6は$CD4^+$ T細胞におけるc-Mafの発現を介しIL-21産生を誘導すること、5）c-Maf はIL-21のプロモーター及びエンハンサーに結合し、IL-21の転写を直接促進すること、6）TGF-βはc-Maf依存性IL-21産生を抑制することを明らかにした**（図2）**（Hiramatsu et al. J Leukoc Biol 2010）。本研究により、IL-21産生誘導機構の詳細が明らかとなり、自己免疫疾患の治療ターゲットとしての可能性が示唆された。さらに我々はTfh細胞に発現するB and T Lymphocyte AttenuatorがTfh細胞によるIL-21産生を抑制し、抗原特異的抗体産生を制御していることを明らかにしている（Kashiwakuma et al. J Immunol 2010）。現在、IL-21転写制御の分子メカニズムを解析中である。

3. ゲラニルゲラニル化阻害による制御性T細胞の分化誘導機構の解明

関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症などの自己免疫疾患は、病態を惹起するTh17細胞と抑制するFoxp3陽性制御性T細胞（Treg細胞）のバランスにより制御されている。また、Th17細胞とTreg細胞はともにその分化にTGF-βを必要とするがIL-6に対する応答は異なり、Th17細胞の分化はIL-6 により促進されるがTreg細胞の分化はIL-6により抑制されることが示されている。他方、高コレステロール血症治療薬として広く用いられているスタチンに免疫調整作用があることが近年報告された。そこで我々は、Th17細胞及びTreg細胞の分化に対するスタチン及びその下流経路の阻害薬の作用を解析した。その結果、スタチン及びその下流に位置するゲラニルゲラニル化の特異的阻害薬GGTI-298が、Treg細胞の分化を促進し、Th17細胞の分化を抑制することを発見した（Kagami et al. Int Immunol. 2009）（特願2009-029880）。さらにGGTI-298の存在下で誘導されるTreg細胞は、CD62Lを高発現し、Kruppel-like factor 2（KLF2）がCD62Lの高発現に寄与していることを示した（論文投稿中）。$CD62L^{high}$ Treg細胞は、免疫寛容の維持に重要であることが示されており、ゲラニルゲラニル化の阻害は、Treg細胞の分化誘導とTh17細胞の分化抑制の二つの機構を介して自己免疫疾患、アレルギー疾患をはじめとする炎症性疾患の病態を抑制することが推測され、治療応用が期待される。現在、$CD62L^{high}$ Treg細胞の*in vivo*における役割を移植片拒絶モデルを用いて検討中である。

4. 関節リウマチの治療反応性予測に関する研究

関節リウマチ（RA）は破壊性関節炎を特徴とする全身性の炎症性疾患であり、その患者数は日本全国で約70万人と推定され、さらに毎年1.5万人が新規に発病している。RAの治療には、マクロファージ等が産生する炎症性サイトカインを標的に多くの生物学的製剤が開発され、既存薬DMARDsによる治療を一変した。さらに近年、RAにおける非可逆的な関節破壊が従来予測されていたより早期から進行することが明らかとなり、

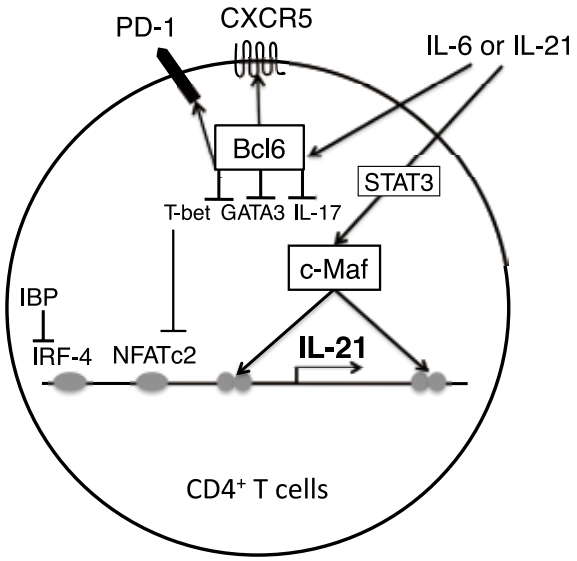


図2. CD4陽性T細胞におけるIL-21産生機構
CD4陽性T細胞におけるIL-21産生は、IL-6或はIL-21で誘導され、TGF-βで抑制される。IL-6とIL-21によるIL-21の産生誘導にはSTAT3依存的なcMafの発現誘導が重要な役割を果たしている。

研究活動

DMARDsより高い関節破壊抑制作用を示す生物学的製剤を早期から積極的に使用することが推奨されている。しかし一方で、生物学的製剤は薬剤費が高く、無効例も一定の割合で存在し、感染症（肺炎、結核、ウイルス肝炎など）等、重篤な副作用も比較的高頻度に認められる。各生物学的製剤の有効性を予測するバイオマーカーの確立とそれを利用したテーラーメイド医療が、非可逆的な関節破壊を最小限に止めるとともに、生物学的製剤使用にメリットのある症例の選定に有用と期待されているが、実用化には至っていない。

トシリズマブは日本で開発されたヒト化抗ヒトIL-6受容体抗体製剤であり、RAに対して抗TNF-α抗体製剤と同等の高い有効性と寛解率を奏することが報告されているが、抗TNF-α抗体製剤より効果発現が遅いため、薬効予測法開発への期待度が高い。そこで本研究者らは、トシリズマブが投与されるRA患者の末梢血単核球及びCD4陽性T細胞の遺伝子発現を有効例と無効例で比較することにより薬効予測遺伝子の抽出を試みた。その結果、トシリズマブの有効性を予測する新たな薬効予測遺伝子を多数抽出することに成功した**（図3）**（特願2011−156921）。さらにトシリズマブの有効例において、トシリズマブ投与前後でCD4陽性T細胞における遺伝子発現を比較し、新規のIL-6応答性遺伝子を複数見出した（未発表データ）（特願2012−168518）。現在、抽出されたIL-6応答性転写因子の機能解析を行っている。

5. CurdlanによるIL-10産生性CD4陽性T細胞分化誘導機構の解析

先進諸国におけるアレルギー疾患の発症率増加は小児期の感染症罹患率の低下によるとの考えがあり、衛生仮説（hygiene hypothesis）と呼ばれている。そして近年、その仮説を検証する中で、病原体由来成分のいくつかがアレルギー疾患に対して抑制効果を示すことが示された。しかし、真菌や細菌の細胞壁成分・β-glucanのアレルギー性気道炎症に対する作用は依然不明であった。そこで本研究ではβ-glucanの一つであるcurdlanのアレルギー性気道炎症に対する作用を検討した。その結果、1）curdlan投与により抗原誘発性好酸球性気道炎症、Th2サイトカイン産生、気道過敏性が減弱すること、2）curdlan投与によりIL-10産生性CD4陽性T細胞が増加すること、3）curdlanはTh1、Th2、Th17細胞の分化には影響せず、Dectin-1依存的にIL-10産生性CD4陽性T細胞を誘導すること、4）curdlanによるIL-10産生性CD4陽性T細胞の誘導にはICOS-ICOSLを介した抗原提示細胞との相互作用が必須であること、5）curdlanによるIL-10産生性CD4陽性T細胞の誘導にはCD4陽性T細胞におけるSTAT6の発現が必須であること、6）curdlanによって誘導されたIL-10産生性CD4陽性T細胞は抗原誘発性アレルギー性気道炎症を抑制することが明らかとなった**（図4）**（Kawashima et al. J Immunol. 2012）。以上より、β-glucanであるcurdlanはIL-10産生性CD4陽性T細胞を誘導することによりアレルギー性気道炎症を抑制することが示唆された。

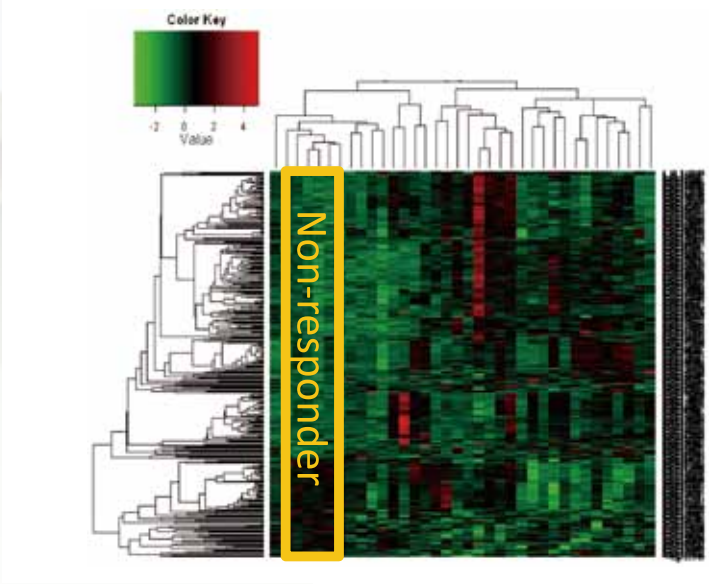


図3.　網羅的遺伝子発現解析によるアクテムラに対する治療反応性の予測法の開発
トシリズマブが投与されるRA患者の末梢血単核球の遺伝子発現を有効例と無効例で比較することにより薬効予測遺伝子の抽出を試みた。その結果、トシリズマブの無効例は有効例と異なる遺伝子発現プロファイルを示すことが明らかとなった。

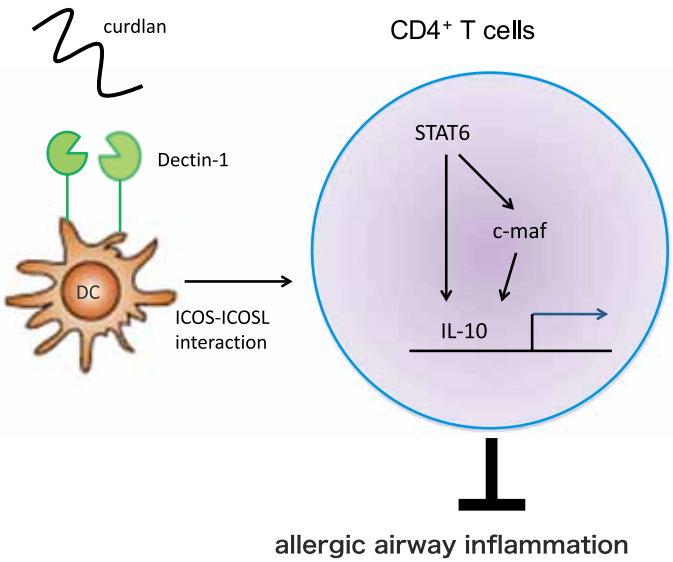


図4. curdlanによるIL-10産生性CD4陽性T細胞の分化誘導機構
Curdlanは樹状細胞等の抗原提示細胞上に発現するDectin-1を刺激し、ICOS-ICOSL相互作用依存的、且つCD4陽性T細胞に発現するSTAT6依存的にIL-10産生性CD4陽性T細胞の分化を誘導する。

代表業績

1. Suto A, Kashiwakuma D, Kagami S-I, Hirose K, Watanabe N, Yokote K, Saito Y, Nakayama T, Grusby MJ, Iwamoto I, Nakajima H. Development and characterization of IL-21-producing CD4$^+$ T cells. ***J. Exp. Med***. 205: 1369-1379, 2008.
2. Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, Kagami S-I, Suto A, Watanabe N, Saito Y, Hatano M, Tokuhisa T, Iwakura Y, Puccetti P, Iwamoto I, Nakajima H. IL-23 and Th17 cells enhance Th2 cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice. ***Am. J. Respir. Crit. Care Med***. 178: 1023-1032, 2008.
3. Kagami S, Owada T, Kanari H, Saito Y, Suto A, Ikeda K, Hirose K, Watanabe N, Iwamoto I, Nakajima H. Protein geranylgeranylation regulates the balance between Th17 cells and Foxp3$^+$ regulatory T cells. ***Int. Immunol***. 21: 679-689, 2009.
4. Iwata A, Watanabe N, Oya Y, Owada T, Ikeda K, Suto A, Kagami S, Hirose K, Kanari H, Kawashima S, Nakayama T, Taniguchi M, Iwamoto I, Nakajima H. Protective roles of B and T lymphocyte attenuator (BTLA) in NKT cell-mediated experimental hepatitis. ***J. Immunol***. 184: 127-133, 2010.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Kawashima S, Hirose K, Iwata A, Takahashi T, Ohkubo A, Tamachi T, Ikeda K, Kagami S, Nakajima H. β-glucan curdlan induces IL-10-producing CD4$^+$ T cells and inhibits allergic airway inflammation. ***J Immunol***. 189: 5713-5721, 2012.
9. Nakagomi D, Suzuki K, Hosokawa J, Kobayashi T, Suto A, Takatori H, Watanabe N, Matsue H, Shimada S, Nakajima H. B and T lymphocyte attenuator expressed on CD8$^+$ T cells inhibits contact hypersensitivity reaction. ***J Invest Dermatol***. 133: 702-711, 2013.

小児喘息におけるVEGF-A発現調節に関わるmicroRNAに関す L-アスパラギナーゼアレルギーの予測マーカーに関する研究、およ

事業推進担当者

河野 陽一

千葉大学大学院医学研究院　小児病態学

概要

1. 小児喘息におけるVEGF-A発現調節に関わるmicro RNAに関する研究

気道炎症と気道リモデリングが気管支喘息の主な病態である。気管支喘息における気道リモデリングに関与する因子の一つにvascular endothelial growth factor-A（VEGF-A）が報告されている。気管支喘息の病態においてVEGF-Aはエピジェネティック変異、転写因子等の様々な制御を受けているが、転写後制御に関わるmicro RNAが気管支喘息においてどのようにVEGF-Aを調節しているのかは明らかでない。本研究では、小児気管支喘息患者を対象として、CD4陽性T細胞のVEGF-A発現を解析し、VEGF-Aの発現を制御する可能性があるmicro RNAの発現を解析した。その結果、hsa-mir-15aがVEGF-Aの発現制御を介して小児気管支喘息の病態に関わっていることが示唆された。今後hsa-mir-15aが小児気管支喘息の臨床的マーカーおよび治療標的となる可能性がある。

2. 日本人における肺炎球菌に対する抗体価に関する研究

侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）を予防する目的で、多くの先進国では5歳未満小児に対し定期接種として7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）が導入された。その後、非関連株によるIPDの増加が問題となり、さらに6つの血清型を加えたPCV13の導入に切り替えている国々もある。一方、日本では、PCV7は、2010年に10歳未満小児に対し任意接種として導入された。日本人小児における自然歴の肺炎球菌特異抗体価のデータはなく、PCVの適切な接種年齢や今後のPCV13の導入の必要性については不明である。本研究において、日本人における自然歴でのPCV13に含まれる血清型に対する肺炎球菌特異抗体価の保有率を明らかにした。その結果、日本においては、特に2歳未満でのPCV接種の必要性が明らかとなった。近年、PCV7接種前に肺炎球菌の保菌がある場合、保菌している血清型に対する特異抗体が誘導されにくいと報告されている。今後、保菌と特異抗体誘導に対する影響について検討する予定である。

3. L-アスパラギナーゼアレルギーの予測マーカーに関する研究

L-アスパラギナーゼ（ASP）は急性リンパ性白血病（ALL）の治療におけるKey Drugである。しかし本来ヒトに発現していない大腸菌由来の蛋白製剤であるため、高率に（15-45%）1型過敏反応を発症することが知られており、過敏反応を発症した場合治療の中断が余儀なくされる。1型過敏反応は特異IgE依存性に発症することが知られているが、ASP過敏反応の患者においてASP特異IgEはほとんどの症例で測定感度以下であり、実際はASP特異IgGがサロゲートマーカーとして用いられている。しかしIgG抗体は直截的にⅠ型アレルギーを反映するマー

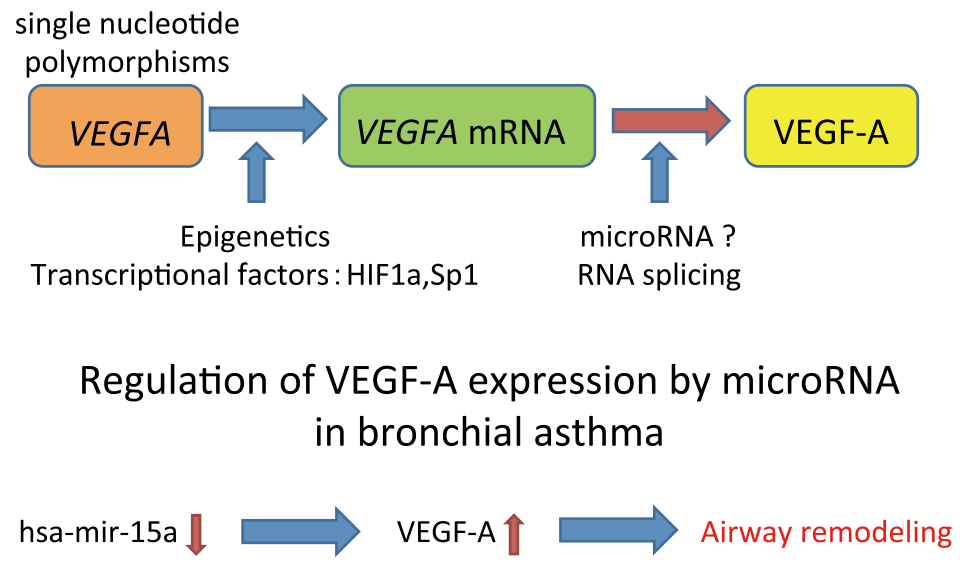


図1. 気管支喘息におけるVEGF-Aの発現制御

これまでVEGFAの遺伝子多型、プロモーター部位のエピジェネティック変異やHIF1a,Sp1などの転写因子、RNAスプライシングが気管支喘息においてVEGF-Aの発現制御に関わっていることが報告されている。今回、VEGF-Aを制御するhsa-mir-15aが気管支喘息児において低発現していることが明らかにした。hsa-mir-15aがVEGFAの制御を介して気道リモデリングの病態に関わっていることが示唆された。

る研究、日本人における肺炎球菌に対する抗体価に関する研究、び酸化シグナルによる骨芽細胞分化抑制の分子機序に関する研究

カーではないことが問題であった。近年１型アレルギーの新たな指標として好塩基球の活性化マーカーであるCD203cを指標とする解析（basophil activation tests（BAT））の有用性が報告されている。本研究では、ALL治療中におけるASP過敏反応予測因子としてのCD203c-BATの有用性をASP特異IgGと比較し、ASP過敏反応がIgE依存性に発症することを明らかにした。BATはALL治療におけるASP使用のよいマーカーとなる可能性が示唆される。

4. 酸化シグナルによる骨芽細胞分化抑制の分子機序に関する研究

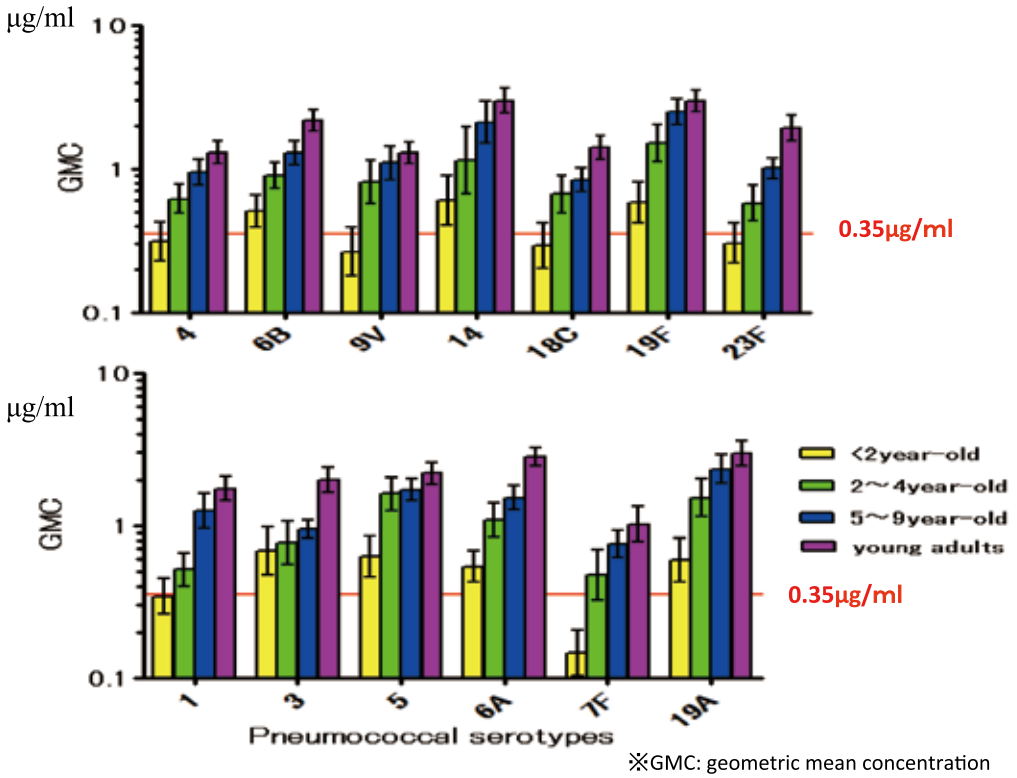
ヘッジホッグシグナルは胎生期の形態形成、髄芽腫や基底細胞癌などの発癌を制御するシグナルであるが、骨芽細胞分化初期においても重要な促進因子となる。骨量は骨形成と骨吸収の均衡により制御されているため、骨芽細胞分化の制御機構を明らかにすることは創薬のための標的分子同定にもつながる。最近の研究において種々の原因による酸化ストレスが、骨量低下に強く関与することが明らかになってきた。その機序の一つとして酸化ストレスがヘッジホッグシグナル低下を介して、骨芽細胞分化を抑制することが報告されているが、詳細な機序は不明である。本研究では、ヘッジホッグシグナル依存性に骨芽細胞様に分化するマウス胎児間葉系細胞を用いて、過酸化水素による酸化ストレスがヘッジホッグシグナル及び骨芽細胞分化に与える影響を解析した。その結果、酸化ストレスはリン酸化Jnk1の誘導を介して、ヘッジホッグシグナル及び骨芽細胞分化を抑制していることが示唆された。本研究はヘッジホッグシグナルが一次的／二次的骨量減少の抑制薬の標的となる可能性を示している。

1）小児気管支喘息患者のCD4陽性T細胞における vascular endothelial growth factor-Aのhsa-mir-15aによる転写後制御に関する研究

非発作時小児気管支喘息患者では非アトピー小児に比較して有意に血清VEGF-Aが高値であり、喘息においてVEGF-Aが病態に関与していると考えられた。VEGF-Aは様々な細胞から産生されるが、気管支喘息の発症に重要な役割を果たすCD4陽性Tリンパ球に注目し、小児気管支喘息患者、アトピーコントロール、非アトピーコントロールを対象としてCD4陽性細胞中のVEGF-A mRNA発現を解析した。小児気管支喘息患者ではアトピーコントロール、非アトピーコントロールに比較して有意にVEGF-A mRNA発現が高かった。すなわちVEGF-AはIgE産生に関連するのではなく喘息発症に重要な働きをしている可能性が示された。コンピューター解析によりVEGF-A発現を制御する可能性が高いmicroRNAの候補を探索し、それらの発現を解析するとhsa-mir-15aの発現が小児気管支喘息患者でアトピーコントロール、非アトピーコントロールよりも有意に低いことが明らかとなった。実際にhsa-mir-15aがVEGF-Aをターゲットとすることをルシフェラーゼアッセイを用いて示し、さらにHEK293細胞にhas-mir-15aをトランスフェクションさせVEGF-Aの発現が低下することを確認した。

2）日本人小児におけるPCV13に含まれる血清型に対する肺炎球菌特異抗体価についての研究

肺炎球菌ワクチン未接種日本人160名を対象に、WHOが推奨するELISA法にてPCV13に含まれる血清型に対する肺炎球菌特異抗体価を測定した。WHOが定めるIPDを予防しうる血



※GMC: geometric mean concentration

図2. 日本人における年齢別肺炎球菌血清型別特異抗体価
2歳未満小児では、多くの血清型（血清型1、4、7F、9V、18C、23F）に対する抗体価が低く、年齢が上がるごとに抗体価が上昇した。

研究活動

清型別特異抗体価0.35μg/mlを抗体陽性の基準とした。その結果、2歳未満小児では、多くの血清型（血清型1、4、7F、9V、18C、23F）に対する抗体価が低く、年齢が上がるごとに抗体価が上昇した。0.35μg/ml以上の抗体価を保有している割合は、年齢が上がることに上昇し、5～9歳ではほぼ100%に達した。以上より、日本においては、特に2歳未満でのPCV接種の必要性が明らかとなった。現在、日本においてもPCV7非関連株によるIPDが徐々に増加しており、早期にPCV13を導入する必要性があると考えられた。

3) L－アスパラギナーゼアレルギーの予測マーカーとしての好塩基球表面CD203c発現の有用性に関する研究

33人の小児ALL患者についてASPを含む治療クール前に採血とSkin Prick Test（SPT）を行い、治療中のASP過敏反応を前向きに観察した。ASP特異抗体価はELISAにより測定した。33人中8人にASP過敏反応を発症した。ASP特異IgG抗体価は過敏反応群で有意に高値であった。ASP特異IgEは全患者において検出感度以下であり、ASP特異IgG4はほぼ全ての患者において低値であった。CD203c-BATは過敏反応群で有意に上昇していた。特異IgEを高感度に検出するセルベースアッセイ、IgE crosslinking-induced luciferase expression（EXiLE）を用いてCD203c-BAT高値患者血清中にASP特異的IgEを証明した。CD203c-BATはALL治療中にダイナミックに変動し、これまで報告されてきたASP特異IgGよりも優れた過敏反応予測因子であった。今後大規模前向き試験においてさらなる検討を行いたい。

4) 酸化ストレス下の骨芽細胞分化におけるヘッジホッグシグナルとJNK1の相互作用に関する研究

ヘッジホッグシグナル依存性に骨芽細胞様に分化するマウス胎児間葉系細胞（C3H10T1/2）において、過酸化水素によりヘッジホッグシグナルの標的遺伝子、骨芽細胞関連遺伝子のmRNA発現、及びその後の石灰化形成は著明に抑制された。酸化ストレスにより同時に誘導されるリン酸化Jnk1に着目し、Jnk特異的阻害剤のヘッジホッグシグナル活性への作用を、Gli結合領域をプロモーター部に含むコンストラクトを用いてLuciferase assay法により検討した。酸化ストレスによるヘッジホッグシグナル活性低下はJnk特異的阻害剤の前投与により阻害可能であった。さらに、AnisomycinによるJnk刺激や、恒常的活性型Jnk1の一過性強制発現によりヘッジホッグ経路は抑制された。以上のことから、酸化ストレスはリン酸化Jnk1の誘導を介して、ヘッジホッグシグナル及び骨芽細胞分化を抑制していることが示唆された。より詳細なタンパク相互作用の検討のため、Gli1及びJnk1を一過性強制発現させたHEK293細胞を用いて、免疫沈降法による結合実験や共焦点顕微鏡を用いた細胞内局在の観察を行っている。

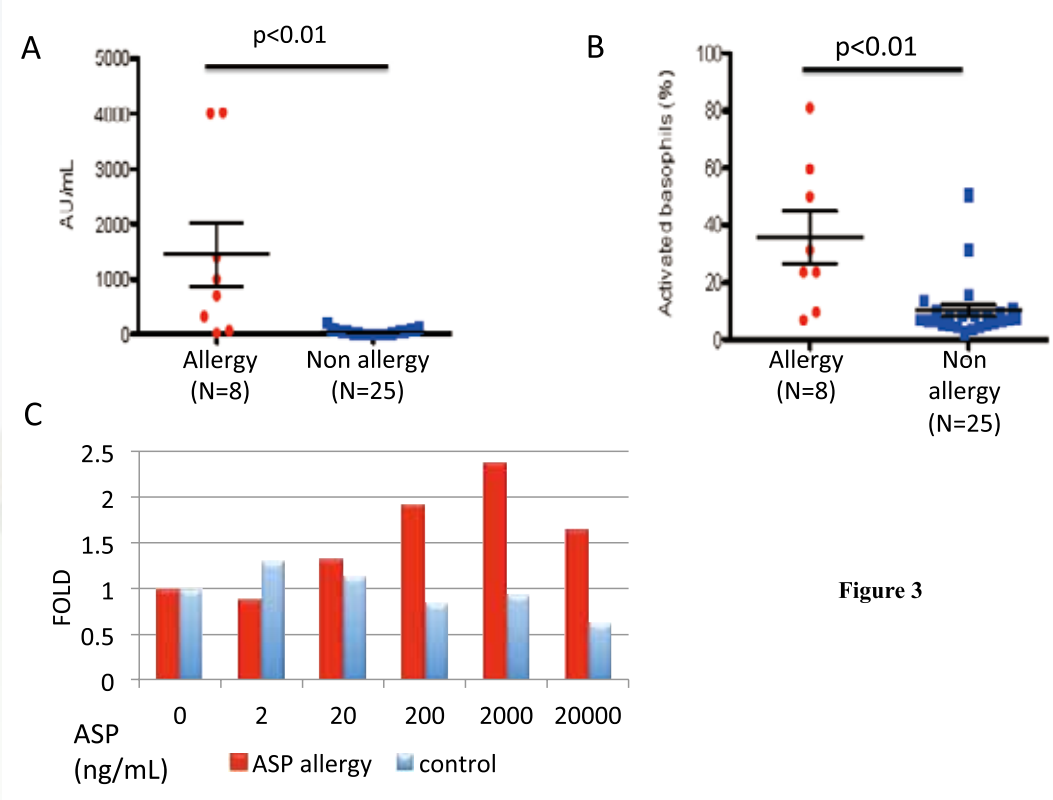


Figure 3

図3. Lアスパラギナーゼ（ASP）に対する特異的免疫反応の検出
（A）ELISA法によるASP特異的IgG抗体値はASPアレルギー患者で有意に高値である。
（B）CD203c-BAT陽性率はASPアレルギー患者で有意に高値である。
（C）ASPアレルギー患者におけるASP濃度異存的EXiLE陽性反応

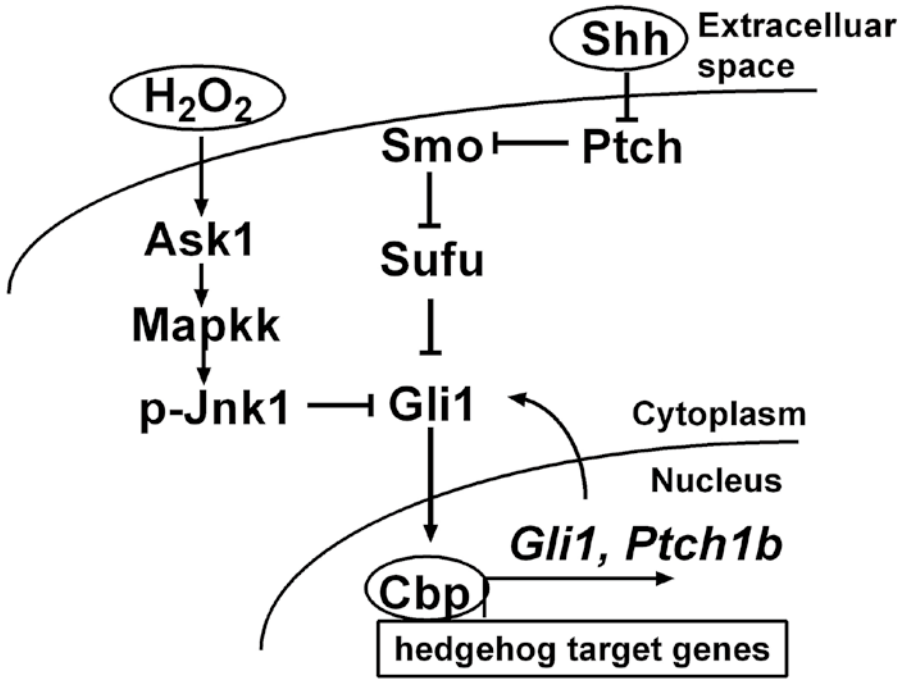


図4. 酸化ストレスに伴うヘッジホッグシグナルの効果
酸化ストレスはJnk1のリン酸化を介してGli1メッセージ発現を抑制し、ヘッジホッグシグナル及び骨芽細胞分化を抑制していることが示唆される。

代表業績

1. Ochiai S, Shimojo N, Morita Y, Tomiita M, Arima T, Inoue Y, Nakaya M, Uehara N, Sato Y, Mori C, Suzuki Y, Kohno Y. Cytokine biomarker candidates in breast milk associated with the development of atopic dermatitis in 6-month-old infants. ***Int Arch Allergy Immunol***, 2012; 160: 401-408.
2. Yamaide F, Undarmaa S, Mashimo Y, Shimojo N, Arima T, Morita Y, Hirota T, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Sato K, Suzuki S, Nishimuta T, Watanabe H, Hoshioka A, Tomiita M, Yamaide A, Watanabe M, Okamoto Y, Kohno Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y. Association study of matrix metalloproteinase-12 gene polymorphisms and asthma in a Japanese population. ***Int Arch Allergy Immunol***, 2012; 160: 287-296.
3. Yonekura S, Okamoto Y, Shimojo N, Yamamoto H, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T, Inoue Y, Arima T, Tomiita M, Kohno Y. The onset of allergic rhinitis in Japanese atopic children: A preliminary prospective study. ***Acta Otolaryngol***. 132: 981-987, 2012.
4. Kamemura K, Tada H, Shimojo N, Kohno Y, Morita Y, Ichioka T, Suzuki K, Kubota K, Hiyoshi M, Kido H. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly-sensitive new allergen microarray. ***J Allergy Clin Immunol***. 2012; 130: 113-121.
5. Tanaka J, Ishiwada N, Wada A, Chang B, Hishiki H, Kurosaki T, Kohno Y. Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in Streptococcus pneumoniae isolates in Japan. ***Epidemiol Infect***. 2012; 140(6): 1111-21.
6. Endo M, Fujii K, Sugita K, Saito K, Kohno Y, Miyashita T. Nationwide survey of nevoid basal cell carcinoma syndrome in Japan revealing the low frequency of basal cell carcinoma. ***Am J Med Genet A***. 2012; 158A(2): 351-7.
7. Hishiki H, Ishiwada N, Fukasawa C, Abe K, Hoshino T, Aizawa J, Ishikawa N, Kohno Y. Incidence of bacterial coinfection with respiratory syncytial virus bronchopulmonary infection in pediatric inpatients. ***J Infect Chemother***. 2011; 17: 87-90.
8. Higashi T, Shimojo N, Suzuki S, Nakaya M, Takagi R, Hashimoto K, Kohno Y, Matsushita M. CoA concentration in mothers' milk predicts the atopic dermatitis-inducing potential in a cohort of Japanese infants. ***Int. Immunol***. 23: 741-9, 2011.
9. Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, Harada M, Sakashita M, Suzuki Y, Shimojo N, Kohno Y, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Nakamura Y, Tamari M. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. ***J Allergy Clin Immunol***. 124: 779-785, 2009.
10. Suzuki Y, Hattori S, Mashimo Y, Funamizu M, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A, Shimojo N. CD14 and IL4R gene polymorphisms modify influence of day care attendance on total and specific serum IgE levels in school children. ***J Allergy Clin Immunol***. 123: 1408-11, 2009.
11. Campos E, Shimojo N, Aoyagi M, Kohno Y. Differential effects of TNF-alpha and IL-12 on IPP-stimulated IFN-gamma production by cord blood Vgamma9 T cells. ***Immunology***. 127: 171-177, 2009.
12. Fukasawa C, Ishiwada N, Ogita J, Hishiki H, Kohno Y. The effects of disodium cromoglycate on enhanced adherence of Haemophilus influenzae to A549 cells infected with respiratory syncytial virus. ***Pediatr Res***. 2009; 66(2): 168-73.

細胞内パターン認識受容体の恒常活性変異体によって誘導される自己炎症症候群をモデルとした皮膚疾患の病態解析

事業推進担当者

神戸 直智、松江 弘之

千葉大学大学院医学研究院　皮膚科学

概要

乳児期に発症する周期熱の中で、自然免疫に関わる遺伝性異常を背景とする疾患が、自己炎症症候群（autoinflammatory syndrome）として注目される。これらの疾患では原因遺伝子の活性化によって、臨床症状として周期的な発熱や関節症状に加えて、感染症類似の皮膚症状を呈することが興味深い。我々は、この自己炎症症候群の中でも、細胞内でのパターン認識に関わる受容体として注目されるNLR遺伝子の変異を背景として、蕁麻疹を生じる家族性寒冷蕁麻疹（MIM #120100）、Muckle-Wells症候群（MIM #191900）、CINCA症候群（MIM #607115）からなるクリオピリン関連周期性症候群（cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS）と、サルコイドーシス類似の肉芽腫を来す若年発症サルコイドーシス（early-onset sarcoidosis, EOS; MIM #609464）/Blau症候群（MIM #186580）の解析を行ってきた。ともに本邦での患者数が50例程度の稀な疾患ではあるが、特徴的な臨床症状を呈するこれら疾患の解析は、より普遍的な疾患の病態解明に有用な情報を提供すると期待される。

1. NLRP3遺伝子変異を背景としたクリオピリン関連周期性症候群をモデルとしたヒスタミン非依存性蕁麻疹の解析

【背景】　家族性寒冷蕁麻疹に代表されるCAPSの原因遺伝子NLRP3は、細胞内パターン認識受容体であり、細菌やウイルスの核酸を加えて尿酸結晶やATPなどの生体が発する危険信号を認識して活性化し、下流分子ASCと会合し蛋白複合体インフラマソーム（inflammasome）を形成し、caspase-1の活性化を介してIL-1β産生を誘導する。我々はCAPSの臨床症状として、抗ヒスタミン薬は無効だが抗IL-1療法が奏効する蕁麻

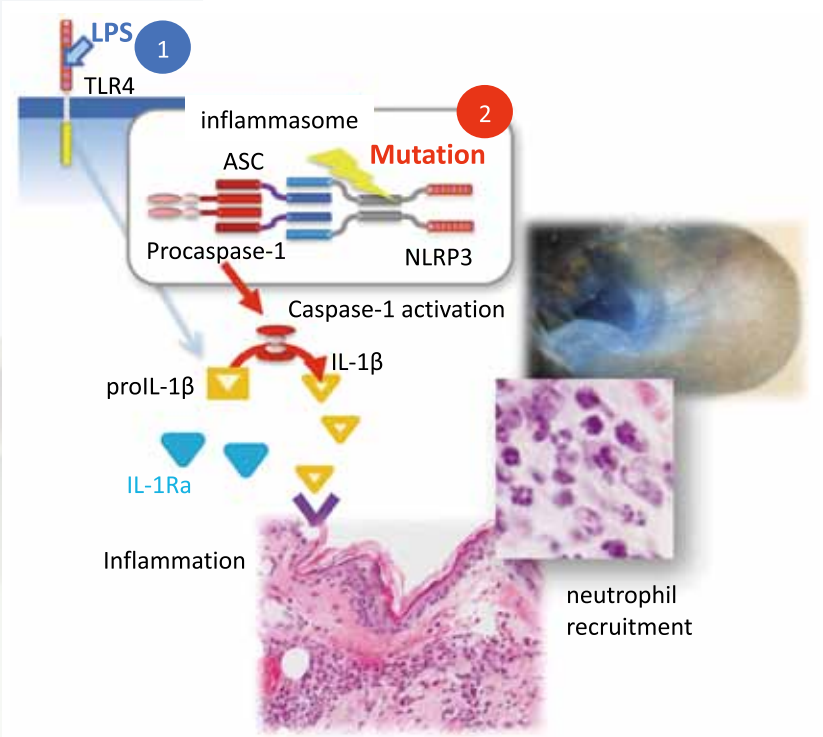


図1.　NLRP3インフラマソームを介して産生されるIL-1βと蕁麻疹形成の機序

CAPS患者でみられる変異をもったNLRP3は、二つ目のシグナルを必要とせずに自発的にNOD領域を介して自己重合化するとともにPYD領域を介してASCと会合し、さらにASCはそのCARD領域を介して、同じくCARD領域を有するprocaspase-1と会合してインフラマソーム（inflammasome）と呼ばれる蛋白複合体を形成する。すると、近傍に引き寄せられたcaspase-1が活性化し、これが例えば最初のシグナルとして働くLPSがTLR4を介して前駆体として産生するproIL-1βを、活性型であるIL-1βへと転換する。その結果として炎症が惹起され、皮膚の血管透過性の亢進と好中球の遊走を誘導することが我々の検討から明らかとなった。

疹様紅斑が出現することに着目し、皮膚でのNLRP3の機能およびCAPSの病態について検討した。

【結果】 病変部の皮膚を免疫染色にて検討すると、CAPS患者の皮膚で活性化IL-1βを発現する主要な細胞は、肥満細胞であった。マウス骨髄由来培養肥満細胞はLPS添加によりNlrp3を発現し、さらにインフラマソームの活性化因子R837やATP添加によりIL-1βを産生した。Nlrp3あるいはAscを欠損するマウス肥満細胞ではcaspase-1の活性化およびIL-1β産生は認められなかった。CAPS患者で同定された遺伝子変異を導入したNlrp3はAsc依存性にNF-κB転写を恒常的に亢進することを確認した上で、これら変異体を肥満細胞に導入すると、LPS前処置のみでIL-1β産生を増強した。疾患変異体を発現した肥満細胞をマウスの腹腔へと移入した際には、前処置なしでIL-1βの発現を増強し、好中球遊走を誘導した。この時、腹腔内でのヒスタミン産生は認められなかった。またこの細胞を耳介の皮膚に移入すると、移入した局所で好中球性炎症と血管透過性の亢進を誘導し、CAPSで認められる特徴的な皮膚症状である蕁麻疹が再現された(**図1**)。この結果は、「肥満細胞が蕁麻疹を誘導するサイトカインを産生する」というキャプション付けて掲載号の表紙に採用された(**図2**)。

起炎性サイトカインであるIL-1βは、NLRP3を介した活性化の他、TLRなどの刺激による前駆体の産生という調整を受けている。CAPSのうち軽症例であるFACSにおいては、寒冷暴露が症状を誘発することから、おそらくは寒冷刺激がこの最初のシグナルとしてIL-1βの前駆体を誘導していると予想されるが、生後1週間で症状を自然発症する重症型のCINCA症候群において、何が最初のシグナルとして働いているかは不明であった。中村は、大学院卒業後もこの解析を継続し、CAPS患者で認められる遺伝子変異を導入したモデルマウスを用いて、病原性を持たない細菌が皮膚に定着すること、それを肥満細胞が認識してTNFαを産生することが最初のシグナルとして働いていることを明らかにした(**図3**)。

またCAPSの重症型であるCINCA症候群において、その約半数の症例でNLRP3変異が体細胞モザイクとしてde novoに生じていることを我々は報告したが、この考えは必ずしも受け入れられなかった。これに対して我々は、多施設国際共同研究による変異遺伝子の同定とともに、体細胞モザイクによって発症している患者から樹立したiPS細胞を用いた機能解析を行い、CAPSの発症における体細胞モザイクの意義を明らかにした。

【考察】 CAPSで認められる蕁麻疹様紅斑においてIL-1β産生細胞としての肥満細胞の関与が明らかにされた。今回の検討は、CAPSというNLRP3遺伝子の異常を背景とした稀な遺伝性疾患の解析ではあるが、得られた成果は、抗ヒスタミン薬無効の蕁麻疹の中に肥満細胞がNLRP3-inflammasomeを介して産生するIL-1β依存性のものが存在する可能性を示唆しており、今後より普遍的な蕁麻疹の病態解析に繋げていきたい。

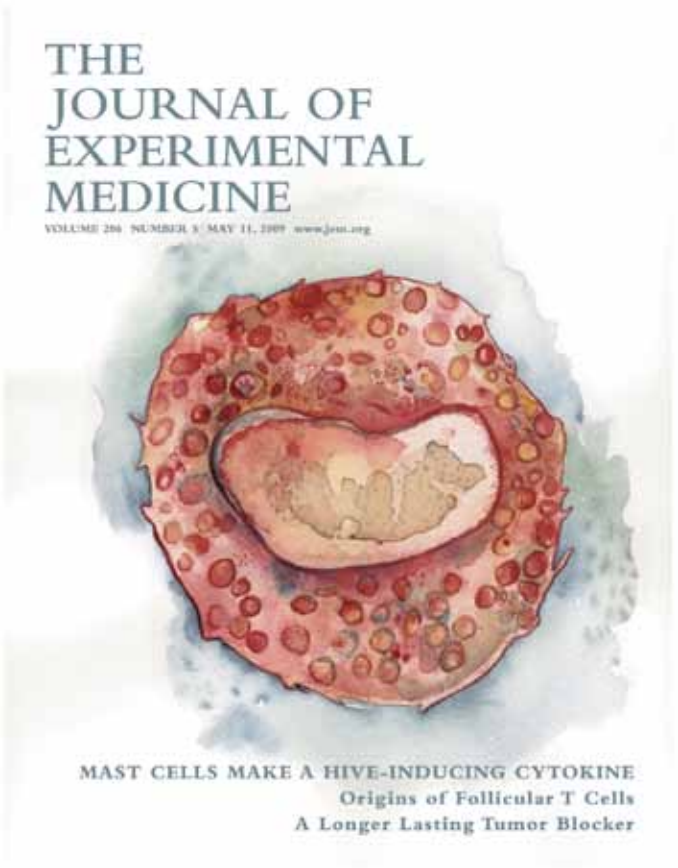


図2. ***The Journal of Experimental Medicine*論文掲載号の表紙**
肥満細胞が蕁麻疹を誘発するサイトカインを産生するとして紹介された。

2. NOD2遺伝子変異を背景とした若年発症サルコイドーシス／Blau症候群をモデルとした肉芽腫の解析

【背景】 サルコイドーシス類似の肉芽腫を来すEOS/Blau症候群の原因遺伝子NOD2は、上記のCPASの原因遺伝子NLRP3と同じく、細胞内パターン認識受容体として機能するNLR遺伝子である(**図4**)。我々は国内のEOS/Blau症候群患者を収集し、NOD2変異体による活性化の程度と臨床症状との相関について解析を行った。

【結果】 国内症例20例から新規変異であるE383Gを含む9つの遺伝子変異を同定した。症例数の多い334番目のアミノ酸変異に注目すると、R334Qに比してNF-κBの恒常活性化能が高いR334W変異の方が、より眼症状が重篤であることが分かった。

【考察】 NOD2変異による活性化の違いが臨床症状の重篤さに関与していることが示唆された。今後はさらに、NF-κBの恒常活性化が患者の病態に如何に関わるのかについて検討していくことで、病態が必ずしも明らかにされていない肉芽腫性疾患の解明に繋げていきたい。

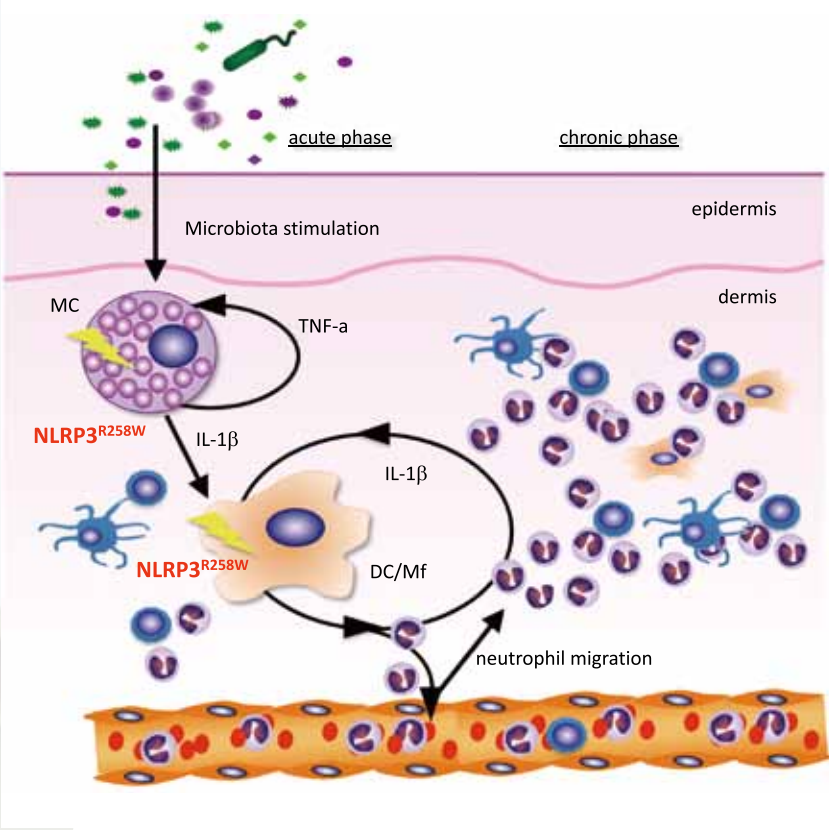


図3. CAPS患者で炎症が惹起される最初の機序
病原性を持たない微生物が皮膚に定着する結果、肥満細胞はTNF-αを産生し、これがIL-1β産生における最初のシグナルとなって前駆体が作られる。こうして作られたIL-1βは、疾患関連NLRP3変異体によって活性型へと転換され、さらなるIL-1βの産生と活性化が引き起こされる。

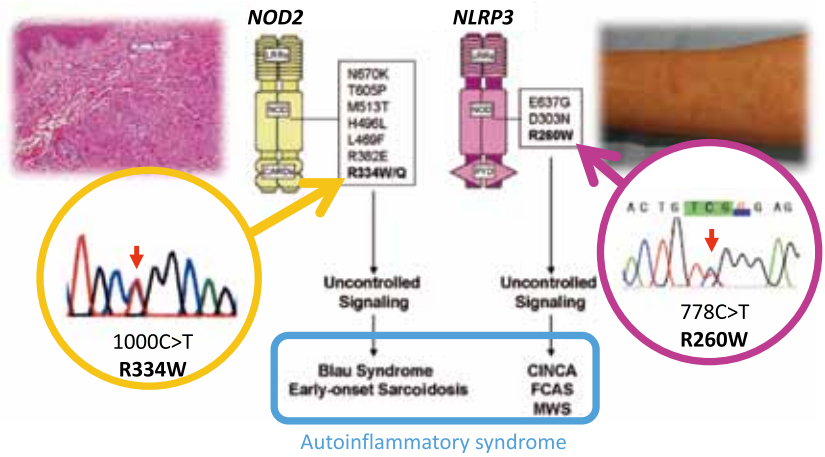


図4. CAPSにおけるNLRP3変異とEOS/Blau症候群におけるNOD2変異
ともにNLRファミリー分子であるNOD2とNLRP3は、中央部に位置するNOD領域のアミノ酸置換を伴う変異によって自己活性化して、自己炎症症候群としての臨床症状を呈する。とくに、EOS/Blau症候群でみられるNOD2のR334Wと、CAPSでみられるNLRP3のR260WはNOD領域内で同じ場所に位置しており、両者は同じ分子メカニズムによって活性化していると推定される。

代表業績

1. Nakamura Y, Franchi L, Kambe N, Meng G, Strober W, Núñez G. Critical role for mast cells in interleukin-1β-driven skin inflammation associated with an activating mutation in the Nlrp3protein. ***Immunity***. 2012; 37: 85-95.
2. Tanaka T, Takahashi K, Yamane M, Tomida S, Nakamura S, Oshima K, Niwa A, Nishikomori R, Kambe N, Hara H, Mitsuyama M, Morone N, Heuser JE, Yamamoto T, Watanabe A, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Asaka I, Heike T, Yamanaka S, Nakahata T, Saito MK. Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic mosaicism and drug discovery. ***Blood***. 2012; 120: 1299-308.
3. Sakai H, Okafuji I, Nishikomori R, Abe J, Izawa K, Kambe N, Yasumi T, Nakahata T, Heike T. The CD40-CD40L axis and IFN-γ play critical roles in Langhans giant cell formation. ***Int Immunol***. 2012; 24: 5-15.
4. Fang X, Huang T, Zhu Y, Yan Q, Chi Y, Jiang JX, Wang P, Matsue H, Kitamura M, Yao J. Connexin 43 hemichannels contribute to cadmium-induced oxidative stress and cell injury. ***Antioxid Redox Signal***. 2011; 14: 2427-39.
5. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, Nishikomori R, Morimoto T, Kambe N, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, de Saint Basile G, Neven B, van Gijn M, Frenkel J, Arostegui JI, Yague J, Merino R, Ibanez M, Pontillo A, Takada H, Imagawa T, Kawai T, Yasumi T, Nakahata T, Heike T. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome patients: The results of an international multicenter collaborative study. ***Arthritis Rheum***. 2011; 63: 3625-32.
6. Kambe N, Nakamura Y, Saito M, Nishikomori R. The inflammasome, an innate immunity guardian, participates in skin urticarial reactions and contact hypersensitivity. ***Allergol Int***. 2010; 59: 105-13. Review
7. Kambe N, Satoh T, Tanizaki H, Fujisawa A, Saito MK, Nishikomori R. Enhanced NF-kappaB activation with an inflammasome activator correlates with disease activity of NLRP3 mutations outside of exon 3. ***Arthritis Rheum***. 2010; 62: 3123-4.
8. Nakamura Y, Kambe N, Saito M, Nishikomori R, Kim YG, Murakami M, Nunez G, Matsue H. Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria. ***J Exp Med***. 2009; 206: 1037-46.
9. Okafuji I, Nishikomori R, Kanazawa N, Kambe N, Fujisawa A, Yamazaki S, Saito M, Yoshioka T, Kawai T, Sakai H, Tanizaki H, Heike T, Miyachi Y, Nakahata T. Role of the NOD2 genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis. ***Arthritis Rheum***. 2009; 60: 242-250.
10. Matsue H, Kambe N, Shimada S. Murine fetal skin-derived cultured mast cells: A useful tool for discovering functions of skin mast cells. ***J Invest Dermatol***. 2009; 129: 1120-5. Review
11. Nagasaka A, Matsue H, Matsushima H, Aoki R, Nakamura Y, Kambe N, Kon S, Uede T, Shimada S. Osteopontin is produced by mast cells and affects IgE-mediated degranulation and migration of mast cells. ***Eur J Immunol***. 2008; 38: 489-99.

鼻アレルギー・頭頸部癌に対する免疫治療の展開

事業推進担当者

岡本 美孝

千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

1. アレルギー性鼻炎に対する粘膜免疫療法：スギ花粉症への意義と作用機序

アレルギー性鼻炎は現在も患者数が増加している。アレルギー性鼻炎は死にいたる疾患ではないが、睡眠障害を高率に引き起こし就業や学習への影響も強く、患者のQOL障害を強く引き起こす疾患であること、さらに青壮年では自然改善が非常に少ないことから根本的な対応が望まれている[2)]。

抗原特異的免疫療法（減感作療法）は唯一この自然経過を改善させる方法として知られている。しかし、免疫療法は有効性が示され、国内外のガイドラインで推奨されているにもかかわらず、従来の皮下注射法では頻回な通院が必要なうえ、頻度が少ないとはいえ重篤な副作用発現の危険から患者負担が大きく、実際には実施する医療機関や受ける患者は減り続けている。そこで、皮下注射による抗原特異的免疫療法に替わる方法として抗原の粘膜投与が注目されている。なかでも舌下免疫療法は舌裏面に抗原の保存をはかり、口腔底粘膜を利用した投与法である。医師の指導下ではあるが、自宅での投与が可能であり、重篤な副作用の減少から患者の負担が著しく軽減されるものとして注目され、すでに欧州では標準治療とし実施されている。我が国特有といえるスギ花粉症に対しても舌下免疫療法が有効であるのかについてのエビデンスの確立とさらにその作用機序、バイオマーカー、効果予測因子の解明の確立を目指して研究を行った。

120名の成人スギ花粉症患者を対象に2006年秋から2008年4月まで1年半に及ぶ舌下投与法によるプラセボ対照比較試験を実施し、2年目のシーズンには期待した一定の症状改善効果が得られた。しかし、1年目のシーズンには効果はみられなかったことから投与する抗原の量を増やす必要があると考え、2008年12月から5ヶ月間、さらに2009年12月から5ヶ月間にスギ花粉エキスを連日半年間投与した比較試験を行った。その結果、最初の1年目のシーズンも実薬舌下群ではプラセボ舌下群に比較して症状の改善効果がみられた。これらの結果を評価して、製薬企業が我々の試験に用いた同じ抗原量、投与法でスギ花粉症に対する舌下免疫療法の第3相の治験を2010年秋から1年半にわたって実施することとなった。試験結果は2012年9月にキーオープンされ、高く評価される結果であった。G-COE研究でおこなった医師主導の臨床試験の出口の目標とした治験の開始が実際に行われ、かつその結果もこのG-COEでおこなった結果に一致したものであった。

一方、作用機序の検討も臨床試験の中でおこなった。有効性を示すバイオマーカーを明らかにすること、また、抗原特異的免疫療法の効果の予測因子を解明することは、この治療法の普及に欠かせない。これまでの検討から舌下免疫療法により、スギ花粉抗原（Cry j）特異的Th2細胞のクローンサイズの飛散期の増加抑制が見られていることを明らかにした。また、末梢血液中のCry j 1特異的制御性T細胞（FoxP3+, IL-10+, CD4+, CD25+）は舌下免疫療法を行うことで症状の増悪が抑制された患者群では細胞数の増加が確認された。これらスギ花粉特異的Th2細胞クローンサイズ、スギ花粉特異的制御性T細胞がバイオマーカーとして有用である可能性が示された。また、治療効果のバイオマーカーのみならず、さらに舌下免疫療法の効果予測因子についても検討を進めた。舌下免疫療法は治療期間が1年以上に及ぶこと、他の治療法同様、responderとnon-responderが存在することから治療開始前、あるいは治療開始後早期に治療効果の有無が予測出来れば患者負担の軽減にもつながることが期待される。検討の結果、治療開始直前の患者血漿中のスギ花粉特異的IgE抗体価と総IgE値の割合が低い患者群で花粉シーズン中の症状が抑制され治療効果がみられ、スギ花粉特異的IgE抗体価と総IgE値の比が効果予測因子として利用できることが期待された。さらに、舌下免疫療法開始後8週目の末梢血T細胞を用いた網羅的遺伝子発現解析をDNAマイクロアレイにて行った。この中で発現が著明に変動した遺伝子の中からRT-PCRにより確認を行い、成分解析を進めて幾つかの効果予測遺伝子候補を明らかにした。これらバイオマーカー、効果予測因子についてはその後の臨床試験、治験で得られた試料を用いて検証を進めている。

一方、舌下免疫療法の有効性の向上、特に経済性向上、投与期間の短縮には有効なアジュバントの開発が不可欠である。抗原と共に乳酸菌を取り込んだ未熟樹状細胞はCCR-7ケモカインの発現を亢進してmigration能が増強すること、PD-L2副刺激シグナルの発現増強を介して選択的にTh2細胞からのサイトカイン産生の抑制が生ずることがヒト樹状細胞を用いた*in vitro*の検討、ならびにマウスでの*in vivo*での検討で明らかになった。これらの結果を踏まえ、スギ花粉症患者を対象に舌下免疫療法と組み合わせた4群に分けてのランダム化試験を当科が中心となって他施設共同試験で行った。その結果、乳酸菌を併用した群で有意に症状の緩和作用が確認された。

2. 頭頸部癌に対する細胞免疫治療

進行頭頸部癌の治療成績は向上したとはいえ、依然満足のいくものではない。また、標準治療の患者負担も大きい。治療成績の向上、患者負担の軽減、QOLの向上には新規治療の開発が不可欠である。頭頸部癌における細胞免疫治療の導入は、特に以下の点から高い有効性が期待される。すなわち、(1)自己の細胞を用いる細胞免疫治療は安全性が高く臨床応用のハードルが低い、(2)頭頸部癌の所属リンパ節は頸部リンパ節であることが明らかになっている、(3)原発巣、所属リンパ節転移から腫瘍の採取が比較的容易であり、治療の評価も行いやすい、(4)多くの腫瘍への血行が外頸動脈の終末血管を介しており、超選択的に細胞移入、投与が可能であることである。そこで頭頸部癌に対する樹状細胞免疫治療の開発について検討を進めた。

特に、上気道粘膜を利用した細胞投与に注目して、鼻粘膜下に扁平上皮癌抗原ペプチドパルス樹状細胞をインジウムで標

識して接種することで、投与鼻粘膜のみならず頸部リンパ節に長期に樹状細胞が集積することが明らかになった。実際にペプチド特異的インターフェロン（IFN）-γ産生細胞をELISPOT法で検出すると血中のみならず頸部リンパ節にも検出され、所属リンパ節に有効に抗腫瘍免疫の誘導を確認した。このように、鼻粘膜を介した樹状細胞の投与により、頭頸部癌の所属リンパ節で有効な抗腫瘍活性を誘導できることが期待された。そこで実際の臨床への展開を検討した。用いる免疫細胞としては強力な抗腫瘍効果が報告されているNKT細胞免疫系に注目した。

NKT細胞を利用した頭頸部癌への臨床応用を検討するために、再発進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象にα-galactosylceramide（GalCer）でパルスした患者抗原提示細胞を患者の鼻膜下に投与し、安全性、抗腫瘍免疫活性の誘導を確認する臨床第１相試験を行った。150mlの採血から調整したα-GalCerでパルス抗原提示細胞10^8個を患者の下鼻甲介粘膜下に投与することで血液中のIFN-γ産生細胞の増加、NK細胞活性の増加へ誘導が認められ、一部臨床効果も期待されることが明らかになった。軽度の有害事象はごく少数例で認めたが、本治療との因果関係は否定的と考えられた。また、同時に別の臨床試験として、他の粘膜投与部位と比較するため口腔底粘膜に注目してα-GalCerでパルス抗原提示細胞をインジウムで標識した後に、鼻粘膜下と口腔底粘膜下に投与する方法について比較検討した。鼻粘膜下に投与した細胞は主に内頸静脈に沿った深頸部リンパ節に、口腔底粘膜下に投与した細胞は顎下部のリンパ節に移行することが確認されたが、鼻粘膜下投与と異なって口腔底粘膜下投与群では抗腫瘍免疫活性の誘導はほとんど確認されなかった。

そこで、α-GalCerパルス抗原提示細胞を用いた鼻粘膜投与治療は患者への負担が少なく、進行癌の標準治療後のアジュバント療法として意義があると考え、頭頸部の悪性黒色腫症例を対象に検討を進めた。悪性黒色腫のうち粘膜黒色腫は日本に比較的多く、また頭頸部領域の発生が多いが予後は不良である。しかし、近年重粒子線治療が粘膜黒色腫の制御に高い効果を示すことが注目されている。ただ、局所制御は高いものの結局重粒子線治療後の遠隔転移を制御出来ず、生存率の大きな改善には至っていない。そこで、重粒子線治療後の遠隔転移の発生の抑制を目的に、重粒子線治療が終了した鼻粘膜悪性黒色症例を対象にα-GalCerパルス抗原提示細胞を用いた鼻粘膜投与治療の有効性を検討する臨床試験を行った。対照群としてはこれまで免疫療法を受けずに治療した症例を用いて、historical control studyとして進めた。

その結果、免疫療法群では局所再発についてはコントロールと差を認めなかったが、遠隔転移、無病再発率については改善が確認された。

また、第４期下咽頭癌治療後のアジュバント療法への意義を非α-GalCerパルス抗原呈示細胞投与を対照としたランダム化試験も開始して症例を蓄積している。α-GalCerパルス抗原提示細胞の鼻粘膜投与を高度医療として申請を行い、2012年４月から実施可能とされている。

さらに、鼻粘膜へのα-GalCerパルス抗原呈示細胞に加えて、直接effector細胞である活性化NKT細胞の頭頸部癌の栄養血管への超選択的動脈投与を行った。鼻粘膜へのα-GalCer

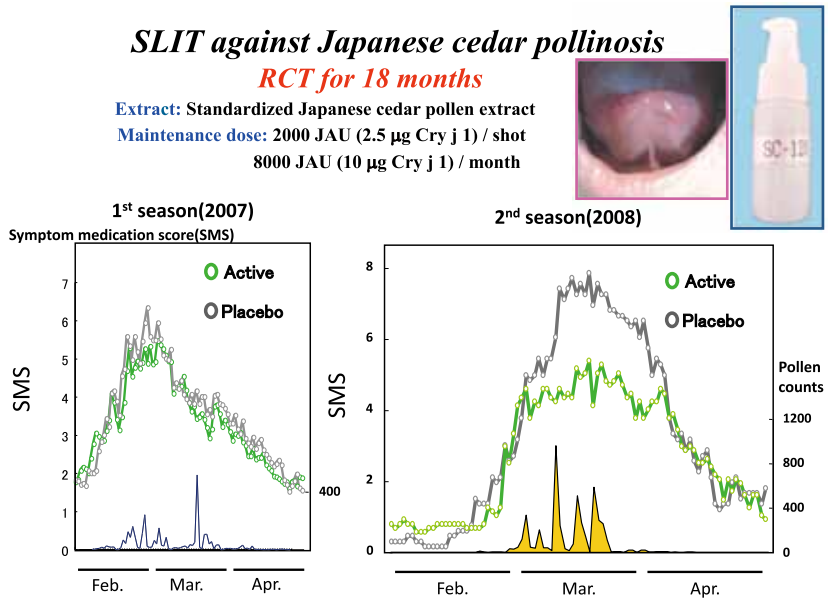


図1.
スギ花粉症患者を対象にスギ花粉エキスを用いた舌下免疫療法の有効性を検討するためにプラセボ対照の2重盲検試験をいくつか実施した。図に示すのは2000JAUの量を週に1回で16ヶ月間投与した検討結果である。重篤な副作用は認められなかった。症状については、花粉飛散期の1シーズン目は効果を認めなかったが、2シーズン目にはプラセボ投与群に比較して有意に症状が認められた。

パルス抗原提示細胞も併用して標準治療後の再発進行頭頸部扁平上皮癌症例に対して行い、活性化NKT細胞の選択的動脈内投与の安全性、抗腫瘍免疫活性の誘導、腫瘍縮小効果を確認した。その後、やはり標準治療後の再発ではあるが手術によるサルベージ治療が可能な症例について術前に鼻粘膜へのα-GalCerパルス抗原提示細胞投与と活性化NKT細胞の選択的動脈内投与治療を行い、腫瘍縮小効果と手術摘出腫瘍検体の中のNKT細胞数の評価を行った。50%を越える症例で腫瘍の縮小効果(PR)を認め、かつ腫瘍縮小例では腫瘍内のNKT細胞の増加が確認された。

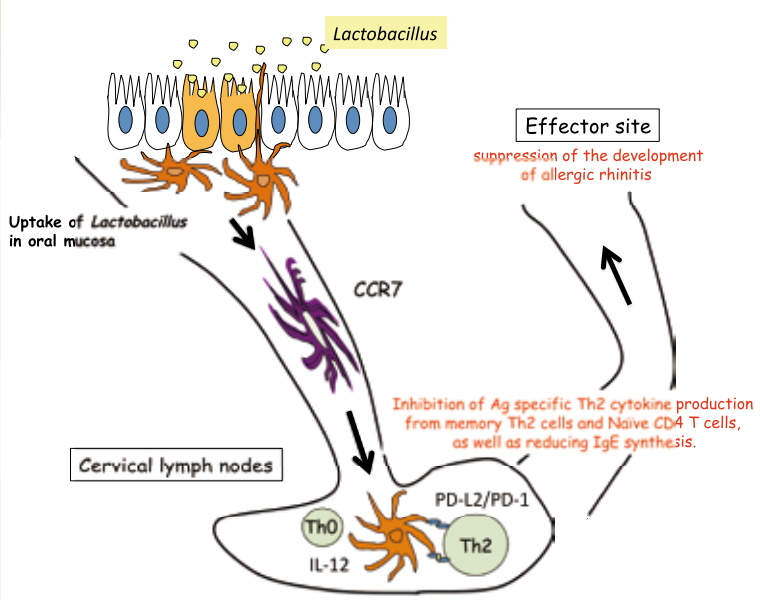


図2.
乳酸菌(KW3110株)を舌下投与した卵白アルブミン感作マウスでは、鼻抗原誘発による鼻症状、血中のIgE値について改善、あるいは低下がみられた。乳酸菌を取り込んだ樹状細胞ではCCR7の発現を介して樹状細胞の移行能が亢進し、またPD-L2の発現を介してTh2サイトカインの選択的抑制が生じるためと考えられた。実際に標識した乳酸菌の口腔投与により頸部リンパ節への移行が確認された。

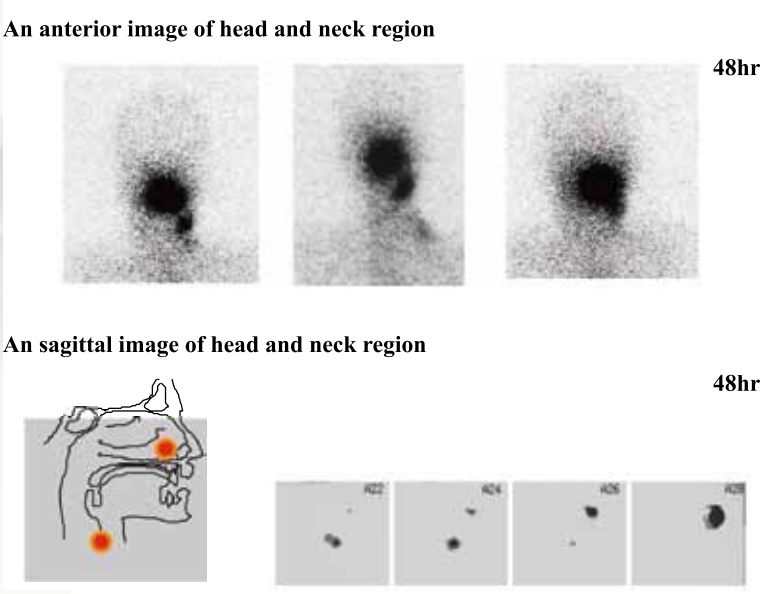


図3.
α-GalCerパルス抗原提示細胞にインジウムで標識を行った後に静脈内、頸部皮膚、口腔粘膜下等への投与を行いmigrationについて投与検討をおこなった。頭頸部癌患者の鼻粘膜下に投与すると投与後早期に投与側の頸部リンパ節への移行が確認された。図はSPECT画像を示す。

Clinical effects

	clinical outcome	adverse events
Case 001	SD	–
Case 002	SD	–
Case 003	PR	Anemia (grade 2)
Case 004	PD	–
Case 005	PD	–
Case 006	SD	–
Case 007	SD	–
Case 008	SD	–
Case 009	PD	–

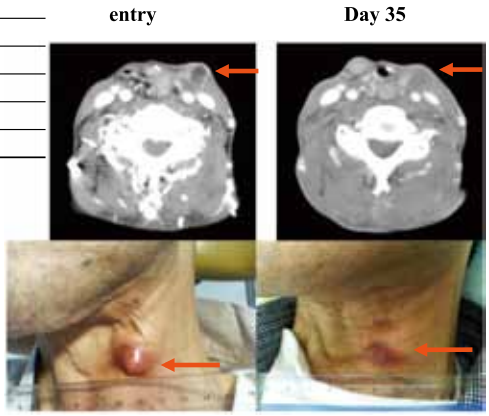


図4.
α-GalCerパルス抗原提示細胞を1週間間隔で2回鼻粘膜下に投与した。末梢血中のNKT細胞数の変動、NKT細胞、NK細胞によるIFN-γ産生細胞の変動を検討したが代表的な3症例を示す。NKT細胞数、NKT細胞の活性化が高率に認められ、スライドに示すように、頸部皮膚転移腫瘍の著明な縮小がみられた症例もあった。

代表業績

1. Uchida T, Horiguchi S, Tanaka Y, Yamamoto H, Kunii N, Motohashi S, Taniguchi M, Nakayama T, Okamoto Y. Phase 1 study of a-galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells administration to the nasal submucosa in unresectable or recurrent head and neck cancer. ***Cancer Immunology and Immunotherapy***. (2008) 57: 337-345.
2. Horiguchi, S, Tanaka Y, Uchida T, Chazono H, Okawa T, Okamoto Y. Seasonal changes in antigen-specific Th clone sizes in patients with Japanese cedar pollinosis: A 2-year study. ***Clinical and Experimental Allergy***. (2008) 38: 405-412.
3. Horiguchi S, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Yamamoto H, Kunii N, Sakurai D, Fujimura T, Nakazawa K, Yasueda H. A randomized controlled trial of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. ***International Archives of Allergy and Immunology***. (2008) 146: 76-84.
4. Kobayashi K, Tanaka Y, Horiguchi S, Yamamoto S, Nakayama T, Sugimoto A, Okamoto Y. The effect of radiotherapy on NKT cells in patients with advanced head and neck cancer. ***Cancer Immunology and Immunotherapy***. (2010) 59: 1503-1509.
5. Kurosaki M, Horiguchi S, Yamasaki K, Uchida Y, Motohashi S, Nakayama T, Sugimoto A, Okamoto Y. Migration and immunological reaction after the administration of αGalCer-pulsed antigen-presenting cells into the submucosa of patients with head and neck cancer. ***Cancer Immunology and Immunotherapy***. (2011) 60: 207-215.
6. 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 two-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis. ***Clinical Immunology***. (2011) 139: 65-74.
7. Yamasaki K, Horiguchi S, Kurosaki M, Kunii N, Nagato K, Hanaoka H, Shimizu N, Ueno N, Yamamoto S, Taniguchi M, Motohashi S, Nakayama T, Okamoto Y. Induction of NKT cell-specific immune responses in cancer tissues after NKT cell-targeted adoptive immunotherapy. ***Clinical Immunology***. (2011) 138: 255-265.
8. Inamine A, Sakurai D, Horiguchi S, Yonekura S, Hanazawa T, Hosokawa H, Matuura-Suzuki A, Nakayama T, Okamoto Y. Sublingual administration of Lactobacillus paracasei KW3110 inhibits Th2-dependent allergic responses via upregulation of PD-L2 on dendritic cells. ***Clinical Immunology***. (2012) 143 143: 170-179.
9. 特許出願：稲嶺絢子、岡本美孝、堀口茂俊、櫻井大樹
「乳酸菌および抗原物質を含み、口腔内に投与されることを特徴とする抗アレルギー剤」
特　願：2009－19857 号
出願日：2009-08-28
10. 特許出願：岡本美孝、稲嶺絢子、櫻井大樹、堀口茂俊、中山俊憲
「花粉症ワクチンの治療効果を予測するバイオマーカー」
特願：2011-076635
出願日：2011-3-30
11. マスコミ報道：韓国 KBS 放送公社　乳酸菌を用いたワクチン
12. マスコミ報道：NHK 総合テレビ；今日の健康―花粉症の対策、2011 年 1 月および 2012 年 1 月

抗癌剤に対する耐性機構の解明と克服による強化化学療法の開発

事業推進担当者

丹沢 秀樹

千葉大学大学院医学研究院　臨床分子生物学

目的

現在の癌の化学療法の中でも白金系製剤であるシスプラチン（CDDP）は、口腔癌をはじめ多くの固形癌において広く汎用されている。その一方で、薬剤耐性は癌化学療法の主要な障壁となっている。そこで、本研究ではCDDP耐性を規定する遺伝子群を同定し、その耐性メカニズムの阻害による強化化学療法の開発を最終目的とした。

2. CDDP耐性関連遺伝子（PDE3B, AKR1C）の同定

CDDP耐性関連候補遺伝子を同定するために、口腔扁平上皮癌細胞株（H1、Sa3、KB）と、それらから樹立したCDDP耐性株（H1-R、Sa3-R、KBR）を用いて、マイクロアレイ解析を行った。マイクロアレイ解析の結果から、親株と比較し、耐性株で1.5倍以上の発現が観察された遺伝子を164遺伝子同定した。これらの遺伝子群はCDDP耐性株において特異的に発現増強している遺伝子群と考えられた。一方、耐性株で1.5倍以下の発現が観察された遺伝子を35遺伝子同定した。これら遺伝子群は、CDDP耐性株において特異的に発現減弱している遺伝子群と考えられた。これら合計199遺伝子は、癌細胞においてCDDP耐性に関連する遺伝子としてパスウェイ解析を行った。199個の遺伝子のうち41個の遺伝子が４つのネットワークを形成していた。リアルタイムPCRを用いた絞り込みにより、*PDE3B*と*AKR1C*遺伝子は、CDDP耐性関連候補遺伝子としてCDDP耐性への関与が強く考えられたため、*PDE3B*と*AKR1C*を中心に研究を進めることとした。

2-1. PDE3B阻害剤によるCDDP効果増強作用 (in vitro)（図1）

*PDE3B*が高発現していた耐性株Sa3-RにsiRNAを導入したところ、コントロール群（無処理の細胞、導入試薬を添加した細胞、non-target siRNA）と比較して、*PDE3B*抑制細胞株はCDDPへの耐性が低下していた。このことは*PDE3B*遺伝子が重要なCDDP耐性関連遺伝子であると考えられた。

次に*PDE3B*遺伝子の阻害剤であるシロスタゾールに注目し、CDDPと併用することで、耐性株および親株のCDDPに対する感受性が変化するかを確認した。親株（Sa3、H1）では、コントロール群（DMSOを添加したものと無処理の細胞株）と比較して、シロスタゾールとCDDP併用療法群における感受性の変化は認められなかった。一方、*PDE3B*遺伝子が高発現しているCDDP耐性株（Sa3-R、H1-R）では、コントロール群と比較して、シロスタゾールとCDDP併用療法群ではCDDP感受性の増加が認められた（図1）。

2-2. PDE3B阻害剤によるCDDP効果増強作用 (in vivo)（図2）

*in vitro*の結果を踏まえ、*in vivo*において同様の傾向が認められるか、マウスを用いて実験した。マウスにCDDP耐性株と親株を接種し、腫瘍生着を待ってNo treatment群、シロスタゾール単体投与群、CDDP単体投与群、CDDPとシロスタゾール併用療法群に分け、腫瘍径の変化を観察した。その結果CDDP耐性株を接種した系において、CDDPとシロスタゾール併用療法群は他の群と比較し腫瘍径の増加が抑制されていた（図2）。親株ではシロスタゾール併用による効果は認められなかった。以上のことからCDDP耐性におけるシロスタゾール併用療法の有効性が示唆された。

3-1. AKR1C阻害剤によるCDDP効果増強作用 (in vitro)（図3）

*AKR1C*もCDDP耐性への関与が強く考えられたため、この遺伝子の発現を抑制することでCDDP耐性が変化するか観察した。*AKR1C*をsiRNAの導入により抑制し、CDDP耐性が変化するかMTS assayにて確認した。CDDP耐性株の*AKR1C*の発現を抑制したところ、コントロールと比較しAKR1C遺伝子抑制細胞のCDDP感受性が上昇しているのが観察された。このことから*AKR1C*遺伝子がCDDP耐性に関わることが示唆されたため、*AKR1C*阻害剤を文献的に検索した。

NSAIDsはAKR1C遺伝子阻害剤として報告があり、とくにメフェナム酸の阻害効果が高い。我々はメフェナム酸投与により*AKR1C*遺伝子を阻害し、siRNAによる*AKR1C*抑制と同様の結果が得られるか実験した。親株とCDDP耐性株にメフェナム酸を濃度を変えて投与し、CDDP感受性の変化を観察したところ、CDDP耐性株におけるCDDP感受性がメフェナム酸の濃度依存性に上昇した（図3）。親株に関しては変化がなかった。このことから、CDDP耐性症例へのCDDP、メフェナム酸併用療法の有効性が期待された。

3-2. AKR1C阻害剤によるCDDP効果増強作用 (in vivo)（図4A）

*in vitro*でCDDP耐性克服へのメフェナム酸の効果が確認された結果を踏まえ、*in vivo*において同様の傾向が認められるか、マウスを用いて実験した。マウスにCDDP耐性株と親株を接種し、腫瘍生着を待ってNo treatment群、メフェナム酸単体投与群、CDDP単体投与群、CDDPとメフェナム酸併用療法群に分け、腫瘍径の変化を観察した。その結果CDDP耐性株を接種した系において、CDDPとメフェナム酸併用療法群は他の群と比較し腫瘍径の増加が抑制されていた（図4A）。親株ではメフェナム酸併用による効果は認められなかった。以上のことからCDDP耐性におけるメフェナム酸併用療法の有効性が示唆された。

3-3. AKR1C阻害剤による5-FU効果増強作用（図4B）

頭頸部癌の化学療法にはCDDPのほか5-フルオロウラシル（5-FU）もよく用いられる。5-FU耐性の克服も重要な課題であり、今回我々は5-FU耐性にAKR1Cが関わるかを検討した。CDDP

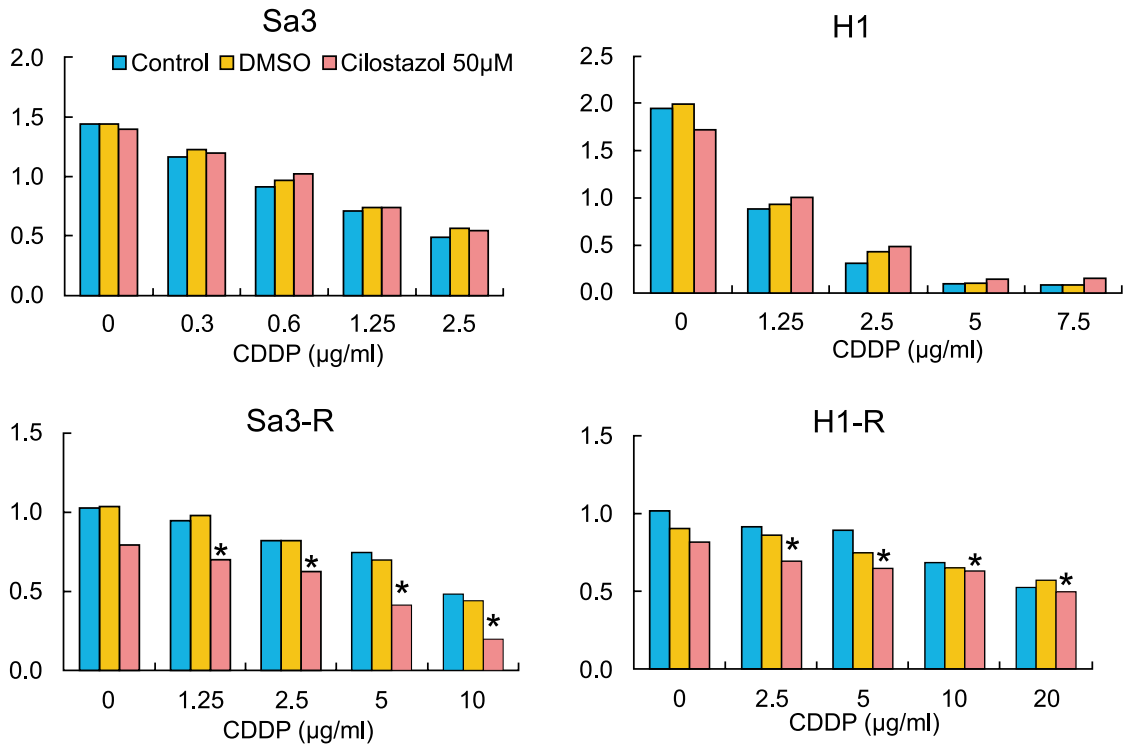


図1. シロスタゾール（cilostazol）存在下におけるCDDP作用増強
細胞株にはH1、Sa3、H1-R、Sa3-Rを用いた。CDDPおよびシロスタゾールの濃度を変化させMTS assayを行った。親株と比較し、耐性株においてCDDPとシロスタゾールの併用によるCDDP感受性の増加が認められた（*$P < 0.05$）。

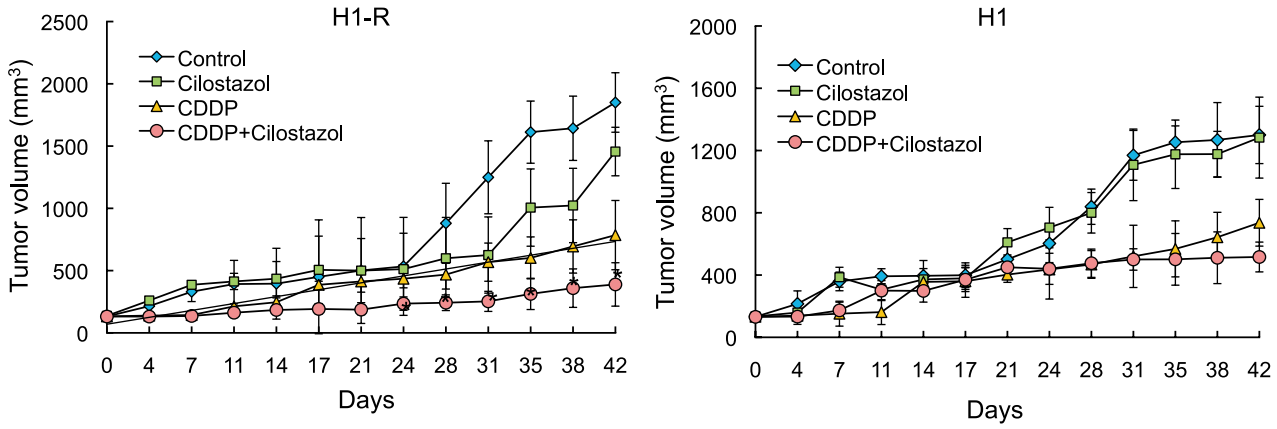


図2. H1-RとH1細胞株のxenograftにおける、CDDPとシロスタゾール併用による抗腫瘍効果
シロスタゾールによる腫瘍増殖抑制効果をメスの胸腺欠損ヌードマウスBALB/cAnNcrj-nu/nuを用いて調べた。マウスはコントロール、シロスタゾール（60μg/day）のみ、CDDP（2mg/kg/i.p.）のみ、CDDPとシロスタゾール併用の4グループに分けた。H1-R xenograftではCDDPとシロスタゾール併用群は他の3群と比較し、腫瘍抑制効果が認められた（*$P < 0.05$）。H1 xenograftではCDDPとシロスタゾール併用群と他の群で有意な差は認められなかった。

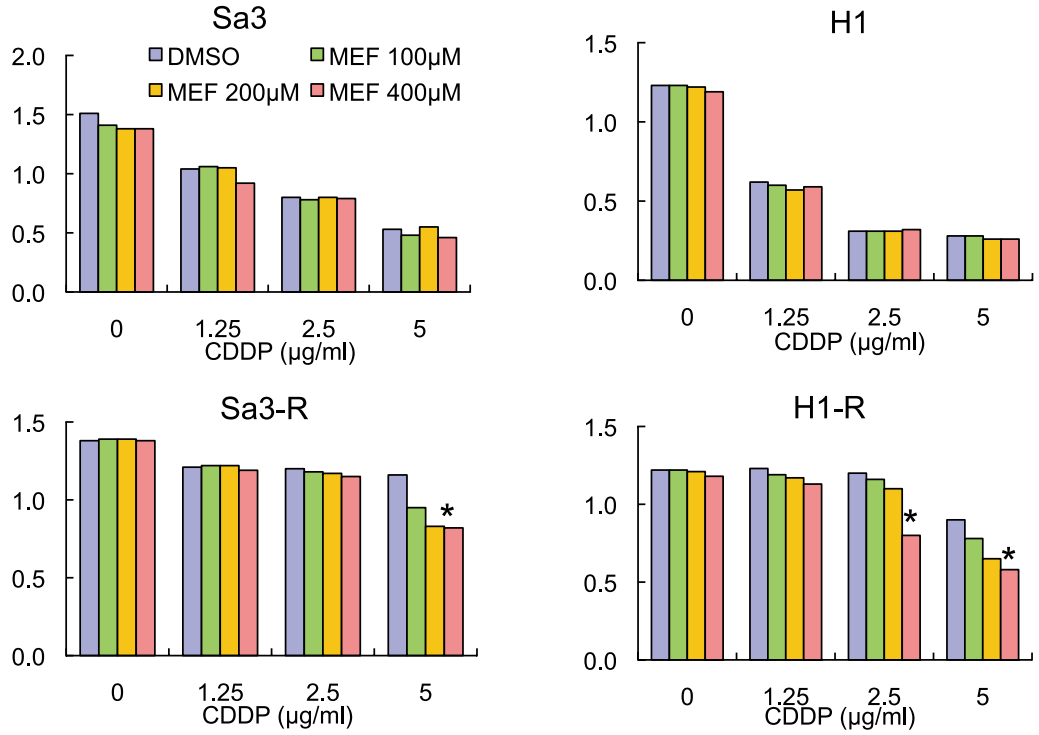


図3. メフェナム酸（MEF）存在下におけるCDDP作用増強
細胞株にはH1、Sa3、H1-R 、Sa3-Rを用いた。CDDPおよびメフェナム酸の濃度を変化させMTS assayを行った。親株と比較し、耐性株において、CDDPとメフェナム酸の併用によるCDDP感受性の増加が認められた（*$P < 0.05$）。

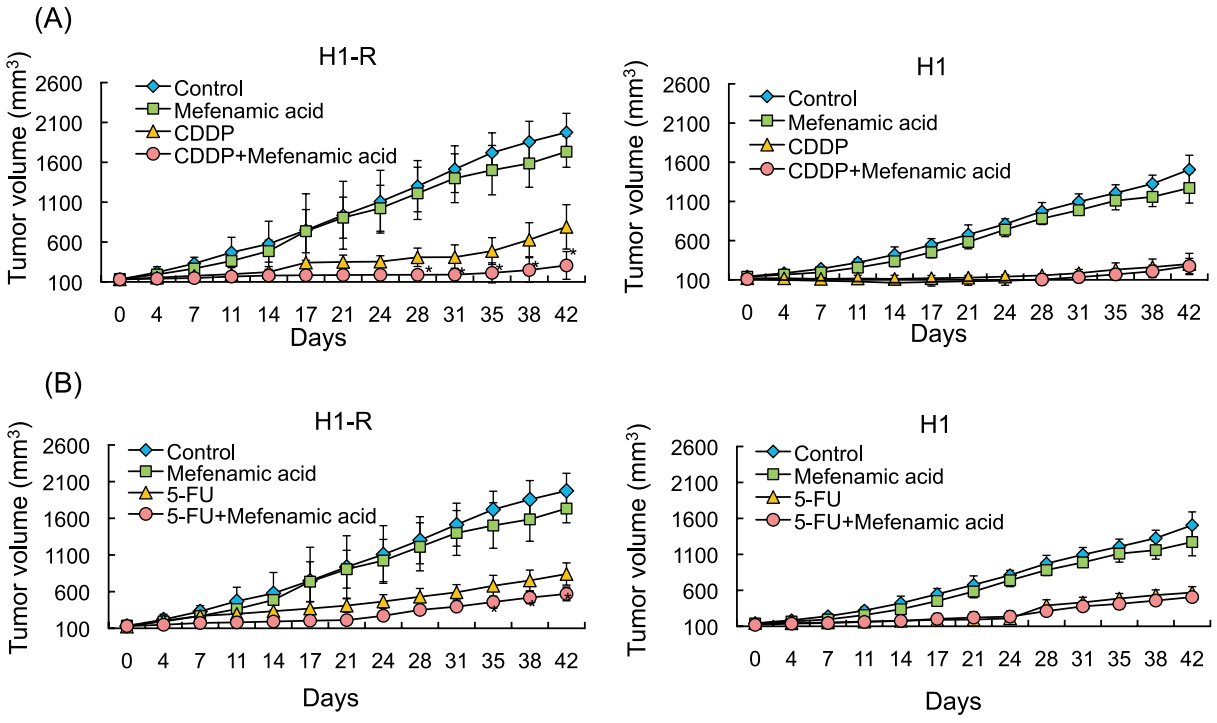


図4. H1-RとH1細胞株のxenograftにおける、CDDPとメフェナム酸併用または5-FUとメフェナム酸併用による抗腫瘍効果
（A）メフェナム酸による腫瘍増殖抑制効果をメスの胸腺欠損ヌードマウスBALB/cAnNcrj-nu/nuを用いて調べた。マウスはコントロール、メフェナム酸（500μg/day）のみ、CDDP（2mg/kg/i.p.）のみ、CDDPとメフェナム酸併用の4グループに分けた。H1-R xenograftではCDDPとメフェナム酸併用群は他の3群と比較し、有為に腫瘍抑制効果が認められた（*$P < 0.05$）。H1 xenograftではCDDPとメフェナム酸併用群と他の群で有意な差は認められなかった。（B） マウスはコントロール、メフェナム酸（500μg/day）のみ、5-FU（7.5mg/kg/i.p.）のみ、5-FUとメフェナム酸併用の4グループに分けた。H1-R xenograftでは5-FUとメフェナム酸併用群は他の3群と比較し、腫瘍抑制効果が認められた（*$P < 0.05$）。

と同様に耐性株にsiRNAを導入してAKR1C遺伝子を抑制し、5-FU感受性を観察したところ、コントロールと比較し、AKR1C抑制細胞では5-FUの感受性が高まることがわかった。このことから5-FU耐性にもAKR1Cファミリーが関与していることが示唆された。そのためAKR1Cをメフェナム酸で阻害し5-FU耐性が変化するかをマウスモデルにて調べた。耐性株における5-FU感受性はメフェナム酸濃度依存性に上昇し、親株に関して変化は見られなかった(**図4B**)。

4. 結論

これらの結果から、PDE3B阻害剤であるシロスタゾールとCDDPを併用することにより、CDDPの作用が増強されることが認められた。また、CDDP耐性と5-FU耐性にAKR1C遺伝子が関与しており、その阻害剤であるメフェナム酸をそれぞれの抗癌剤を併用することで抗癌剤耐性が抑制されることが確認された。このことから、抗癌剤耐性の癌腫に対する抗癌剤の投与効果を増強する有用な手法が開発できたと考える。

代表業績

1. Koike K, Kasamatsu A, Iyoda M, Saito Y, Kouzu Y, Koike H, Sakamoto Y, Ogawara K, Tanzawa H, Uzawa K. High prevalence of epigenetic inactivation of the human four and a half LIM domains 1 gene in human oral cancer. ***Int J Oncol***. 2012 Oct 24.
2. Shimizu T, Kasamatsu A, Yamamoto A, Koike K, Ishige S, Takatori H, Sakamoto Y, Ogawara K, Shiiba M, Tanzawa H, Uzawa K. Annexin A10 in Human Oral Cancer: Biomarker for Tumoral Growth via G1/S Transition by Targeting MAPK Signaling Pathways. ***PLoS One***. 2012; 7(9): e45510.
3. Usukura K, Kasamatsu A, Okamoto A, Kouzu Y, Higo M, Koike H, Sakamoto Y, Ogawara K, Shiiba M, Tanzawa H, Uzawa K. Tripeptidyl peptidase II in human oral squamous cell carcinoma. ***J Cancer Res Clin Oncol***. 2012 Sep 18.
4. Imamura Y, Sakamoto S, Endo T, Utsumi T, Fuse M, Suyama T, Kawamura K, Imamoto T, Yano K, Uzawa K, Nihei N, Suzuki H, Mizokami A, Ueda T, Seki N, Tanzawa H, Ichikawa T. FOXA1 promotes tumor progression in prostate cancer via the insulin-like growth factor binding protein 3 pathway. ***PLoS One***. 2012; 7(8): e42456.
5. Uzawa K, Baba T, Uchida F, Yamatoji M, Kasamatsu A, Sakamoto Y, Ogawara K, Shiiba M, Bukawa H, Tanzawa H. Circulating tumor-derived mutant mitochondrial DNA: a predictive biomarker of clinical prognosis in human squamous cell carcinoma. ***Oncotarget***. 2012 Jul; 3(7): 670-7.
6. Kasamatsu A, Iyoda M, Usukura K, Sakamoto Y, Ogawara K, Shiiba M, Tanzawa H, Uzawa K. Gibberellic acid induces α-amylase expression in adipose-derived stem cells. ***Int J Mol Med***. 2012 Aug; 30(2): 243-7.
7. Kasamatsu A, Shiiba M, Nakashima D, Shimada K, Higo M, Ishigami T, Ishige S, Ogawara K, Tanzawa H, Uzawa K. Epithelioid myoepithelioma of the hard palate. ***Oral Maxillofac Surg***. 2012 Apr 18.
8. Ishiwata J, Kasamatsu A, Sakuma K, Iyoda M, Yamatoji M, Usukura K, Ishige S, Shimizu T, Yamano Y, Ogawara K, Shiiba M, Tanzawa H, Uzawa K. State of heat shock factor 1 expression as a putative diagnostic marker for oral squamous cell carcinoma. ***Int J Oncol***. 2012 Jan; 40(1): 47-52.
9. Shiiba M, Ishige S, Saito Y, Shimizu T, Minakawa Y, Kasamatsu A, Ogawara K, Uzawa K, Tanzawa H. Down-regulated expression of family with sequence similarity 3, member B (FAM3B), in oral squamous cell carcinoma. ***Oral Science International***. 2012; 9(1): 9-16.
10. Uchibori K, Kasamatsu A, Sunaga M, Yokota S, Sakurada T, Kobayashi E, Yoshikawa M, Uzawa K, Ueda S, Tanzawa H, Sato N. Establishment and characterization of two 5-fluorouracil-resistant hepatocellular carcinoma cell lines. ***Int J Oncol***. 2012 Apr; 40(4): 1005-1010.
11. Uehara E, Shiiba M, Shinozuka K, Saito K, Kouzu Y, Koike H, Kasamatsu A, Sakamoto Y, Ogawara K, Uzawa K, Tanzawa H. Upregulated expression of ADAM12 is associated with progression of oral squamous cell carcinoma. ***Int J Oncol***. 2012 May; 40(5): 1414-22.
12. Yamatoji M, Kasamatsu A, Kouzu Y, Koike H, Sakamoto Y, Ogawara K, Shiiba M, Tanzawa H, Uzawa K. Dermatopontin: a potential predictor for metastasis of human oral cancer. ***Int J Cancer***. 2012 Jun 15; 130(12): 2903-2911.

業績：2012年度12報、2011年度5報、2010年度4報、2009年度8報、2008年度6報

癌の免疫細胞療法の開発研究（肺癌）

事業推進担当者

本橋 新一郎

千葉大学大学院医学研究院　免疫細胞医学

概要

原発性肺癌は非常に予後不良な癌であり、切除不能進行期肺癌の治療は延命を目的とした化学療法が中心で完治は望めない。患者の高齢化や合併症などにより副作用の強い抗癌剤治療の施行出来ない症例も多く、身体に負担の少ない有効な治療法の開発が急務となっている。そこで我々はNKT細胞に焦点を当てた免疫細胞治療の開発研究を行い、低侵襲で副作用の少ない新規治療法の確立を目指している。

NKT細胞は、その特異的リガンドであるαガラクトシルセラミド（α-GalCer）で活性化すると強力な抗腫瘍作用を示すとともに、自然免疫系、獲得免疫系双方を橋渡しして活性化する役割を果たし、免疫系全体を活性化することにより、抗腫瘍活性を示す。進行・再発非小細胞肺癌に対して内在性NKT細胞活性化を目指すα-GalCerパルス樹状細胞療法では安全性の確認とともに、治療後にNKT細胞特異的免疫反応の増強を認めた症例群が、認めなかった症例群と比べ有意に生存期間の延長を認めることを明らかにした。この結果から、進行・再発非小細胞肺癌に対するα-GalCerパルス樹状細胞の静脈内投与は、2011年９月28日の高度医療評価会議において高度医療としての承認を受けた。この高度医療の枠組みのもとで、2012年２月より千葉大学医学部附属病院呼吸器外科にて臨床研究を開始している。さらにヒト内在性NKT細胞の活性化を目的としたα-GalCerパルス樹状細胞療法の*in vivo*での抗腫瘍メカニズムを探索するため、α-GalCerパルス樹状細胞の進行期肺癌術前投与を行い、NKT細胞免疫系の腫瘍局所での解析を行った。その結果、α-GalCerパルス樹状細胞の静脈内投与により、肺内NKT細胞が活性化し、腫瘍局所でのIFN-γ産生能が増強していることが判明した。その結果も踏まえ、腫瘍局所でのより一層強力な抗腫瘍免疫反応の惹起を目指した新規臨床研究として、気管支鏡を用いたα-GalCerパルス樹状細胞の局所投与療法を施行した。NKT細胞特異的免疫反応として末梢血および生検サンプルを用いて解析を行い、臨床効果が得られている症例においては少なくとも免疫反応が得られていることが判明し、生存期間との関連を検討している。さらにNKT細胞免疫治療の効果判定に有効なバイオマーカーの探索を行い、NKT細胞免疫治療の効果特異的に変動する遺伝子の同定に成功した。

これらの臨床研究を通じて、若手研究者にオンザジョブトレーニング（OJT）として前臨床試験から臨床応用に至る実務を指導し、GCP準拠の臨床研究、トランスレーショナルリサーチの立案・施行、厚生労働省先進医療申請に必要な臨床研究の立案と承認を受けるために必要なプロセスの実施などが出来る若手研究者の育成を行った。

1）NKT細胞免疫治療の抗腫瘍メカニズム解析のための臨床研究

切除不能進行期肺癌に対するNKT細胞免疫治療施行症例では、NKT細胞特異的免疫反応としてIFN-γ産生上昇の認められた症例において、生存期間の有意な延長効果が認められた。このNKT細胞免疫治療の生存期間延長をもたらす抗腫瘍メカニズム解析のために、手術可能進行期肺癌術前症例に対してα-GalCerパルス樹状細胞投与を行い、切除検体を用いた

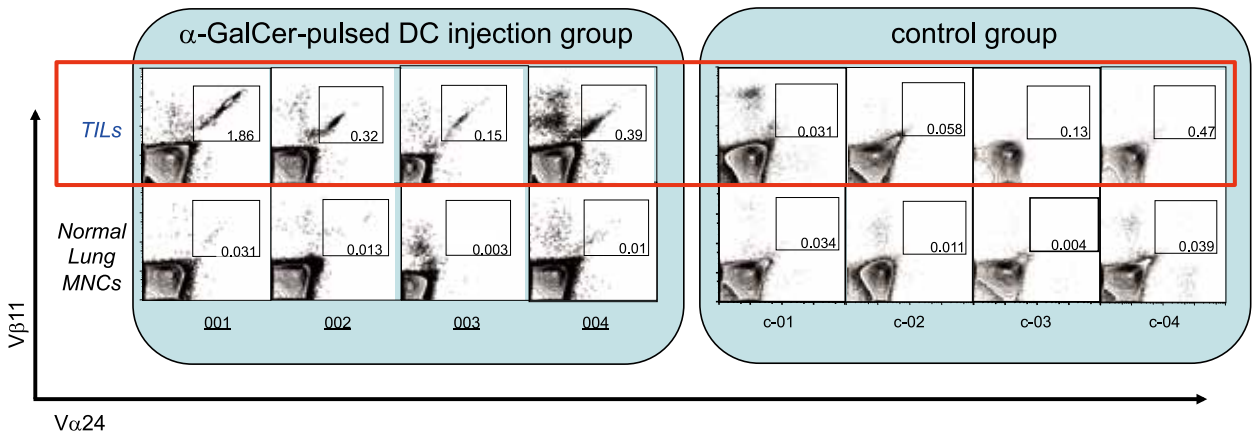


図1.　切除可能進行期肺癌に対する術前一週間前におけるα-GalCerパルス樹状細胞の静脈内投与によって、腫瘍浸潤リンパ球中に有意に多くのNKT細胞分画の集積を認め、非担癌正常肺部分のリンパ球分画と比較すると約44倍程度高い割合で認められる。α-GalCerパルス樹状細胞の非投与群における腫瘍浸潤リンパ球中のNKT細胞分画の集積程度は認められるものの正常肺部分の12倍と低い集積レベルに留まっている。

肺癌局所でのNKT細胞特異的免疫反応の解析を施行した。

α-GalCerパルス樹状細胞投与を行った1週間後に外科的切除された検体から、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、非癌部正常肺内リンパ球、所属リンパ節リンパ球を分離・採取した。その結果、TILには非癌部正常肺内リンパ球や所属リンパ節リンパ球と比較して、明らかに多くのNKT細胞分画を含むことが判明した（**図1**）。またα-GalCerパルス樹状細胞治療を行っていないコントロール群におけるTILと比較して、治療群のTILには多くのNKT細胞分画が含まれていることが判明した。さらに腫瘍浸潤NKT細胞のα-GalCer反応性IFN-γ産生能は、コントロール群と比較し明らかな増強を認めた。これらのことから、α-GalCerパルス樹状細胞投与により活性化したNKT細胞が腫瘍浸潤リンパ球内に集積し、抗腫瘍効果の一翼を担っている可能性が示唆された（**図2**）。

2）気管支鏡を用いた新規NKT細胞免疫治療の臨床研究

明らかな腫瘍縮小効果を認めた頭頸部癌に対するNKT細胞免疫療法の臨床試験の結果から、投与細胞を効率良く腫瘍に集積させる投与ルートの重要性が示唆され、肺癌に対してもさらなる治療効果を求めて、effector細胞の投与方法の検討を行うこととした。これまでに樹状細胞の経気管支的な肺内・リンパ節内直接投与により、抗原特異的なT細胞活性化を誘導できることが報告されている。これらのことから、α-GalCerパルス樹状細胞を気管支鏡下に肺腫瘍内もしくは所属リンパ節内に直接投与する新規Phase I試験を計画した。

標準治療終了後の切除不能進行期肺癌もしくは術後再発症例に対し、気管支鏡を用いて腫瘍もしくは肺門縦隔リンパ節内に、α-GalCerパルスDCを1週間隔で2回投与した。投与細胞数はlevel 1：1×10^8個／回、level 2：5×10^8個／回、level 3：1×10^9個／回までの用量漸増試験とし、細胞投与に関連する有害事象の検討とともに、末梢血におけるNKT細胞特異的免疫反応の解析、抗腫瘍効果の検討を併せて行った。2009年9月より2011年10月までに腫瘍内投与9例、所属リンパ節内投与12例の計21例に対して、α-GalCerパルス樹状細胞を気管支鏡下に投与した。また2回目のα-GalCerパルス樹状細胞から3週目において、気管支鏡施行が可能な症例では気管支鏡下生検を行い、投与部位における生検を行った。臨床試験の結果として、細胞投与に関連するGrade 3以上の重篤な有害事象は認められなかった。末梢血NKT細胞とIFN-γ産生細胞数の増加は各8例、10例に認められ、これらのうち2例において腫瘍の縮小が観察された。気管支鏡にて採取した生検組織よりmRNAを抽出し、NKT細胞およびサイトカイン（IFN-γ, TGF-β）遺伝子の発現検討を行ったところ、臨床効果を認めた症例において、NKT細胞が検出される割合が高く、また治療後のIFN-γ産生の増強とTGF-βの産生抑制が認められた。これらのことから、全身的および腫瘍局所でのNKT細胞特異的免疫反応が惹起された症例においては、臨床効果が認められる可能性が示唆された。

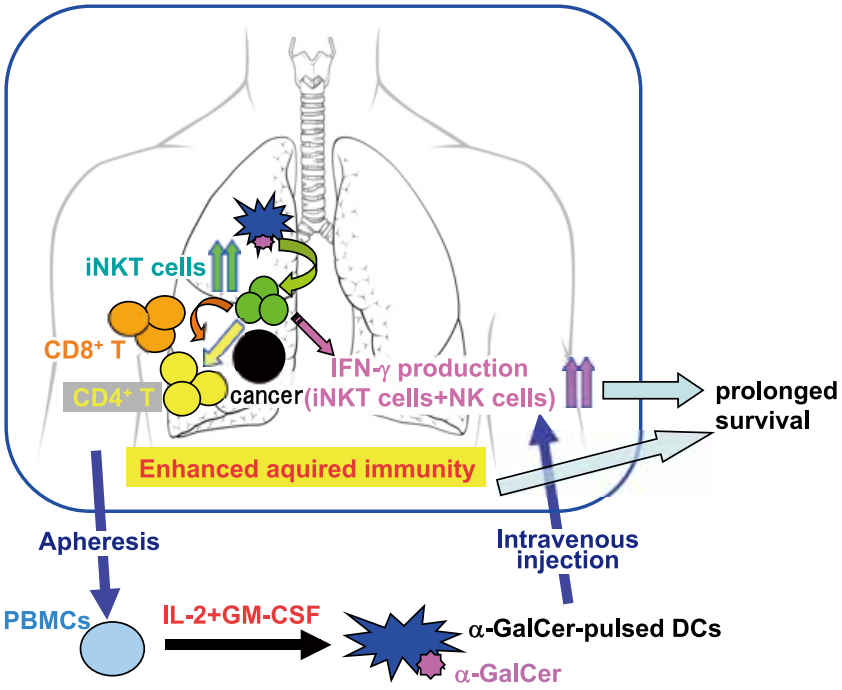


図2.　進行期症例であっても、患者末梢血単核球よりCD1dを介したNKT細胞活性化能を有する樹状細胞を誘導でき、α-GalCerをパルスした後に静脈内投与を行うと肺実質に到達し、肺内NKT細胞を活性化する。活性化したNKT細胞は腫瘍へと浸潤し、NKT細胞によって活性化されたNK細胞と共に高いIFN-γ産生能を示す。またNKT細胞の獲得免疫系へのadjuvant効果も加わり、免疫系全体で抗腫瘍作用を示すようになる。

3) NKT細胞免疫療法の効果判定に有効なバイオマーカーの探索研究

手術不能進行期肺癌に対して、体内でのNKT細胞活性化を強力に誘導する目的で行ったα-GalCerパルス樹状細胞のphase I-II試験を行った。このPhase I-II試験の結果として、治療後の末梢血単核球でのNKT細胞特異的免疫反応が良好に得られた症例群(Good responder群)は免疫反応が得られなかった症例群(Poor responder群)と比較して、全生存期間の延長が有意に認められた。Good responder群もしくはPoor responder群特異的に治療に伴って発現変化する遺伝子をマイクロアレイを用いて探索し、治療効果判定に有用なバイオマーカー同定を試みた(**図3**)。

α-GalCerパルス樹状細胞治療前後での末梢血単核球サンプルをT細胞、NK細胞に分画し、それぞれの細胞群における治療前後での遺伝子発現解析をマイクロアレイにて行った。その結果、Good responderもしくはPoor responder特異的に治療後に発現上昇した3遺伝子(*LTB4DH*、*DPYSL3*、*C13orf15*)を同定することに成功した。本バイオマーカー探索研究から得られた結果を基に、2009年9月4日に特許申請を行った(出願2009-200911)。

4) 先進医療としてのNKT細胞免疫療法の開始

進行・再発非小細胞肺癌に対して内在性NKT細胞活性化を目指すα-GalCerパルス樹状細胞療法では安全性の確認とともに、登録全症例23例の全生存期間が17.4ヶ月、治療後にNKT細胞特異的免疫反応の増強を認めた症例群が、認めなかった症例群と比べ有意に生存期間の延長(29.3ヶ月対9.7ヶ月、p=0.0011、Logrank test)を認めることを明らかにした。この結果から、進行・再発非小細胞肺癌に対するα-GalCerパルス樹状細胞の静脈内投与を第3項先進医療(高度医療)へと申請し、2011年9月28日の高度医療評価会議において承認された。高度医療とは、保険との併用が認められていない薬事法未承認の医薬品を伴う医療技術のうち、一定の要件を満たすものについて厚生労働省が保険診療と併用可能とすることを認める制度である。保険診療が併用できるとはいえ、高度医療自体は保険診療ではなく、標準治療化に向けて科学的なデータをより迅速に評価可能な形で積み上げていくことを目的としている。この高度医療の枠組みのもとで、2012年2月より千葉大学医学部附属病院呼吸器外科にて臨床研究を開始している。

本高度医療臨床研究は、α-GalCerパルス樹状細胞療法の切除不能進行・再発非小細胞肺癌に対する新規2次治療としての有効性・安全性を検討することを目的とし、最終的に進行・再発肺癌に対する新たな2次治療の選択枝の確立を目指している(**図4**)。主要評価項目として全生存期間、副次評価項目として無増悪生存期間、奏効率、病勢制御率、NKT細胞特異的免疫反応、安全性を検討することとした。本臨床試験は予定登録症例数35例で行う単群試験である。対象症例として、切除不能進行期または再発非小細胞肺癌にて、抗癌剤による初回化学療法が行われて増悪となり、2次治療が未施行の症例である。1コースでα-GalCerパルス樹状細胞を2回投与し、

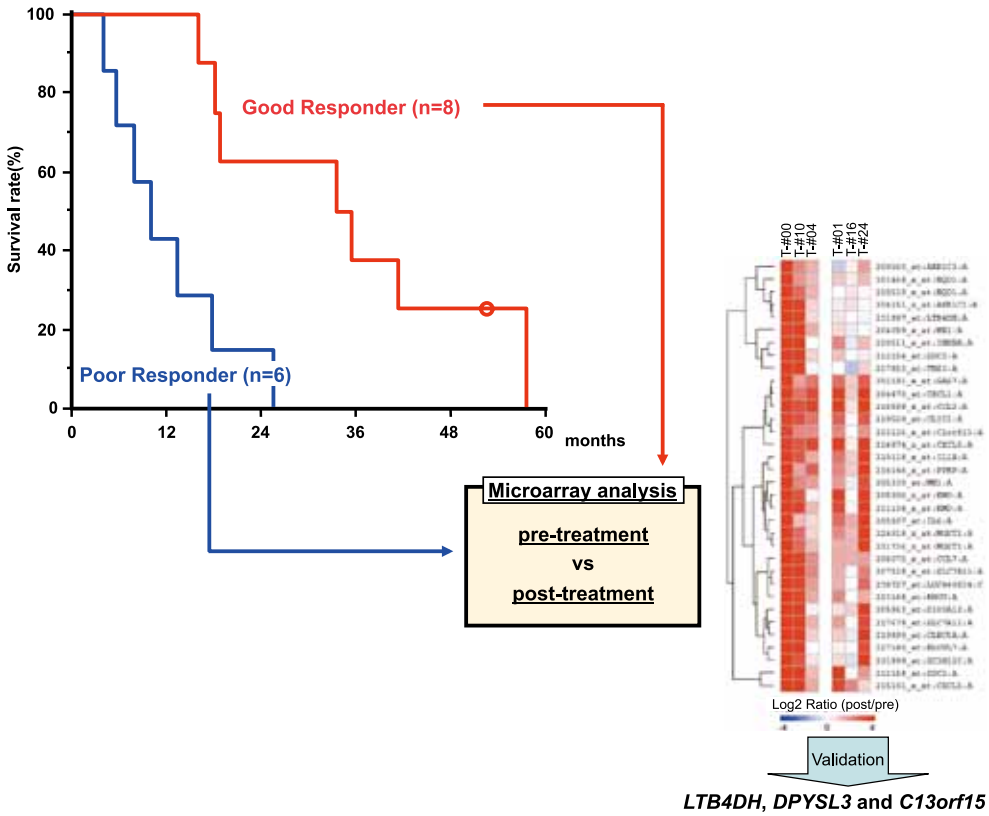


図3. 切除不能進行期肺癌もしくは肺癌再発症例に対してα-GalCerパルス樹状細胞療法を施行し、NKT細胞特異的免疫反応が得られ予後良好であったGood responderと、免疫反応が得られずに予後不良であったPoor responderにおいて、治療前後での遺伝子発現変化をマイクロアレイにて解析した。Good responder群のNK細胞、Good responderのT細胞、Poor responderのNK細胞から計2種類の候補遺伝子(*LTB4DH*、*DPYSL3*、*C13orf15*)が同定された。

これを２コース行うことをプロトコール治療としている。３年以内に症例登録を完了し、２年間の経過観察期間をもって、α-GalCer パルス樹状細胞療法の有効性・安全性を検討する研究計画である。千葉大学医学部附属病院臨床試験部の支援の基で質の高い臨床試験を実施し、標準治療化を目指している。

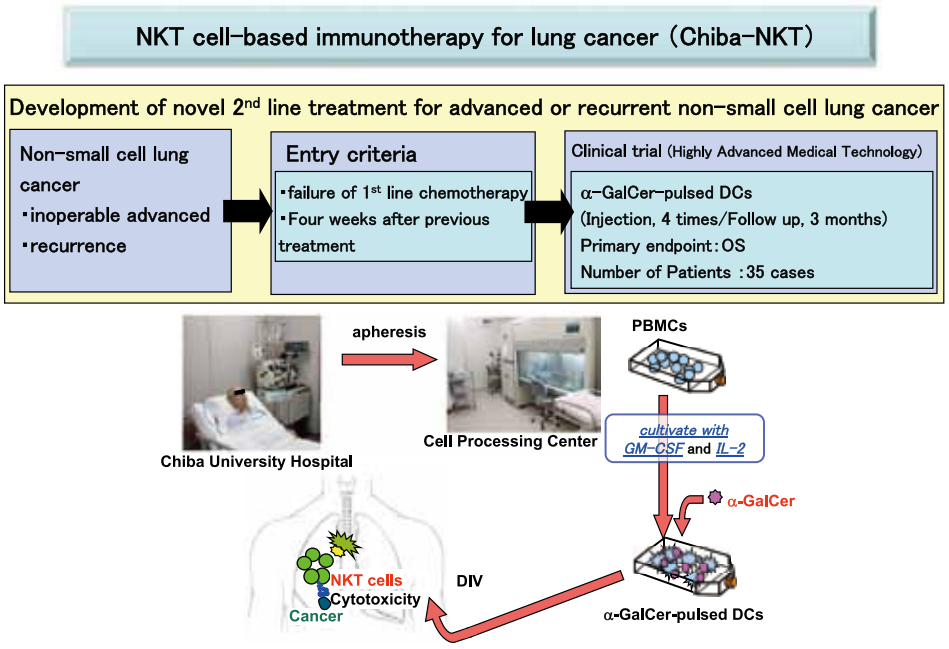


図4. 高度医療臨床研究の概要

代表業績

1. Motohashi S, Nagato K, Kunii N, Yamamoto H, Yamasaki K, Okita K, Hanaoka H, Shimizu N, Suzuki M, Yoshino I, Taniguchi M, Fujisawa T, and Nakayama T: A phase I-II study of α-Galactosylceramide (KRN7000)-pulsed IL-2/GM-CSF-cultured peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer. ***J. Immunol***. 182(4): 2492-2501 (2009).
2. Kunii N, Horiguchi S, Motohashi S, Yamamoto H, Ueno N, Yamamoto S, Sakurai D, Taniguchi M, Nakayama T, and Okamoto Y: Combination therapy of in vitro-expanded natural killer T cells and α-galactosylceramide-pulsed antigen-presenting cells in patients with recurrent head and neck carcinoma. ***Cancer Sci***. 100(6): 1092-1098 (2009).
3. Okita K, Motohashi S, Shinnakasu R, Nagato K, Yamasaki K, Sato Y, Kitamura H, Hijikata A, Yamashita M, Shimizu K, Fujii S, Ohara O, Taniguchi M, Sakaida I, and Nakayama T. A set of genes associated with the interferon-γ response of lung cancer patients undergoing α-galactosylceramide-pulsed dendritic cell therapy. ***Cancer Sci***. 101 (11): 2333-2340 (2010).
4. Nagato K, Motohashi S, Ishibashi F, Okita K, Yamasaki K, Moriya Y, Hoshino H, Yoshida S, Hanaoka H, Fuji S, Taniguchi M, Yoshino I, and Nakayama T. Accumulation of activated invariant natural killer T cells in the tumor microenvironment after α-Galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells. ***J. Clin. Immunol***. 32(5): 1071-1081 (2012)
5. Yamasaki K, Horiguchi S, Kurosaki M, Kunii N, Nagato K, Hanaoka H, Shimizu N, Ueno N, Yamamoto S, Taniguchi M, Motohashi S, Nakayama T, and Okamoto Y. Induction of NKT cell-specific immune responses in cancer tissues after NKT cell-targeted adoptive immunotherapy. ***Clin. Immunol***. 138(3): 255-265 (2011).
6. Kurosaki M, Horiguchi S, Yamasaki K, Uchida Y, Motohashi S, Nakayama T, Sugimoto A, and Okamoto Y. Migration and immunological reaction after the administration of αGalCer-pulsed antigen-presenting cells into the submucosa of patients with head and neck cancer. ***Cancer Immunol. Immunother***. 60(2): 207-215 (2011).
7. 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: Sox4 is a downstream target of TGF-β signaling and suppresses GATA3-induced T_H2 cell differentiation. ***Nat. Immunol***. 13(8): 778-786 (2012).
8. Kitajima M, Ito T, Tumes DJ, Endo Y, Onodera A, Hashimoto K, Motohashi S, Yamashita M, Nishimura T, Ziegler SF, and Nakayama T. Memory type 2 helper T cells induce long-lasting antitumor immunity by activating natural killer cells. ***Cancer Res***. 71(14): 4790-4798 (2011).
9. Fujii S, Motohashi S, Shimizu K, Nakayama T, Yoshiga Y, and Taniguchi M. Adjuvant activity mediated by iNKT cells. ***Semin. Immunol***. 22 (2): 97-102 (2010).
10. Iwamura C, Shinoda K, Endo Y, Watanabe Y, Tumes DJ, Motohashi S, Kawahara K, Kinjo Y, Nakayama T. Regulation od memory CD4 T-cell pool size and function by natural killer T cells in vivo. ***Proc Natl Acad Sci U S A***. 109(42): 16992-16997 (2012).

難治性代謝血管病に対する細胞治療の開発研究

事業推進担当者

武城 英明、浅田 咲世、青柳 靖之、黒田 正幸

千葉大学大学院医学研究院　臨床遺伝子応用医学

概要

家族性LCAT欠損症は、稀な常染色体劣性遺伝性疾患である。本症は、血中コレステロールのエステル化を担うコレステロール逆転送系酵素であるLCAT(レシチン：コレステロールアシルトランスフェラーゼ)の遺伝子異常によるLCAT活性の欠失や活性低下によって、低HDL(高比重リポ蛋白)血症、角膜混濁、腎障害および溶血性貧血など多様な臨床症状を呈する。近年のゲノム解析の発展に伴い、現在では100種類程度のLCAT遺伝子変異が同定されている。またこのような変異のヘテロ接合体は、低HDL血症、さらに動脈硬化症のリスクファクターと考えられている。私たちは多様なLCAT変異を保有する病態に正常なLCAT遺伝子を導入した自己脂肪細胞の移植により、正常LCAT蛋白を血中に補充する、新規治療法の実用化開発研究を進めている(**図1**)。

*Ex vivo*遺伝子治療法の標的細胞として、脂肪組織から天井培養法によって調製される前脂肪細胞を選択した。前脂肪細胞は、純度が高く、脂肪細胞への分化能を高度に維持した細胞であり、皮下脂肪組織への移植に適した細胞であることが示唆された。さらに治療遺伝子であるLCAT遺伝子を安定持続発現する細胞であった。前脂肪細胞の産生するLCAT蛋白は*in vitro*実験、*in vivo*モデル動物実験において脂質代謝異常の改善に機能した。すなわち、異所性に前脂肪細胞が分泌するLCATが血中に補充されることによりLCAT欠損症の病態を改善することが示唆された。また、*in vitro*および*in vivo*における安全性試験において、がん化などの異常は認められなかった。

これらの成果を基に医学部附属病院での遺伝子治療臨床研究の審議・承認を経て、厚生労働省に本遺伝子治療臨床研究の実施申請を行った。平成24年12月に第２回遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議を受ける予定である。本研究での評価により、前脂肪細胞を用いた遺伝子細胞治療技術はさまざまな酵素欠損症の移植治療技術に有用であることが明らかになり、今後さまざまな酵素補充療法に応用する予定である。これらの研究を通じて、若手研究者に前臨床試験から臨床応用に至る実務を指導し、GMP準拠の移植用細胞調製、GCP準拠の臨床研究、トランスレーショナルリサーチの立案・施行が出来る若手研究者の育成を行った。

研究の背景

現在世界中で進められている遺伝子治療研究臨床試験(研究)の約10%は先天性遺伝性疾患に対するものである。その中で、先天性の重症免疫不全症(ADA欠損症、X-SCID等)に対する遺伝子治療研究は最も研究が進んでいる。これらの疾患は、機能異常を起こした免疫担当細胞に正常遺伝子を導入し、その細胞自身の機能を回復する治療が求められる。その一方、血友病やライソゾーム病といった遺伝病は、組換え型酵素製剤の輸注により患者の病態が回復する、すなわち血中へのタンパク(酵素)の補充療法が有効な治療法となる。しかし、これらの組換え型酵素製剤は、特に希少疾病に対しては開発が進んでおらず、さらに承認酵素製剤がある場合でも、その頻回投与は避けられず、患者のQOLを著しく損なう。このような疾患は現在遺伝子治療臨床試験が実施されている先天性遺伝性疾患の半数に上り、血中に酵素を持続的に補充することができる遺伝子細胞治療法が有効であると考えられる。私たちは、酵素補充療法が有効な先天性の代謝異常疾患に対して、*ex vivo*遺伝子治療法を提供するトランスレーショナルリサーチを進めている。このような背景の中で、治療用組換え蛋白の存在しない先天性代謝異常症である家族性LCAT欠損症(**図2**)に対する治療法に関する実用化開発研究を実施し、トランスレーショナルリサーチの立案・施行ができる若手研究者の育成を行った。

*Ex vivo*遺伝子治療法の標的としての前脂肪細胞に関する研究

近年の基礎研究の成果から、脂肪細胞はエネルギーの蓄積臓器としての機能だけではなく、多様なサイトカイン(アディポカイン)を分泌し、全身の代謝調節に関与することが明らかになってきている。脂肪組織移植は形成外科領域では乳房再建など既に臨床実績がある。最近、脂肪細胞への分化能が細胞のがん化リスクを低下させることがモデル動物で報告されている。そこで、私たちは脂肪細胞を本治療法開発のための標的細胞として用いることとした。本研究ではレトロウイルスベクターによる治療用遺伝子導入の標的細胞として、成熟した脂肪細胞に近い前脂肪細胞を標的細胞とした。脂肪組織には多様な細胞種が含まれているが、コラゲナーゼ処理、遠心後のStromal Vascular Fraction(SVF)を除去し、油滴を持つ脂肪細胞が存在する浮遊層から、天井培養法を用いて前脂肪細胞を調製した。本研究ではこのようにして調製した増殖型の脂肪細胞を前脂肪細胞(Ceiling culture-derived proliferative adipocyte, ccdPA)と呼ぶ。脂肪細胞への分化能はSVFから調製される脂肪組織幹細胞(ASC)に比べて高い細胞であった。さらに*in vitro*での三次元培養下で自発的に脂肪細胞に分化した。以上のことから前脂肪細胞はASCよりも均一でありかつ成熟脂肪細胞に近い細胞であると考えられる。

健常人ドナーより調製した前脂肪細胞について、レトロウイルスベクターによる遺伝子導入様式の検討を行い、最も陽性率が高く、特定の細胞に集中的に遺伝子導入されない細胞調製・遺伝子導入条件を確立した(特許出願済)。また、導入遺伝子コピー数に依存して、培養上清中にLCATの遊離コレステロールエステル化活性を検出した。またこれまで実施した、*in vitro*、*in vivo*における安全性試験において、がん化などの異常所見は認められていない。

以上の研究から、移植治療に向けた細胞のGMP製造法を確立した。天井培養法により調製されるヒト前脂肪細胞は純度の高いより成熟脂肪細胞に近い細胞であること、レトロウイルス

ベクターによる治療遺伝子の安定発現が可能な細胞であると考えられる。さらに本治療法で体内に移植された場合には、比較的容易に脂肪組織構築に組み込まれ脂肪細胞に成熟することが示唆された。

LCAT欠損症に対する有効性に関する研究

LCATはコレステロール代謝に関与する重要な酵素である。LCAT変異のホモ接合体、または複合ヘテロ接合体であるLCAT欠損症は、HDLにおける活性のみを欠損する魚眼病

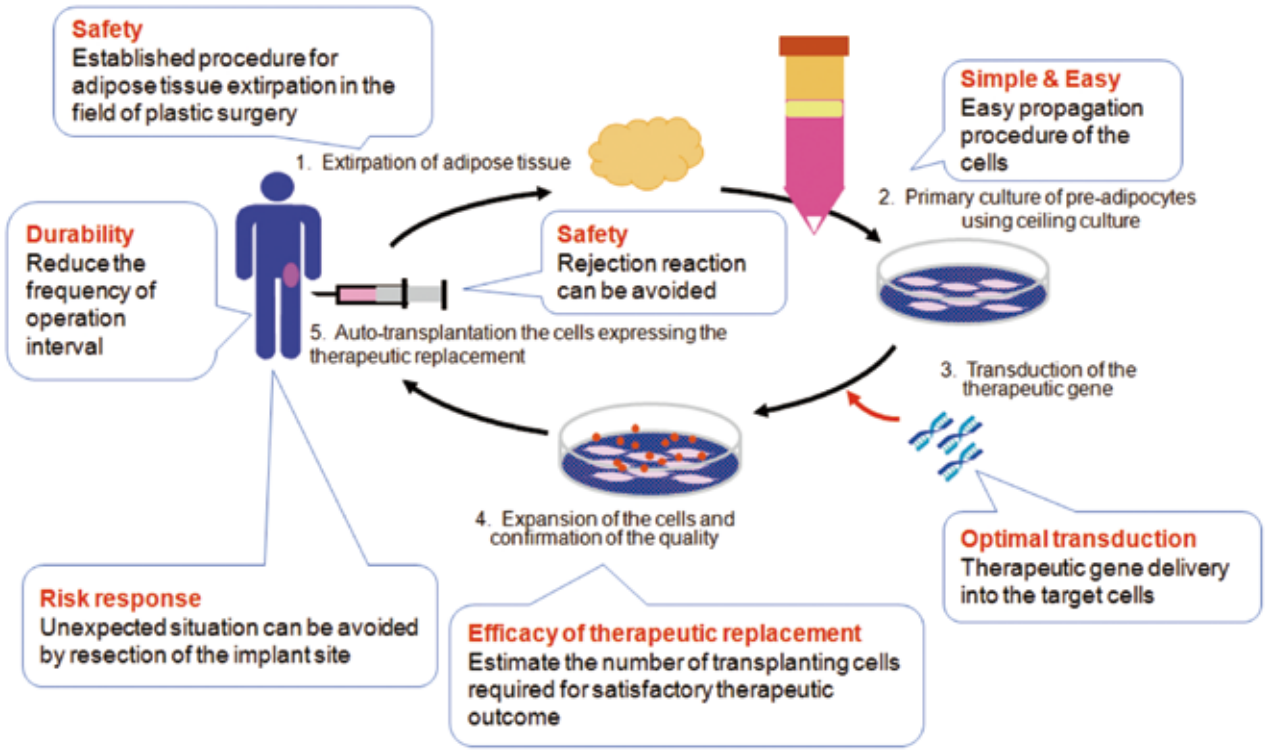


図1. 前脂肪細胞を用いた酵素補充療法
脂肪組織をコラゲナーゼ処理後、遠心し、SVFを除去した後に油滴を持つ脂肪細胞画分を天井培養法により培養する。天井培養終了後、レトロウイルスベクターにより治療用遺伝子を導入し、拡大培養、品質管理を経て患者の腹部皮下組織に移植される。

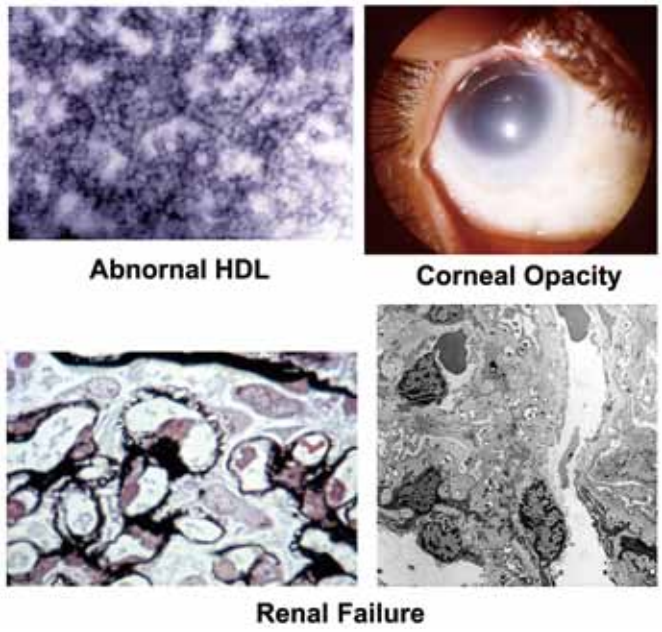


図2. 家族性LCAT欠損症の臨床所見
LCATは主にHDLで遊離コレステロールの組織からの引き抜きとそのエステル化に関与し、HDLの成熟に必須な酵素である。LCAT欠損症患者ではHDL粒子の機能不全（粒子形態の異常）が引き起こされる。ほぼ全症例に角膜混濁が認められ、重篤な症例では予後を規定する腎不全を合併する。

(FED)とHDL、LDLにおける活性の両方を欠損する家族性LCAT欠損症(FLD)の２つに大別される。現在まで報告されているだけでも100種類程度の遺伝子変異が存在する。健常人血漿の輸血によりこの脂質代謝異常が一時的に改善することが知られており、酵素補充療法が有効な治療法となる可能性がある。近年、LCAT変異のヘテロ接合体が動脈硬化のリスクファクターであることが報告されていることから、この治療法の開発実用化は動脈硬化症への展開も考えられる。

LCATは主にHDL上で機能することから、LCAT欠損症患者はHDLの機能(成熟)不全を呈する(**図2**)。オランダアムステルダム大学、自治医科大学、大阪大学、岡山大学、北里大学のご協力の下、LCAT欠損症患者血清(魚眼病４症例、家族性LCAT欠損症５症例)について検討したところ、患者血清に前脂肪細胞が分泌するLCAT蛋白を添加することによりHDLの機能改善(成熟)が認められ、患者血清中にLCATが補充された際には患者の病態を改善できることが示唆された(**図3**)。LCAT欠損症の最も重篤な合併症は、家族性LCAT欠損症(FLD)における腎不全であることが知られている。LCAT変異を有する複合ヘテロ接合体症例も存在し、患者によって病態に多様性がある。これまでの報告から家族性LCAT欠損症における腎不全合併のメカニズムはLCATが主に存在・機能するHDLの成熟障害が直接の原因ではなく、LCAT欠損による異常リポ蛋白の出現と関連している。以上のことからLCAT欠損状態とリポ蛋白の状態を比較し、治療前後または合併症のリスクに関する臨床評価法の検討を行った。健常人においてカイロミクロン、VLDL、LDLの認められる比較的大型のリポ蛋白粒子におけるリポ蛋白組成の異常が腎不全合併に関与することが示唆された。さらに興味深いことに患者の異常LDLは健常人のLDLに比べて粒子サイズが大きいことが分かった。この異常LDLは、FLDにおいてLCAT機能異常により出現し、腎不全への進展に関与するリポ蛋白であることが示唆された。この患者血清を用いた病態解析研究は、国際共同研究として実施継続中である。

名古屋市立大学、群馬大学のご協力の下、LCAT欠損モデルマウス(以下、KOマウス)を入手し、薬効試験を実施した。移植したLCAT遺伝子導入前脂肪細胞は移植14日以降安定に生着し、脂肪細胞への成熟・分化を認め、LCATは安定に血中に供給された。移植後の血清検体についてリポ蛋白の分画解析を実施したところ、HDL分画のコレステロールエステル比の上昇を認め、脂質代謝異常の改善を認めた。生理学的にLCATを産生する臓器は肝臓であるが、以上の結果から、前脂肪細胞が異所性に産生するLCATが、本研究が目的とするLCAT欠損症病態の改善に機能することが示唆された。

前脂肪細胞移植に関する研究

脂肪細胞移植は形成外科学の専門領域であり、形成外科学教室との密接な連携の下、若手研究者、大学院生の指導を通じて基礎研究、学位研究を進めた。脂肪移植生着には多様な因子が関与する。まず、脂肪細胞が脂肪組織を構築するための血管新生機序とその調節機構を検討した。その結果、脂肪組織の移植後の生着には、脂肪細胞自体から分泌されるVEGFが重要であり、その分泌は宿主要因、移植脂肪の摘出部位により影響されることを明らかにした。さらに脂肪組織からのVEGF分泌にはマトリックス分解酵素が関与していることを明らかにした。また、bFGFによる移植脂肪細胞の生着率向上にもマトリックス分解酵素が関与していることを明らかにした。細胞の移植生着率向上をめざし、移植細胞の支持体(Scaffold)について検討を行った。臨床で組織接着剤として使用されているフィブリンゲルがマウス移植実験において、移植細胞のアポトーシスを抑制した。また、一般にマウス移植用の支持体として使用されるマトリゲルを使用した場合と同等のLCATの血中分泌が認められた。この結果を基に、各種サイトカインを含み、患者自己から調製可能な多血小板血漿(PRP)についてその移植への応用研究を実施した。前脂肪細胞は*in vitro*でPRPにより増殖が亢進し、アポトーシスが抑制されたことから前脂肪細胞の移植支持体として有効であることが示唆された。

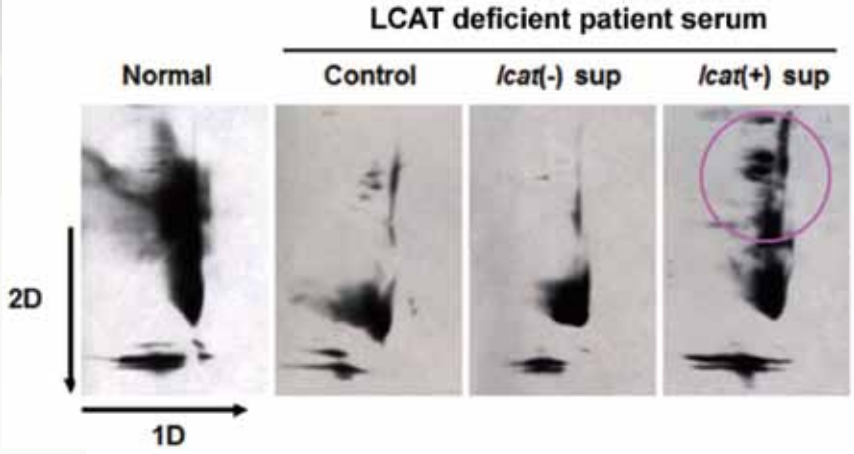


図3. LCAT欠損症患者血清でのHDLの機能改善
LCAT欠損症患者では成熟したHDLはほとんど認められない。患者血清にLCAT遺伝子導入前脂肪細胞が分泌するrLCATを添加インキュベーションすることにより、HDLの成熟が認められる。

総括

これらの研究を通じて、前脂肪細胞を用いた*ex vivo*遺伝子治療法の技術基盤が確立された。本研究において得られた成果を論文発表、国内外の学会発表を通じて発信した。今後はさまざまな疾患に対する酵素補充療法への展開研究を海外との国際共同研究や産学共同研究を通じて進め、それを導く研究者の育成を目指す予定である(**図4**)。

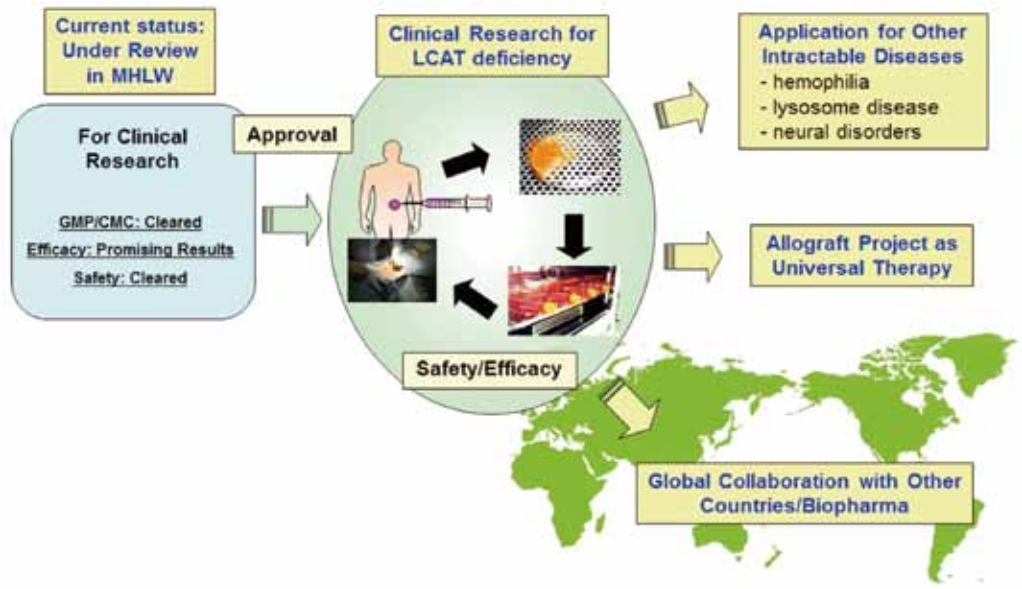


図4. 今後の展望
本研究成果をもとに、LCAT欠損症に対する*ex vivo*遺伝子治療臨床研究を進める。それと並行して前臨床GLP試験を実施し、臨床試験に移行、薬事承認につなげる。また海外研究機関、企業との連携を進め国外に本治療法を発信する。さらにこの前脂肪細胞による遺伝子治療法を他の難治性疾患に適応するトランスレーショナルリサーチを国際的な共同研究並びに産学共同研究の下進める予定である。このような研究活動の下、若手研究者の育成を目指す。

代表業績

1. Fukaya Y, Kuroda M, Aoyagi Y, Asada S, Kubota Y, Okamoto Y, Nakayama T, Saito Y, Satoh K, Bujo H. Platelet-rich plasma inhibits the apoptosis of highly adipogenic homogeneous preadipocytes in an *in vitro* culture system. ***Exp. Mol. Med.*** (2012) 44, 330-339.
2. Aoyagi Y, Kuroda M, Asada S, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Aso M, Okamoto Y, Nakayama T, Saito Y, Bujo H. Fibrin glue is a candidate scaffold for long-term therapeutic protein expression in spontaneously differentiated adipocytes *in vitro*. ***Exp Cell Res***. (2012) 318, 8-15.
3. Kuroda M, Bujo H, Aso M, Saito Y. Adipocytes as a vehicle for *ex vivo* gene therapy: Novel replacement therapy for diabetes and other metabolic diseases. ***J Diabet Invest***. (2011) 2, 333-340.
4. Asada S, Kuroda M, Aoyagi Y, Fukaya Y, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Aso M, Satoh K, Okamoto Y, Nakayama T, Saito Y, Bujo H. Ceiling culture-derived proliferative adipocytes retain high adipogenic potential suitable for use as a vehicle for gene transduction therapy. ***Am J Physiol Cell Physiol***. (2011) 301, C181-C185.
5. Aoyagi Y, Asada S, Kuroda M, Bujo H, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Ishii I, Aso M, Saito Y. Fibrin glue increases the cell survival and the transduced gene product secretion of the ceiling culture-devived adipocytes transplanted in mice. ***Exp Mol Med***. (2011) 43, 161-167.
6. Kuroda M, Aoyagi Y, Asada S, Bujo H, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Ishii I, Machida K, Matsumoto F, Satoh K, Aso M, Saito Y. Ceiling culture-derived proliferative adipocytes are a possible delivery vehicle in enzyme replacement therapy in lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. ***The Open Gene Ther. J***. (2011) 4, 1-10.
7. Asada S, Kuroda M, Aoyagi Y, Bujo H, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Ishii I, Aso M, Saito Y. Disturbed apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in fish-eye disease are improved by the lecithin: cholesterol acyltransferase produced by gene-transduced adipocytes *in vitro*. ***Mol Genet Metab***. (2011) 102, 229-231.
8. Jiang M, Bujo H, Ohwaki K, Unoki H, Yamazaki H, Kanaki T, Shibasaki M, Azuma K, Harigaya K, Schnerider W.J. and Saito Y. AngII - stimulated migration of vascular SMC is dependent on LR11. ***J. Clin. Invest***. (2008) 118, 2733-2746.
9. Kawamura T, Murakami K, Bujo H, Unoki H, Jiang M, Nakayama T, and Saito Y. Matrix metalloproteinase-3 enhances the free fatty acids-induced VEGF expression in adipocytes through toll-like receptor 2. ***Exp. Biol. Med***. (Maywood) (2008) 233, 1213-1221.
10. Kuramochi D, Unoki H, Bujo H, Kubota Y, Jiang M, Rikihisa N, Udagawa A, Yoshimoto S, Ichinose M. and Saito Y. Basic fibroblast growth factor ameliorates the survival of transplanted adipocytes through matrix metalloproteinase 2 in mice. ***Eur. J. Clin. Invest***. (2008) 38, 752-759.
11. Unoki H, Bujo H, Jiang M, Kawamura T, Murakami K. and Saito Y. Macrophages regulate tumor necrosis factor-alpha expression in adipocytes through the secretion of matrix metalloproteinase-3. ***Int. J. Obes***. (2008) 32, 902-911.

薬物動態関連遺伝子の機能および発現制御機構の解明

事業推進担当者

降幡 知巳、小林 カオル、千葉 寛

千葉大学大学院薬学研究院 薬物学研究室

概要

薬物の体内動態は薬物代謝酵素、薬物トランスポーターおよびこれらを制御する核内受容体により決定される。これら代謝酵素、トランスポーター、核内受容体は広い基質認識性を持ち、ひとつのタンパク質が多くの薬物の体内動態に関与することが明らかとなっている。したがって、これら薬物動態関連遺伝子の機能変化や発現量変動は様々な薬物の体内動態を変化させ、治療効果の減弱や副作用の発現を生じる原因となると考えられる。そのため、創薬においては候補薬剤の薬物動態に関与する薬物動態関連遺伝子の同定やその役割を精度よく評価しうる解析ツールが必要とされている。また、薬物治療においては薬物動態関連遺伝子の機能変化や発現量変動を生じる遺伝子多型や転写因子の機能、薬剤や栄養因子などを明らかとし、これら知見を臨床へと応用していくことが必要とされている。

これら創薬および臨床のニーズに対し、当研究室では下記の課題を解決することにより薬物動態関連遺伝子の機能や発現制御機構を明らかとするとともに創薬基盤技術を確立することを目的として研究をおこなってきた。さらに大学院生教育に関しては、将来の薬物動態領域を担い、国際的に活躍できる人材の輩出を目指し、これらの研究課題を通じて実験技術および論理的思考の習得、国際・国内会議における発表能力の育成などをおこなった。

【研究課題】

1. **ヒト肝リバビリントランスポーターの同定とその活性の個人差の解明**
2. **薬物動態研究におけるCytochrome P450ヒト化マウスの有用性の解析**
3. **がん細胞に特異的に発現する新規organic anion transporting polypeptide 1B3分子種の同定とその機能解析**
4. **ベンズブロマロン誘発性肝障害におけるCytochrome P450の役割解明**
5. **中枢性薬物動態解析に有用な新規*in vitro*ヒト血液脳関門モデルの構築**
6. **Organic anion transporting polypeptide 1B1に存在する遺伝子多型c.1628T>Gの機能解析**
7. **核内受容体constitutive androstane receptorの発現調節機構の解析**
8. **Cytochrome P450 1A2遺伝子のエピジェネティックな発現制御機構の解析**
9. **Cytochrome P450 3Aの阻害に起因する薬物間相互作用の予測**

以下1、3、5についてその内容を報告する。

1) ヒト肝リバビリントランスポーターの同定とその活性の個人差の解明

C型肝炎は我が国における最大の肝癌発症因子である。その治療にはインターフェロン+リバビリン併用療法が用いられてきたが、今後はここにプロテアーゼ阻害剤を加えた3剤併用療法が標準療法となっていくと考えられている。しかし、この併用療法の奏功率は約7割にとどまり、残りの症例では治療効果が得られない。

治療効果に個人差を生じる原因は不明であるが、リバビリン肝細胞内濃度は治療効果に大きな影響を及ぼすと考えられる。しかしながら、これを規定するリバビリン肝細胞取り込み機構は明らかとなっていない。そこで本研究では、リバビリン肝取り込みトランスポーターを同定し、そのリバビリン薬効発現における役割を解明することを目的とした。

ヒト肝細胞(HH283、HH291、HH268)およびC型肝炎ウイルス(HCV)複製モデル細胞(OR6細胞)におけるリバビリン取り込み活性を測定したところ、これら細胞いずれにおいてもequilibrative nucleoside transporter 1(ENT1)がほぼ全てのリバビリン取り込みに関与することが明らかとなった(**図1A**)。そこで、リバビリン薬効発現におけるENT1の役割を明らかとするため、ENT1阻害剤を用いた解析をおこなった。その結果、ENT1阻害剤存在下(ENT1活性50%抑制)では、OR6細胞内HCV複製に対するリバビリンのEC50値は約2倍に増大した(**図1B**)。

本研究の遂行によりリバビリン肝細胞取り込みの分子実体はENT1であることが明らかとなり、さらにENT1はリバビリン薬効発現に必須の役割を担うことが明らかとなった。したがって今後、ENT1の機能を変動させる要因(遺伝子多型・薬剤等)を明らかとしていく必要があると考えられ、これら研究成果はC型肝炎治療の効果予測因子や効果的な治療法の確立に貢献できると期待される。

2) がん細胞特異的に発現する新規organic anion transporting polypeptide 1B3(OATP1B3)分子種の同定とその機能解析

がん分子標的候補の一つにorganic anion transporting polypeptide 1B3(OATP1B3)がある。OATP1B3は通常、肝細胞膜基底側にのみ特異的に発現し、様々な薬剤・内因性化合物を細胞内に取り込むトランスポーターである。しかし近年、OATP1B3が様々ながん組織において発現することが明らかとなってきており、OATP1B3はがん細胞に発現し何らかの役割を担っていると考えられている。そこで本研究では、がん細胞に発現するOATP1B3の実体とその機能を明らかとすることを目的とした。

ヒト肝細胞、ヒト大腸がん組織および肺がん組織由来RNAを用いてOATP1B3の転写開始点を解析したところ、がん組織において、肝細胞に発現するOATP1B3 mRNA(肝型OATP1B3)と異なる転写開始点を有する新規OATP1B3 mRNA分子種(がん型OATP1B3)が発現することが明らかとなった(**図2**)。肝型およびがん型OATP1B3 mRNAそれぞれに特異的なプラ

イマーを設計し、リアルタイムPCR法によりヒト大腸がんおよび肺がん組織における両OATP1B3 mRNA分子種の発現定量をおこなった。その結果、発現が認められたいずれのがん組織でもがん型OATP1B3 mRNAは肝型mRNAよりも優位に発現することが明らかとなった(**図3**)。また、がん型OATP1B3 mRNAの発現は肝細胞において非常に低く、また、がん隣接正常組織においても非常に低かった。これらのことからがん細胞に発現するOATP1B3の実体は「肝型」ではなく新規に同定した「がん型」であると考えられた。

そこでがん型OATP1B3の生化学的特徴を明らかとするため、その翻訳産物の解析をおこなった。がん型OATP1B3 mRNAの塩基配列解析をおこなったところ、その推定翻訳領域(ORF)には肝型OATP1B3と類似のトランスポーター様構造を持つタンパク質がコードされると推測された。そこでこの推定翻訳産物をHEK293細胞に発現させ、肝型OATP1B3の基質化合物3種を用いて輸送活性の解析をおこなった。しかしながら、いずれの化合物においてもがん型OATP1B3に起因する輸送活性は認められなかった。したがって、がん型OATP1B3の基質認識機構や細胞内局在は肝型OATP1B3と異なっている可能性が考えられた。

以上本研究の遂行により、ヒト大腸がんおよび肺がん組織に発現するOATP1B3の実体は、がん型OATP1B3であることが明らかとなった。未だ不明であるものの、がん型OATP1B3は肝型OATP1B3とは異なる生化学的特徴を持つ可能性が考えられる。今後、これらがん種においてがん型OATP1B3の発現が患者臨床背景・経過とどのような関連を持つか、また、がん型OATP1B3ががん細胞においてどのような役割を担っているか明らかにする必要があると考えられる。これら研究遂行は、がん型OATP1B3を標的とした新たながん診断法やがん分子標的薬の創出につながることが期待され、ひいてはがん個別化治療の発展に貢献すると期待される。

3) 中枢性薬物動態解析に有用な新規 *in vitro* ヒト血液脳関門モデルの構築

血液脳関門(blood-brain barrier, BBB)は脳毛細血管内皮細胞(brain microvascular endothelial cells, BMEC)およびアストロサイト・ペリサイトにより構成され、薬物の脳内移行を厳しく制限している。したがって、中枢薬開発では良好なヒト脳移行性を示す候補薬物を、非臨床段階で精度よく抽出することが必要である。しかし現在この抽出精度は極めて低く、そのため中枢薬開発の成功率は顕著に低い。この理由は、動物モデルにはヒトとの種差があり、ヒト初代培養BMECを用いた*in vitro*ヒトBBBモデルには稀少性など諸問題があるためである。したがって、汎用性が高く、かつ候補薬剤の「ヒト」脳内移行性を精度よく予測する評価モデルが中枢薬開発に必要とされている。これに対し我々は、*in vitro*ヒト組織モデル構築に有用な細胞としてヒト不死化細胞に着目した。一般に、ヒト不死化細胞は様々な組織由来細胞から樹立することが可能で、永続的な増殖能とともに高い細胞分化機能を保持する細胞である。そこで本研究では、新規ヒト不死化脳毛細血管内皮細胞(human BMEC/conditionally immortalized,clone β,HBMEC/ciβ)を作成することにより、汎用性が高く、候補薬剤のヒト脳内移行性を精度よく予測できる次世代ヒトBBBモデルの確立を目的とした。

HBMEC/ciβは初代培養HBMECに二種の不死化遺伝子を導入することにより作製した。このHBMEC/ciβは高い増殖能を有し、長期継代培養が可能であった。また、reverse transcription-PCRおよびウエスタンブロット解析をおこなったところ、HBMEC/ciβには血管内皮特異的遺伝子(von Willebrand factor等)に加え、BBB関連遺伝子(claudin-5、P-glycoprotein、glucose transporter 1、low density lipoprotein receptor-related protein-1等)の発現が認められ、これら遺伝子の発現プロファイルは初代培養HBMECと同様であった。HBMEC/ciβを用いた*in vitro* BBBモデルにおける密着結合能および排出トランス

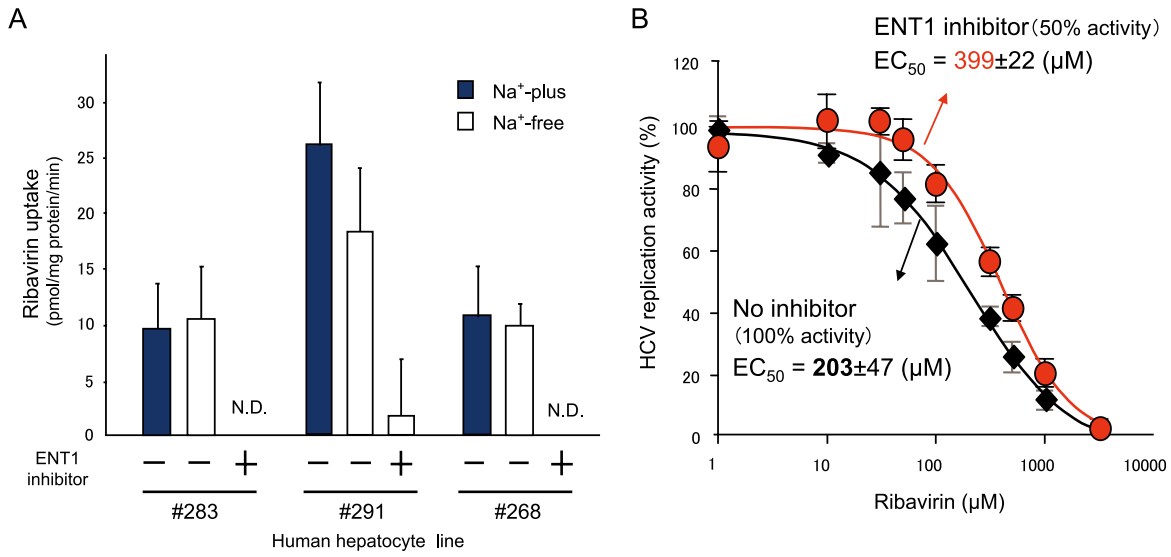


図1. ヒト肝リバビリントランスポーターの同定とそのリバビリン薬効発現における役割

A. ヒト肝細胞を用いたリバビリン取り込み試験。ヒト肝細胞におけるリバビリン取り込みはNa^+非依存的・ENT1阻害剤感受性であり、これら特徴から主なヒト肝細胞リバビリン取り込みトランスポーターはENT1であると考えられる。データは3回の独立した実験の平均値および標準偏差を用いて示している。B. HCV複製モデル細胞(OR6細胞)を用いたリバビリン薬効発現におけるENT1の役割解析。●、ENT1阻害剤曝露細胞(ENT1活性は約50%に減弱)。◆、ENT1阻害剤非曝露細胞。ENT1機能阻害により、リバビリンの薬効は大きく減弱したことから、ENT1はリバビリン薬効発現に必須の役割を担っていると考えられる。データは5回の独立した実験の平均値および標準偏差を用いて示している。

ポーター能を、スクロース透過性（Pe、cm/min）およびローダミン123透過性比（Pe_{BtoA}/Pe_{AtoB}）（**図4**）により解析したところ、それぞれ2.6±0.4（$\times10^{-3}$）および1.8±0.3となり、これらは既存のBMEC単独モデルと同等の値であった。また、30回以上の継代培養を重ねた細胞を用いても上記と同等の結果が得られた。したがって、HBMEC/ciβは長期継代培養可能かつBBB機能を保持する細胞であると考えられた。

以上より、本研究で作製したHBMEC/ciβは汎用性・機能性を兼ね備えた*in vitro*ヒトBBBモデルの構築に有用な細胞であると考えられた。現在我々はHBMEC/ciβのBBB機能をさらに向上させるため、新規ヒト不死化アストロサイトの樹立をおこなっている。今後、ヒト不死化アストロサイトとHBMEC/ciβの共培養系を構築し、その有用性を明らかとしていく予定である。本モデルが確立すれば、従来困難であった多種多様の実験を、大規模スケールで再現よくおこなうことが可能となり、ヒト脳内移行性の高い中枢薬候補の抽出を効率よくおこなうことが可能となる。したがって、本モデル確立により中枢薬開発の成功率・安全性は飛躍的に向上するとともにコスト・時間は減少すると期待され、これは脳疾患に奏功する多くのfirst（best）-in-class薬剤の創出につながると期待される。

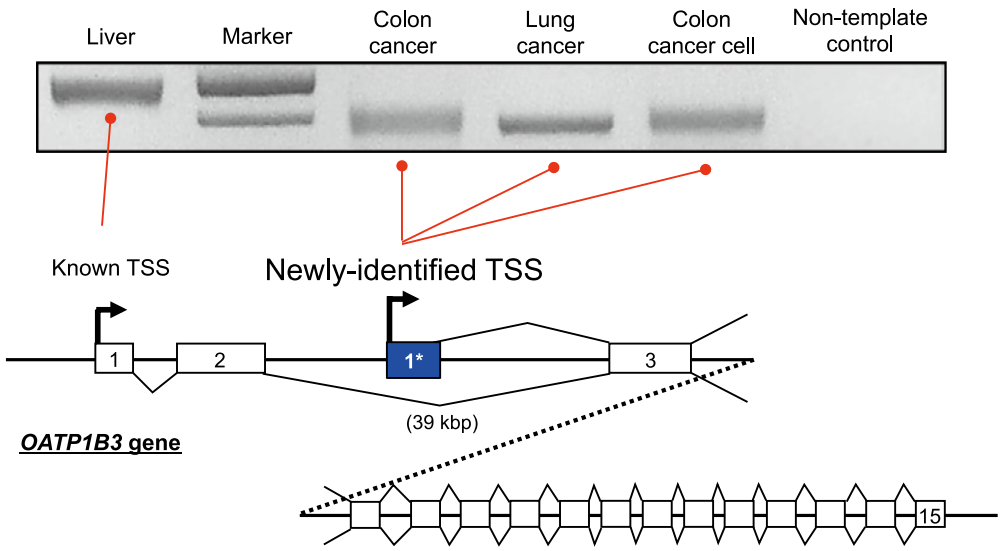


図2. ヒトがん組織・がん細胞におけるがん型OATP1B3の同定
ヒト肝、ヒト大腸がん、ヒト肺がん、ヒト大腸がん細胞total RNAを用い、転写開始点決定法により、OATP1B3 mRNAの転写開始点を同定した。ヒト肝試料からは既報と同じ転写開始点が同定されたが、各ヒトがん試料からは新規の転写開始点がイントロン2領域内に同定された。cDNAクローニングをおこなったところ、新規転写開始点由来のエクソンは既報エクソン3へとスプライシングされていたことから、がん型OATP1B3は肝型とエクソン3以降の配列を共有することが明らかとなった。

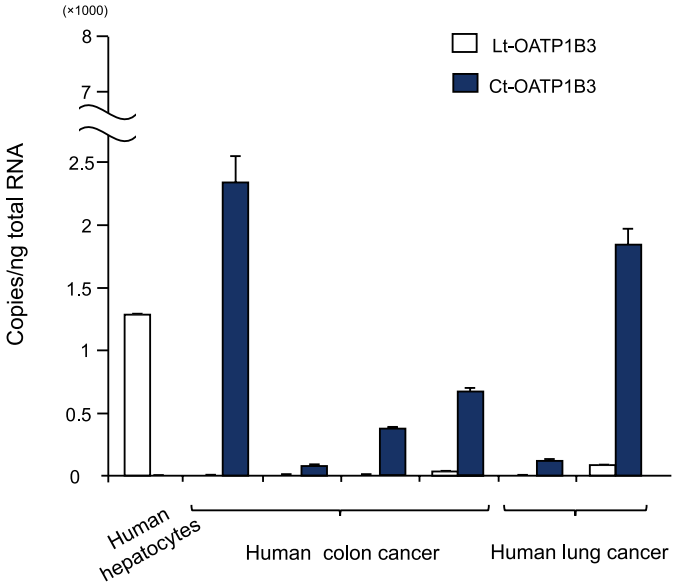


図3. がん型OATP1B3 mRNAと肝型OATP1B3 mRNAの発現比較
ヒト肝細胞、ヒト大腸がん組織（n=4）、およびヒト肺がん組織(n=2)由来cDNAを用い、絶対検量線法によりがん型OATP1B3 mRNAと肝型OATP1B3 mRNAの発現定量をおこなった。データは3回の独立した実験の平均値および標準偏差を用いて示す。がん型OATP1B3 mRNAはヒト肝細胞ではほとんど発現していないが、がん組織では肝型OATP1B3と比較し極めて高く発現することが明らかとなった。

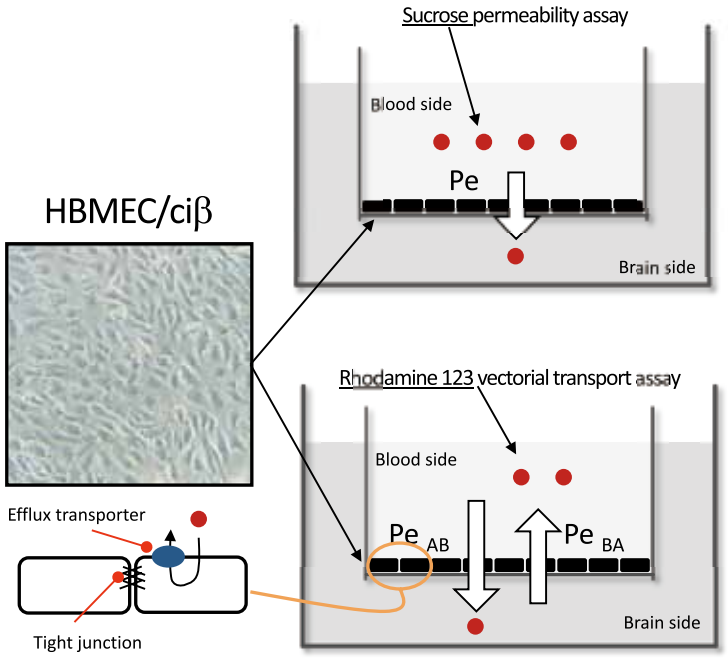


図4. HBMEC/ciβを用いた*in vitro*ヒト血液脳関門モデルと血液脳関門機能解析概要
HBMEC/ciβは初代培養ヒト脳毛細血管内皮細胞と同様の形態を持つ。HBMEC/ciβをトランスウェルシステムを用いて培養することにより、インサート側を血管側、ウェル側を脳側とする*in vitro*血液脳関門モデルを構築することができる。HBMEC/ciβの細胞間には密着結合が存在し、物質の細胞間隙透過を阻害している。この機能の評価には、スクロースの透過性が指標として用いられる。また細胞膜血管側にはP糖タンパク質など薬剤排出トランスポーターが発現して薬物など多くの化合物の脳内移行を阻害している。このトランスポーターの機能評価には、ローダミンの透過性比が指標として用いられる。

代表業績

1. Kazuki O, Kobayashi K, Aueviriyavit S, Oshima T, Kuroiwa Y, Tsukazaki Y, Senda N, Kawakami H, Ohtsuki S, Abe S, Takiguchi M, Hoshiya H, Kajitani N, Takehara N, Kubo K, Terasaki T, Chiba K, Tomizuka K and Oshimura M: Trans-chromosomic mice containing a human CYP3A cluster for prediction of xenobiotic metabolism in humans. ***Hum Mol Genet***. 22(3): 578-92 (2013).
2. Kamiichi A, Furihata T, Kishida S, Ohta Y, Saito K, Kawamatsu S, Chiba K: Establishment of a new conditionally immortalized cell line from human brain microvascular endothelial cells: A promising tool for human blood-brain barrier studies. ***Brain Res*** 1488: 113-22 (2012).
3. Nagai M, Furihata T, Matsumoto S, Ishii S, Motohashi S, Yoshino I, Ugajin M, Miyajima A, Matsumoto S, Chiba K: Identification of a new organic anion transporting polypeptide 1B3 mRNA isoform primarily expressed in human cancerous tissues and cells. ***Biochem Biophys Res Commun***. 418(4): 818-23 (2012)
4. Iikura M, Furihata T, Mizuguchi M, Nagai M, Ikeda M, Kato N, Tsubota A, Chiba K: ENT1, a ribavirin transporter, plays a pivotal role in antiviral efficacy of ribavirin in a hepatitis C virus replication cell system. ***Antimicrob Agents Chemother***. 56(3): 1407-13 (2012)
5. Kobayashi K, Saito K, Takagi S, Chiba K: Ligand-Dependent Assembly of Pregnane X Receptor, Constitutive Androstane Receptor and Liver X Receptor is Applicable to Identify Ligands. ***Drug Metab Lett***. 4(2): 88-94 (2010)
6. Furihata T, Fukuchi Y, Iikura M, Hashizume M, Miyajima A, Nagai M, Chiba K: Striking species difference in the contribution of concentrative nucleoside transporter 2 to nucleoside uptake between mouse and rat hepatocytes. ***Antimicrob Agents Chemother***. 54(7):3035-8 (2010)
7. Saito K, Kobayashi K, Mizuno Y, Furihata T, Chiba K: Constitutive androstane/active receptor is a target of retinoic acid receptor in humans. ***Biochem Pharmacol***. 80(1): 129-35 (2010).
8. Saito K, Kobayashi K, Mizuno Y, Fukuchi Y, Furihata T, Chiba K: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) agonists induce constitutive androstane receptor (CAR) and cytochrome P450 2B in rat primary hepatocytes. ***Drug Metab Pharmacokinet***. 25(1): 108-11 (2010).
9. Fukuchi Y, Furihata T, Hasizume M, Iikura M, Chiba K: Characterization of ribavirin transport systems in human hepatocytes. ***J Hepatol***. 52(4): 486-92 (2010).
10. Miyajima A, Furihata T, Chiba K: Functional analysis of GC box and its CpG methylation in the regulation of *CYP1A2* gene expression. ***Drug Metab Pharmacokinet***. 24(3): 269-76 (2009).
11. Furihata T, Satoh N, Ohishi T, Ugajin M, Kameyama Y, Morimoto K, Matsumoto S, Yamashita K, Kobayashi K, Chiba K. Functional analysis of a mutation in the SLCO1B1 gene (c.1628T>G) identified in a Japanese patient with pravastatin-induced myopathy. ***Pharmacogenomics J***. 9(3): 185-93 (2009).
12. Hosokawa M, Furihata T, Yaginuma Y, Yamamoto N, Watanabe N, Tsukada E, Ohhata Y, Kobayashi K, Satoh T, Chiba K. Structural organization and characterization of the regulatory element of the human carboxylesterase (CES1A1 and CES1A2) genes. ***Drug Metab Pharmacokinet***. 23(1): 73-84 (2008) DMPK Editors' Award for Most Excellent Article in 2008.

薬物動態関連遺伝子の機能および発現制御機構の解明

事業推進担当者

堀江 利治

千葉大学大学院薬学研究院　生物薬剤学

概要

薬物治療を行うにあたり、その副作用の発現が原因となって、治療薬の使用が制限されることがしばしば起こりうる。薬物によって生じる副作用の多くは、免疫反応によって生じるものであり、その原因が未解明であることが多い。

メトトレキサートは白血病、悪性リンパ腫、乳癌、関節リウマチなどの治療に用いられる医薬品である。その一方で、重篤な消化管障害が原因となって、臨床での使用が制限されることがしばしば見られる。我々の研究室では、メトトレキサートによって引き起こされる消化管障害の機序解明を目的とした研究を行い、薬剤によって引き起こされる好中球の浸潤や酸化ストレスが引き金になっていることを見出してきた。これらの知見に加えて、酸化ストレスに引き続いて起こるサイトカインの遊離のような免疫応答が関与していることを見出してきた。さらに、腸粘膜障害は腸上皮のバリア機能の低下とよい相関が認められており、細胞間接着装置であるタイトジャンクションによる制御が重要な役割を担っている。タイトジャンクションを構成する膜裏打ちタンパク質であるzonula occludens（ZO）およびタイトジャンクションストランドを構成する主要分子であるclaudinについて検討し、その関与を示した。

薬剤性肝障害は、薬剤による臓器障害の中で最も高頻度に生じることが報告されているものである。薬剤性肝障害のうち、我々の研究室では胆汁酸の輸送に関わるトランスポーターの局在変化によって生じる胆汁うっ滞に着目して研究を行ってきた。エタクリン酸などの薬剤を高用量でラットに投与した場合に、肝臓内において酸化ストレス状態が生じ、それを引き金とするシグナル伝達によって最終的にトランスポーターの細胞内への内在化が起こり、胆汁うっ滞などの肝障害につながることを明らかにした。トランスポーターの内在化の機序の一つとして、TNFαなどの炎症性サイトカインの遊離が関与していることも明らかにした。またこれらトランスポーターの内在化後の細胞内運命について、持続的な内在化により、トランスポーターの蛋白質分解に働く修飾因子のユビキチン化の亢進によりプロテアソームにおける蛋白質分解が亢進することを見出した。これに加えこれらトランスポーターの機能低下が、胆汁酸の細胞内蓄積を引き起こし、胆汁うっ滞を誘発する薬物誘発性の肝障害の原因の一つとなることを明らかとした。さらに、極性を維持した細胞培養法であるSandwich cultured haptocyte（SCH）において、これら薬物により誘発される胆汁うっ滞による肝細胞障害を定量的に予測する方法を開発し特許出願を行い、国内特許を取得した。

近年の薬物療法では、複数の薬剤を併用する方法が広く採用されており、これによって互いの薬物体内動態に影響を与える薬物間相互作用が生じることが報告された。我々の研究室では、特に薬物の胆汁中排泄に関わるトランスポーターの阻害によって生じる薬物間相互作用に着目した研究を進めてきた。この研究により、免疫抑制薬シクロスポリンによって生じるトランスポーター阻害が持続的な作用であることを明らかにした。また、アフリカや東南アジアにおいて深刻な状況にあるマラリア感染に対する治療に必須な抗マラリア薬は、併発する他の疾患の治療のために他剤と併用されることが多いにも拘らず、併用薬との薬物間相互作用に関する情報はほとんど得られていないのが現状である。そこで本研究では消化管において薬剤排出に関わるトランスポーターとしてP-糖タンパク質（P-gp）に焦点をあてて薬物間相互作用を検討し、その可能性を明らかにした。

実験動物を用いたこれらの研究を通じて、薬物によって生じる肝障害および消化管障害の発症機序を解明してきた。動物実験で得られた結果と、ヒトにおいて発現しているトランスポーターに着目した研究やヒト由来細胞を用いた研究で得られた結果から、臨床に応用できる知見に外挿する。こうした研究を通して、若手研究者に薬剤性臓器障害の機序についての知見を深め、得られた知見を臨床での薬物療法に生かせるよう教育を行ってきた。

1）メトトレキサート（MTX）誘発性消化管障害の発症機序に関する研究

ラットにMTXを経口投与したところ、小腸における細胞間隙透過性の亢進が見られ、小腸粘膜障害が示唆された。このとき、小腸粘膜において活性酸素種の上昇が観察され、酸化ストレス状態になっていることが示された。また、抗酸化剤による酸化ストレスの除去により、小腸粘膜障害が改善することが明らかとなった。また、MTX投与ラットの小腸では、タイトジャンクションの機能低下が認められ、タイトジャンクションを構成している膜裏打ちタンパク質であるZO-1のチロシンリン酸化状態が変化していることも示され、MTXによるZO-1の局在変化が示唆された。また、MTXによって生じる消化管障害にサイトカイン遊離もまた関与していることを見出した。さらに、タイトジャンクションのバリア機能に重要な役割を担っているclaudinについて検討したところ、MTX処置によって、小腸絨毛全体におけるclaudin-2の発現上昇、小腸絨毛先端部位におけるclaudin-4の発現低下が観察され、またZO-1とclaudin-4の結合が阻害されていることを見出した。抗癌剤による消化管障害は、広く見出されており、治療方針の変更を余儀なくされる可能性があるが、本研究では、免疫応答の関与という新規なメカニズムを明らかにした。

2）薬剤性胆汁うっ滞の機序解明：トランスポーター内在化に着目した研究

初代培養肝細胞に対して、62.5μMエタクリン酸を曝露することによって、酸化ストレスが引き起こされ、胆汁酸排泄に関わるトランスポーター Mrp2の内在化に伴う機能低下が見られることを明らかにしてきた。また、この現象に対して、細胞内Ca^{2+}濃度の上昇、novel protein kinase C（nPKC）活性化が関与していることを明らかにしてきた。そこで、tertiary butylhydroperoxide（tBHP）曝露による酸化ストレスによるトランスポーター内在化および細胞表面への再局在について検討を行った。その結果、

tBHP処理によってトランスポーターの内在化が引き起こされるものの、細胞膜透過性の抗酸化剤gluthatione ethylesterを添加することによって、内在化後の細胞表面への再局在が認められた。この再局在の過程は、microtubule依存的であり、PKAの関与が認められた。また、同様のトランスポーター内在化について消化管においても検討を行い、肝臓とは異なり、conventional PKC（cPKC）が関与することが示された。さらに肝臓の毛細胆管側膜近傍においてアンカー蛋白質としての機能をもつEzrin-Radixin-Moesin（ERM）ファミリーの中でも肝臓において多く発現しているRadixinのC末端がnPKCにより脱リン酸化を受けることで、アンカーとしての機能を持つリン酸化型のRadixinが減ることでMrp2との蛋白質間相互作用が減弱することを見出した。また、持続的な内在化により蛋白質分解から保護するSmall Ubiquitin related modifier（SUMO）による修飾の減弱とユビキチン化の亢進が認められ、プロテアソームの阻害剤であるMG-132によりトランスポーターの蛋白質分解が抑制されたことから、持続的な内在化に伴うトランスポーターの内在化時には、ユビキチン化の亢進によるプロテアソームでの蛋白質分解によりトランスポーターの発現が制御を受けることを明らかとした。

一方で免疫抑制薬シクロスポリンAや抗糖尿病治療薬グリベンクラミドによりそれら濃度依存的に胆汁酸の排泄に関わるBsepの機能低下に伴う胆汁酸の蓄積に依存した肝細胞障害がラット肝臓SCHにおいて認められた。さらに、これら毒性発現における代謝酵素の影響について検討をした結果、非選択的に代謝酵素のさまざまな分子種に対して阻害能を有する阻害剤の併用において、毒性の増強が認められたことから、胆汁うっ滞型の肝障害を引き起こすこれら薬物の毒性発現に代謝酵素が関与することが示された。

3）トランスポーターを介する薬物間相互作用に関する研究

免疫抑制薬シクロスポリン（CsA）は、肝臓での薬物取り込みに関与するトランスポーターであるorganic anion transporting polypeptides（OATPs/Oatps）を阻害することが知られている。我々は、CsAによるトランスポーター阻害のメカニズムについて検討を行った。ラットを用いた検討では、CsA投与した後、複数日にわたってトランスポーター阻害が持続することを示した。同様に、CsA処置したラットから得られた肝細胞において薬物の肝取り込み能が低下していることを示し、初代培養肝細胞にCsAを曝露した場合においても、トランスポーター機能が低下していることを示した。したがって、CsAによってラットにおけるトランスポーター機能が持続的に低下することを示した。このことから、CsA投与によって生じる肝トランスポーター機能の低下は持続的であり、長期間にわたって重大な薬物間相互作用を引き起こす可能性があることが示された。ヒト型のトランスポーター発現細胞を用いた実験でも、CsAによる持続的阻害が見られており、臨床においても同様にトランスポーターレベルの薬物間相互作用が持続する可能性があることが示された。

マラリア感染における薬物治療を安全にかつ効果的に行うために、抗マラリア薬と併用される薬物との相互作用の可能性を明らかにすることは重要である。そこで本研究では薬物吸収過程における薬物間相互作用を検討するために、腸上皮モデル細胞として汎用されているヒト結腸癌由来細胞であるCaco-2培養細胞を用いて、薬剤排出トランスポーターP-gpを介する薬物間相互作用を検討した。P-gpの基質であるローダミン-123（Rho-123）の輸送に対して抗マラリア薬Lumefantrine、amodiaquin、artesunateがRho-123の輸送を顕著に阻害し、特にamodiaquin、artesunateは治療域濃度で阻害を示した。これらの抗マラリア薬と併用して生薬がマラリア感染の治療薬として使われている。そこでCaco-2細胞を用いて、P-gpの基質であるジゴキシンの輸送に対するマラリア治療に使われている7種の生薬の影響を調べたところ、Vernonia amygdalina Delile、Carica Papaya L、Tapinanthus sessilifolius Blumeの抽出物にジゴキシン排出輸送阻害効果が認められた。本研究から、マラリア感染における薬物治療において、抗マラリア薬と併用される薬物とのP-gpを介する薬物間相互作用の可能性が示された。

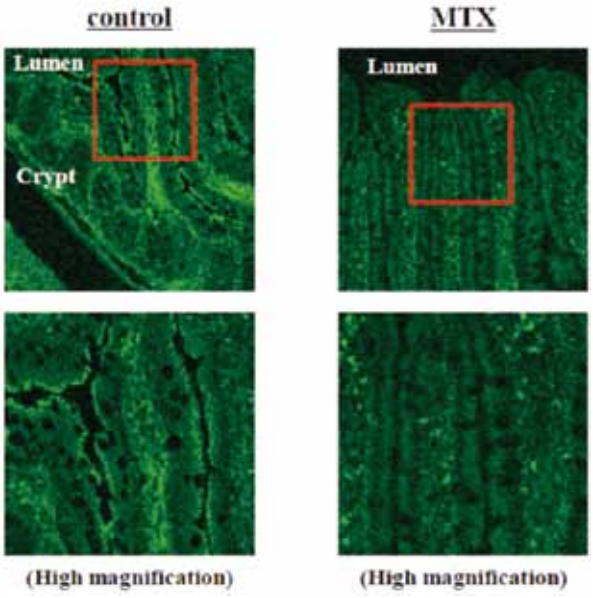


図1.　メトトレキサート（MTX）によって引き起こされる消化管障害時のタイトジャンクションZO-1の小腸微絨毛における局在変化

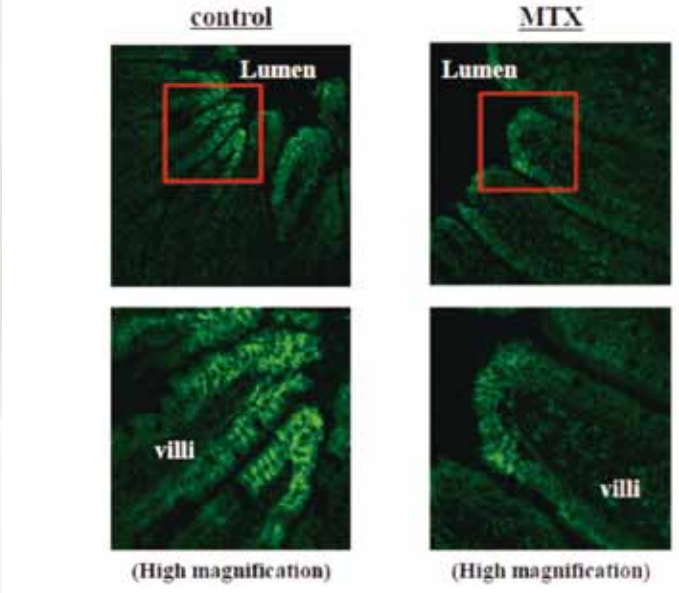


図2. メトトレキサート（MTX）によって引き起こされる消化管障害時のアンカー蛋白質Claudin-4の小腸微絨毛における局在変化

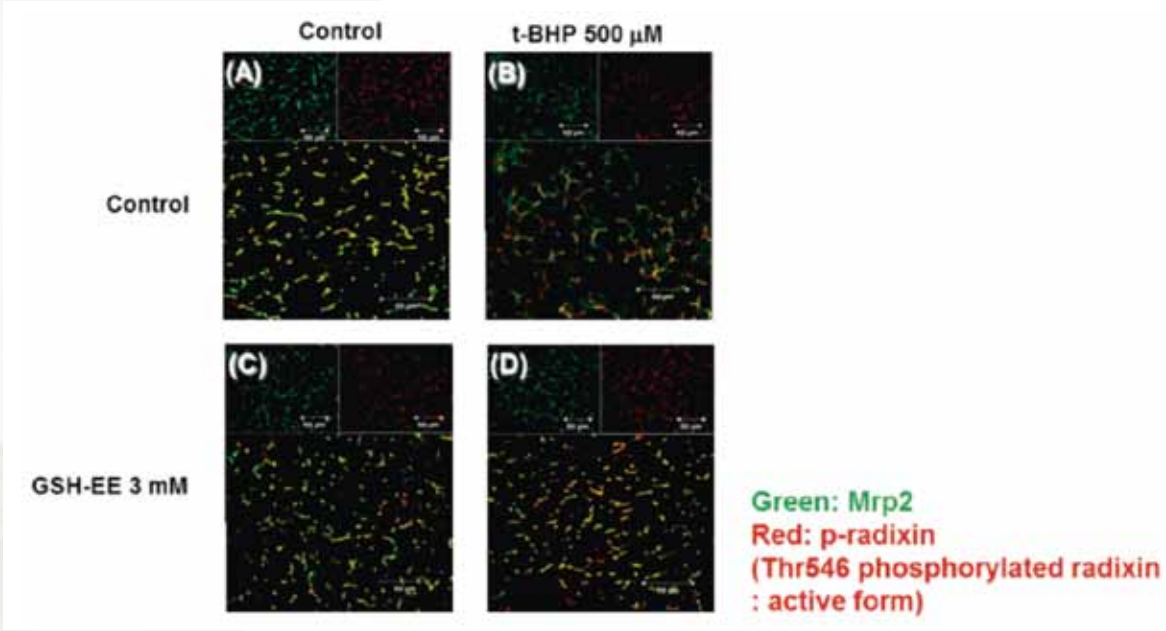


図3. 細胞内レドックス状態の変化による毛細胆管側膜における可逆的なMrp2の局在変化

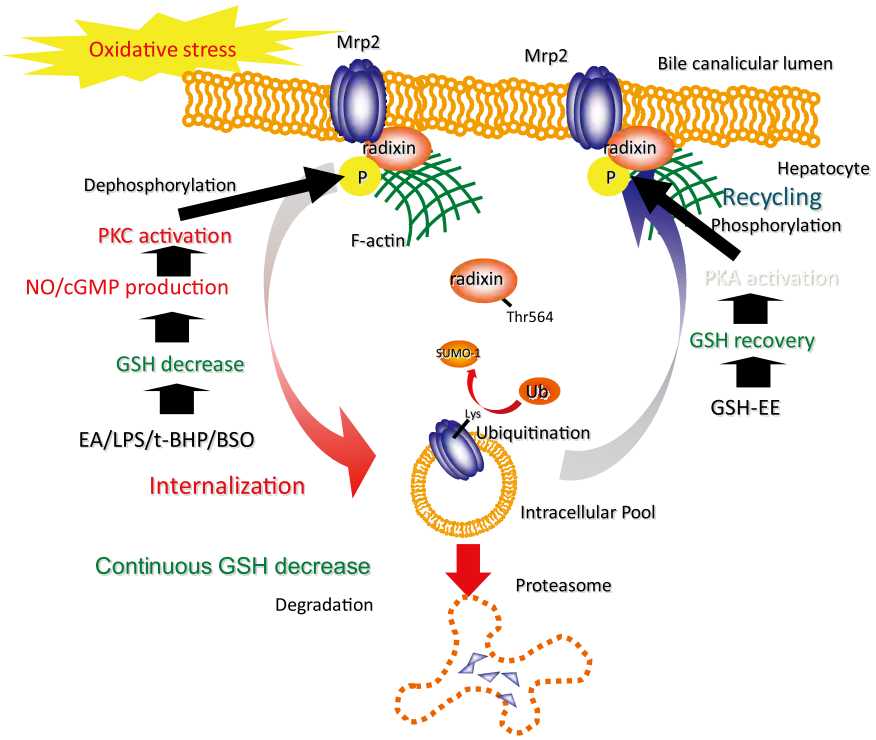


図4. 酸化ストレスによって引き起こされるトランスポーター内在化とGSHによる膜への再局在およびそれらを司る分子メカニズム

研究活動

代表業績

1. Oga EF, Sekine S, Shitara Y, Horie T. P-glycoprotein mediated efflux in Caco-2 cell monolayers: The influence of herbals on digoxin transport. ***J. Ethnopharmacol***. 144(3): 612-617 (2012).
2. Sekine S, Mitsuki K, Ito K, Kugioka S, Horie T. Sustained intrahepatic glutathione depletion causes proteasomal degradation of multidrug resistance-associated protein 2 in rat liver. ***Biochim. Biophys. Acta***. 1822(6): 980-987 (2012).
3. Oga EF, Sekine S, Shitara Y, Horie T. Potential P-Glycoprotein-Mediated Drug-Drug Interactions of Antimalarial Agents in Caco-2 cells. ***Am. J. Trop. Med. Hyg***. 87(1): 64-69 (2012).
4. Sekine S, Ito K, Saeki J, Horie T. Interaction of Mrp2 with radixin causes reversible canalicular Mrp2 localization induced by intracellular redox status. ***Biochim. Biophys. Acta***. 1812(11): 1427-1434 (2011).
5. Saeki J, Sekine S, Horie T. LPS-induced dissociation of multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2) and radixin is associated with Mrp2 selective internalization in rats. ***Biochem. Pharmacol***. 81(1): 178-184 (2011).
6. Ogimura E, Sekine S, Horie T. Bile salt export pump inhibitors are associated with bile acid-dependent drug-induced toxicity in sandwich-cultured hepatocytes. ***Biochem. Biophys. Res. Commun***. 416(3-4): 313-317 (2011).
7. Yano K, Sekine S, Nemoto K, Fuwa T, Horie T. The effect of dimerumic acid on LPS-induced downregulation of Mrp2 in the rat. ***Biochem. Pharmacol***. 80(4): 533-539 (2010).
8. Hamada K, Shitara Y, Sekine S, Horie T. Zonula Occludens-1 alterations and enhanced intestinal permeability in methotrexate-treated rats. ***Cancer Chemother. Pharmacol***. 66(6): 1031-1038 (2010).
9. Maeda T, Miyazono Y, Ito K, Hamada K, Sekine S and Horie T: Oxidative stress and enhanced paracellular permeability in the small intestine of methotrexate-treated rats. ***Cancer Chemother. Pharmacol***. 65(6): 1117-1123 (2010).
10. Shitara Y, Nagamatsu Y, Wada S, Sugiyama Y and Horie T: Long-lasting inhibition of the transporter-mediated hepatic uptake of sulfobromophthalein by cyclosporin A in rats. ***Drug Metab. Dispos***. 37(6): 1172-1178 (2009).
11. Sekine S, Ito K and Horie T: Canalicular Mrp2 localization is reversibly regulated by the intracellular redox status. ***Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol***. 295(5): G1035-1041 (2008).
12. ［産業財産権］被験化合物の肝毒性を評価する方法及び肝毒性を有する化合物のスクリーニング方法　特願 2011-152087

NKT細胞のアジュバント作用メカニズム

事業推進担当者

谷口　克

独立行政法人 理化学研究所
免疫・アレルギー科学総合研究センター
免疫制御研究グループ　グループディレクター

概要

がんに対する免疫反応が起こるためには、がんを攻撃するリンパ球が増える必要がある。そのためには、がん抗原だけあってもだめで、アジュバントがなければ免疫反応は起こらない。アジュバントは特定のリンパ球を短時間で増やすもので、その働きを担っているのがNKT細胞である。NKT細胞を活性化すると、IFN-gammaというサイトカインを大量に作る。IFNgは、がん攻撃の主役であるNK細胞やキラー T細胞を増やし、活性化する。これがNKT細胞のアジュバント活性である。NKT細胞のアジュバント効果は極めて強力で、強力な抗腫瘍免疫反応を起こす。

とくにアジュバント作用を持たない「がん」を治療する場合に、がん抗原ペプチドだけを投与して治療する、いわゆるペプチド療法では効果が限定されており、必ずアジュバントが必要である。

アジュバント作用は免疫細胞の増殖を助けるだけでなく、がんを根本治療できる唯一のメカニズムでもある。すなわち、がん細胞は自己の目印であるMHC分子を発現しているものと、MHC分子を失っている細胞とが混在している。それらが共に排除されなければ、がんを治すことはできない。MHC分子を発現しているがん細胞を殺せるのは、CD8キラー T細胞であって、NK細胞は、MHCが発現していると殺せない。NK細胞が殺すがん細胞は、MHC分子の発現を失った細胞だけである。

したがって、ペプチド療法の場合は、キラー T細胞だけを活性化する訳だから、うまくいかない。同様に、NK細胞を増やして患者に戻す免疫療法も同じ理由で効果はない。キラー T細胞とNK細胞を同時に活性化することによって、初めてがんを退治することができる。われわれが考案したNKT細胞を活性化するアジュバント細胞療法は、キラー T細胞とNK細胞を同時に活性化する免疫療法である。この研究を通じて、臨床研究を行う際の考え方を指導し、さらに実用に供するバイオマーカーの抽出とその背後にある理論的根拠を示すことで、若手研究者の育成を行っている。

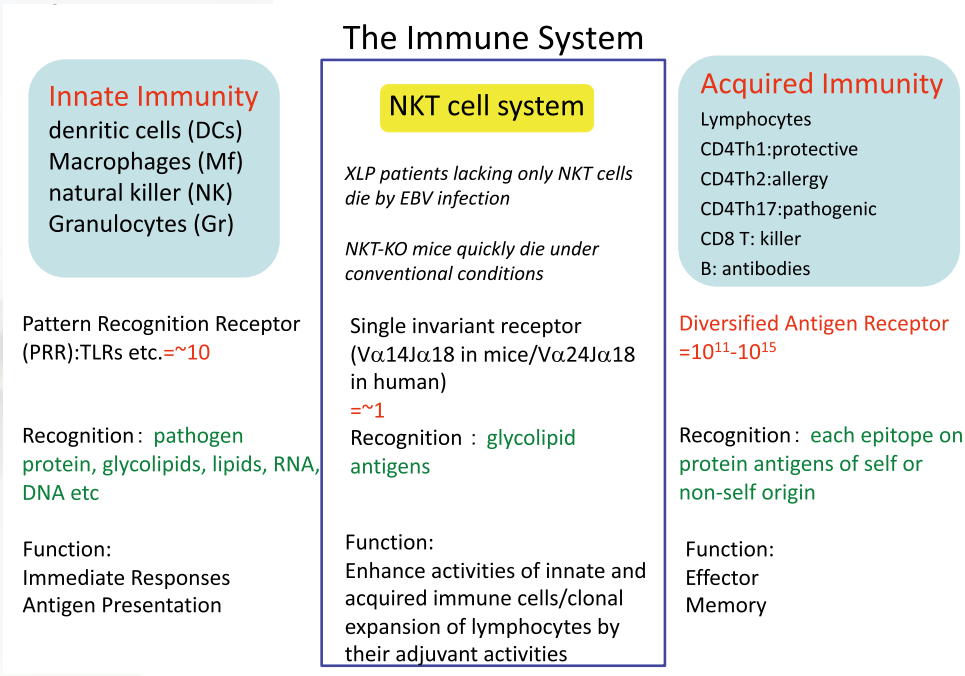


図1. 免疫系におけるNKT細胞の役割

免疫系は病原体に対して即時的に反応する自然免疫系と様々なエフェクター機能とその記憶を備えた獲得免疫系からなる。これらの機能を発揮するためにはNKT細胞が不可欠である。何故ならばNKT細胞欠損症患者は、健康人であれば問題のないEBウイルス感染症で死亡するし、NKT細胞だけを欠損したマウスは、通常環境下では乳児期に死亡する。

1) NKT細胞活性化のための構造解析と新規合成糖脂質

1997年、われわれが発見したNKT細胞を活性化する分子アルファ・ガラクトシルセラミド糖脂質を基盤にして、2007年、オーストラリアのグループが、ヒトのNKT細胞受容体、アルファ・ガラクトシルセラミド、CD1dからなる3者結合物の結晶化に成功した。その構造的解析を基盤にして、アルファ・ガラクトシルセラミド糖脂質よりも強い構造活性相関を示す新規合成糖脂質の構造を考案した。糖脂質は、セラミド部分と糖から構成されていますが、糖の部分は抗原受容体と結合することから強い親和性を持つ物質に作り替えることが可能である。糖鎖とNKT細胞抗原受容体の結合に係わる部位の一つにグルコース糖鎖の5'OH基とNKT細胞抗原受容体Pro28があることが結晶解析から明らかになった。5'OH基とPro28は親水基と疎水基であるため相互反発が起こるため、5'OH基を5'CH2に置換することで、疎水基を導入し疎水性反応による強い結合を期待することが可能である。

実際、Biacore解析による親和性測定結果は、5'OH基を5'CH2に置換した新規合成糖脂質はアルファ・ガラクトシルセラミドに比べて、NKT細胞抗原受容体の結合力、親和性は2-3倍増加した。さらに、5'OH基を5'CH2に置換したことによって、アルファ・ガラクトシルセラミドのアセタール結合からエーテル結合に変換された。エーテル結合を持つ新規合成糖脂質は、アルファ・ガラクトシルセラミドと異なりグリコシダーゼによって切断され、活性を失うことはなくなり安定した化合物となった。実際、この新規合成糖脂質のIFN-gamma産生能力はアルファ・ガラクトシルセラミドの数倍高いことが判った。

2) NKT細胞によるアジュバント作用機序

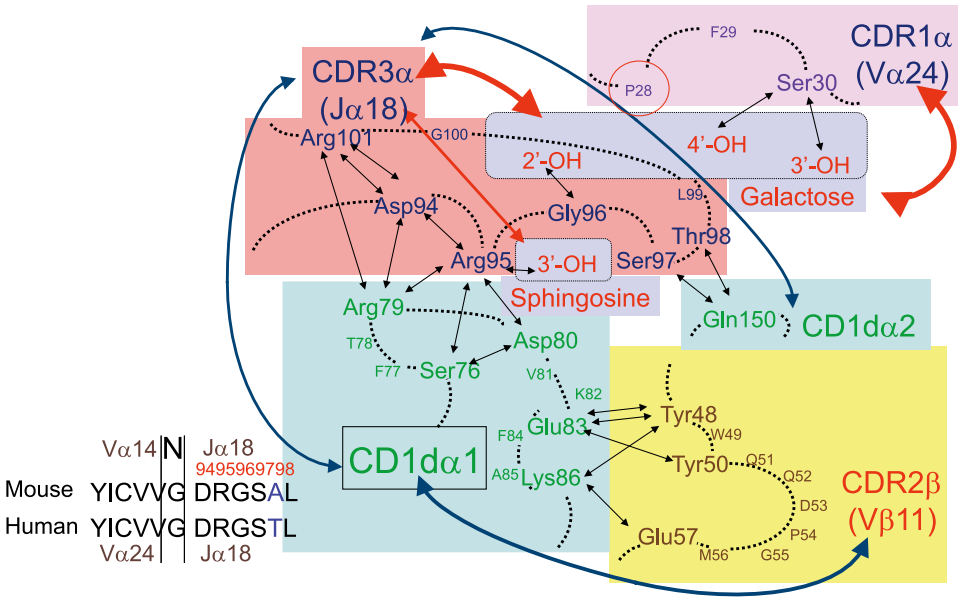
がんは通常2種類の細胞が出来る。この2種類のがん細胞を同時に殺さない限り、とくに、がんを根治することは出来ない。「2種類のがん細胞」とは、細胞表面にMHC分子(がん抗原)を出しているものと、MHCの発現を失ったもの(がん抗原を出していないもの)である。さらに、がん細胞からTGF-βあるいはIL-10という抑制サイトカインが出て、「免疫不全」を引き起こす。したがって、この3つの問題を解決しない限り、がんは治らない。

この点に関して、アジュバント細胞であるNKT細胞は、アルファ・ガラクトシルセラミド存在下で、未熟樹状細胞と反応し、活性化することができ、未熟樹状細胞を成熟樹状細胞に変化させ、免疫不全状態から活性化状態に持って行くことができる。

第二番目には、NKT細胞から作られるアジュバント活性を持つインターフェロン・ガンマが、自然免疫系のNK細胞および獲得免疫系のCD8キラーT細胞の両方を同時に活性化することである。NK細胞はMHC非依存的に標的細胞を殺す。反対にCD8キラーT細胞は、MHC依存的にしか標的細胞を殺せない。したがって、「2種類のがん細胞を殺すことができるのは、NKとCD8を同時に活性化できるNKT細胞」ということになる。

このNKT細胞の、アジュバント効果による抗腫瘍活性は、ES細胞およびiPS細胞から試験管内で生産したNKT細胞(ES-NKT/iPS-NKT細胞)を用いて証明することができた。

実際に、卵白アルブミンをがん抗原に見立てた人工的がん抗原に対するCD8キラーT細胞の増殖効果を見てみると、アルファ・ガラクトシルセラミドを共に注射した群は、抗原だけの免疫に比べて30倍も増えていた。また、NK細胞およびCD8キラーT細胞のインターフェロン・ガンマ産生に関しても、アルファ・ガラクト



First 4 aa, DRGS sequences in Jα18, are critical for the binding with with both CD1d and the sugar head group of α-GalCer.

図2. NKT細胞受容体／アルファ・ガラクトシルセラミド／CD1d分子3者複合体結晶構造
抗原認識に関しては通常のT細胞と異なり、1)Invariant Vα14のみが抗原糖脂質を認識する、2)抗原認識には、NKT細胞受容体Va14Ja18のJa18の最初の5アミノ酸が糖鎖結合/CD1d結合に重要であり、TCRVb鎖は関与しない。3)抗原結合に必須のJa18の最初の5アミノ酸はヒトもマウスも同じであるため、マウスで得られた情報はヒトに還元できるし、アルファ・ガラクトシルセラミドはマウスとヒトと共通に使用出来る。

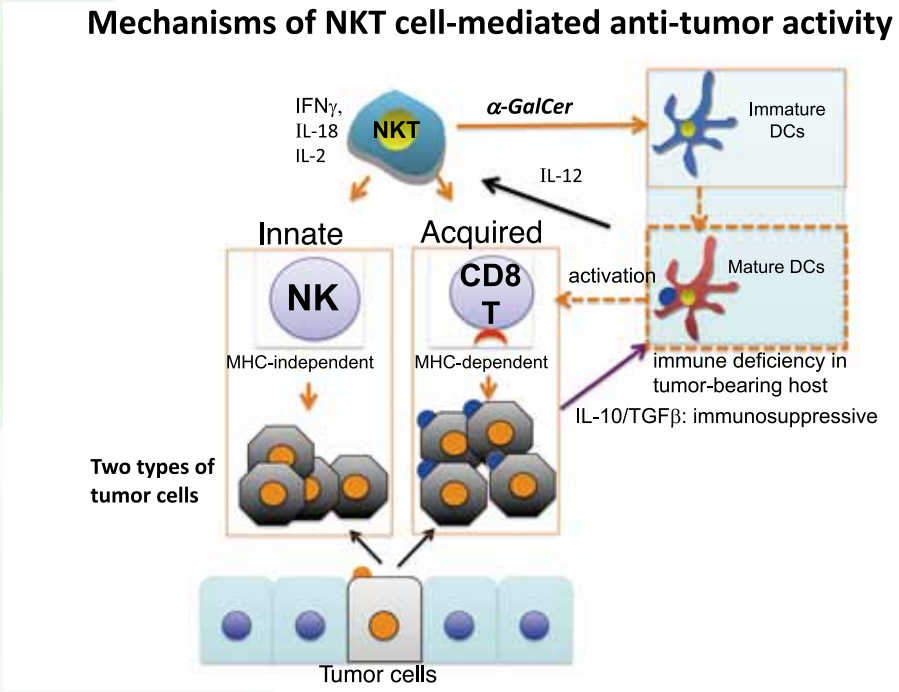


図3. アジュバントNKT細胞治療のメカニズム
NKT細胞のアジュバント作用はは3つある。1）がん細胞から出るTGFbにより免疫不全になっている樹状細胞を活性化し、CD8T細胞に抗原提示ができる用にする。2）活性化NKT細胞はIFNgを産生し、NK細胞、CD8T細胞を活性化する。NK細胞はMHC発現の無いがん細胞を、CD8T細胞はMHC発現のあるがん細胞を殺すので、効率よくがんを治療できる。これが、我々が開発したアジュバントNKT細胞療法の原理である。

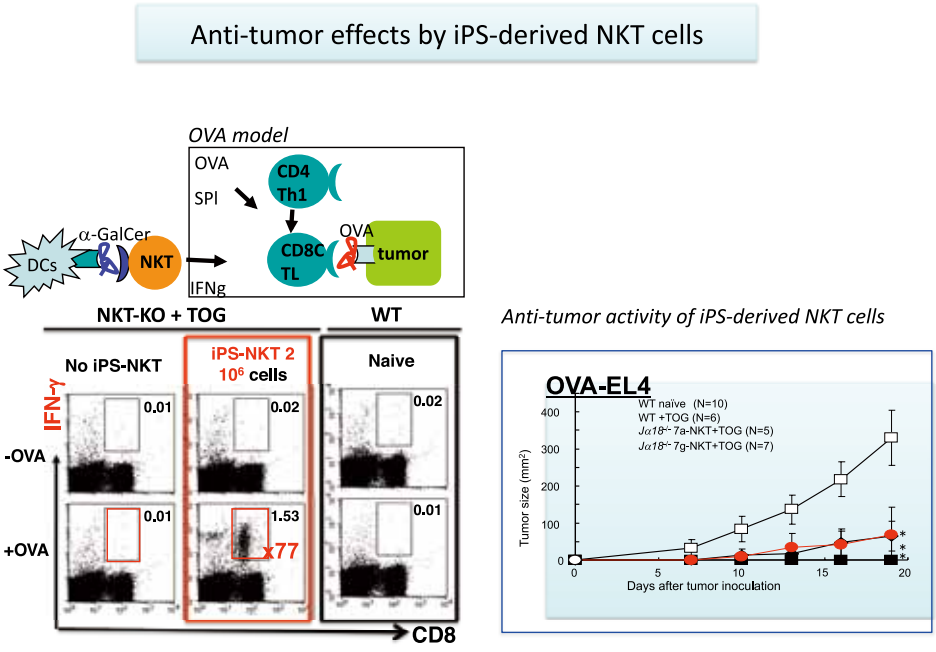


図4. iPS-NKT細胞のアジュバント活性と抗腫瘍効果
卵白アルブミン(OVA)を人工がん抗原として使用。OVA免疫によりOVA特異的CD8T細胞を誘導し、OVA抗原を持つ腫瘍を排除する実験系を確立した。この系ではOVA刺激だけではOVA特異的CD8T細胞誘導効果は限定的であったが、iPS-NKT細胞を移入した場合、インターフェロン・ガンマ産生CD8キラーT細胞は対照の77倍増殖していた。このような状態ではiPS-NKT細胞を投与したマウスでは腫瘍増殖は著しく抑制された事からNKT細胞のアジュバント効果をES-NKT細胞あるいはiPS-NKT細胞でも証明できた。

シルセラミドを投与してNKT細胞を活性化することによってのみ著しく増加することが判明した。このような状態では腫瘍の増殖を完全に抑えることができた。一方、iPS-NKT細胞をNKT細胞欠損マウスに移植した場合、アルファ・ガラクトシルセラミドを注射することによりiPS-NKT細胞は活性化され、インターフェロン・ガンマを産生するとともに、NKおよびCD8キラー T細胞を活性化するアジュバント作用を証明できた。更にES-NKTあるいはiPS-NKT細胞を投与したマウスでは腫瘍増殖は著しく抑制された事からNKT細胞のアジュバント効果をES-NKT細胞あるいはiPS-NKT細胞でも証明できた。

代表業績

1. Watarai H, Nakagawa R, Omori-Miyake M, Nyambayar D, Taniguchi M. Methods for detection, isolation, and culture of mouse and human invariant NKT cells. ***Nat Protocols***, 3: 70-78, 2008.
2. Watarai H, Sekine E, Inoue S, Nakagawa R, Kaisho T, Taniguchi M. PDC-TREM, a plasmacytoid dendritic cell-specific receptor, is responsible for augmented production of type I interferon. ***Proc. Natl. Acad. Sci. USA***, 105: 2993-2998, 2008.
3. Terashima A＊, Watarai H, Inoue S, Sekine E, Nakagawa R, Hase K, Iwamura C, Nakajima H, Nakayama T, Taniguchi M. A novel subset of mouse NKT cells bearing the IL-17 receptor B responds to IL-25 and contributes to airway hyperreactivity. ***The Journal of Experimental Medicine***, 205: 2727-2733, 2008.
4. Taniguchi M, Tashiro T, Dashtsoodol N, Hongo N, Watarai H. The specialized iNKT cell system recognizes glycolipid antigens and bridges the innate and acquired immune systems with potential applications for cancer therapy. ***Int Immunol***, 22: 1-6, 2009.
5. Watarai H, Rybouchkin A, Hongo N＊, Nagata Y, Sakata S, Sekine E, Dashtsoodol N, Tashiro T, Fujii SI, Shimizu K, Mori K, Masuda K, Kawamoto H, Koseki H, Taniguchi M. Generation of functional NKT cells in vitro from embryonic stem cells bearing rearranged invariant V{alpha}14-J{alpha}18 TCR{alpha} gene. ***Blood***, 115: 230-237, 2010.
6. Watarai H, Fujii SI, Yamada D, Rybouchkin A, Sakata S, Nagata Y, Iida-Kobayashi M, Sekine-Kondo E, Shimizu K, Shozaki Y, Sharif J, Matsuda M, Mochiduki S, Hasegawa T, Kitahara G, Endo TA, Toyoda T, Ohara O, Harigaya KI, Koseki H, Taniguchi M. Murine induced pluripotent stem cells can be derived from and differentiate into natural killer T cells. ***J Clin Invest***, 120: 2610-2618, 2010.
7. Motomura Y＊, Kitamura H, Hijikata A, Matsunaga Y, Matsumoto K, Inoue H, Atarashi K, Hori S, Watarai H, Zhu J, Taniguchi M, Kubo M. The transcription factor E4BP4 regulates the production of IL-10 and IL-13 in CD4$^+$ T cells. ***Nat Immunol***., 12: 450-459, 2011.

招請講演

1. ***Taniguchi M.*** What NKT cell brings and where it will go. G-COE program summer retreat, Chiba, Sep. 6 2009.
2. ***Taniguchi M.*** Clinical application of NKT cell-targeted therapy and its future direction. University of Palermo. Lecturer, Sep. 10 2009.
3. ***Taniguchi M***. A novel subset of mouse NKT cells bearing the IL-17 receptor B responds to IL-25 and contributes to airway hyperreactivity. The 2nd European Congress of Immunology, invited speaker, Berlin, Germany, Sep. 13-16 2009.
4. ***Taniguchi M.*** iPS-derived NKT cell with adjuvant activity. World Immune regulation Meeting –V. invited speaker, Davos (Switzerland), Mar. 25 2010.
5. ***Taniguchi M.*** NKT cell-targeted adjuvant cell therapy-from basic to clinic. the 14th International Congress of Immunology (ICI 2010), invited speaker, KOBE, Aug. 23 2010.
6. ***Taniguchi M.*** iPS-derived NKT cells in the 40th Annual Meeting of the German Society for Immunology, Leipzig (Germany), invited speaker, Sep. 26-29 2010.
7. ***Taniguchi M.*** iPS-Derived NKT Cells and their Adjuvant Effects. 2011 Keystone Symposia on NK and NKT Cell Biology, invited speaker, Breckenridge / Colorado (USA), Jan. 2011.
8. ***Taniguchi M.*** NKT cell subsets and their function. The International PhD Program in Immunopharmacology. University of Palermo, Palermo (Italy), Mar. 28-29, 2011.
9. ***Taniguchi M.*** Early NKT Precursor. 6th International Symposium on CD1 and NKT Cells. invited speaker, Chicago (USA), Sep. 23-27 2011.
10. ***Taniguchi M.*** NKT Cell-mediated Adjuvant Activity on Antitumor Responses. FOCIS2012, invited speaker, Vancouver (Canada) Jun. 19-23 2012.

免疫・アレルギー疾患のゲノミクス解析基盤開発

事業推進担当者

小原　收

理化学研究所　免疫・アレルギー科学総合研究センター
免疫ゲノミクス研究グループ
千葉大学大学院薬学研究院　遺伝子創薬学・客員教授

概要

免疫システムの維持と破綻の機構をゲノミクスから解き明かすためには、免疫ゲノミクスの基礎となる技術・物質的基盤を整備・開発することが必須である。また、そうした技術・物質的基盤に加えて、それらの情報を共有化するための基盤の整備にも取り組まなければならない。更に、こうした基盤開発に加えて、構築した基盤が広く活用されるべく、臨床・基礎免疫・アレルギー研究者との連携研究を推し進めることも重要である。そこで、様々な免疫・アレルギー疾患発症原因を明らかにすることを目指した取組みに、多くの研究グループとの連携関係を構築しながら、本研究で開発された基盤が実際に利用されていくことを推し進めていくことを目指した。特に、当該年度には免疫疾患として原発性免疫不全症に焦点を当て、広く全国の臨床医の方から疾患情報をインターネットを通じて登録・蓄積していただく臨床アーカイブの構築から、遺伝子解析システムの構築と運用、そしてそのデータ解析ツールの作製にまで取り組んだ。

1) 免疫ゲノミクス研究情報基盤としてのRefDICデータベースの開発

ゲノミクスアプローチが現実的な免疫学研究で採用されるためには、そのアプローチを実現するための情報共有化システムが必須である。こうしたシステム創出の動きはゲノミクスの分野では顕著であるが、免疫・アレルギー研究に特化した形での取り組みは未だ限定されていた。そこで、こうした情報基盤を免疫・アレルギー研究分野で創出するために、免疫ゲノミクス基盤としての免疫細胞リファレンスデータベース（RefDIC: Reference Database of Immune Cells; http://refdic.rcai.riken.jp/welcome.cgi）を開発し、データ拡充と情報基盤機能の強化に取り組んだ。特にデータの生物学的な価値を高めるために、DNAマイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現情報に加えて、免疫・アレルギーの観点から関心の高いサイトカイン・ケモカイン量をタンパク質レベルで測定したデータを蓄積し、それらのデータのRefDICを通じての公開とダウンロードを可能とした。こうしたユニークなデータソースを基盤として、各種免疫細胞の遺伝子発現プロファイルとタンパク質蓄積量プロファイルを横断的に閲覧できるツール群を開発し、他に類を見ない免疫・アレルギー研究の加速を指向したデータベースを実現した（**図1**）。

2) 免疫不全症研究基盤としての臨床アーカイブと遺伝子診断・解析システムの構築

臨床研究にゲノミクスの最近の進歩の成果を取り組んでいくためには、疾患状態を定量的・定性的に記述したデータの蓄積がその基礎としてなければならない。同時に、それは免疫・アレルギー疾患を正確・迅速に診断し、最適な治療法を見出していくためにも重要な基盤となることが期待される。こうした点を考慮し、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター（以下RCAIと略）では、厚労省免疫不全症班会議と（財）かずさDNA研究所と協力して、先天性免疫不全症の症例登録のための臨床アーカイブ作製と遺伝子診断・解析システムを構築した。これは、臨床医、免疫不全症専門医、基礎免疫研究者、ゲノム科学研究者らの連携システムとしての側面を持ち、こうした多施設に亘るネットワークに依存した免疫不全症の診断体制は国際的にも類を見ないユニークなシステムである。この臨床アーカイブに登録された臨床検体に対して専門医により遺伝子診断が必要だと判断された場合は、患者から採取された検体がRCAIに送付されて検体バンクへの保管が行われるのと共に、細胞生物学的解析やその既知候補遺伝子の塩基配列レベルでの解析がRCAIとかずさDNA研究所で行われる体制となっている。文献的に知られている既知候補遺伝子の数は160を越えているが、このスキームに則り、その中の100種類以上についての解析を既に遂行した。解析検体数は年ごとに増加しており、2009年においては300検体、1000遺伝子以上についての解析が行われた。更に、こうした遺伝子解析結果の解釈を正しく迅速に行えるように、Mutation@A Glanceという遺伝子変異解析のためのデータベースとサーバーを構築し、公開・運用を開始した（http://rapid.rcai.riken.jp/mutation/：**図2**）。これにより、臨床検体に見出された変異が、単なる1塩基多型にすぎ

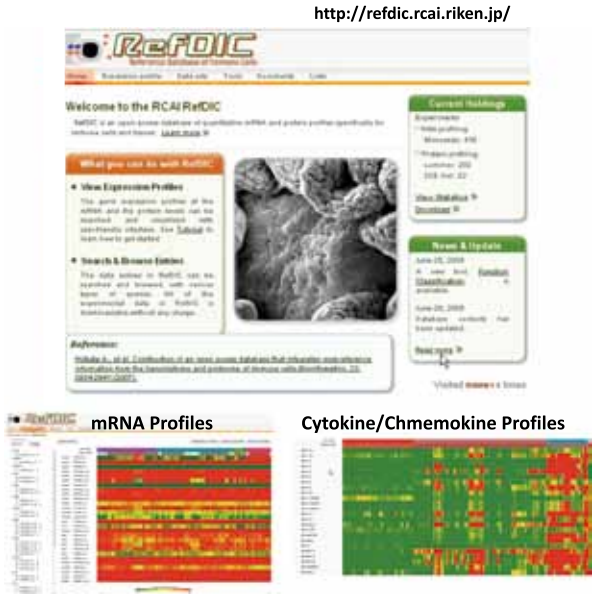


図1. RefDICデータベース
免疫関連細胞のmRNAプロファイルとタンパク質プロファイルの相互参照を可能としたユニークなデータベースであり、mRNAプロファイルとサイトカイン・ケモカインプロファイルをヒートマップを示す。

ないのかどうか、文献的に報告されている既知の疾患原因変異かどうか、遺伝子変異によりもたらされたアミノ酸置換がタンパク質立体構造上どのような効果をもたらすと予想されるか、などを知ることができる。このように統合化された遺伝子変異解析プラットフォームは極めてユニークなものであり、先天性免疫不全症のみならず、ゲノミクス的な視点から遺伝子変異に由来する疾患の解析に広く貢献するものと考えられる。

3) G-COE内研究グループとの連携研究

G-COE内部でのゲノミクス的アプローチを加速するために、他の研究グループの行う包括的遺伝子発現解析の実施とデータ解析の支援を行った。こうした異分野との交流を千葉大学医学部の若手研究者に経験してもらうように配慮し、直面する現実の研究課題の解決だけでなく、G-COEの大きな使命の一つである将来の我が国の免疫学研究に資する人材育成に貢献するように努めた。

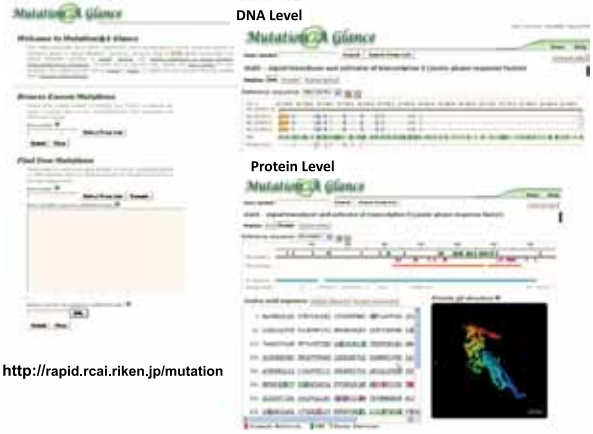


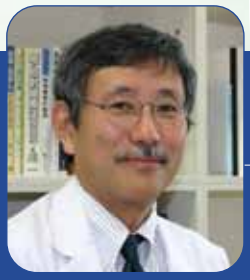
図2. 遺伝子変異に関する情報の統合解析ツールの開発: Mutation@A Glance
Mutation@A Glanceのトップページと、DNAレベルとタンパク質レベルの解析ページの例を示す。

研究活動

代表業績

1. Kaji T, Ishige A, Hikida M, Taka J, Hijikata A, Kubo M, Nagashima T, Takahashi Y, Kurosaki T, Okada M, Ohara O, Rajewsky K, Takemori T. Distinct cellular pathways select germline-encoded and somatically mutated antibodies into immunological memory. ***J Exp Med***, 2012; 209: 2079-97.
2. Fukaya T, Murakami R, Takagi H, Sato K, Sato Y, Otsuka H, Ohno M, Hijikata A, Ohara O, Hikida M, Malissen B, Sato K. Conditional ablation of CD205+ conventional dendritic cells impacts the regulation of T-cell immunity and homeostasis *in vivo*. ***Proc Natl Acad Sci U S A***, 2012; 109: 11288-93.
3. Takezaki S, Yamada M, Kato M, Park MJ, Maruyama K, Yamazaki Y, Chida N, Ohara O, Kobayashi I, Ariga T. Chronic Mucocutaneous Candidiasis Caused by a Gain-of-Function Mutation in the STAT1 DNA-Binding Domain. ***J Immunol***, 2012; 189: 1521-6.
4. Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, Kawai T, Saito MK, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, Yasumi T, Nakahata T, Heike T, Nishikomori R, Ohara O. Detection of Base Substitution-Type Somatic Mosaicism of the NLRP3 Gene with >99.9% Statistical Confidence by Massively Parallel Sequencing. ***DNA Res***, 2012; 19: 143-52.
5. Takagi S, Saito Y, Hijikata A, Tanaka S, Watanabe T, Hasegawa T, Mochizuki S, Kunisawa J, Kiyono H, Koseki H, Ohara O, Saito T, Taniguchi S, Shultz LD, Ishikawa F. Membrane-bound human SCF/KL promotes *in vivo* human hematopoietic engraftment and myeloid differentiation. ***Blood***, 2012; 119: 2768-77.
6. Takagi H, Fukaya T, Eizumi K, Sato Y, Sato K, Shibazaki A, Otsuka H, Hijikata A, Watanabe T, Ohara O, Kaisho T, Malissen B, Sato K. Plasmacytoid dendritic cells are crucial for the initiation of inflammation and T cell immunity *in vivo*. ***Immunity***, 2011; 35: 958-971.
7. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, Nishikomori R, Morimoto T, Kambe N, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, de Saint Basile G, Neven B, van Gijn M, Frenkel J, Arostegui JI, Yagüe J, Merino R, Ibañez M, Pontillo A, Takada H, Imagawa T, Kawai T, Yasumi T, Nakahata T, Heike T. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome patients: The results of an international multicenter collaborative study. ***Arthritis Rheum***, 2011; 63: 3625-32.
8. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, Okada S, Kobayashi M, Agematsu K, Takada H, Mitsuiki N, Oshima K, Ohara O, Suri D, Rawat A, Singh S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Reichenbach J, Seger R, Ariga T, Hara T, Miyawaki T, 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***, 2012; 128: 223-225.
9. Watarai H, Fujii SI, Yamada D, Rybouchkin A, Sakata S, Nagata Y, Iida-Kobayashi M, Sekine-Kondo E, Shimizu K, Shozaki Y, Sharif J, Matsuda M, Mochiduki S, Hasegawa T, Kitahara G, Endo TA, Toyoda T, Ohara O, Harigaya K, Koseki H, Taniguchi M. Murine induced pluripotent stem cells can be derived from and differentiate into natural killer T cells. ***J Clin Invest***, 2012; 120; 2610-2618.
10. Saito Y, Kitamura H, Hijikata A, Tomizawa-Murasawa M, Tanaka S, Takagi S, Uchida N, Suzuki N, Sone A, Najima Y, Ozawa H, Wake A, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Ishikawa F. Identification of therapeutic targets for quiescent, chemotherapy-resistant human leukemia stem cells. ***Sci Transl Med***, 2010; 2: 17-19
11. Okamoto M. et al. Mina, an Il4 repressor, controls T helper type 2 bias. ***Nat Immunol***, 2009; 10: 872-9.
12. Keerthikumar S, Raju R, Kandasamy K, Hijikata A, Ramabadran S, Balakrishnan L, Ahmed M, Rani S, Selvan LD, Somanathan DS, Ray S, Bhattacharjee M, Gollapudi S, Ramachandra YL, Bhadra S, Bhattacharyya C, Imai K, Nonoyama S, Kanegane H, Miyawaki T, Pandey A, Ohara O, Mohan S. RAPID: Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases. ***Nucleic Acids Res***, 2009; 37: D863-7.

重粒子線、光子線治療と免疫療法の併用療法開発（骨軟部腫瘍）



事業推進担当者

鎌田　正

放射線医学総合研究所　重粒子医科学センター

概要

骨・軟部腫瘍は、過去20年間、切除を基本とした集学的治療が最も成果を上げて来た疾患である。しかしながら、仙骨部肉腫を例にとると、切除が第一選択であるのは変わりないが、腫瘍の存在範囲によっては高位仙椎の切除が必要となり、排便排尿障害など術後の機能損失が大きい。手術自体の侵襲も大きいため、特に高齢者に対しては負担の大きい治療である。また、発症した時点ですでに腫瘍が巨大なことも多く、切除適応とならない症例も多い。

放射線治療も最近では外部照射だけでなく小線源なども駆使され、四肢の軟部腫瘍で患肢温存等に重要な役割を果たしている。しかし、本腫瘍は一般に放射線抵抗性であり、切除縁確保が困難で明らかな腫瘍残存を認める場合や、切除非適応となった症例での放射線の効果は不十分とされている。骨肉腫などの一部の組織型の肉腫では化学療法が有効であるが、それだけでは局所療法として不十分である。一方、通常の放射線に比べて高い生物効果と線量集中性を示す重粒子線はそのような放射線抵抗性の骨・軟部腫瘍に対しても有効であると期待される。当センターでは、このような切除非適応骨軟部腫瘍に対して、重粒子線治療を行っている。骨・軟部腫瘍に対する重粒子線治療は切除非適応となった骨・軟部腫瘍を対象に1996年に第I/II相臨床試験（線量増加試験）として開始され、第II相臨床試験（線量固定）をへて現在、先進医療として実施中である。2012年７月までに登録された骨・軟部腫瘍は854名となったが、特に高度先進医療として認可された後の患者数の伸びが著しく、最近では重粒子線治療を希望する骨・軟部腫瘍症例は年間150名近くに達している。近年の症例数増加の理由の１つとして、高度先進医療となり臨床試験のときと比較し適応が若干拡大されたことが挙げられる。臨床試験の場合は遠隔転移を有する症例は原則として切除非適応骨軟部腫瘍プロトコールの適応とすることができなかった。しかし、高度先進医療となってからは、遠隔転移があっても他治療（切除や化学療法）でコントロールされている、もしくは生命予後に影響を与えるような転移巣がなく、局所への重粒子線治療が予後あるいはQOLの改善、維持に寄与できると考えられる症例に関しては、従来の切除非適応骨軟部腫瘍第II相臨床試験の対象外の症例であっても、臨床試験の結果を踏まえ実績のある線量分割を応用することも可能となった。その結果、骨軟部腫瘍における局所制御の重要性がますます認識される治療成績が得られつつある。今後も患者数の増加や症例の多様化が予測される。最初の第I/II相臨床試験には57名を治療した。総線量52.8GyE/16回/４週から開始し、73.6GyEまでの線量増加を行った。切除不能と判断された64病変に対して治療を施行した成績は、全症例の５年局所制御率62%と良好であった。また、線量と局所制御率には明らかな相関があり、線量増加とともに局所制御率の改善を認めたが、その一方、最大線量を照射した群においては、皮膚・軟部等の障害の発生を一部の症例に認めた。そこで、皮膚・軟部の耐容線量を検討した結果、推奨線量として70。４ GyE/16回が求められた。第II相試験は、2000年４月に開始され、2012年２月までに537名が登録された。５年局所制御率は70%で、５生存率は60%であった。副作用としては皮膚・軟部の障害が３％程度発生したが、皮膚線量の低減を図るなどした結果、最近でほとんど発生していない。また、骨盤あるいは脊椎に発生した切除が困難な骨肉腫88例では、重粒子線治療により31%の５年生存率が得られたが、重粒子線治療前に実施された化学療法の効果により、予後に差があることがわかった（**図1**）。また腫瘍の大きさが重要な予後因子となることも判明した。頭蓋底発生を除く脊索腫185例においては、５年局所制御率が78%で、５年生存率は85%であった。骨・軟部腫瘍は重粒子線治療の最も良い適応の一つと考えられる。さらに長期観察を続ける必要があるものの、切除非適応の症例のみならず、高齢者や切除にともなう機能損失が大きい症例では垂粒子線治療が切除に替わりうるものと思われる。一方、骨肉腫などの高悪性度症例では、重粒子線により局所制御が得られるものの、生存期間延長のためには遠隔転移の制御が重要と考えられる。これらの疾患では全身療法が重要であるが化学療法の効果はあまり期待できないことも多く、化学療法にかわる全身療法としての免疫療法の役割が重要になると考えている。

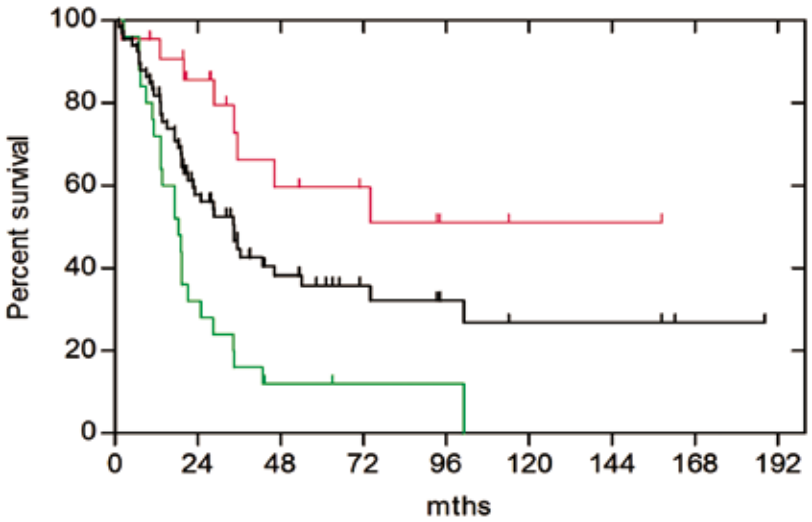
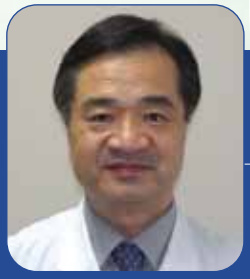


図1. 体幹部発生切除不能骨肉腫（再発後の治療例を除く）の生存率
赤線：照射前化学療法の効果SD/PR（n=22）
黒線：全体（n=70）
緑線：照射前化学療法効果PD/中止例（n=25）
SD：不変　PR：縮小　PD：進行

代表業績

1. Itsuko Serizawa, Kenji Kagei, Tadashi Kamada, Reiko Imai, Shinji Sugahara, Tohru Okada, Hiroshi Tsuji, Hisao Ito*, Hirohiko Tsujii: Carbon ion radiotherapy for unresectable retroperitoneal sarcomas. ***International Journal of Radiation Oncology Biology Physics***, 75(4), 1105-10, 2009
2. Itsuko Serizawa, Reiko Imai, Tadashi Kamada, Hiroshi Tsuji, Riwa Kishimoto, Susumu Kandatsu, Hirohiko Tsujii, Shinichiroh Tatezaki: Changes in tumor volume of sacral chordoma after carbon ion radiotherapy. ***Journal of Computer Assisted Tomography***, 33(5), 795-798, 2009
3. Reiko Imai, Tadashi Kamada, Hiroshi Tsuji, Shinji Sugahara, Itsuko Serizawa, Hirohiko Tsujii, Shinichiroh Tatezaki: Effect of Carbon Ion Radiotherapy for Sacral Chordoma: Results of Phase I-II and Phase II Clinical Trials. ***International Journal of Radiation Oncology Biology Physics***, 77(5), 1470-1476, 2010, doi:10.1016/j-ijrobp.2009.06.048(2009-11-24)
4. Takeshi Yanagi, Tadashi Kamada, Hiroshi Tsuji, Reiko Imai, Itsuko Serizawa, Hirohiko Tsujii: Dose-volume histogram and dose-surface histogram analysis for skin reactions to carbon ion radiotherapy for bone and soft tissue sarcoma. ***Radiotherapy and Oncology***, 95(1), 60-65, 2010
5. Reiko Imai, Tadashi Kamada, Shinji Sugahara, Hiroshi Tsuji, Hirohiko Tsujii: Carbon ion radiotherapy for sacral chordoma. ***British Journal of Radiology***, 84, S48-S53, 2011, doi: 10.1259/bjr/13783281(2011-03-22), 1-7
6. Yoshihiro Nishida*, Tadashi Kamada, Reiko Imai, Satoshi Tsukushi*, Yoshihisa Yamada*, Hideshi Sugiura*, Yoji Shido*, Junji Wasa*, Naoki Ishiguro*: Clinical outcome of sacral Chordoma with Carbon Ion Radiotherapy Compared with Surgery. ***International Journal of Radiation Oncology Biology Physics***, 79(1), 110-116, 2011
7. Tadashi Kamada: Clinical evidence of particle beam therapy (carbon). ***International Journal of Clinical Oncology***, 17(2), 85-88, 2012, doi: 10. 1007/sl0147-012-0388-6 (2012-03-17), 17(3), 85-88
8. Akira Matsunobu, Reiko Imai, Tadashi Kamada, Takeshi Imaizumi, Hiroshi Tsuji, Hirohiko Tsujii, Yoshiyuki Shioyama, Honda Hiroshi, Shinichiroh Tatezaki*: Impact of carbon ion radiotherapy for unresectable osteosarcoma of the trunk. ***Cancer***, 118(18), 4555-4563, 2012, doi: 10.1002/cncr. 27451 (2012-09-15)

末梢Ⅰ期非小細胞肺癌に対する炭素線治療



事業推進担当者

馬場 雅行、辻井 博彦

放射線医学総合研究所　重粒子医科学センター

概要

肺癌の局所療法としてもっとも確実なものは外科療法である。しかし、局所療法によって根治が期待できるⅠ期非小細胞肺癌であっても低肺機能などの理由により手術ができない症例や、手術を希望しない症例がしばしばある。肺癌検診の普及によりⅠ期肺癌が多く発見されるようになったが、このような手術のできない患者さんにたいして安全で確実な治療を開発することが肺癌死亡を低減させるために重要な課題である。

われわれは正常組織の障害を最小限にして強い抗腫瘍効果が期待できる、新しい放射線である重粒子線（炭素線）を用いて、1994年からがん治療の臨床試験を開始した。肺癌に対する臨床試験は1994年11月から開始され、2008年12月までにのべ837名の治療が行われた。

最初の治療は末梢型Ⅰ期肺癌、中心型肺癌、肺門近接型肺癌、胸壁浸潤肺癌（術前照射として施行）を対象に18回分割（6週間）照射[1,2]の線量増加試験を施行した。胸壁浸潤癌の術前照射では、手術により摘出された標本の病理所見で強力な抗腫瘍効果が確認されている[3]。末梢Ⅰ期非小細胞肺癌に対しては9回分割（3週間）照射[4]、4回分割（1週間）照射[5]と照射分割回数を減じる臨床試験を進めた。これらの症例のうち80歳以上の高齢者28名を対象とした解析を行ったが肺機能の障害は軽度であった[6]。

2003年4月から一回（1日）照射の線量増加試験（フェイズⅠ/Ⅱ）が開始され、総線量は初期の28.0GyEから2011年には50.0GyEまで増加された。この研究については途中経過を述べる（**図1**）。

9回分割（3週間）照射と、4回分割（1週間）照射の治療成績を外科療法の成績と比較した。1999年1年間の肺癌切除例の成績（日本肺癌学会と日本呼吸器学会の合同調査）では累積3年粗生存率は臨床病期IA期：84.4%、IB期：70.3%、累積5年粗生存率はIA期：77.0%、IB期：60.1%であった。炭素線治療のIA期3年粗生存率は79.9%であり、IA期の5年原病生存率は82.7%であった。これは手術とほぼ同等の成績と考えられる。これに対しIB期では5年原病生存率55.6%であるが腫瘍の転移や再発による死亡を減らすことで外科療法の成績に近づく可能性があると考える。

1回照射の臨床試験の結果は、36.0GyE以上の線量で治療された131名の患者について途中経過を報告すると、5年局所制御率は全体で80.5%、サイズ別にみるとT1は82.8%、T2は78.4%である。グレード2を超える肺の障害はない。

QOLやADLを保てるすばらしい治療法である重粒子線治療は、Ⅰ期肺癌の特に高齢者や、医学的に手術非適応の患者にとって、手術に代わる治療法である。

末梢Ⅰ期非小細胞肺癌に対する炭素線治療の効果に関する臨床研究

治療線量を固定して行ったフェイズⅡ研究である9回分割照射（プロトコール9802）症例と4回分割照射（プロトコール0001）症例は治療終了後5年以上を経過している。これらの症例の長期臨床経過を解析した。症例数はのべ131例、51例のⅠ期肺癌が72.0GyE 9回分割照射で、残り80例はIA期には52.8GyE、IB期には60.0GyEの線量を用いて4回分割照射を行った。年齢の平均は74.5歳で男女比は94：37。病巣数は131、そのうち腫瘍径が3㎝以下のT1が72、腫瘍径が3㎝を超えるT2は59であり、腫瘍径の平均は31.5mmであった。組織型は腺癌85、扁平上皮癌43、その他3であった。外科医により手術不適と判断された症例は76%であり、24%が手術拒否例であった。

炭素線治療による正常組織の有害事象は、臨床的に問題となる症状を呈するグレード3以上の肺反応は認めなかった。

抗腫瘍効果では、131病巣に対して9回分割照射あるいは4回分割照射を行った結果、局所制御率は3年で93.0%、5年で91.8%あった。腫瘍径別にみると3年/5年の局所制御率はT1

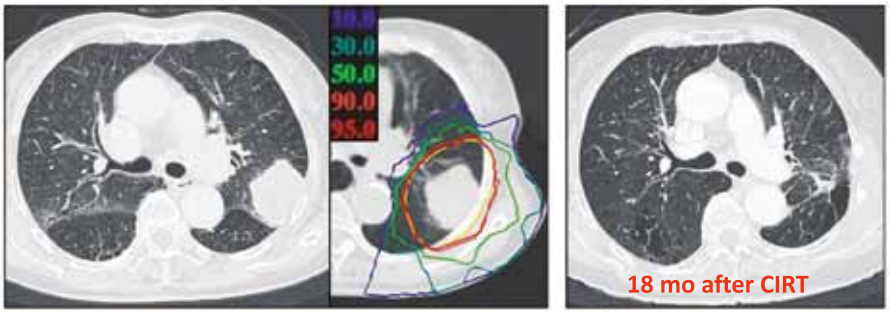


図1. IB期 扁平上皮癌
炭素線 40GyE/1回照射で治療した。治療前CT（A）、治療計画と線量分布図（B）、治療後18カ月のCT（C）、治療後18ヵ月のCTでは腫瘍の縮小と、肺の軽度線維化を認める。

では98.6% /96.7%、T2では85.0% /85.0%であり、3㎝を超えるT2であっても良好な局所制御であった。生存率を検討すると累積3年粗生存率はT1：79.9%、T2：47.5%、累積5年粗生存率はT1：50.7%、T2：32.2%であった。3年/5年の原病生存率はT1では89.9% /82.7%、T2では65.4% /55.2%であった(**図2**)。

臨床病期Ⅰ期の非小細胞肺癌についてみると、われわれの5年粗生存率は外科手術に比べ劣っている。外科の成績では他病死は19%または数%と報告されている[7,8]がわれわれの症例では60%と高率である。他病死が多い理由はおそらく医学的に手術非適応の症例を治療していることや外科症例より年齢が10歳高齢であることが原因であろう。

IA期はIB期では粗生存率(32.2%)と原病生存率(55.6%)の差が小さいのに比べてこの差が大きい。この差は再発の発生頻度がIA期では24%と低いのに、IB期では63%と高率であることから説明できる。癌性胸膜炎をきたした10例中の9例と、遠隔転移が出現した23例中の17例が癌死している。IB期の予後が不良な理由は、癌性胸膜炎と遠隔転移が高頻度に出現するためである。

IB期の原病生存率を向上させることが生存率を向上させるために重要である。補助化学療法はIB期の予後を向上させるかもしれないが、炭素線治療を受ける患者のほとんどが合併症を持っており、化学療法は副作用の点で不安がある。このため、たとえば免疫療法による転移・再発の治療などが期待されると考える。

末梢Ⅰ期非小細胞肺癌に対する炭素線治療の効果に関する臨床研究

フェイズⅠ/Ⅱ(1回照射法)

2003年4月から2010年8月までに131名の患者が治療された。このフェイズⅠ/Ⅱ試験で、36.0GyE以上の線量で照射が行われ6か月以上経過した症例の局所制御率はほぼ80%であった。131名の患者の131個の腫瘍が重粒子線により1回で照射されたが、総線量は36.0GyE(n=18)、38.0GyE(n=14)、40.0GyE(n=20)、42.0GyE(n=15)、44.0GyE(n=44) or 46.0GyE(n=20)であった。平均年齢は73.6歳、女性が43名、男性が88名、T1が78、T2が53、平均腫瘍径29.0mmであった。腺癌90、扁平上皮癌40、大細胞癌1例であった。医学的に手術非適応であった症例は57.3%あった。

すべての症例の生死が確認されており、経過観察期間の中央値は35.2か月で1.6か月から68.4か月にわたって観察された。5年間の局所制御率は80.5%、T1では82.8%、T2では78.4%であった(**図3**)。粗生存率は52.6%、原病生存率は71.5%であった。131例についての有害事象の評価ではグレード2を超える障害は発生していない。

1回照射の途中経過の結果を報告した。T1の腫瘍の局所制御率が90%を下回っており、T2も80%に届いていないが、線量増加に伴い改善すると考えている。

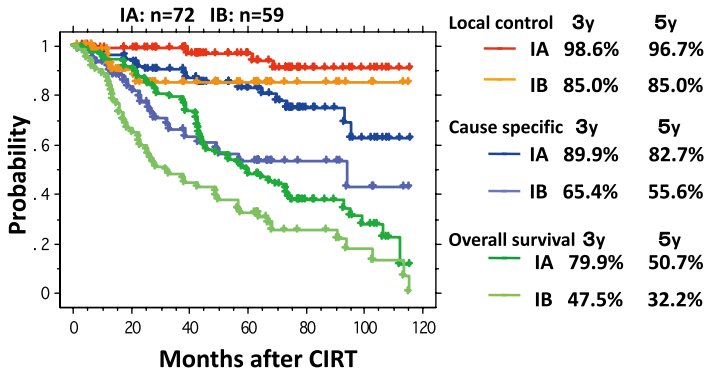


図2. 末梢Ⅰ期非小細胞肺癌に対する炭素線治療後の生存曲線

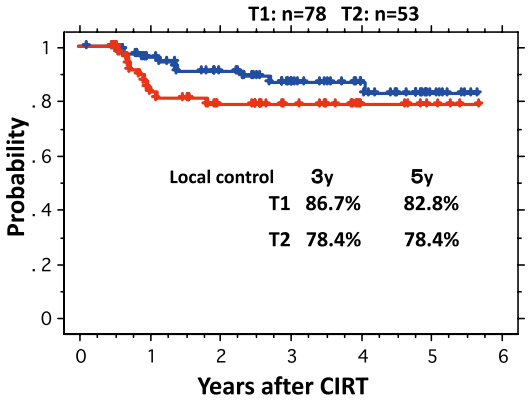


図3. 末梢Ⅰ期非小細胞肺癌に対する炭素線1回照射治療後のT1、T2別局所制御率

代表業績

1. Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. ***Radiother Oncol***. 2003; 66: 127-140.
2. Koto M, Miyamoto T, Yamamoto N, et al. Local control and recurrence of stage I non-small cell lung cancer after carbon ion radiotherapy. ***Radiother Oncol***. 2004; 71: 147-156.
3. Yamamoto N, Miyamoto T, Nishimura H, et al. Preoperative carbon ion radiotherapy for non-small cell lung cancer with chest wall invasion-pathological findings concerning tumor response and radiation induced lung injury in the resected organs. ***Lung Cancer***. 2003; 42: 87-95.
4. Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, et al. Curative treatment of stage I non-small cell lung cancer with carbon ion beams using a hypo-fractionated regimen. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys***. 2007; 67: 750-8.
5. Miyamoto T, Baba M, Sugane T, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during 1 week. ***J Thorac Oncol***. 2007; 2: 916-26.
6. Sugane T, Baba M, Imai R, et al. Carbon ion radiotherapy for elderly patients 80 years and older with stage I non-small cell lung cancer. ***Lung Cancer***. 2009; 64: 45-50.
7. Harpole DH, Herndon JE, Yung WG, et al. Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. ***Cancer***. 1995; 76: 787-796.
8. Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. ***J Thorac Cardiovasc Surg***. 1995; 109: 120-129.

遺伝的早老症Werner症候群の病態と治療

事業推進担当者

横手 幸太郎

千葉大学大学院医学研究院　細胞治療内科学

加齢に伴って生じる身体的変化が、通常に比べ早期から出現したり、促進されている場合、“生理的老化”に対して、これを“病的老化”と呼ぶことがある。ある意味において、動脈硬化は血管の、骨粗鬆症は骨の、そしてアルツハイマー病は脳の病的な老化と考えることもできる(**図1**)。多かれ少なかれ全身性に老化が促進して観察される疾病が早老症候群(progeroid syndrome)であり、Werner症候群(WSと略)やHutchinson-Gilford Progeria症候群(HGPSと略)がその代表例である。

1904年にドイツの眼科医Otto Wernerによって「強皮症をともなった白内障」として報告されたWSは常染色体劣性遺伝形式をとり、RecQ型DNAヘリケースWRNの遺伝子変異をその原因とする。全世界の報告の6割以上が日本人患者とされ、患者は冠動脈疾患や悪性腫瘍のため平均40歳代で死亡するとされる。我々は、適切な治療介入により、WS患者の生命予後を改善できることをこれまでに報告してきたが、我が国における本疾患の病態を明らかにするとともに早期発見と介入の実現を目的として、全国の200床以上の病院を対象に調査を実施した。その結果、計3166診療科の協力を得てWS 396症例の情報を捕捉、詳細な臨床データを収集、解析を行った。

検討の結果、通常、WSの患者には間葉性悪性腫瘍(肉腫)の合併が多いのに対し、糖尿病に罹病した患者では、上皮性悪性腫瘍(癌)の合併率が上昇することが明らかとなった(業績1)。また、WSは高頻度に糖尿病、脂質異常症、高血圧を合併し、冠動脈疾患の罹患率が高いが、一般人口に比べ、脳血管障害や認知症の合併は少ないことが示された(業績2)。

臨床症候としては「早老性毛髪変化(白髪、禿頭など)」、「白内障」、「皮膚の萎縮、硬化または難治性潰瘍形成」が、それぞれ98.5%、95.7%、96.9%の患者に認められた。また、常染色体劣性遺伝病でありながら両親に血族結婚を認めた症例は43%にとどまり、親戚関係のない婚姻においても子にWSを発症しうることが明らかとなった。一方、WS患者のアキレス腱踵骨付着部に特徴的な石灰化を合併しやすいことを見出した。これらの所見に基づき、客観性の高い新たな診断基準を作成、公表した(**図2**、業績3)。

さらに、治療面については、WSの糖尿病に対してこれまで第一選択とされてきたチアゾリジン誘導体に加え、Dipeptidyl Peptidase-4(DPP-4)阻害薬の有効性を確認し、新たな治療展開の可能性を示すとともに(業績4)、国内外の知見を統合してWSの治療ガイドラインを作成した。これらの研究成果を患者へ還元するとともに、患者相互の交流をはかり、情報を共有するための組織作りとして、世界で初めてとなる“ウェルナー症候群患者家族の会の結成を支援し、その活動が開始された(http://www.justmystage.com/home/8nkazoku/)。これら一連の取り組みは、様々なマスコミでも報道されている(業績5、6ほか)。

基礎的には、WS患者皮膚由来のiPS細胞およびWRN/Tert

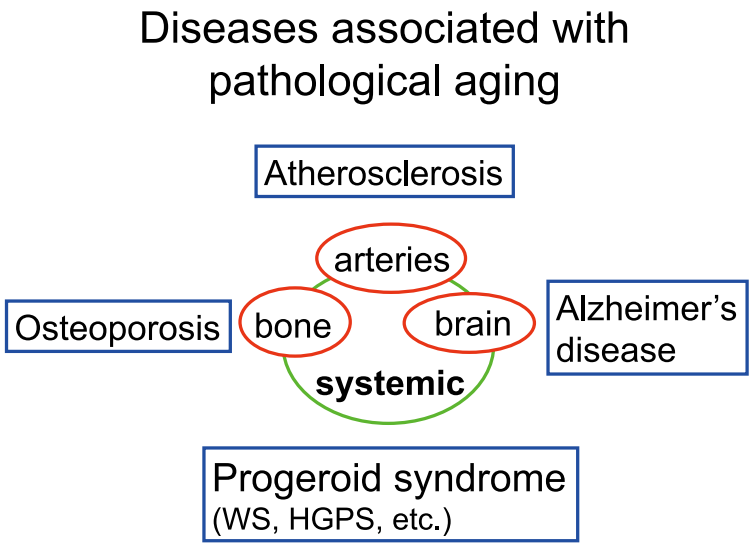


図1. 病的老化に関連した疾患と早老症

ダブルノックアウトマウスの作成が進んでおり、WSにおける早老症候出現のメカニズムに迫りつつある。また、WSの主要合併症である悪性腫瘍、動脈硬化、内臓肥満と糖尿病の観点から、新しい細胞増殖抑制因子CCN3/NOVの機能とNotchシグナルとの関連、TGF-βの主要シグナル分子として知られるSmad3が脂肪細胞分化とインスリン感受性に及ぼす影響について明らかにした（業績7、8、9）。

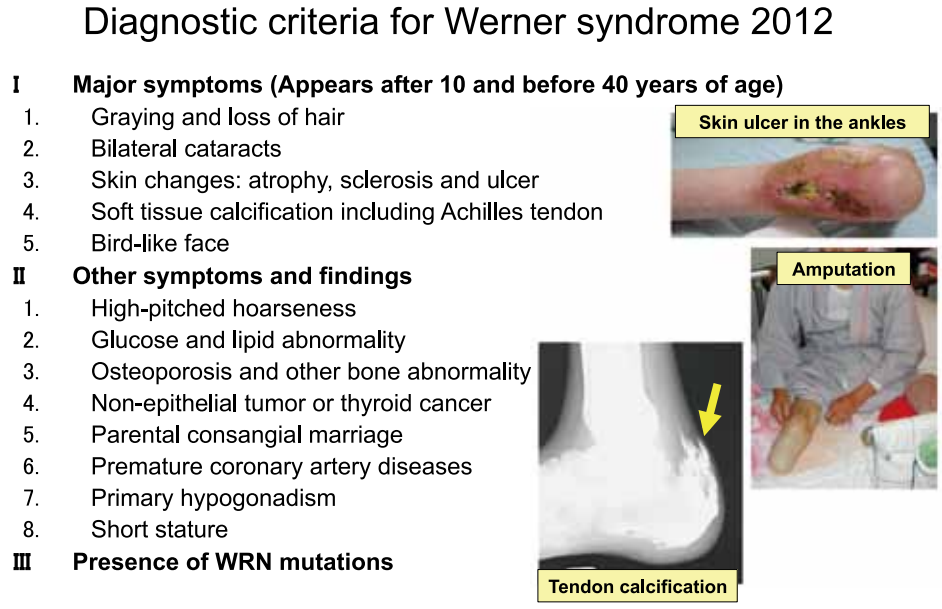


図2. Werner症候群の新しい診断基準（文献3参照）

研究活動

代表業績

1. Onishi S, Takemoto M, Ishikawa T, Okabe E, Ishibashi R, He P, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Yokote K. Japanese diabetic patients with Werner syndrome exhibit high incidence of cancer. ***Acta Diabetol***. in press.
2. Okabe E, Takemoto M, Onishi S, Ishikawa T, Ishibashi R, He P, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Yokote K. Incidence and characteristics of metabolic disorders and vascular complications in individuals with Werner syndrome in Japan. ***J Am Geriatr Soc***. 60: 997-998 (2012).
3. Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, Yoshimoto S, Shimamoto A, Igarashi M, Tanaka Y, Miki T, Yokote K. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. ***Geriatr Gerontol Int***. in press.
4. Kitamoto T, Takemoto M, Fujimoto M, Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, Ishibashi R, Kobayashi K, Kawamura H, Yokote K. Sitagliptine successfully ameliorates glycemic control in Werner syndrome with diabetes. ***Diabetes Care***, in press.
5. Werner syndrome. ***NHK Shutoken-network***, Feb 21, (2012).
6. Werner syndrome. ***Medical tribune***. Vol. 44, p47. Aug. 11, (2011).
7. Tsurutani Y, Fujimoto M, Takemoto M, Irisuna H, Koshizaka M, Onishi S, Ishikawa T, Mezawa M, He P, Honjo S, Maezawa Y, Saito Y, Yokote K. The roles of transforming growth factor-β and Smad3 signaling in adipocyte differentiation and obesity. ***Biochem Biophys Res Commun***. 407: 68-73 (2011).
8. Shimoyama T, Hiraoka S, Takemoto M, Koshizaka M, Tokuyama H, Tokuyama T, Watanabe A, Fujimoto M, Kawamura H, Sato S, Tsurutani Y, Saito Y, Perbal B, Koseki H, Yokote K. CCN3 inhibits neointimal hyperplasia through modulation of smooth muscle cell growth and migration. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol***. 30: 675-82 (2011).
9. Suzuki S, Tanaka T, Poyurovsky MV, Nagano H, Mayama T, Ohkubo S, Lokshin M, Hosokawa H, Nakayama T, Suzuki Y, Sugano S, Sato E, Nagao T, Yokote K, Tatsuno I, Prives C. Phosphate-activated glutaminase (GLS2), a p53-inducible regulator of glutamine metabolism and reactive oxygen species. ***Proc Natl Acad Sci USA***.107: 7461-6 (2010).

食道癌に対する新規治療の開発

事業推進担当者

松原 久裕

千葉大学大学院医学研究院　先端応用外科学

概要

食道癌は悪性度の高い疾患の1つであるが、現在、手術、化学療法、放射線治療の組み合わせで治療が行われてきている。この10年で治療成績は改善しているものの、最近では頭打ちになりつつある。さらなる治療効果の改善には新規の治療法の開発が不可欠である。

これまで我々は、新規治療法の開発として大きく2つ、免疫療法と遺伝治療に取り組んできた。免疫治療としては、放射線療法と樹状細胞の腫瘍内局注療法による併用によるもの、そして、遺伝子治療はp53をはじめ、最近ではノンコーディングRNAであるマイクロRNAの機能解析と治療への応用である。さらに、新しいドラッグデリバリーシステムについても開発を継続している。これらの研究により、若手研究者が育成されている。

1) 食道癌に対する免疫療法の開発

まず、放射線と樹状細胞の併用療法についてはマウスモデルを作成し、その効果を検証した。放射線により、ヒートショックプロテインgp96の発現が増加し、また、細胞障害性T細胞の分画も増加した。さらに、放射線照射野外の抗腫瘍効果も観察された。これはいわゆる“abscopal effect”であり、放射線照射によりSystemicな免疫反応が惹起されたものと考えられた。すなわち、放射線療法と樹状細胞療法は効率的に抗腫瘍効果を引き起こすものと考えらえる。現在これらの基礎データをもとに、食道癌に対する放射線療法と樹状細胞腫瘍内局注療法の臨床試験を準備中である。

さらに、我々は患者さんにより効果的かつやさしい治療法として、放射線の代わりに温熱療法を併用した樹状細胞療法を考案中である。この温熱機器はハンガリーのオンコターム社が開発したもので、特定の周波数を用いることで、腫瘍にエネルギーを集中させることが可能となる。すなわち、腫瘍特異的温熱療法である。この温熱機器により、腫瘍特異的な温度上昇のみならず、CTL数の増加など、免疫反応が観察された。今後も引き続き検討を継続する。

2) 食道癌におけるマイクロRNAに関する研究

我々は以前より、食道扁平上皮癌組織におけるmiRNAの発現プロファイリングを行い、同定されたmiRNAに関して機能解析を行っている（文献1）。まず、食道扁平上皮癌組織において発現低下を認めたmiR-203について、その標的遺伝子を同定し、そのうちLASP1に注目した。miR-203はLASP-1を介して食道扁平上皮癌の遊走・浸潤能を抑制していた。さらに、食道扁平上皮癌切除標本において両者の発現には逆相関の関係が認められ、miR-203の発現は予後と有意な相関を有していた（文献2）（**図1**）。続いて、食道扁平上皮癌患者における血清miRNAの発現解析を行った。まず、食道癌患者と健常人の血清におけるmiRNA arrayを行い、癌患者で最も顕著な高発現が認められたmiR-1246について解析を行った。血清miR-1246の発現は、既存の腫瘍マーカーと比較し、優れた感度・特異度を有しており、癌の進行度とも極めて強い相関を有していた。多変量解析では独立した最も強い予後規定因子となっていた（竹下 論文投稿中）。以上より、食道癌組織・患者血清中miRNAの診断・予後予測における新規バイオマーカーとしての可能性が明らかとなった。

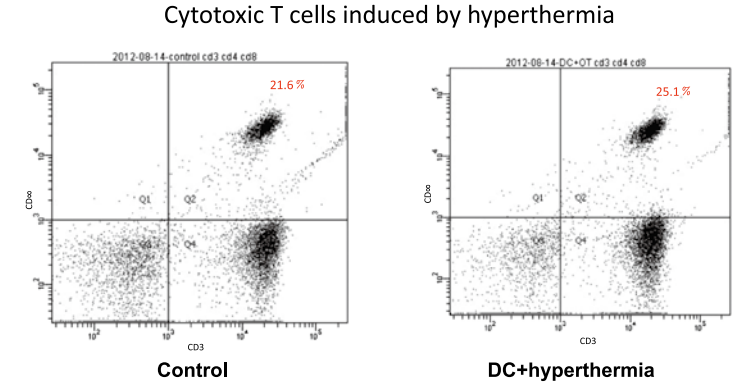


図1.
左：ドレナージリンパ節における細胞障害性T細（cytotoxic T-lymphocytes: CTL）分画、コントロールマウス。
右：樹状細胞+温熱治療マウス

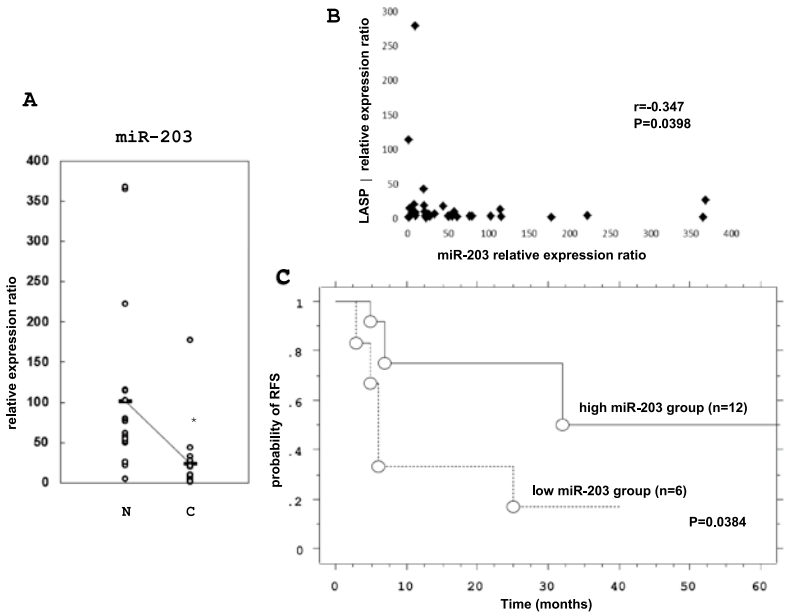


図2.
A：食道癌臨床検体におけるmiR-203の発現。
N, noncancerous tissues; C, cancer tissues. *P < 0.05.

代表業績

1. Matsubara, H. (2011)Main Session <Treatment of locally advanced esophageal cancer> Salvage surgery after definitive chemo/radiation therapy. ***ISW***. 2011. 2011.8.28-9.1 Yokohama.
2. Matsubara, H.(2011)Session Surgical Treatment of Esophageal Cancer: Present Aspects and New Trends. The third Symposium, Stomach Cancer: ***Diagnosis and Treatment***. 2011.8.25-26 Mongolia.
3. Takeshita N, Mori M, Kano M, Hoshino I, Akutsu Y, Hanari N, Yoneyama Y, Ikeda N, Isozaki Y, Maruyama T, Akanuma N, Miyazawa Y, Matsubara H. miR-203 inhibits the migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma by regulating LASP1. ***Int J Oncol***. 2012 Nov; 41(5): 1653-61.
4. Akutsu Y, Uesato M, Shuto K, Kono T, Hoshino I, Horibe D, Sazuka T, Takeshita N, Maruyama T, Isozaki Y, Akanuma N, Matsubara H. The Overall Prevalence of Metastasis in T1 Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Analysis of 295 Patients. ***Ann Surg***. 2012 Oct 26. (in press)
5. Kono K, Iinuma H, Akutsu Y, Tanaka H, Hayashi N, Uchikado Y, Noguchi T, Fujii H, Okinaka K, Fukushima R, Matsubara H, Ohira M, Baba H, Natsugoe S, Kitano S, Takeda K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakamura Y. Multicenter, phase II clinical trial of cancer vaccination for advanced esophageal cancer with three peptides derived from novel cancer-testis antigens. ***J Transl Med***. 2012 Jul 9; 10: 141.
6. Usui A, Hoshino I, Akutsu Y, Sakata H, Nishimori T, Murakami K, Kano M, Shuto K, Matsubara H. The molecular role of Fra-1 and its prognostic significance in human esophageal squamous cell carcinoma. ***Cancer***. 2012 Jul 1; 118(13): 3387-96.
7. Akutsu Y, Shuto K, Kono T, Uesato M, Hoshino I, Shiratori T, Isozaki Y, Akanuma N, Uno T, Matsubara H. The number of pathologic lymph nodes involved is still a significant prognostic factor even after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. ***J Surg Oncol***. 2012 Jun 15; 105(8): 756-60.
8. Akutsu Y, Yasuda S, Nagata M, Izumi Y, Okazumi S, Shimada H, Nakatani Y, Tsujii H, Kamada T, Yamada S, Matsubara H. A phase I/II clinical trial of preoperative short-course carbon-ion radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. ***J Surg Oncol***. 2012 Jun 15; 105(8): 750-5.
9. Akutsu Y, Hanari N, Yusup G, Komatsu-Akimoto A, Ikeda N, Mori M, Yoneyama Y, Endo S, Miyazawa Y, Matsubara H. COX2 expression predicts resistance to chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. ***Ann Surg Oncol***. 2011 Oct; 18(10): 2946-51.
10. Akutsu Y, Matsubara H, Kano M, Usui A, Yoneyama Y, Ikeda N, Komatsu A, Yusup G. Correlation between gp96 expression and the surgical outcome in patients with esophageal squamous cell carcinoma. ***Ann Surg Oncol***. 2011 Mar; 18(3): 832-7.

血管炎の発症機序に関わる新規マーカ抗モエシン抗体および感染症誘発の炎症

コーディネーター

鈴木 和男

千葉大学大学院医学研究院　免疫発生学・炎症制御学

概要

1. ANCA関連血管炎の発症機序:MPO-ANCAエピトープ解析と新規マーカ抗体モエシン抗体の発見

血管炎患者血清中に好中球自己抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)の上昇と好中球活性化が血管炎の病態に関与する。我が国では、高齢者に発症しやすい顕微鏡的多発動脈炎(MPA)や急速進行性糸球体腎炎(Rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)が多く、その発症機構に関与するMPO(Myeloperoxidase) -ANCAの関与と治療法を大学院生とともに検討した。

1) MPO-ANCAのエピトープを解析：MPO-ANCA陽性の血管炎患者(MAAV)血清のMPO-ANCAのエピトープ解析を基に、モデルマウスでの治療によりリスクエピトープと異常値炎症性サイトカイン・ケモカインの改善が相関した(1)。

2) MPO-ANCAの糸球体血管内皮細胞への影響：接着分子発現誘導活性が、MAAVの臓器特異性を決定づけることが示唆されていることから、マウスの腎糸球体血管内皮初代培養細胞(mGEC)をMPO抗体で刺激すると、接着分子(ICAM-1、VCAM-1、E-selectin)と炎症性サイトカイン・ケモカインの発現上昇が認められた。

3) 自己抗体moesin抗体による血管内皮細胞の傷害：mGEC細胞表面にMPO抗体と反応する分子をmoesinと同定し、抗moesin抗体をマウスに投与することにより腎臓に好中球の浸潤が確認された(2)(**図1**)。本事実から、MPO-ANCAと抗moesin抗体両者のMAAVの病態との関わりを調べた。MAAV患者血清中の抗moesin抗体価は有意に高く、腎障害マーカー血清クレアチニン、サイトカイン・ケモカインIFN-γ、MCP-1、IL-2、IL-7、IL-12p70、IL-13、GM-CSF、G-CSFが高く、特に、IL-7とIL-12p70、は抗moesin抗体価と有意に相関した。また、抗moesin抗体は好中球、単球に反応し、細胞培養上清中のサイトカインは、好中球では、

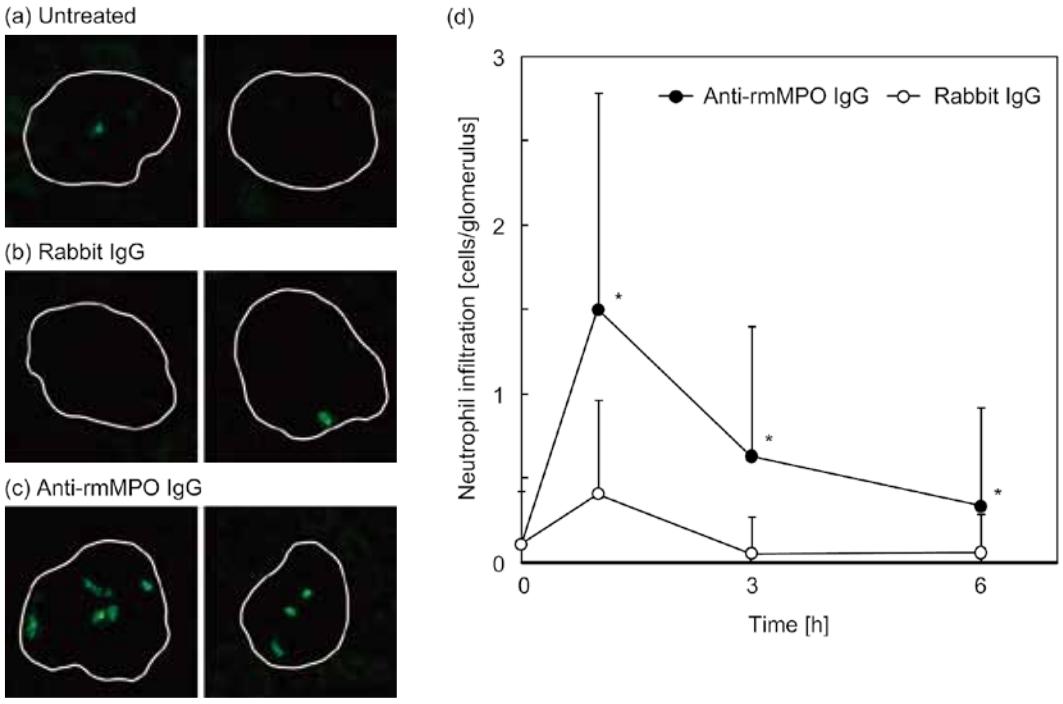


図1. マウス抗MPO抗体IgGによる糸球体への好中球の誘導

C57BL/6Nにウサギ IgGあるいは抗マウスMPO IgGを投与し、1時間後に腎臓を取りだし、腎臓の凍結切片を作製しGr-1染色した。(a) 無処理マウス、(b) ウサギIgG,処理、(c) 抗マウスMPO IgG処理。抗マウスMPO IgG投与によって糸球体への好中球浸潤をカウントした。糸球体あたりのGr-1^{+}陽性好中球は、ランダムな50個の糸球体あたりで換算した。+/−SD. *p<0.05 vs ウサギ IgG.

IL-8、MCP-1、IFN-γが、単球では、TNF-α、IL-6、IL-8、MCP-1の産生が有意に上昇した。さらに、蛍光標識抗体の好中球への反応は、細胞質型を示した(**図2c-e**)。以上から、抗moesin抗体は、MAAV炎症誘導を介して病態悪化に関与し、MPO-ANCAと連動して血管炎の悪化に関与する新規自己抗体である可能性が示唆された。

4) ANCA関連血管炎動物モデル:

4-1) PRGNのモデル—SCG/Kjマウス:MPO-ANCA産生の遺伝子座領域の染色体マップ解析し*Man-1*と名づけ発症機序解析と治療法を検討した。A) 関節リウマチに有効なIL-6R抗体の投与は、腎機能の改善傾向を示した。B)ミゾリビン投与により、腎機能の改善が見られた。C) 15-deoxyspergualin(DSG)投与により、腎機能の改善、炎症性サイトカインの正常化、脾臓細胞中の$CD4^+CD3^+B220^+$(大部分$CD4^-CD8^-$)細胞が減少した。

4-2) 真菌分子誘発冠状動脈炎マウス:*Candida albicans* extract(CADS/CAWS)誘発の冠状動脈炎を誘導させた時、IL-6に加えて、IL-17とIL-23の上昇もあり好中球浸潤を伴う肺出血と糸球体の損傷が認められた。蛍光ナノ粒子標識抗MPO抗体(anti-MPO-QD)の観察から、肺病変と腎病変では抗MPO抗体の病態への関与機序が異なっている可能性が示唆され、抗MPO抗体によるIL-17およびIL-23p19の産生はCAWS存在下で顕著に増強した。Tregが発症のトリガーとなりうる可能性が示唆された。

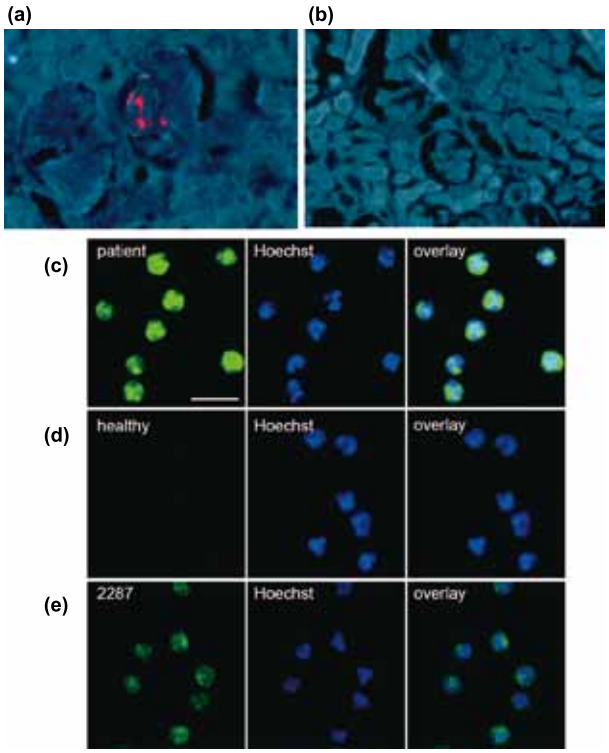


図2. 量子ドットを結合したanti-rmMPOの腎糸球体への集積と抗Moesin抗体の好中球への反応
(a)anti-rmMPO、(b)Control rabbit IgG。4% paraformaldehydeで固定後0.01% Triton- X 100でand permeabilizedした好中球をモエシン抗体陽性患者血清(c)、健常者血清(d)、モエシン抗体2287 (e)(緑)との反応で、核はHoechst 33342で染色。スケールバー20 μm。

5) *in vivo*イメージング解析:

強い蛍光性と退色が少ない量子ドットをanti-MPO IgGに結合させ、C57BL/6マウスに投与した腎糸球体の*in vivo*イメージング解析から腎糸球体に集積・結合することがわかった(**図2a、b**)。

6) 国際血管炎疫学調査と標準化および国際会議:

6-1) 世界的に検討されている「新Classification, definition criteria」(DCVAS)」に日本も参加(3,4)。

6-2) **The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop−2012(AP-VAS, 2012)(アジアパシフィック国際血管炎・ANCA会議)を主催(2012年3月28日(水)〜31日(土)、Conference Center Tokyo(品川)、鈴木和男が国際会議会長)**:ANCA関連血管炎にフォーカスをあて、基礎および臨床での発表を中心にアジア太平洋地域で初めて開催した。日本人が発見した血管炎である「川崎病」、「高安動脈炎」と日本に多いMPO関連血管炎を中心に血管炎の発症にかかわる血管炎の病態、分子解析、病理、病因、疫学、バイオマーカー、臨床像そしてその治療法に関してリウマチ学、腎臓学、血管学、耳鼻咽喉科学、眼科学、呼吸器内科学、皮膚科学、血管外科学、神経学、透析学、免疫学、臨床免疫学、炎症学、再生医療、生化学、分子生物学、MPO研究、バイオイメージング学の専門領域のANCAおよび血管炎の国内外の研究者、臨床研究者による参加・発表により盛大に開催できた。本会議開催にあたっては、国内日本免疫学会をはじめ18学会、国際学会(欧州EUVAS, 米国VCR)および英国大使館、厚労省3研究班の支援を受けて開催した。参加者は21か国から469名。

2. 人工ガンマグロブリンの開発

マウス型人工ガンマグロブリンのポリクローナル抗体作製:A) 川崎病類似血管炎モデルマウスにより、その有効性を確認した。B) SCG/Kjマウスは、IVIg治療モデルとして有用である。マウス型人工ガンマグロブリンは、血管炎モデルマウスに有効であった。

3. インフルエンザの病態解析および治療と対策

1) 鳥インフルエンザH5N1患者(ハノイ)の重症化因子の解析:

ベトナム・ハノイの国立小児病院との共同研究により、トリインフルエンザウイルス(H5N1)感染患者の病態と劇症化の因子について解析した(5)。H5N1感染により、劇症型ARDS(FARDS)が誘発され生存率が有意に低下した(6)。重症化因子は、血漿中にIL12-p40とMPOが、咽頭洗浄液中には、IL-6sRが有意に上昇した(7)。

2) インフルエンザ感染誘導の劇症型肺障害機構の解析とその治療薬の開発:

2-1) 劇症型ARDS感染モデルマウス:インフルエンザ(H1N1)を感染させたマウスの肺組織像は3-4日後に炎症細胞の浸潤が顕著になり、BAL中に多数の好中球と剥離上皮細胞を認めた。BALF中では、2日後のIL-1α, β、GM-CSFに続き、好中球走化性ケモカインKCが、ついでRANTES、MCP-1が、その後、TNF-α 、Eotaxin、MIP-1αの上昇が見られ、肺組織のmRNAがこれらの上昇に呼応し直前に上昇した(**図3**)。MPO-KOの解析からMPOの組織傷害への関与が示された(8)。

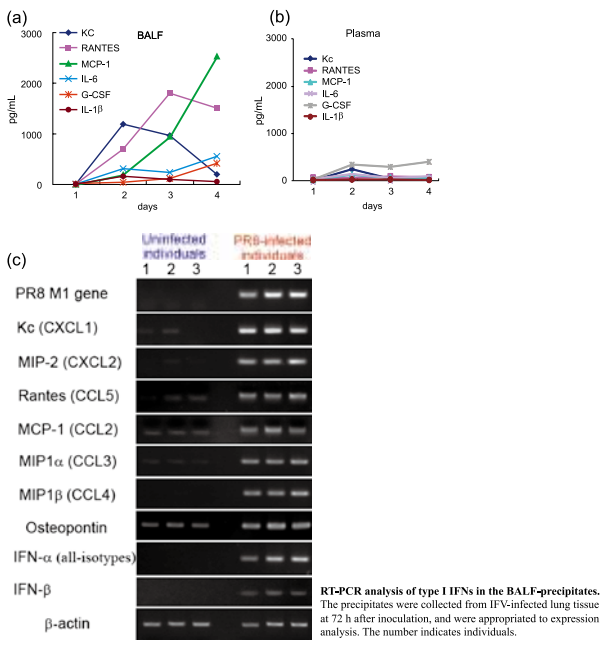
2-2) インフルエンザ誘導性ARDSに対する治療薬候補:MPOの放出を阻害する薬剤を投与することで、インフルエンザによる劇症肺炎を改善できる可能性を示している。そこで我々は、好中球によるMPO放出を阻害する合成マクロライドを感染マウスに薬投し、薬効効果および延命効果を調べた。MPO放

研究活動

出阻害効果を示すマクロライドを3種類は、ウイルス増殖抑制効果を示し新規治療薬の候補となる可能性を示した。

2-3）劇症型インフルエンザの発症機構の解明MPOとNS1: *in vitro*にてA/H1N1インフルエンザウイルス（PR-8株）感染させたA549ヒト上皮細胞でのサイトカイン・ケモカインの産生機構を検討した。TNF-αとRANTESが産生され、siTNF-α mRNA処理によりRANTESの発現とRANTES、IL-8とMCP-1の分泌が抑制された。初期の段階でTNF-αによって産生誘導されたRANTESが、ひきつづくIL-6、IL-8、MCP-1およびIFNsのレベルの上昇をコントロールしていることが強く示唆された。また、ウイルスのNS1プラスミドを感染させた細胞の解析からPR-8中のNS1がH_2O_2-MPO系存在下で、上皮細胞でサイトカインストームを誘発することが示唆された（**図4**）（9）。

2-4）劇症型ARDSモデルとしてのVILI（Ventilator-Induced Lung Injury）におけるNKTの保護的役割：VILIにおいて、肺傷害の新しい関連因子としてNKT細胞に着目し、病理所見、生理機能、サイトカイン産生に及ぼす影響をNKT-KOと野生型マウスにより比較検討した。生理学的パラメーターPaO_2の低下、病理学的パラメーターVILIスコアおよびBALF中の細胞数、総蛋白が上昇した。肺障害と連動する主要因子は、BALF中のIL-1β、IL-6、IL-13、Eotaxin、MCP-1であった。また、肺および脾臓のNKT細胞数も上昇した。一方、NKT-KOでは、WTに比し病理組織の傷害と、生理学的パラメータであるPaO_2の低下とBALF中の総蛋白の上昇が認められた。これと連動してBALF中のIL-5、IL-6、IL-23、IL-12p40、GM-CSF、KCの炎症性サイトカインが上昇していた。これらに対する抗体の投与により、肺の生理



RT-PCR analysis of type I IFNs in the BALF-precipitates. The precipitates were collected from IFV-infected lung tissue at 72 h after inoculation, and were appropriated to expression analysis. The number indicates individuals.

図3. インフルエンザ感染によるBALF中のサイトカイン・ケモカインの経時的態変化
（a）BALF中、（b）血漿中、（c）RT-PCR解析。IFV-感染後72時間後の肺組織。数字はマウス抗体を示す。

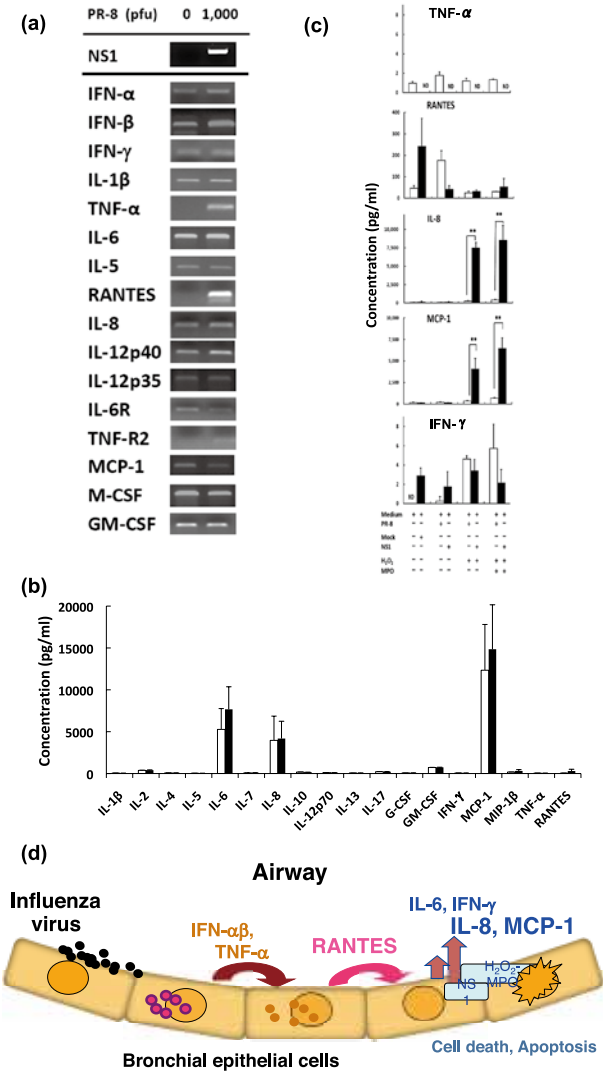


図4. PR-8 あるいはNS1-plasmidを*in vitro*で感染させた時、肺上皮細胞A549細胞からのサイトカイン・ケモカイン放出変化
（a）サイトカイン・ケモカインの発現、（b）PR-8 *in vitro*で感染させた時のサイトカイン・ケモカイン放出、（c）H_2O_2とMPO存在下でPR-8あるいはNS1 plasmidで感染させた時のTNF-α、RANTES、IL-8、MCP-1、IFN-γ産生、（d）肺上皮細胞にインフルエンザウイルスが感染した時のサイトカイン・ケモカインの産生順によるサイトカインストームのスキーム。

学的傷害は軽減した。以上の結果から、VILIにおいて、NKT細胞はこれらのサイトカインの産生を抑制することで、肺機能障害を抑制し保護的に働いていることが示唆された。

3) 大学病院勤務医療スタッフへのパンデミックインフルエンザAH1pdmのワクチン効果：パンデミックインフルエンザAH1N1ウイルス（AH1pdm）(10)へワクチン効果を、接種を受けた大学医学部附属病院医療スタッフについて解析した。このワクチン非接種の5.2%がAH1pdm感染し、ワクチン接種の1.5%に比べて感染率が有意に高値であった。AH1pdmの爆発的流行時のワクチンは、単回接種であったものの有効であった(11)。

4) 流行伝播シミュレーション：インフルエンザ流行がJR中央線にそった拡大に対し、学級閉鎖とワクチン投与が有効な対策となるかをシミュレーションし、実データにより検証した。A）2種類の感染拡大時期の存在：感染拡大は2つの期間で、列車で移動する人々が感染拡大、以降の感染拡大には通学者達が大きな影響を及ぼした。B）学校の閉鎖は流行の拡大を遅らせた。C）学校でのワクチン接種は感染者数の減少に有効であった。TVや新聞メディアで取り上げられた。

研究活動

代表業績

1. Tomizawa K, Nagao T, Kusunoki R, Saiga K, Oshima M, Kobayashi K, Nakayama T, Tanokura M, Suzuki K. Reduction of MPO-ANCA epitopes in SCG/Kj mice by 15-Deoxyspergualin treatment restricted by IgG2b associated with crescentic glomerulonephritis. ***Rheumatology (Oxford)***. 2010; 49: 1245-1256.
2. Nagao T, Suzuki K, Utsunomiya K, Matsumura M, Saiga K, Wang PC, Minamitani H, Aratani Y, Nakayama T, Suzuki K. Direct activation of glomerular endothelial cells by anti-moesin activity of anti-myeloperoxidase antibody. ***Nephrol Dial Transplant***. 2011; 26: 2752-2760.
3. Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, Brogan P, Calabrese L, Cid CM, Cohen-Tervaert JW, Flores-Suarez LF, Fujimoto S, de Groot K, Guillevin L, Hatemi G, Hauser T, Jayne D, Jennette C, Kallenberg CGM, Kobayashi S, Little MA, Mahr A, McLaren J, Merkel PA, Ozen S, Puechal X, Rasmussen N, Salama A, Salvarani C, Savage C, Scott DGI, Segelmark M, Specks U, Sunderköetter C, Suzuki K, Tesar V, Wiik A, Yazici H, Luqmani R. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. ***Ann Rheum Dis***. 2010; 69: 1744-1750.
4. Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, Harabuchi Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H. Renal vasculitis in Japan and the UK – are there differences in epidemiology and clinical phenotype? ***Neprol Dialysis Transplant***. 2008; 23: 3928-3931.
5. Nguyen TL, Nakajima N, Phuc P, Sato Y, Hoang NT, Pham VH, Luong TS, Katano H, Kumasaka T, Oka T, Kawachi S, Matsushita T, Sata T, Kudo K, Suzuki K. H5N1-infected cells in lung with diffuse alveolar damage in exudative phase from a fatal case in Vietnam. ***Jpn J Infectious Dis***. 2008; 61: 157-160.
6. Kawachi S, Luong ST, Shigematsu M, Furuya H, Phung TTB, Phan PH, Nunoi H, Nguyen LT, Suzuki K. Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome followed by avian influenza (H5N1) infection in Vietnamese children. ***J Infectious Dis***. 2009; 200: 510-515.
7. Phung TTB, Luong ST, Kawachi S, Nunoi H, Nguyen LT, Nakayama T, Suzuki K. IL-12 and myeloperoxidase (MPO) in Vietnamese children with acute respiratory distress syndrome and induced avian influenza (H5N1) infection. ***J Infect***. 2011; 62: 104-108.
8. Sugamata R, Dobashi H, Nagao T, Yamamoto K, Nakajima N, Sato Y, Aratani Y, Oshima M, Sata T, Kobayashi K, Kawachi S, Nakayama T, Suzuki K. The contribution of neutrophil-derived myeloperoxidase in the early phase of fulminant acute respiratory distress syndrome induced by influenza virus infection. ***Microbiol Immunol***. 2012; 56: 171-82.
9. Phung TTB, Sugamata R, Uno K, Aratani Y, Ozato K, Kawachi S, Nguyen LT, Nakayama T, Suzuki K. Key role of RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), nonstructural protein1 and myeloperoxidase in cytokine storm induced by influenza virus PR-8(A/H1N1) infection in A549 bronchial epithelial cells. ***Microbiol Immunol***. 2011; 55: 874-884.
10. Kawachi S, Matsushita T, Sato T, Nunoi H, Noguchi H, Ota S, Kanemoto N, Nakatani K, Nishiguchi T, Yuge A, Imamura H, Kitajima H, Narahara K, Suzuki K, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T. Multicenter prospective evaluation of a novel rapid immunochromatographic diagnostic kit specifically detecting influenza A H1N1 2009 virus. ***J Clin Virol***. 2011; 51: 68-72.
11. Igari H, Segawa S, Watanabe A, Suzuki A, Watanabe M, Sakurai T, Kuroda F, Watanabe M, Tatsumi K, Nakayama M, Nakayama T, Suzuki K, Sato T. Immunogenicity of a monovalent pandemic influenza AH1N1 vaccine in healthcare workers. ***Microbiol Immunol***. 2010; 54: 618-624.
12. 20. 2009年10月20日 TBS系 朝7:00-7:30「カラダのキモチ『ウイルス』(インフルエンザ)」

生体内における記憶ヘルパーT細胞の役割

独立助教
常世田好司
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

概要

免疫記憶システムを制御することは、自己免疫疾患やアレルギー疾患における持続的で有害な“記憶”を効率良く抑制することや、感染源や癌に対して効率良く持続的に“記憶”を誘導するといった新しい疾患治療の開発に大きく貢献すると考えている。特にわれわれは免疫記憶の中枢として働く記憶ヘルパー T細胞に焦点を当て、今までその発生や維持における生体内メカニズムを世界に先駆けて明らかにしてきた。グローバルCOEプログラムの独立助教に選ばれた後、免疫記憶で最も重要な現象である二次免疫応答について着目して研究を行っている。つまり、二次免疫応答による再活性化後にどのようなメカニズムで記憶ヘルパー T細胞が免疫システム全体を活性化させるのかを解析し、記憶ヘルパー T細胞の役割を明らかにすることを目的としている(図1)。

素晴らしい研究環境の中、現在のところ、世界に先駆けて記憶ヘルパー T細胞特異的欠損マウスを発見し、またこのプログラムにより購入した多光子レーザー顕微鏡を用いて、今まで観察不可能であった生体の骨髄やリンパ節内の記憶細胞の動態を観察する方法(生体内イメージング法)も確立し、多くの結果を得ている。このような研究活動を通じて、研究における考え方や進め方を大学院生に指導するだけでなく、海外の学生や研究者を研究室に週単位で招聘し、もしくはグローバルCOEの学生を海外へ連れて行き、学生や研究者とディスカッションさせることで国際的な視野や会話力を身につけてもらっている。

1) 生体内における記憶ヘルパーT細胞の再活性化メカニズム

記憶ヘルパー T細胞は骨髄中で高い反応性を保持しながら維持されている。抗原が再侵入した際、生体内でどのような抗原提示細胞がどのように記憶ヘルパー T細胞を再活性化させているかについては不明な点が多い。現在までに抗原提示細胞の同定を完了させており、今後、抗原提示細胞によって再活性化される記憶ヘルパー T細胞の動態を生体内イメージング法によって解析し、生体内でどのような分子機構で二次免疫応答が起こっているか解明していく。

2) 生体内における記憶ヘルパーT細胞の役割

記憶ヘルパー T細胞の役割を明確にするために、記憶ヘルパー T細胞特異的欠損マウスを用いて解析する。われわれの今回の研究で、CD69遺伝子欠損マウスは他の細胞集団が正常にもかかわらず、抗原特異的記憶ヘルパー T細胞のみが欠損していることを明らかにした(図2)。このマウスを用いることで記憶ヘルパー T細胞がどのような役割を持っているか明らかになるだけでなく、従来予想されていた以外の記憶ヘルパー T細胞の新しい役割も明らかにすることができる。このような特異的に欠損しているマウスは未だ報告がなく、世界に先駆けて記憶ヘルパー T細胞の役割を解明することができる。

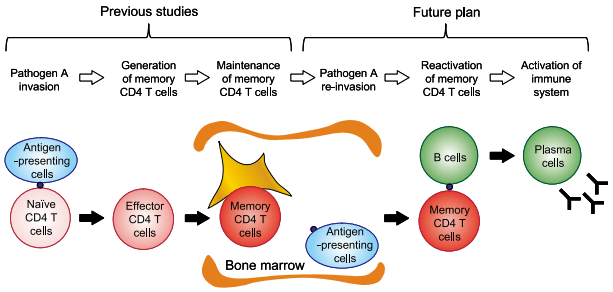


図1. 当研究の流れ
今まで記憶ヘルパーT細胞がどのように発生し、どのように生体内で維持されるのかを解明してきた。当プログラムでは、抗原が再侵入した際に、どのように記憶ヘルパーT細胞が再活性化し、免疫システム全体を活性化させるのかを明らかにしていく。

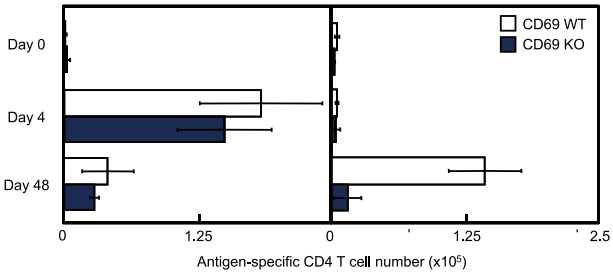


図2. CD69遺伝子欠損マウスにおける記憶ヘルパーT細胞の欠如
免疫から48日後にはCD69遺伝子欠損マウスの脾臓や骨髄には記憶ヘルパーT細胞がほとんど存在しない。

代表業績

1. Tokoyoda, K., Hauser, E.A., Nakayama, T., Radbruch, A. Bone marrow stroma puts immunological memory into context. ***Nat. Rev. Immunol***. in press, 2009.
2. Tokoyoda, K., Zehentmeier, S., Hegazy, A.N., Albrecht, I., Grün, J.R., Löhning, M., Radbruch, A. Professional memory $CD4^+$ T lymphocytes preferentially reside and rest in the bone marrow. ***Immunity*** 30: 721-730, 2009.

肥満細胞脱顆粒の分子メカニズムの解明

独立助教
鈴木 浩太郎
千葉大学大学院医学研究院
G-COE 独立助教

概要

肥満細胞は、多様な抗原の暴露により抗原特異的IgEおよび高親和性IgEレセプター（FcεRI）を介して活性化され、ヒスタミンやロイコトリエンを代表とするケミカルメディエーターを含む細胞内顆粒を放出（脱顆粒）することにより、気管支喘息、アレルギー性鼻炎等のアレルギー疾患の発症に中心的な役割を果たしている。これまで我々は肥満細胞脱顆粒制御機構を検討し、NF-κB活性化に重要なIKK2（IKKβ）が肥満細胞の脱顆粒に重要な働きをしていることを見いだした。このような経緯から今回グローバルCOE独立助教として任用され、独立した研究活動が可能な研究費を充当して頂き、研究活動を開始した。

本研究期間中、わたしは腫瘍抑制分子p53に着目し、p53が肥満細胞からの脱顆粒を抑制し、肥満細胞が誘導するアナフィラキシー反応に対してnegativeに働いているという新たな知見を得た。

このような研究活動を通じて大学院生と日々discussionを行い、実験による仮説検証を真摯に進める姿勢をもって大学院生の模範となるよう努め、研究室の全体の活性化にも取り組んだ。更に大学院生の国際化教育という観点から、グローバルCOEの多彩なプログラムを活用し、著名な海外講師陣と積極的なdiscussionを実践した。平成24年2月にはウプサラ大学（スウェーデン）で研究発表を行いウプサラ大学、カロリンスカ大学の科学者たちと積極的な意見交換を行った。

腫瘍抑制分子p53による肥満細胞脱顆粒の制御

腫瘍抑制分子p53はcell cycle arrest、DNA damageなど様々なストレス性シグナルで発現が誘導されるが、抗原受容体からの刺激によりp53が誘導されるか否かは不明であった。今回、わたしは肥満細胞におけるp53の役割につき新たに以下の知見を得た。

1）IgE受容体刺激によりp53の発現が誘導されたが、細胞死は誘導されなかった。2）p53欠損マウス中の肥満細胞数は野生型と同程度であった。3）p53マウスからの骨髄由来肥満細胞（BMMCs）上のc-kitおよびFceRIaの発現に差は認められなかった。4）W/Wvマウスを用いたmast cell knock-in modelにより、p53欠損マウス由来BMMCsのアナフィラキシー誘導能を検討したところ、野生型マウス由来BMMCsよりも強いアナフィラキシー誘導能を保持していた。5）p53欠損マウス由来BMMCsは野生型由来のものよりも強い脱顆粒能を保持していた。6）p53欠損マウス由来BMMCsではglycolysisの亢進とそれによるIKK2の機能の亢進が認められた。以上の結果より、p53は肥満細胞が誘導するアナフィラキシー反応に対してnegativeに働いていることが示唆された（図1）。

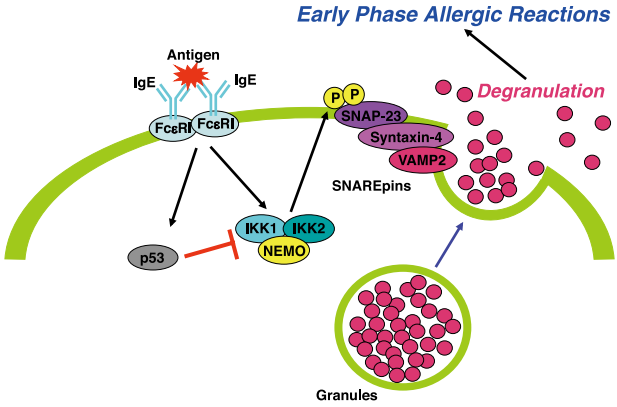


図1. IKK2はFcεRIからのシグナルにより活性化され、SNAP-23をリン酸化することにより、SNAP-23、VAMP2、syntaxin-4によるSNAREpins formationの形成と細胞膜と顆粒膜の膜融合、およびそれに引き続く脱顆粒を誘導し、アレルギー性炎症の即時相の形成に重要な働きをしている。p53はIgE刺激によって発現が増強し、IKK complexを抑制することにより脱顆粒を負に制御している。

代表業績

1. Suzuki K, Murphy SH, Xia Y, Yokota M, Nakagomi D, Liu F, Verma IM, Nakajima H. Tumor suppressor p53 functions as a negative regulator in IgE-mediated mast cell activation. ***PLos One***. 6(9): e25412 (2011).
2. Murphy SH, Suzuki K, Downes M, Welch GL, De Jesus P, Miraglia LJ, Orth AP, Chanda SK, Evans RM, Verma IM. Tumor suppressor protein (p)53, is a regulator of NF-kappaB repression by the glucocorticoid receptor. ***Proc Natl Acad Sci USA***. 108(41): 17117-22 (2011).
3. Nakagomi D, Suzuki K, Hosokawa J, Kobayashi Y, Suto A, Takatori H, Watanabe N, Matsue H, Murphy TL, Murphy KM, Shimada S, Nakajima H. Therapeutic potential of B and T lymphocyte attenuator expressed on CD8+ T cells for contact hypersensitivity. ***J Invest Dermatol***. in press.

血管再生治療の機序解明と、新しい治療法の開発

独立助教
舘野　馨
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

概要

近年、血管新生因子と血管内皮前駆細胞による血管再生機序が解明され、これらを応用した種々の血管再生治療が研究されている。我々は末梢血由来の単核球細胞を用いた血管再生治療を開発し、下肢虚血に対する臨床応用を開始した。また得られた臨床データを基礎研究で検証し、より有用な治療法の開発に努めている。私はbenchとbedsideを自由に行き来しつつ、医学の進歩に貢献できるこのようなスタイルを非常に魅力的に感じ、G-COEプログラムの支援を受け研究を続けている。今回私は細胞治療による血管再生の分子機序を解明し、これを標的とした新たな血管再生治療の可能性を見出した。これらの研究を通して'Physician Scientist'のあるべき姿を探求しつつ、大学院生らと共に、より魅力ある研究環境を整えてゆきたい。

1. 血管再生治療における細胞動態

我々は以前、下肢虚血に対する末梢血単核球（MNC）治療の臨床データ解析を通して、再生過程にある筋管細胞（MT）が血管新生因子を分泌すること、これが治療効果に必須であることを報告した。その後の研究から、MNC治療は筋芽細胞（MB）の増殖とこれによるMCP-1の産生、マクロファージ（MΦ）の浸潤をそれぞれ著しく亢進することを見出した。MCP-1阻害剤の投与によって、MNC治療によるMΦ浸潤、MT再生効果、および血管再生効果が著しく減弱した。またPax7 KOマウスではMCP-1の産生増加やMΦ浸潤が認められないことから、細胞治療の直接の標的はMBであると考えられた。またMTとMΦを共培養したところ、種々の血管新生因子・筋再生因子がMTから持続的かつ豊富に分泌された。以上より、MNCはMBの増殖とMCP-1産生を促進し、これに伴い浸潤したMΦがMTの再生を促進しつつ、これによるサイトカイン・ケモカイン・血管新生因子の産生を促進するものと考えられた。このパラクリン効果は再び炎症反応および組織再生を促進し、正のフィードバックループを形成することが示唆された。

2. 血管再生治療の分子機序と新たな治療法の開発

これらの結果を臨床に活かすためには、より詳細な分子機序の解明が必要である。MBの活性化作用をもち、かつMNCに豊富に含まれる候補分子として、我々はNotchシグナルに着目した。まず細胞移植直後の筋組織を観察したところ、主にMBにおいてNotchシグナルが活性化していることが確認された。そこでNotch阻害剤およびNotch-1のコンディショナルKO（CKO）マウスを用いて細胞治療実験を行ったところ、血管再生効果が著しく減弱したことから、Notchシグナルが極めて重要であることが裏付けられた。さらにNotchリガンドであるJagged-1のCKOマウスからMNCを採取し治療に用いたところ、血管再生効果が顕著に劣ることが判明した。逆にレトロウィルスによって血球系細胞株にJagged-1を過剰発現させ、マウス虚血下肢に投与したところ、著しい血管再生効果を得ることに成功した。以上から、Notchシグナルを標的とした新しい血管再生治療の可能性が見出された。

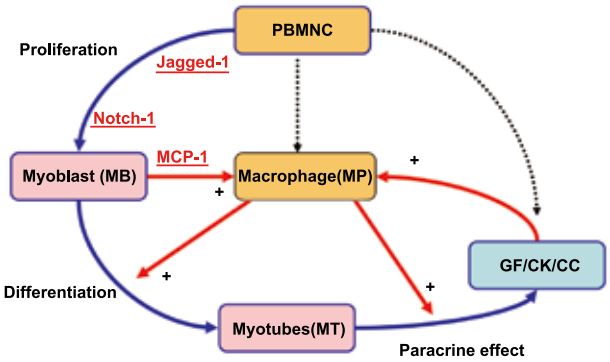


図1. 細胞移植による血管再生治療の機序
移植細胞（PBMNC）はNotchシグナルを介して筋芽細胞（MB）の活性化と増殖を促進する。MBはマクロファージ（MΦ）の浸潤を促進し、自らの分化（MT）を促進する。MΦはMTによる血管新生因子・サイトカイン・ケモカイン（GF/CK/CC）の産生を促進し、血管再生と組織再生過程を促進する。一連のポシティヴ-フィードバック機構は、骨格筋再生過程が完了するまで持続すると考えられる。

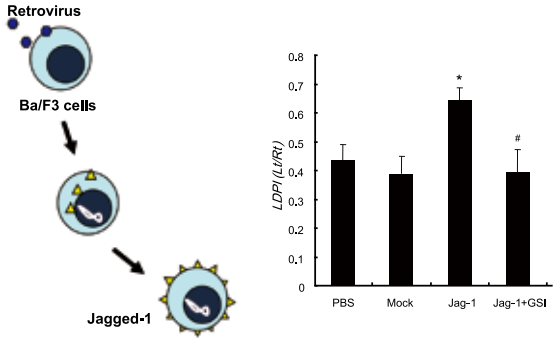


図2. Notchリガンドによる新しい血管再生治療の開発
NotchリガンドであるJagged-1を遺伝子導入した血球系細胞株をマウス虚血下肢に投与したところ、血流改善効果を得た。これはNotch阻害剤（GSI）にて抑制され、Notchシグナル増強による作用であると考えられた。本法は、Notchシグナルを標的とした新しい血管再生治療の可能性を示すものである。

代表業績

1. Tateno K, Minamino T, Moriya J, Katada A, Yokoyama M, Miura K, Komuro I. Cell Therapy for Cardiovascular Diseases. ***The Annals of Vascular Diseases***. 1: 66-79, 2008
2. Moriya J, Minamino T, Tateno K, Shimizu N, Kuwabara Y, Sato Y, Saito Y, and Komuro I. Long-Term Outcome of Therapeutic Neovascularization Using Peripheral Blood Mononuclear Cells for Limb Ischemia. ***Circ Cardiovasc Intervent***. 2: 245-254, 2009

心不全発症機序の解明

独立助教
東口治弘
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

概要

あらゆる心疾患の最終像である心不全は、心筋の収縮と弛緩の障害により全身の各臓器に必要量の酸素が供給出来ない状態である。多くの薬剤の開発により心不全の予後は改善したが、重症の心不全に対しては現在の薬物治療では限界があり、今後新たな治療法を開発するためには心不全の病態解明は必須であると考え、これまで実験を行ってきた。今回グローバルCOE独立助教として採用され、これまでの研究をさらに進展させた研究活動を開始した。

大学院生を指導し、お互いに議論を重ねながら、アラキドン酸カスケードの酵素12−リポキシゲナーゼが心臓にマクロファージを誘導することが、心不全の発症に重要であることを明らかにした。また、拡張型心筋症の発症機序を解明する上で非常に有益なマウスモデルを確立した。このマウスモデルを用い、日々大学院生と議論しながら現在は拡張型心筋症の発症機序の解明を主に行っている。他分野の研究者が多く参加するグローバルCOEの研究会で発表し議論することは、私にとって実験を新たな観点から検討するうえで非常に有益であった。

1）心不全発症における12−リポキシゲナーゼの役割

心不全モデルラットで増加する12−リポキシゲナーゼ（LO）は、アラキドン酸カスケードの酵素であり、これまで動脈硬化の形成や進展、糖尿病への関与を示唆する報告はあるが、心臓における役割は不明であった。12−LOを心臓特異的に過剰発現させたマウスでは、加齢とともに心収縮力が低下し、間質線維化率とマクロファージの浸潤の増加を認めた。マクロファージ誘導因子MCP-1の阻害因子である7-ND投与により、この遺伝子改変マウスの心機能の低下は抑制された。さらに圧負荷による心肥大モデルでは12−LOが増加し、マクロファージの浸潤の増加を認めた。野生型マウスでは圧負荷後心機能が低下するが、12−LO遺伝子欠損マウスでは心機能は保持された。以上の結果より、過剰に増加した12−LOは心機能を低下させ、その心機能低下にはマクロファージの心臓への浸潤が重要であることが示唆された（**図1**）。

2）拡張型心筋症発症機序の解明

拡張型心筋症（DCM）は、予後不良の疾患であり我が国において心臓移植候補の大部分を占める。発症原因の約30%は遺伝子変異によると推定されているが、遺伝子変異から心機能低下に至る機序は不明である。我々は最近、患者で認められた変異遺伝子を発現させることにより、新規のDCMモデルマウスの確立に成功した。このモデルマウスは2ヶ月齢より次第に左室拡張末期径が増加し、左室収縮力は次第に低下した。DCMモデルマウスでは野生型マウスと比較し、CaMKIIδが活性されていた。DCMモデルマウスにCaMKIIδの阻害薬であるKN-93投与すると、心内腔の拡大と心収縮力の低下が改善した。以上の結果より、遺伝子変異によるDCM発症にはCaMKIIδが重要な役割を担っていることが示唆され、今後この分子がDCMの新たな治療ターゲットになる可能性が考えられた（**図2**）。

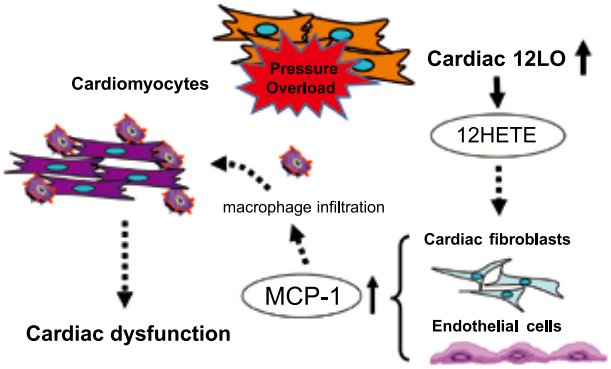


図1.
圧負荷により発現が亢進した12−リポキシゲナーゼ（12-LO）は、その代謝産物である12-HETEを産生する。12-HETEは繊維芽細胞や内皮細胞に作用し、MCP-1の産生を誘導する。MCP-1により誘導されたマクロファージが心筋細胞障害を引き起こし、最終的に心不全が発症する。

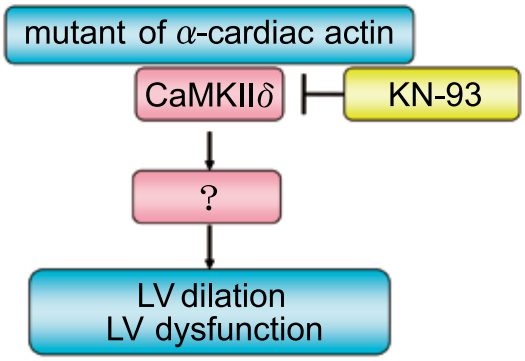


図2.
遺伝子変異よる拡張型心筋症（左室拡大や左室収縮力の低下を示す）の発症には、CaMKIIδの活性化が重要である。

代表業績

1. Kayama Y, Minamino T, Toko H, Sakamoto M, Shimizu I, Takahashi H, Okada S, Tateno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Yoshimura M, Egashira K, Aburatani H, Komuro I. Cardiac 12/15 lipoxygenase-induced inflammation is involved in heart failure. ***J Exp Med***. 206(7): 1565-74 (2009)

Epigenetic of CD4 T cell differentiation

独立助教
Damon Tumes
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

Summary

Before moving to Chiba I performed Ph.D. studies at the University of Adelaide, Australia. At that time we were investigating factors important in the control of eosinophilic inflammation in allergic asthma. Another prominent cell-type contributing to allergic inflammation are CD4 T lymphocytes, and I subsequently became interested in how expression of the cytokines that control inflammation are regulated at the genetic level in these cells. I was attracted to post-doctoral studies in the G-COE program at the Department of Immunology at Chiba University due to the groundbreaking research being performed in the area of effector and memory functions of CD4 T cells in diseases such as allergic asthma. Shortly after arriving in Chiba in 2009 I was awarded a Japanese Society for The Promotion of Science post-doctoral fellowship to support my studies for a period of 24 months and in 2011 was subsequently appointed as a G-COE Independent Assistant Professor.

As a G-COE Independent Assistant Professor and native English speaker I contribute to the preparation and discussion of G-COE Student RA presentations that provide an ideal setting for the development of important presentation skills. I also provide instruction to graduate students in the laboratory and frequently participate in discussions about global employment opportunities and career development with recent Ph.D. graduates.

Control of CD4 T cell function by Ezh2:

Upon encountering antigen, naïve CD4 T cells differentiate into discrete subsets of effector T helper (Th) cells, producing cytokines that direct immune responses to different types of infection (Figure 1). Specialization into interferon gamma (IFN-γ)-producing Th1 cells is essential for immunity to intracellular pathogens, whereas differentiation into interleukin (IL-)4, -5 and -13-producing Th2 cells promotes immunity to parasitic worms but can also cause allergic disorders. It has recently become clear that epigenetic modifications (i.e. changes in DNA conformation and accessibility) can regulate lymphocyte function. Trithorax and polycomb proteins are essential for epigenetic gene regulation at several stages during development and are particularly important during cellular differentiation. Our current research involves investigation of trithorax and polycomb group proteins and their roles in controlling gene expression in CD4 T cells.

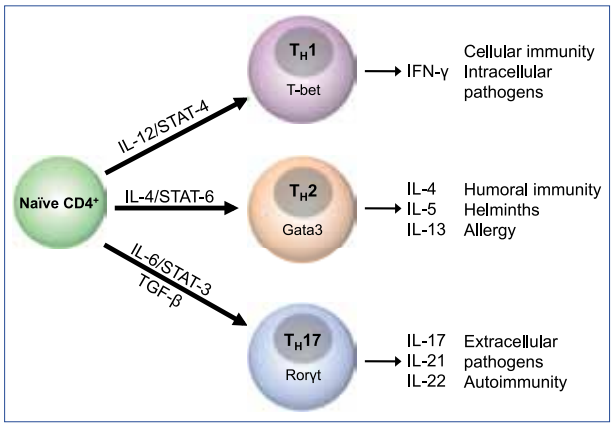


Figure 1.
Naïve CD4 T cells rapidly specialize into different types of effector cells that direct immune responses. Each subset is required for protection against different types of pathogens.

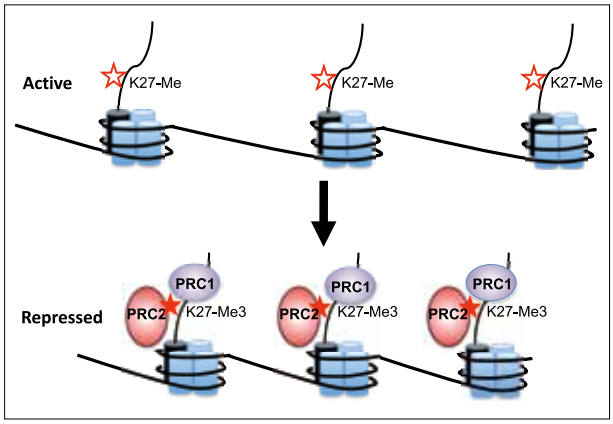


Figure 2.
Genetic regulation by polycomb proteins: DNA is packaged in the nucleus wrapped around core histones. Members of polycomb repressive complex (PRC)1 and PRC2 associate with the DNA, di and trimethylate histone 3 at lysine 27, and repress gene expression.

Recent publications

1. Kuwahara M, Yamashita M, Shinoda K, Tofukuji S, Onodera A, Shinnakasu R, Motohashi S, Hosokawa H, Tumes DJ, Iwamura C, Lefebvre V, Nakayama T. The transcription factor Sox4 is a downstream target of signaling by the cytokine TGF-β and suppresses T(H)2 differentiation. *Nat Immunol*. 1; 13(8): 778-786 (2012).
2. Kitajima M, Ito T, Tumes D.J, Endo Y, Onodera A, Hashimoto K, Motohashi S, Yamashita M, Nisimura T, Ziegler F. S., 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).

ポリコームおよびトライソラックス複合体による ヘルパーT細胞のエピジェネティック制御機構の解明

独立助教

小野寺　淳

千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

概要

免疫系はそれ独自の機構のみならず、他のシステムと共通する細胞記憶の機構によっても制御されていることが明らかになりつつある。生体における細胞記憶は、ヒストン修飾やDNAメチル化などのエピジェネティックな制御機構が深く関わっている。我々はエピジェネティックな制御因子であるポリコーム(PcG)やトライソラックス(TrxG)複合体に着目し、Th2細胞をモデルとした研究を行ってきた。最近の研究で、TrxG複合体に含まれるMeninを欠損した場合、Th2細胞としての機能が維持できなくなることを見出した。また、最新のエピジェネティック研究の手法であるChIP-Seq法を用いて、Th2細胞分化のマスター転写因子GATA3の標的遺伝子の網羅的解析に成功した。

大学院博士課程在学中から一貫して上記の研究内容に取り組み、G-COE特任助教に採用後はさらにそれを発展させてgenome-wide scaleでの解析を行っている。研究方針については自分の裁量に任されており、大きな責任を感じつつも独創的なアイデアに基づいて研究が進められる環境を与えて頂いている。またこれまでに、G-COEプログラムが主催するシンポジウムや大学院生の発表会(Workshop)に積極的に参加し、多くの研究者とdiscussionを行った。研究室内においては、大学院生の指導や助言に当たると同時に、大学院生と共にdiscussion等を通して研究環境の活性化にも取り組んでいる。

1) ポリコーム(PcG)およびトライソラックス(TrxG)複合体による*Gata3*遺伝子の発現制御機構

ポリコーム群(PcG)およびトライソラックス群(TrxG)タンパク質は、それぞれ特異的な複合体を形成し、互いに拮抗的に働いて転写調節を行うことが知られている。本研究では、アレルギー疾患に関わるTh2細胞分化のマスター転写因子をコードする*Gata3*遺伝子座に着目し、PcG/TrxGによる転写制御機構の解明を目的として実験を行った。

我々は、ナイーブCD4 T細胞がTh2細胞に分化する過程で転写活性化される、*Gata3*遺伝子座において、PcGがTrxGに置き換えられること(displacement)を見いだした。このPcG/TrxG displacementは、STAT6を欠損したCD4 T細胞では認められなかった。また、TrxG複合体に含まれるMenin欠損マウス由来のCD4 T細胞は、Th2細胞に正常に分化することはできるが、その形質を維持できないことが見出された。その原因として、Menin欠損による*Gata3*発現維持の欠如が考えられた。以上の結果より、STAT6依存的なPcG/TrxG displacementが、Th2細胞特異的な*Gata3*の発現を制御することが示唆された。

2) GATA3標的遺伝子の網羅的解析

我々はTh2細胞分化に必須な転写因子GATA3、およびヒストン修飾状態についてChIP-Seq解析を行い、それらとマイクロアレイ解析を組み合わせることで、GATA3によって制御される遺伝子群の同定に成功した。この方法によって同定した遺伝子群の発現を、実際にqPCRで調べたところ高い再現性が得られた。このことから、複数の手法を組み合わせは目的の遺伝子の抽出に有効であることが示唆された。最終的には、GATA3はTh2細胞の分化誘導および機能維持の両面で多くの遺伝子発現を正や負に制御していることが分かった。

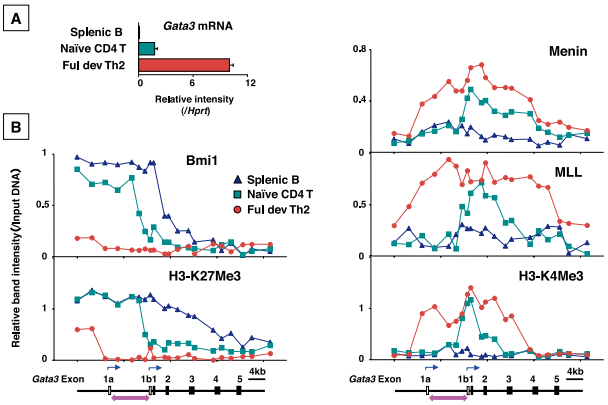


図1. B細胞、Naïve CD4 T細胞、長期培養Th2細胞における*Gata3*遺伝子座のエピジェネティック状態

(A) *Gata3*の転写

B細胞、Naïve CD4 T細胞、長期培養Th2細胞における*Gata3*の転写レベルを定量的PCR法で調べた。*Gata3*は、B細胞ではほとんど発現が見られない。一方、Naïve CD4 T細胞では低レベルの発現が、長期培養Th2細胞では高レベルの発現がそれぞれ見られる。

(B) *Gata3*遺伝子座のエピジェネティック状態

B細胞、Naïve CD4 T細胞、長期培養Th2細胞における*Gata3*遺伝子座のエピジェネティック状態をChIP法で調べた。グラフの横軸は、*Gata3*遺伝子座上での位置を示す(グラフ下の*Gata3*遺伝子座の模式図参照)。グラフの縦軸は、PcG、TrxG複合体の結合やヒストン修飾のレベルを示す。B細胞では、PcG複合体の結合やH3K27のメチル化が広範囲にわたり認められた。Naïve CD4 T細胞では、近位プロモーターよりも上流にPcG複合体が、下流にTrxG複合体が結合していた。長期培養Th2細胞では、*Gata3*遺伝子座全体にMenin/TrxG複合体の結合が見られた。H3K27メチル化とPcG結合パターンは類似していること、またH3K4メチル化とTrxG結合パターンは類似していることがわかる。

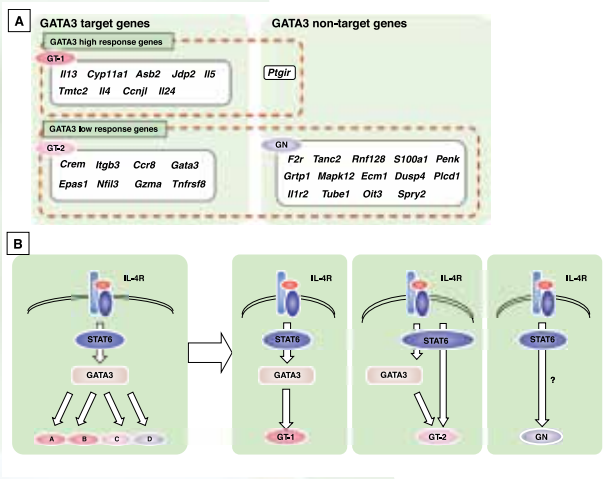


図2. Th2特異的誘導遺伝子の制御メカニズムとその分類

(A) Th2特異的誘導遺伝子の制御メカニズムに応じた分類

GATA3標的遺伝子は、GATA3高応答性と低応答性に分類できる。Th2細胞特異的に発現が誘導されるが、GATA3があまり発現制御に関連しないと考えられる遺伝子も相当数存在していた。

(B) Th2特異的誘導遺伝子の制御メカニズムの模式図

左には従来考えられていたモデルを示す。右には今回の解析結果をもとに分類したTh2特異的誘導遺伝子の制御メカニズムの模式図を示す。従来のモデルでは、Th2特異的誘導遺伝子のほとんどがGATA3によって発現制御されていると考えられていた。今回の解析結果では、従来通りのモデルで説明されるGT-1遺伝子群に、Th2サイトカイン遺伝子が含まれることが示された。一方、GATA3とSTAT6が協調して発現制御すると考えられる遺伝子群(GT-2)や、GATA3があまり発現制御に関連しないと考えられる遺伝子群(GN)の存在も判明し、GATA3単独ではTh2細胞の遺伝子発現プロファイルを完全に誘導することはできないことが分かった。

代表業績

1. 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(11): 2493-506 (2010).
2. Horiuchi S, Onodera A, Hosokawa H, Watanabe Y, Tanaka T, Sugano S, Suzuki Y, Nakayama T. Genome-Wide Analysis Reveals Unique Regulation of Transcription of Th2-Specific Genes by GATA3. ***J. Immunol***. 186(11): 6378-89 (2011).

TGFβによって誘導されるSox4はGATA3依存的Th2細胞分化およびTh2型免疫反応を抑制する

フェロー
桑原　誠
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

IL-4、IL-5、IL-13を産生するTh2細胞は、アレルギー疾患の病態形成の根幹に位置すると考えられている。したがって、Th2細胞分化・機能解析は、免疫システム統御によるアレルギー疾患治療法確立のための基盤研究として重要である。そこで、私はアレルギー疾患の新規治療法開発を目指して、Th2細胞分化・機能の解析を行ってきた。本年度から、私はG-COE特任研究員として採用され、引き続きTh2細胞分化・機能の研究活動を行っている。

ナイーブCD4 T細胞のエフェクター Th細胞への分化には転写因子の発現制御が重要である。転写因子Sox4は、発生・分化過程における転写制御に関わるSry-related high-mobility group box(Sox)転写因子群に属する分子である。Sox4がTh2細胞分化のマスター転写因子であるGATA3の機能を負に制御することを見出した。このSox4によるGATA3機能制御のメカニズムとして、次の二つが考えられた(**図1**)。第一に、Sox4はGATA3と会合し、GATA3の標的遺伝子へのDNA結合を阻害する。第二に、IL-5 promoter上のGATA-binding siteに重なり合って存在するSox-binding siteにSox4が直接結合し、GATA3との会合非依存的に、GATA3のDNA結合を阻害する。実際に、Sox4によるTh2細胞分化の抑制は、*in vitro* および*in vivo*で認められた。さらに私たちが樹立した、T細胞特異的Sox4トランスジェニックマウスにおいて、Th2細胞によって誘導される気道炎症が改善されたことから、Sox4は生体内におけるTh2型炎症反応も抑制できることが示された。次に、生理条件下での活性化CD4 T細胞におけるSox4の発現誘導を検討したところ、Sox4はTGFβ刺激によって誘導されることを新たに見出した。TGFβによるTh2細胞分化抑制はよく知られており、この抑制に、TGFβ誘導性のSox4が関与していることが、Sox4 knock down assayによって示唆された。以上、これらの研究により、TGFβによって誘導されるSox4はGATA3機能のnegative regulatorとして作用し、Th2細胞分化およびTh2型炎症反応を抑制することが明らかとなった(論文投稿中)。

また、私は、研究を進めながら、G-COEプログラムに参加している大学院生達と積極的にディスカッションを行い、切磋琢磨することで、本プログラムが活性化するよう努めている。

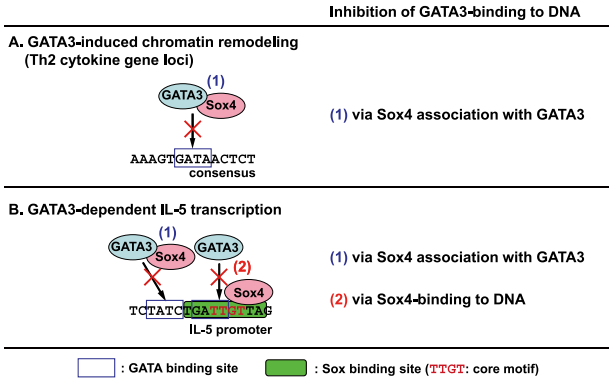


図1. Sox4によるGATA3機能阻害の作用機序
Sox4はGATA3と会合し、GATA3のDNA結合を阻害することが考えられた(図1A)。その結果、GATA3によって誘導されるTh2サイトカイン遺伝子座のクロマチンディモデリングの抑制が示唆された。また、Sox4によるTh2サイトカイン発現抑制効果は、IL-5の転写に対して顕著であった。その作用機序として、Sox4とGATA3との会合依存的な、GATA3のDNA結合阻害に加え(図1B upper panel)、Sox4がIL-5 promoterに直接結合し、GATA3との会合非依存的に、GATA3のDNA結合を阻害することが考えられた(図1B lower panel)。

メモリーT細胞生存維持におけるCD8ααの役割に関する研究

フェロー
新中須　亮
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

本来、T細胞の免疫記憶は繰り返される病原体の感染に、即座にしかも強力に対応するために発達してきた。アレルギー反応とはこの免疫応答が非病原体である物質に対して起こってしまう事により引き起こされる。 これまでに私はグローバルCOEの目指す理念の一つである免疫システム統御によるアレルギー予防・治療法の開発を目指して基礎研究を行なってきたが、さらなる研究技術向上を目的として、現在は特任研究員としてラホヤ免疫アレルギー研究所のDr. Hilde Cheroutreの元で研究活動を行っている。

免疫記憶T細胞は大きく分けてエフェクターメモリー(EM)とセントラルメモリー(CM)に分けられる。EMは抗原侵入時に素早く反応できるよう活性化した状態で予め様々な組織に分布し、CMは2次リンパ組織で増殖能や分化能を維持した状態のまま待機している。これまでの我々の解析より、EMが活性化状態を維持したまま生存し続けるメカニズムにCD8のαα鎖が重要であることは明らかになっていたが(Madakamutil *et al*, Science, 2004, Huang *et al*, Nature

Immunol., 2011)、その後の分子レベルでの解析よりCD8の$\alpha\alpha$鎖の役割は、TCRからの抗原刺激の強さを制御し、アポトーシス誘導を回避することであることが新たに明らかとなっている(**図1**)。

今回の研究活動から得た経験は、大学院生とのディスカッションや技術指導という形で還元し、また、大学院生の国際化教育として、アメリカでの研究生活を通して、肌で感じた日本とアメリカでの研究に対する進め方や考え方の違いなどを伝えていきたいと考えている。

A short comment from Dr. Hilde Cheroutre, a supervisor and a visiting professor Chiba University
He is a wonderful colleague to his peers, very helpful and extremely knowledgeable in his field of interest. He is technically very skilled and he works extremely hard. He gave a terrific and very impressive presentation of his work recently.

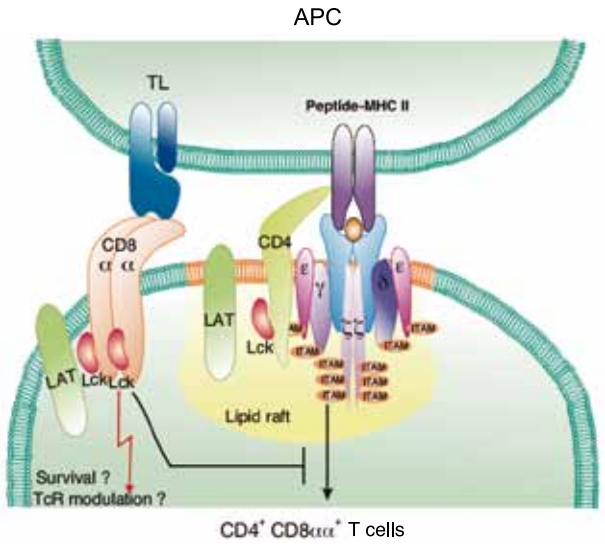


図1. TCRの共受容体であるCD8$\alpha\beta$や CD4と異なり、CD8$\alpha\alpha$ はリピッドラフトと離れて存在している。CD8$\alpha\alpha$はリピッドラフトさらにはそれに続く下流のシグナル経路を妨害することにより、TCRからの刺激を負に制御している。詳細なメカニズムについては解析中であるが、CD8$\alpha\alpha$の恒常的な発現はそのリガンドである TLと結合し、長期のメモリー T 細胞生存の維持に関わっていることが明らかとなっている。

アレルギー関連因子TSLPとTh2細胞に関する研究

フェロー

北島 雅之
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

増加の一途をたどるアレルギー性疾患患者の一方で、いまだそのメカニズムには不明な点が多い。その状況下、アレルギー性炎症に重要とされる分子Thymic Stromal LymphoPoietin (TSLP)とType 2 helper (Th2)細胞との関係を調べることは、アレルギー研究における重要な研究課題の一つである。近年、私は、中山俊憲教授(G-COE拠点リーダー)の研究室の博士研究員として、所属大学院生、関連機関と共同研究を行い、新規転写因子Zfp35欠損マウスにおいて、Th2細胞分化を増強し、アレルギー性炎症反応を増悪させることを報告した(Kitajima *et al*, J Immunol, 2009)。その研究活動の中で培われた国際共同研究への強い希望が、G-COEの理念と一致し、特任研究員として研究活動を開始することになった。

現在までに、Th2細胞上には、Th1細胞やTh17細胞よりも強くTSLPレセプターが発現していること、さらにTSLP単独刺激により、有意なTh2細胞増殖を誘導することを明らかにした(**図1**)。この結果は、いままで知られていなかったTSLPによるTh2細胞の維持という新たな役割を示唆しており、アレルギー性疾患メカニズムの解明、およびその治療に繋がることが期待される。

グローバル化とともに進化を続ける研究活動において、リアルな海外研究機関の研究形態について発信することは、日本の研究活動を担っていく大学院生の今後の糧となるに違いない。また、世界的研究者とのdiscussion、研究成果を積み重ねていく過程は、特任研究員自身の成長とともに、繋がりのある大学院生の成長を触発しているものと確信している。

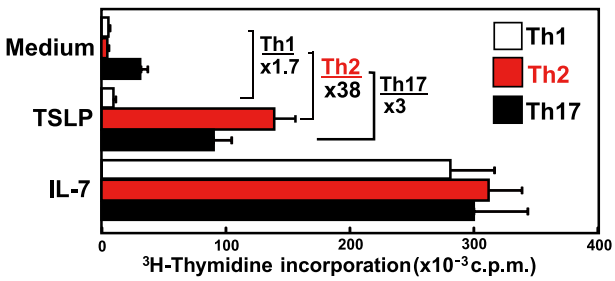


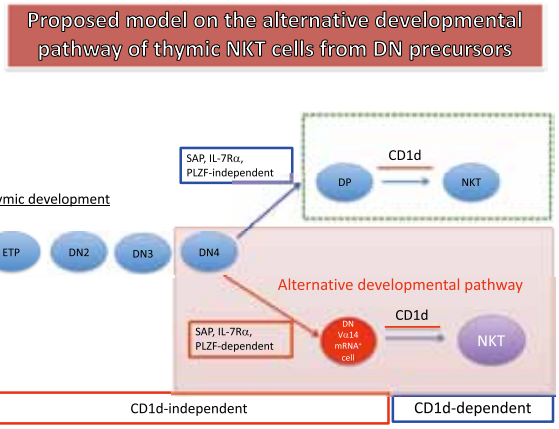
図1. Th1、Th2、Th17細胞をMedium、TSLPもしくはIL-7で刺激し、^{3}H-Thymidineの取り込みにより、その細胞増殖を検討した。TSLP刺激において、Th2細胞でより強い細胞増殖が観察された。

A short comment from Dr. Steven Ziegler, a supervisor and a visiting professor Chiba University
Masayuki is doing quite well, and has begun to write up his work on TSLP effects on Th2 effector cells.

Identification of NKT cell precursors in a subset of CD4/CD8 double-negative (DN)4 thymic fraction

フェロー
Nyambayar Dashtsoodol M.D., Ph.D.
理化学研究所
免疫・アレルギー科学
総合研究センター

CD1d-restricted natural killer T(NKT) cells represent a distinct subset of T lymphocytes expressing both αβT cell receptors(Vα14-Jα18/Vβ8 in mice, Vα24-Jα18/Vβ11 in humans) and natural killer(NK) cell-associated receptors. The unique ability of NKT cells to secrete large amounts of effector cytokines immediately upon activation implies that NKT cells play important immunoregulatory roles. The development of these cells is of particular interest because of their unusual phenotype and behavior. Currently, the majority opinion postulates that NKT cells diverge from the conventional T cell ontogeny after the $CD4^+CD8^+$ double-positive(DP) stage upon agonistic selection with CD1d and endogenous glycolipid ligand(s). However, we recently found the presence of NKT cell precursors in the DN4 stage thymocytes, that is, before the cells reached the DP stage, in both wild-type and CD1d-deficient mice. These results provided new insights into the early development of NKT cells prior to surface expression of the invariant Vα14 antigen receptor, and suggested a unique differentiation pathway for NKT cells that is different from that of conventional T cells. Based on these findings, I was appointed as a Global COE fellow in 2008, which made it possible for me to continue my research on the DN NKT precursors, which will hopefully lead to the elucidation of the unique developmental pathway of NKT cells. During my appointment, regular discussions with graduate students were held to assist them in pursuing their scientific careers. The Global COE program has provided me with various opportunities to meet with leading scientists, which was very helpful for stimulating my research.



The DN4-fraction 2 (Fr2,) but not DN4-fraction 1 (Fr1), thymocytes have the potential to generate NKT cells *in vitro* on both OP9/control and OP9/Dll-1 stromal monolayers. Wild-type C57BL/6-derived DN4 thymocyte subsets were highly purified using a FACSAria cell sorter and were co-cultured with stromal cells for eight days. The values indicate the percentage of αGC/CD1d dimer$^+$ NKT cells within the viable lymphocyte gated cells.

Figure 1. A proposed model of the alternative developmental pathway of thymic NKT cells from DN precursors.

It is well established that CD4 and CD8 double-positive (DP) thymocyte precursors give rise to NKT cells. However, we have previously shown the presence of cells with NKT lineage potential in the DN4 stage thymocytes, that is, before the cells reach the DP stage, in both wild type and CD1d-deficient mice. The data obtained by *in vitro* and *in vivo* methods showed that these DN cells develop into mature NKT cells only upon engagement with their selecting molecule, CD1d. Furthermore, the development of these DN cells seems to require IL7Ra, SAP and PLZF. In summary, our study reveals a novel thymic differentiation pathway for DN NKT cell precursors before positive selection with CD1d, and suggests the possibility that there is an alternative developmental pathway for NKT cells in the thymus.

舌下減感作療法の実用化にむけた開発の研究

フェロー
稲嶺 絢子
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学・頭頸部腫瘍学

スギ花粉症に対する患者数は年々増加傾向にあり、新たな予防法や根本的治療法の確立が望まれている。現在、アレルゲン特異的減感作療法は唯一の根治療法として考えられており、その臨床開発段階にあるスギ特異的舌下免疫療法は免疫システム統御によるアレルギー疾患治療法確立の臨床研究として重要である。私はG-COE特任研究員として、スギ特異的舌下免疫療法の実用化への開発を目指してその治療の作用機序および治療に有用なアジュバント開発研究を行った。

舌下免疫療法の作用機序について、スギ特異的舌下免疫療法のランダム化二重盲検臨床試験を行い、その治療により誘導されるバイオマーカーの探索を行った(特開2012-210167)。

また、機能性食品素材である乳酸菌に着目し、舌下免疫療法に有用なアジュバントになりうるかどうかを検討した。乳酸菌株は株種によって樹状細胞に対する成熟活性に違いがある。乳酸菌株の中でもKW3110株は樹状細胞に取り込まれやすく口

腔粘膜を通過する性質を有すること、またKW3110株が樹状細胞上のCCR7およびPD-L2の発現を亢進させる事を見出した。その為、OVA感作後のマウスにOVA抗原と共にKW3110株を舌下投与すると、コントロール群に比べて有意にOVAによって誘発される鼻症状が改善され、局所リンパ節におけるOVA特異的アレルギー炎症を顕著に抑制することが明らかとなった。以上により、KW3110株が舌下免疫療法に対して有用なアジュバントになりうる可能性が示唆された(*Clin Immunol*. 2012、特開2010-190842)。

また私は研究活動を通じてG-COE プログラムの大学院生と共に議論を行い、研究室の全体や本プログラムが活性化するよう努めている。

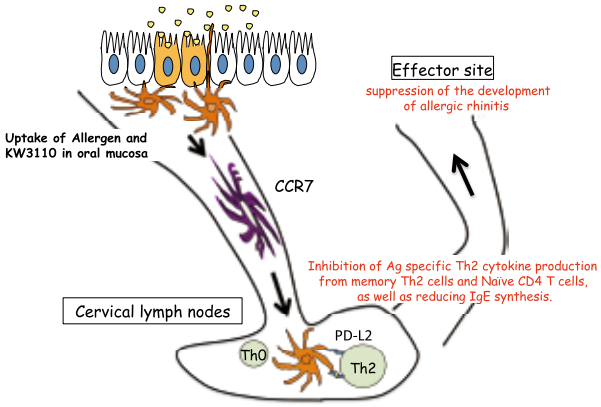


図1. 舌下減感作療法における乳酸菌アジュバントの開発

スギ花粉症に対する舌下免疫療法の有効性の検討ならびに治療バイオマーカーの探索

フェロー
藤村 孝志
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学・頭頸部腫瘍学

スギ花粉症は本邦固有のアレルギー疾患であり、春先の患者数の多さと花粉症症状による集中力の低下、生産性の低下は深刻な社会問題となっている。我々はスギ花粉アレルゲンの同定、根治療法の開発を行ってきたことから、グローバルCOEが掲げる「アレルギーの治療開発研究」の目的に合致し、現在最も普及が期待される舌下免疫療法の安全性と治療効果の検討を課題として研究を開始した。

首都圏在住のスギ花粉症患者を募集し、1年半に及ぶ舌下免疫療法のランダム化偽薬対照二重盲検試験を行った。その結果、舌下免疫療法により重篤な副作用は発生せず、本治療法の安全性が確認できた。また、実薬投与群において偽薬群に比べ有意に花粉本格飛散期中の花粉症症状が抑制された。花粉飛散時期に実薬投与により症状が軽症であった集団では、特異抗原刺激後に末梢血単核球から産生されるTh2型サイトカイン産生量が実薬投与により症状が軽症でなかった群、および偽薬群に比べて有意に低下していた。一方で、実薬投与により抗原特異的抑制性T細胞が花粉飛散後に増加した集団では、低下した集団および偽薬群に比べ、花粉飛散期中の自覚症状が有意に改善していた。以上のことから、Th2型サイトカイン産生抑制ならびに抑制性T細胞の誘導が治療効果を反映するバイオマーカーとして有用であることを明らかとした。

動物モデルをあつかう分子生物学が専門の研究者が多くおられる中で、ヒトを対象とした複雑系を解析する考え方、また、生化学者としての観点から実験の進め方・データの解釈を啓蒙すべく若い研究者、学生と討論を行っている。

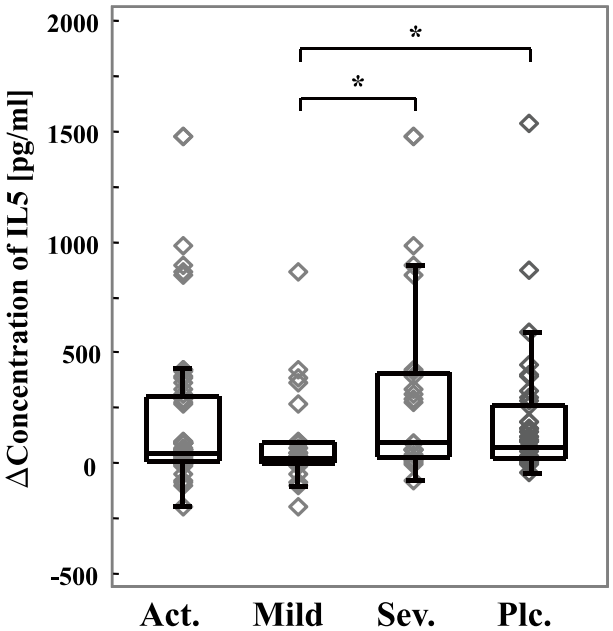


図1. 実薬投与群(Act.)中の症状が軽症であった集団(Mild)においては、症状が軽症でなかった集団(Sev.)および偽薬群(Plc.)に比べ、スギ花粉抗原で刺激後の末梢血単核球からのTh2型サイトカイン産生量(花粉飛散前後の差)が有意に抑制された。

Nod-like receptorsの肥満細胞における機能解析

フェロー

中村 悠美
千葉大学大学院医学研究院
皮膚科学

Cryopyrin関連周期性症候群(CAPS)の原因遺伝子*NLRP3*は、細胞内パターン認識受容体であり、下流分子ASCと会合し蛋白複合体inflammasomeを形成し、caspase-1の活性化を介してIL-1β産生を誘導する。我々はCAPSの臨床症状として抗IL-1療法が奏効する蕁麻疹様紅斑が出現することに着目し、皮膚で活性化IL-1βを発現する主要な細胞が、肥満細胞であることを明らかにした(Nakamura Y *et al*, J Exp Med. 2009)(**図1**)。この大学院で行った研究成果がグローバルCOEで評価され(平成20年度千葉大学グローバルCOEプログラムAnnual Best Research Award受賞)、本年度特任研究員として採用された。5月からは共同研究を行っているミシガン大学病理学教室のGabriel Núñez教授のもとに出張し半年間研究を行った。

Núñez研究室では主にNod-like receptor(NLR)やToll-like receptor(TLR)といった微生物認識受容体を介した細菌感染症における宿主免疫応答についての研究を行っている。出張中、肥満細胞における微生物認識受容体の機能解析を進める中で、ある種の細菌由来蛋白質が肥満細胞の活性化を誘導することがわかった。現在この肥満細胞活性化物質の同定を行っているところである。肥満細胞はアレルギー、自然免疫において重要な役割を果たしている細胞であり新規の活性化物質の同定がされればアレルギー疾患や感染症治療における進歩に貢献できるものと考えている。10月末でG-COEの任期を終了したが、現在までの仕事が評価され、ミシガン大学病理学教室に研究員として採用された。今後も引き続き当研究を継続していく予定である。

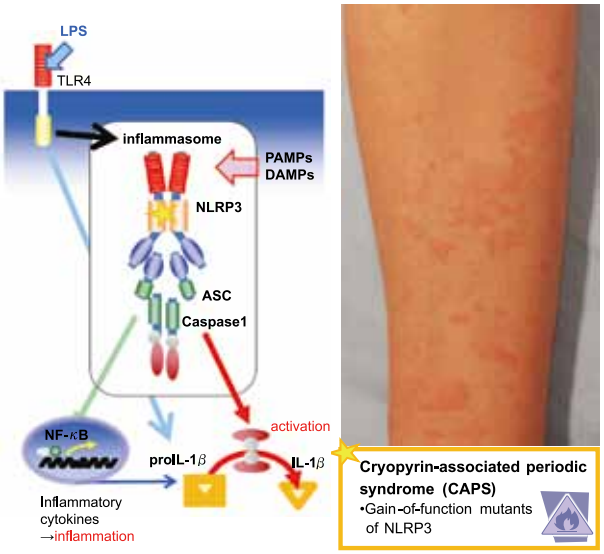


図1. NLRP3 inflammasomeのシェーマとCAPS患者の蕁麻疹様紅斑臨床像

A short comment from Dr. Gabriel Nunez.
I am happy to work with her in my laboratory at University of Michigan. Her research project will deal with studies to understand the role of Nod-like receptors (NLRs) in mediating the function of mast cells. I was impressed by her outstanding work that she did in which she provided clear evidence for a link between mast cells and the inflammasome.

顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)治療は制御性T細胞を調節して動脈硬化病変の進展を抑える

フェロー

吉田 賢司
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

虚血性心疾患の死亡率を低下させるためには動脈硬化の進展を抑制することが重要である。これまでに我々は、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)治療が心筋梗塞自然発症WHHLウサギや血管損傷モデルにおける動脈硬化の進展を抑えることを報告した。しかし、G-CSFがどのように動脈硬化の進展を抑えたのかはほとんど不明であった。このテーマは免疫反応が関与していることが予想でき、グローバルCOEの理念と合致したため特任研究員として採用され研究活動を開始した。

近年、動脈硬化は動脈壁における免疫炎症反応がその原因と考えられるようになり、Th1リンパ球のもたらす炎症反応は動脈硬化形成に重要な役割を担っており、これら炎症反応を抑制するリンパ球として制御性T細胞が注目されている。そこでアポE欠損マウスの動脈硬化に対するG-CSFの効果を検討した。アポE欠損マウスにG-CSFを投与すると大動脈弁輪部の動脈硬化面積は縮小し、その動脈硬化巣内の制御性T細胞数は増加していた(**図1**)。G-CSFによる動脈硬化巣形成抑制の機序を明らかにするには、さらなる研究が必要である。残念ながら2009年に特任研究員を退職することとなりました。今後は後任の大学院生が継続して実験を進行します。

この研究とは別にグローバルCOE特任研究員在職中にドキソルビシン心毒性は酸化によるDNA傷害-ATM-p53-アポトーシス

を介して生じ、ピタバスタチンはRac1活性を抑制して心毒性を軽減させることを報告した。

教育に関しては大学院生と日々の研究活動についてだけでなく研究者としてあるべき姿について有意義な議論をかわし、研究環境の活性化に取り組んだ。

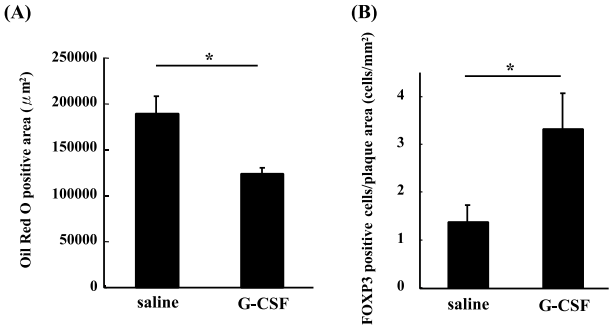


図1. G-CSF投与により大動脈弁輪部のA）動脈硬化面積は縮小し、B）制御性T細胞数は増加する。* p < 0.05 vs. saline

心房細動発症における肥満細胞浸潤の役割

フェロー

伊藤　薫
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

心房細動は最も一般的な不整脈であるが、脳卒中や心不全のリスクを著しく増加させる。

これまで私たちは心房細動発症にアレルギーや免疫反応に関わる肥満細胞が重要な役割を果たすのではないかと仮定し研究を行ってきた。免疫系の細胞と心血管疾患の関係を明らかにする試みがグローバルCOEの目指す理念に合致したため、グローバルCOEフェローとして採用され研究活動を開始した。

初めにマウス圧負荷モデルにてクロモリンや遺伝子改変マウスを用い肥満細胞の心房細動発症への関与を明らかにした。

横行大動脈縮窄によるマウス圧負荷モデルにおいて肥満細胞の心房への浸潤と線維化が増加し、ランゲンドルフ解析ではバースト刺激後の心房細動の誘発性と持続時間が亢進した。

心房線維化と心房細動の誘発性は、肥満細胞を安定化させるクロモリンや肥満細胞を欠損したWBB6F1-*Kit*$^{W/W\text{-}v}$マウスからの骨髄移植によって減少した。

心筋細胞や心筋線維芽細胞との共培養によって骨髄由来肥満細胞のPDGF-Aの合成が亢進し、心臓線維芽細胞の増殖とコラーゲン分泌を促進した。

そして、これは抗PDGF-α受容体中和抗体によって抑制された。

一方で圧負荷モデルでの心房においてPDGF-Aの発現は増加していたが、WBB6F1-*Kit*$^{W/W\text{-}v}$マウスからの骨髄移植によって減少した。

さらに、抗PDGF-α受容体中和抗体の投与は心房線維化と心房細動の誘発性を減少させた。

以上より、肥満細胞は圧負荷により心房組織へ浸潤し、線維形成性のPDGF-Aを放出し、心臓リモデリングや心房細胞の発症を促進することが示された。

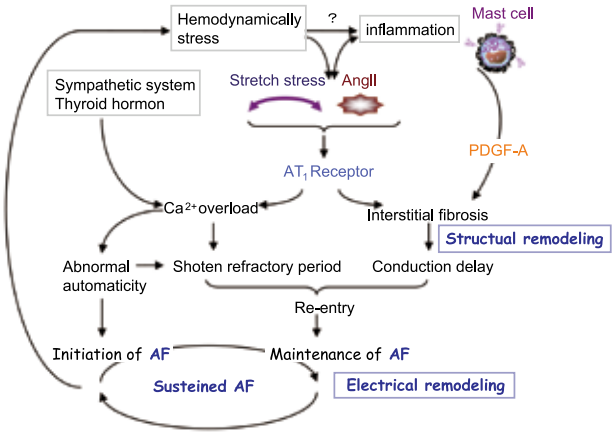


図1. 心房細動における肥満細胞の役割
肥満細胞は線維化因子であるPDGF-Aを分泌し心房の線維化を促進して、心房細動の誘発性を高める。

ポリコーム複合体関連分子Dmap1による ゲノム安定性維持機構

フェロー
根岸 正充
千葉大学大学院医学研究院
細胞分子医学

細胞の運命決定を制御するポリコーム遺伝子のエピジェネティック制御機構について幹細胞あるいはがん細胞のゲノム安定性維持機構に着目して解析を行ってきたことからグローバルCOEの特任研究員に採用され、COEプログラムでの研究を開始した。

我々は幹細胞制御分子*Bmi1*の会合分子として*DNA methyltransferase 1-associated protein 1*（以下*DMAP1*と表記）を同定し、ポリコーム複合体によるエピジェネティック転写制御に関与することを以前報告した。我々が同定したPolycomb複合体の遺伝子発現抑制に関連するNuA4複合体因子Dmap1の細胞機能についてさらに解析を行い、Dmap1とPCNAの会合がDNA複製およびPCNAを介したDNA損傷修復に必須で、*p53*遺伝子欠損マウス線維芽細胞でDmap1をノックダウンすると、DNA複製およびDNA修復の異常からゲノム不安定性を引き起こし、免疫不全マウスで腫瘍を形成することを明らかにした（Negishi *et al*, Genes Cell 2009）。さらに、ヒト*DMAP1*遺伝子が局在するヒト第一染色体短腕1p34はヒト腫瘍細胞で高頻度に欠損する部位であることから、*DMAP1*ががん抑制遺伝子として働く可能性を検討している。

研究室の研究活動については、大学院生の研究について討論をしながら協力して研究を行うなど、積極的に貢献している。また、研究期間中、2度の海外学会での発表を行うなど、COEプログラムのみならず率先して国際的活動への取り組みを続けている。

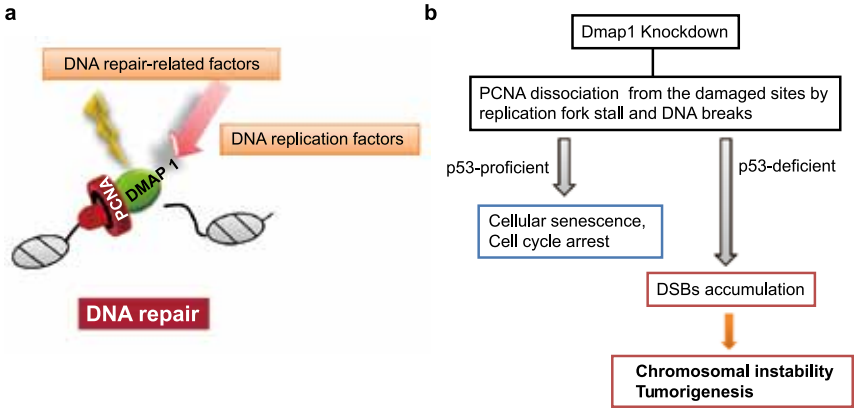


図1.
a. NuA4複合体因子Dmap1はPCNAと会合し、DNA修復過程において損傷部位に集積する。
b. DMAP1ノックダウンはDNA損傷部位でのPCNA集積が消失する。Dmap1ノックダウン細胞はp53遺伝子活性化により細胞老化を引き起こすが、p53欠損細胞では、DNA二重鎖損傷の蓄積により染色体不安定性を引き起こしがん化する。

老化血管内皮細胞による炎症誘導に CDC42経路とNFκB経路が寄与する

フェロー
伊藤　孝
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

細胞老化は細胞に傷害が蓄積されると誘導される表現型の1つであり、その特徴として炎症誘導遺伝子の発現が持続的に亢進する。動脈硬化などの心血管病態でも、病態の危険因子によって血管内皮細胞の細胞老化が誘導される。患者動脈硬化巣にも老化血管内皮細胞は蓄積され、病態進行の主因となる慢性炎症に寄与すると考えられる。しかし老化細胞で炎症関連遺伝子が誘導される分子機構は、特に血管内皮細胞ではほとんど分かっていない。

本研究ではsiRNAを用いたスクリーニングで、ヒト老化血管内皮細胞における炎症誘導の原因経路としてCDC42経路とNFκB経路を同定した。CDC42, PAK2、もしくはIKK, RelAのsiRNA導入により、MCP-1, E-selectin, VCAM-1等の動脈硬化進行に重要な炎症誘導遺伝子の発現が抑制された。Cre-loxシステ

ムにより血管内皮細胞限定的に細胞老化が誘導できるマウスを作製し、各種臓器で炎症が誘導されることを確認した。このマウスでもヒト老化血管内皮細胞と同等の遺伝子が活性化しており、CDC42を抑制することで炎症が抑制された。CDC42を抑制してもLPS, TNF-αなどの急性刺激による炎症誘導は保たれたことから、CDC42は老化細胞による炎症誘導にある程度特異的な経路であると考えられた。さらに免疫が異常活性化した線虫の変異株でCDC42を抑制すると、自然免疫制御遺伝子が抑制されるとともに、短縮していた寿命が野生株同等レベルまで回復した。以上よりCDC42経路が老化血管内皮細胞による炎症誘導と、それを原因とする病態、個体老化促進に寄与する可能性が考えられた。さらにその経路が種を超えて保存されていた(論文投稿中)。

本研究は免疫細胞のシグナル研究が中心のGCOE大学院生の研究に異なる視点を提供したとともに、指導した大学院生の研究の発展にも貢献できたと考える。

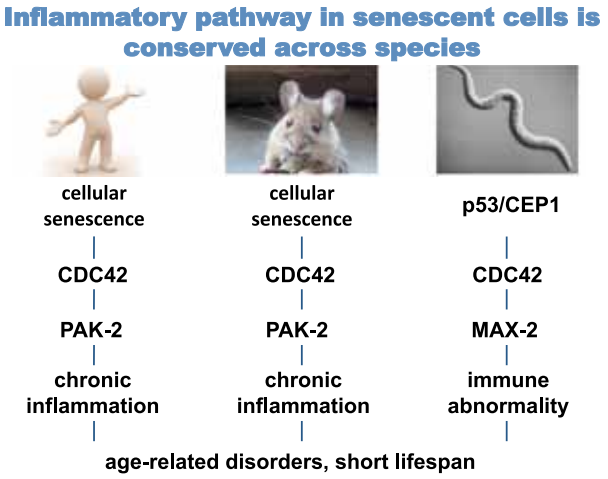


図1.
血管内皮細胞の老化により、CDC42が活性化される。これが炎症誘導遺伝子群の転写活性化につながる。このことにより慢性炎症が惹起され、老化関連疾患の発症・進行や個体の寿命短縮につながる。この機構がヒト細胞、マウス、線虫の異なる3種で保存されている。

ステロイド抵抗性喘息に関わるメモリーTh17細胞の形成制御機構の解明

フェロー
鈴木　茜
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

免疫応答の司令塔であるヘルパーCD4(Th)細胞は、抗原刺激により活性化したエフェクターTh細胞となり、一部は長期間生存可能なメモリーTh細胞となる。このメモリーTh細胞は難治性の慢性気管支喘息で機能していることから、メモリーTh細胞の形成制御機構を理解することは、免疫システム統御による難治性アレルギー疾患の治療法を確立する上で非常に重要である。そこで私はG-COE特任研究員として、アレルギー疾患の新規治療法開発を目指したメモリーTh細胞形成の分子機構を解明する研究活動を行ってきた。

難治性のステロイド抵抗性喘息に関与するTh17細胞がメモリー期においてどのように機能しているのか調べた。その結果、pathogenic Th17細胞を移入したマウスではnon-pathogenic Th17細胞を移入したマウスに比べて喘息反応の悪化が認められ、pathogenic Th17細胞がメモリー細胞形成能を持つことが明らかとなった。Pathogenic Th17細胞はTNFレセプターファミリーであるCD30を発現しており、CD30発現エフェクターTh17細胞は非発現細胞に比べて高いメモリー細胞形成能とIL-17A産生能を有していた。さらにCD30発現細胞では、アポトーシスを誘導するBimやFasLが低下していた(**図1**)。以上のことから、喘息誘導に関わるメモリーTh17細胞の形成にはBimやFasLなどのアポトーシス促進因子の発現低下が重要であり、その発現低下はCD30下流シグナルによって制御されていることが示唆された。

また私は研究を進めながら、G-COEプログラムのセミナーやリトリートなどに参加し、大学院生達と積極的にディスカッションを行い切磋琢磨することで、本プログラムが活性化するよう努めている。

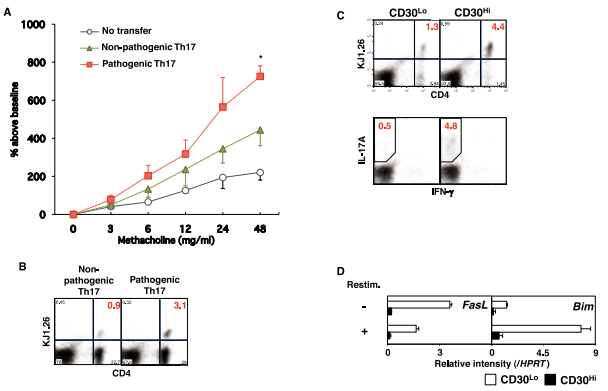


図1.
Pathogenic Th17細胞を移入したメモリーTh17マウスでは、non-pathogenic Th17細胞を移入したものに比べて気道炎症の悪化が認められた(Figure 1A)。この原因は、pathogenic Th17細胞がnon-pathogenic Th17細胞に比べて高いメモリー形成能を持つためであると考えられた(Figure 1B)。また、pathogenic Th17細胞の中でもCD30発現(Hi)細胞は非発現(Lo)細胞に比べてメモリー細胞形成能およびIL-17A産性能が高いことがわかった(Figure 1C)。さらにCD30発現細胞では、アポトーシス促進因子であるBimやFasLの発現低下がみられた(Figure 1D)。

The role of tumor suppressor candidate 5 (TUSC5) in adipocyte regulation and immune response

フェロー
間山 貴文
千葉大学大学院医学研究院
細胞治療内科学

我々が同定したbrain endothelial cell derived gene 1は、がん抑制候補遺伝子TUSC5のホモログである。ヒトでは肺がんのLOH領域に存在する遺伝子として同定され、CD225ドメインを持つ、さらに脂肪に高発現するといった特徴から、がん・代謝・免疫応答への関与が示唆されているが、その機能は明らかでない。そこで脂肪細胞やTUSC5ノックアウトマウスの解析を通じて、肥満や糖脂質代謝、脂肪分化、免疫応答における生理学的役割を解明することを本研究の目的とした。

これまで私はTUSC5がヒト初代培養脂肪細胞において、脂肪分化に伴いmRNA・タンパク質レベルで発現が著明に誘導されること、ヒト脂肪組織において生理的に発現を認めることを明らかにしてきた。さらにPPARγリガンドの添加によりTUSC5の発現がさらに増強され、抗PPARγ抗体を用いたChIPアッセイにより、TUSC5プロモーター領域にPPARγが結合していることが強く示唆された。加えてTUSC5ノックアウトマウスを作製し、脂肪重量がノックアウトマウスで減少しており、脂肪細胞サイズが縮小していることを明らかにした。これらの研究活動を評価して頂き、平成22年７月から平成23年11月の期間、グローバルCOE特任研究員として採用された。

本採用期間においては、研究室における大学院生への指導やトラブルシュートにも積極的に加わりつつ、研究活動を行った。次世代型シークエンサーを用いたゲノムワイドのPPARγ結合領域解析を行い、ChIPアッセイと同様の結合がChIPシークエンスにおいても確認できた。またマウス初代培養脂肪細胞を用いてゲノムワイドの転写開始点解析を行い、ノックアウトマウス由来の脂肪細胞において野生型に比較してIL-6やMCP-1といった肥満との関連が示唆されている遺伝子発現の低下がみられた。このことはTUSC5が肥満やその背景にある慢性炎症に対して、何らかの生理的役割を担っていることを強く示唆するものである。

Eomesodermin controls the function of IL-5-producing pathogenic memory Th2 cells

フェロー
遠藤 裕介
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

近年、免疫記憶の司令塔であるメモリー Th細胞は比較的単一な集団であるエフェクター Th細胞と比べ、機能や局在などから様々な亜集団(heterogeneity)に分類されることがわかってきた。しかし、実際にどの細胞集団が病気を引き起こすか、といった疾患に基づいた解析はほとんどなされていない。私は大学院博士課程在籍時からG-COE RAとして採用され、大学院卒業後もG-COE特任研究員として、慢性アレルギー炎症を引き起こすpathogenicメモリー Th2細胞集団の解析を一貫して行い、以下のことを明らかにし、論文発表を行っている。

1. メモリー Th2細胞はCD62LとCXCR3の発現により４つの細胞亜集団に分類可能で、IL-5産生細胞は$CD62L^{low}CXCR3^{low}$の分画においてのみ検出された。2. $CD62L^{low}CXCR3^{low}$の分画特異的にIL-5遺伝子座のクロマチン構造(permissive conformation)が維持されていた。3. IL-5を産生する$CD62L^{low}CXCR3^{low}$の分画を除くことにより、メモリー Th2細胞依存的な好酸球浸潤、気道過敏性がともに顕著に抑制された。4. EomesoderminはIL-5非産生細胞で特異的に発現しており、GATA3依存的なIL-5の転写活性化を阻害した。以上の結果より、アレルギー性気道炎症を引き起こすIL-5産生pathogenicメモリー Th2細胞集団を同定した。また、メモリー Th2細胞において、IL-5は(i)クロマチン構造による転写因子の近接能 (ii) EomesoderminによるGATA3依存的な転写活性化の阻害という2つのメカニズムで制御されていることを明らかにした(Endo *et al.*, Immunity, 2011)(**図1**)。

現在、海外からきた博士課程留学生や修士過程の大学院

生の指導を行い、discussionをすること、特に英語をベースとしてコミュニケーションを取り合うことでより一層の研究環境の活性化、研究の質の向上にむけて日々邁進している。

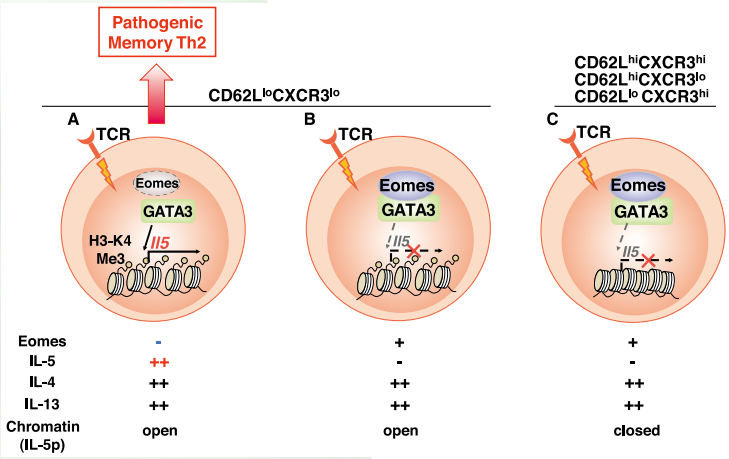


図1. PathogenicメモリーTh2細胞とIL-5転写制御メカニズム
メモリーTh2細胞において、IL-5は非常に厳密に制御されており、以下の2段階のメカニズムがあることが示された。(i)IL-5遺伝子座におけるクロマチン構造。(ii)EomesによるGATA3依存的な転写活性の阻害。CD62L^{lo}CXCR3^{lo}の亜集団において、IL-4, IL-5, IL-13全てのTh2サイトカインを産生することのできる、アレルギー性気道炎症を引き起こすpathogenicなメモリーTh2細胞亜集団(population A)。CD62L^{lo}CXCR3^{lo}の亜集団ではEomesがGATA3のIL-5遺伝子座への結合、転写活性化を阻害しており、IL-5の産生を制限している(population B)。この亜集団以外は(i)の条件を満たしておらず、Eomesの発現によらずIL-5を産生することができない(population C)。

記憶ヘルパーT細胞形成におけるCD69の役割

フェロー
篠田 健太
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

免疫は抗原を記憶することによって再侵入した抗原を迅速かつ効率よく除去することができる。記憶ヘルパー T細胞は免疫記憶に不可欠な細胞であり、その調節において著しく重要であるにもかかわらず、生体内における記憶ヘルパー T細胞の分化や多様性、維持のメカニズムは未だ不明な点が多い。私は2011年度から免疫記憶の制御機構の解明を目指して、記憶CD4 T細胞の形成・維持機構についての研究活動を行ってきた。

最近、当研究室で二次リンパ器官において増殖したエフェクターヘルパー T細胞が骨髄へ移動し、その後何ヶ月も記憶ヘルパー T細胞として骨髄に定着し続けることを明らかにした。そこで我々は、記憶ヘルパー T細胞が活性化マーカーとして知られるCD69を恒常的に高発現している点に着目し、記憶ヘルパー T細胞におけるCD69の役割について解析を行った。CD69遺伝子欠損マウスではエフェクターヘルパー T細胞への分化や増殖が正常であるにもかかわらず、記憶ヘルパー T細胞を欠損することが明らかとなった。また、記憶ヘルパー T細胞を特異的に欠損するCD69遺伝子欠損マウスでは高親和性抗体の産生に著しい障害が生じることを見出した。さらに、CD69特異的な抗体を用いた機能阻害実験により、CD69はエフェクターヘルパー T細胞の骨髄への移行に必須であることがわかった(**図1**)。これらの結果により、CD69は記憶ヘルパー T細胞が定着する骨髄への移行に必須な役割を持っていることと同時に、ヘルパー T細胞の骨髄への移行は記憶ヘルパー T細胞の発生に必須であることも明らかとなった(Shinoda *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*., 109: 7409-14, 2012)。

このような研究を通じて大学院生と積極的なdiscussionを行い、大学院生の研究について討論をしながら協力して研究を行うなど、研究環境の活性化にも積極的に貢献している。

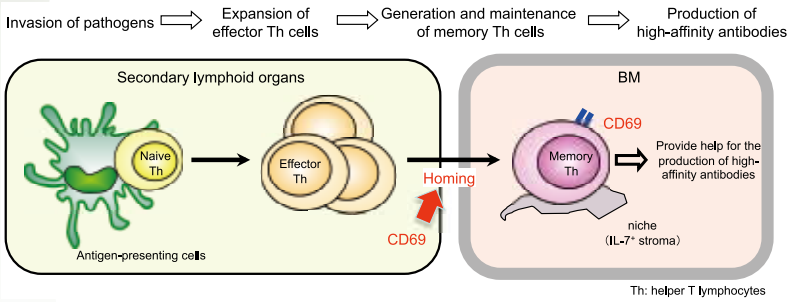


図1. CD69による記憶ヘルパーT細胞形成の制御機構

Duke Clinical Research InstituteでのGlobal Clinical Research及びTranslational Researchへの取り組み

フェロー
越坂 理也
千葉大学医学部附属病院
臨床試験部

Drug lag解消に向けた国際共同治験参加の活性化と臨床研究のknow howを学ぶことを目的として、平成23年７月から米国Duke Clinical Research Institute（DCRI）において、メンターの御指導のもと、いくつかの研究に携わっている（**図1**）。

冠動脈バイパス術に対する臨床試験であるPRIVENT IV試験のdataを用いて、１年後の冠動脈造影検査の結果と５年後の心筋梗塞、再狭窄及び死亡の臨床成績に関し、糖尿病群（治療内容別）、非糖尿病群とで比較を行い、冠動脈造影の結果に差異を認めないものの長期臨床成績で差異を認めた（論文投稿中）。

Translational Research（TR）について学ぶため、冠動脈疾患（CAD）のBiomarkerに関連する臨床研究に参加している。ある薬のCAD予防への作用機序に関する臨床試験を計画し、プロトコールの作成を行い、近日開始予定である。

CADを主要評価項目とする糖尿病薬の国際共同治験のミーティングに参加し、国際共同試験のマネージメントを学んでいる。３つの糖尿病に関係する国際共同治験のClinical Event Classificationを行っている。まだ詳細を書くことは出来ないが、今後日本での実施を検討している国際共同治験にも関与している。

その他、Clinical Research Training Programを受講し、臨床研究を系統的に学んでいる。

DCRIで、上記の研究を進めながら米国流の考え方、交渉術を学ぶと共に、千葉大学臨床試験部とのSkypeを用いた定期ミーティングを行い、密な連携をとり、残りの研究期間もG-COE、千葉大学、日本のTR及び臨床研究の発展に貢献して行きたい。

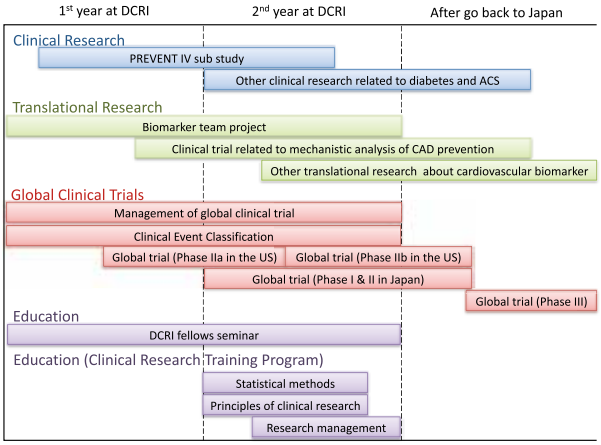


図1. *DCRIでの経験及び今後の展望*****

PREVENT IV: The PRoject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection

IV <臨床試験名>, ACS: acute coronary syndrome（急性冠症候群）, CAD: coronary artery disease（冠動脈疾患）

顕微鏡的多発血管炎の日欧比較

フェロー
古田 俊介
千葉大学大学院医学研究院
遺伝子制御学

顕微鏡的多発血管炎（MPA）は小型血管の炎症と抗好中球細胞質抗体（ANCA）を特徴とする自己免疫性疾患である。稀な疾患であり、臨床試験において国際的な多施設共同試験が欧州を中心に主流となりつつある。実際、現在行われているPEXIVAS試験には日本の施設も参加予定である。しかし、2000年代に行われた疫学研究で日本と欧米のMPAのphenotypeに差があることが示唆され、国際共同試験の結果解釈に日欧のphenotypeの差異の検討が必要であると認識された。私は、2012年１月よりG-COEの客員教授であるDavid Jayne先生（Cambridge大学病院）の研究室でMPAの詳細な日欧比較を行った（３月のG-COEプログラム終了後も共同研究を継続した）。日欧あわせて761例（MPAの研究としては、報告されている研究のうち過去最大）の解析において、日本のMPAでは欧州に比し発症年齢が高い、MPO-ANCA陽性率が高い、腎機能障害が軽度、肺病変の合併頻度が高いことが分かった。しかし、生命予後、腎予後に関してはphenotypeが違うにもかかわらず日欧に差を認めなかった。多変量解析により、年齢・肺病変の違いと腎機能の違いが相殺し合っているものと考えられた（論文投稿中）。これらの結果は国際間の臨床試験の結果解釈を可能にしてくれるのみならず、予定されている遺伝子解析の結果とあわせ未だ不明な本疾患のメカニズム解明に役立つものと思われる。また、日本側でのデータ収集にG-COEプログラムの大学院生達も協力してくれた関係で、その際に彼らと積極的にディスカッションを行い刺激し合うことができた。

本研究以外にも、Jayne先生との共同研究の過程で当該分野での論文２報を受理されている（Switching of anti-TNF-α agents in Behcet's disease. *Cli Exp Rheumatol*. 2012; 30

(3 Suppl72): S62-8、Antineutrophil cytoplasm antibodies-associated vasculitis: recent developments. *Kidney Int*. In Press)。

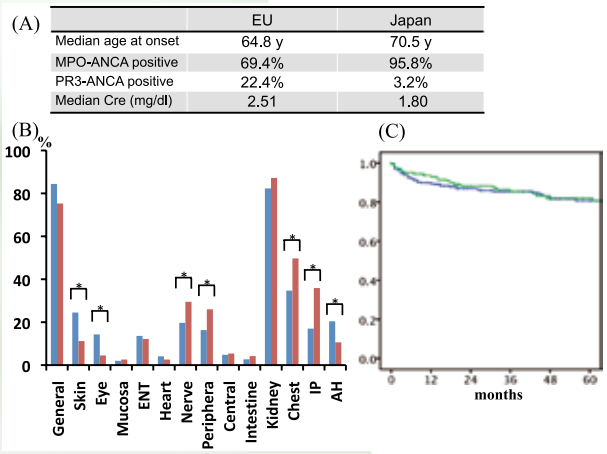


図1.
(A): 発症時のcharacteriticsを示している。日本のMPAは欧州に比し発症年齢が高く、MPO-ANCA陽性率が高く、発症時腎機能障害が軽度であった(カイ2乗検定もしくはU検定は全て$p<0.01$)。
(B): 発症時の臓器病変の合併頻度を示している。青棒が欧州で赤棒が日本である。日本は欧州に比し、眼・皮膚病変が少なく、神経・肺病変が多い(カイ2乗検定もしくはFisher直接検定は全て$p<0.05$)。なかでも間質性肺炎の頻度が高い。
(C): Kaplan-Meier法による累積生存率を示している。青線が日本で緑線が欧州である。生存曲線に有意な差は認めなかった(Log-Rank検定で$p=0.71$)。

接着分子CD49bは記憶ヘルパーT細胞の形成と維持を制御する

フェロー
花澤 麻美
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

記憶ヘルパー T細胞は獲得免疫において中心的役割を果たしている。私たちの研究室では既に、この記憶ヘルパー T細胞が骨髄に局在し、そこで維持されていることを報告している。しかしながら、ヘルパー T細胞がどのようなメカニズムを用いて骨髄に移行し、そこで記憶細胞として維持されるのかは未だ明らかではない。そこで私は本年度より、Global-COE特任研究員として骨髄記憶ヘルパー T細胞の形成と維持における分子メカニズムの解析を始めた。

骨髄に存在する記憶ヘルパー T細胞はコラーゲンを認識する接着因子であるCD49b分子を高発現していること、CD49bを欠損したエフェクターヘルパー T細胞は脾臓から骨髄への移行、特に類洞内皮細胞間の通過が阻害されていることを明らかにした(**図1**)。また骨髄では、エフェクター・記憶ヘルパー T細胞共にCD49b分子の特異的リガンドであるコラーゲンIIを発現したストローマ細胞に接着していた。さらに興味深いことに、記憶ヘルパー T細胞はIL-7とコラーゲンXIを共発現した細胞に接着していることに対し、エフェクターヘルパー T細胞はそれらの細胞に接着していない。加えて、免疫反応後期におけるCD49b分子に対する阻害抗体の投与により記憶ヘルパー T細胞は骨髄から排除された。これらの結果から、コラーゲン受容体であるCD49b分子は記憶ヘルパー T細胞の骨髄の生存ニッシェへの移行とそこでの維持に必要であることが明らかとなった。

また、自らの研究に励む一方で、G-COEプログラムの一環であるワークショップやリトリートおいては博士課程の学生達と積極的に交流し、千葉大学の研究環境の活性化に取り組んだ。

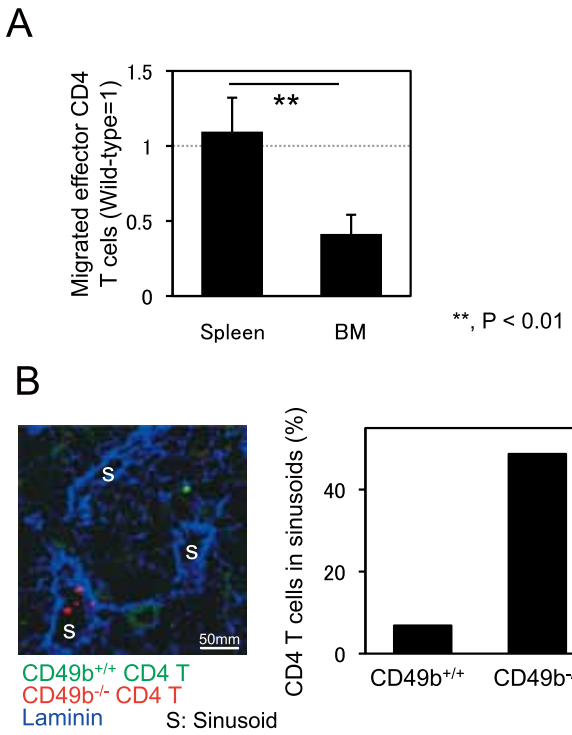


図1.
CD49bの欠損はヘルパーT細胞の類洞を介した骨髄への移行を阻害する。(A)CD49b欠損エフェクターヘルパーT細胞は骨髄内へ移行できない。(B)定常時においてもCD49b欠損ヘルパーT細胞は骨髄内へ移行できない(類洞血管内に留まっている)。

花粉飛散室での花粉曝露により惹起される症状と鼻腔局所の反応

フェロー
山本 陛三朗
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科･頭頸部腫瘍学

抗原誘発試験の新しい方法としての花粉飛散室を用いた花粉曝露は、より自然飛散期に近い症状誘発と考えられる。症状を誘発し、その症状と鼻腔局所の反応との関連を検討する事は、免疫システム統御によるアレルギー疾患治療法確立のための基盤研究として重要である。私は本年度からG-COE特任研究員として、アレルギー疾患の新規治療法開発を目指して研究活動を行っている。

花粉非飛散期にボランティアを対象に、花粉曝露試験を施行した。飛散室での花粉曝露後、退室し花粉がない状態にも関わらず、多くの対象に鼻汁・くしゃみを含む遅発症状がみられる事が明らかとなった(**図1**)。花粉飛散室内･退室後の症状、曝露前・曝露後・曝露後 6 時間後の鼻腔局所の反応について鼻汁中メディエーターの検討を行うと曝露後 6 時間において鼻汁中のTh2 cytokineの上昇、eotaxinといったケモカインの上昇を認めることが明らかとなり、症状との関連性が考えられた。

また私は研究を進めながら、G-COEプログラムの大学院生達と積極的にディスカッションを行い切磋琢磨することで、本プログラムが活性化するよう努めている。

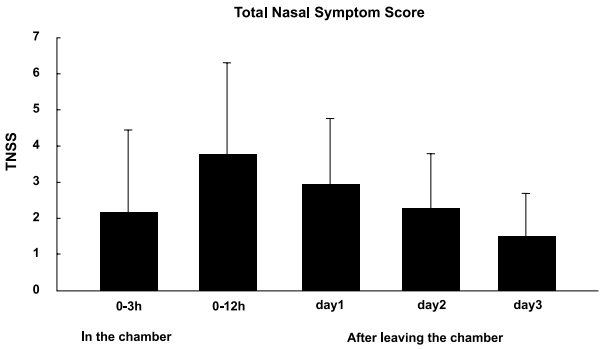


図1.
花粉飛散室での花粉暴露後、室内、飛散室退出後のTotal nasal symptom score。花粉非飛散期に行う誘発試験であり、飛散室退出後は症状を誘発しうる花粉がない。花粉飛散室退出後であっても、多くの対象で鼻汁・くしゃみを含む遅発症状がみられ、また症状は退出後3日程度継続する。

ユビキチン化抵抗性LATを発現させたヒトT細胞は機能が増強される

フェロー
國井 直樹
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

特に腫瘍環境において抗原刺激後のシグナリングの増強は、T細胞用紙免疫療法の機能を改善する。Linker for activation of T cells(LAT)はT細胞の活性化において中心的な役割を果たす。我々は、ユビキチン化に対して抵抗性をもつLATはT細胞シグナリングを高め、抗腫瘍活性を増強すると仮定した。これを確認するために、ヒトCD4またはCD8 T細胞の内在性LATをsiRNAのエレクトロポレーションにてノックダウンし、新たにユビキチン化に抵抗性を示すLAT 2KTまたは野生型のLAT WTをmRNAエレクトロポレーションにて導入した。LAT 2KRを表出するT細胞は、T細胞受容体刺激後のLATとPLCγのリン酸化が有意に強化されており、さらにカルシウムシグナルも高められた。LATをノックダウンした細胞では、TCR誘導性カルシウムシグナルが抑制されており、カルシウムの恒常性にLATが重要な役割を担っている可能性が示唆された。さらに、キメラ抗原受容体またはMHC class I 拘束性TCRを発現したLAT 2KR置換T細胞では、サイトカイン産生や細胞傷害活性が増強していた(**図1**)。これらの結果から、LATのユビキチン化の阻害は、養子免疫療法におけるエフェクター T細胞機能を強化する有効な手段であると考えられる。

また私は研究を進めながら、G-COEプログラムの大学院生達と積極的にディスカッションを行い切磋琢磨することで、本プログラムが活性化するよう努めている。

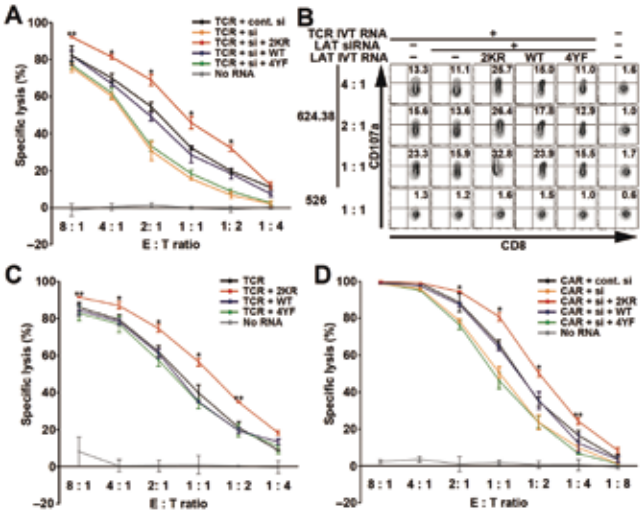


図1.
ユビキチン化抵抗性LAT変異体を発現したCD8 T細胞におけるT細胞受容体やキメラ抗原受容体を介した細胞傷害活性の増強。(A, C, D) NY-ESO-1抗原を遺伝子導入したNalm-6標的細胞とエフェクター細胞を4時間共培養し、細胞傷害活性をフローサイトメトリーにて測定した。エフェクター細胞として、(A) 内在性LATをノックダウンした抗NY-ESO-1 T細胞受容体発現CD8 T細胞、(C) 内在性LATをノックダウンしていない抗NY-ESO-1 T細胞受容体発現CD8 T細胞、(D) 内在性LATをノックダウンした抗CD19キメラ抗原受容体発現CD8 T細胞を用いた。3つのサンプルの平均と標準偏差を示す。統計学的有意差はアスタリスクにて示す。*, P<0.01 (student T test); **, P<0.05 (Cochran-Cox)。(B) 抗NY-ESO-1 T細胞受容体を発現したLAT置換T細胞を用いて、624.38 (NY-ESO-1$^+$ and HLA-A2$^+$)または526 (NY-ESO-1$^-$ and HLA-A2$^+$)メラノーマ標的細胞に対するCD107a動員試験を行った。CD8陽性細胞を示す。

NKT細胞免疫系を標的とした新規肺癌術後補助療法の開発研究

フェロー
長門　芳
千葉大学大学院医学研究院
呼吸器病態外科学

予後不良な原発性肺癌の中でも治癒の可能性があるのは手術療法であるが、切除可能な肺癌は全体の4割に留まり、また切除症例の4割以上に術後再発を認める。現在術後再発を抑制する標準治療は抗癌剤治療であるが、生存率改善効果は僅かある。そこで我々は、特異的リガンドであるαガラクトシルセラミド(αGalCer)にて活性化後、強力な抗腫瘍効果を示すNKT細胞を標的とした免疫細胞治療の開発研究を行い、低侵襲で副作用の少ない有効な新規術後補助療法の確立を目指している。これまでの臨床研究で、切除不能進行期または再発非小細胞肺癌に対して内在性NKT細胞活性化を目指すαGalCerパルス樹状細胞療法では、治療後にNKT細胞特異的免疫反応の増強を認めた症例群の生存期間の延長を認めた。このαGalCerパルス樹状細胞療法の抗腫瘍メカニズムを探索するため、α-GalCerパルス樹状細胞の進行期肺癌術前投与を行い、切除検体を用いてNKT細胞免疫系の腫瘍局所での解析を行った。その結果、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)は、非癌部正常肺内リンパ球と比較して明らかに多くのNKT細胞分画を含むことが判明した。コントロール群におけるTILと比較して、治療群のTILには多くのNKT細胞分画が含まれていることが判明した(**図1**)。さらに腫瘍浸潤NKT細胞のαGalCer反応性IFN-γ産生能は、コントロール群と比較し明らかな増強を認めた。これらのことから、αGalCerパルス樹状細胞投与により活性化したNKT細胞が腫瘍浸潤リンパ球内に集積し、抗腫瘍効果を発揮している可能性が示唆された(Nagato *et al, J Clin Immunol* 2012)。

私はG-COE特任研究員としての任期は短かったが、G-COEワークショップなどを通じて大学院生達との積極的なディスカッションに務め、研究活動の活性化に取り組んだ。

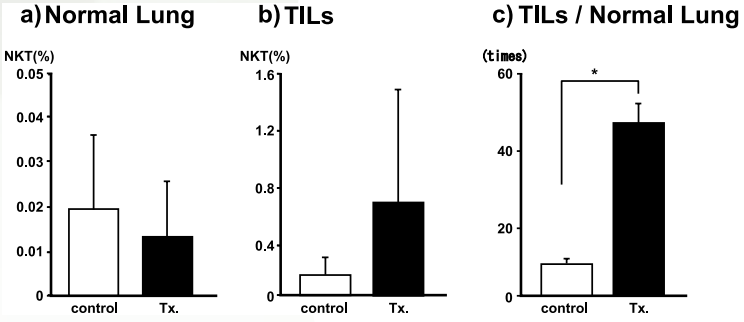


図1.　αGalCerパルス樹状細胞の静脈内投与によって、非担癌正常肺部分においてほぼ同程度に存在していたNKT細胞(a)は、腫瘍浸潤リンパ球中に有意に多く認めるようになる(b, c)。

DNAメチル化による薬物動態関連遺伝子の発現調節

リサーチアシスタント
宮嶋 篤志
千葉大学大学院薬学研究院
薬物学

薬物代謝酵素や薬物トランスポーターは医薬品の体内動態に重要な役割を果たしている。これら薬物動態関連遺伝子の発現は核内レセプターをはじめ多くの転写因子により調節されることが報告されてきた。一方、近年新たな遺伝子発現調節機構としてDNAメチル化をはじめとするエピジェネティクスが様々な遺伝子の発現に関係することが報告され、注目を集めている。しかし、薬物動態関連遺伝子発現調節におけるDNAメチル化の役割はほとんど明らかとなっていない。そこで本研究は薬物動態関連遺伝子の発現調節に対するDNAメチル化の影響を明らかにすることを目的とした。なお、この課題が本グローバルCOEの免疫システム統御治療学研究をサポートしうる重要な基礎領域であることから、グローバルCOE-RAとして採用され、研究活動を開始した。

DNAメチル化により発現が調節される遺伝子を選択するため、肝臓・腎臓・大腸由来の培養細胞にDNAメチル化阻害剤である5-アザデオキシシチジン（AZA）を曝露し、各細胞における薬物動態関連遺伝子発現の変化を解析した。その結果、AZA曝露により多くの薬物動態関連遺伝子のmRNA発現量が上昇した。また、発現量の上昇が認められた遺伝子の組み合わせは各細胞に特異的であった。これらのことから、多くの薬物動態関連遺伝子の発現調節にDNAのメチル化が関与しており、その発現調節機構は細胞特異的である可能性が示唆された。

グローバルCOE-RAワークショップでは、発表・質疑応答が英語で行われ、普段あまり体験することのない英語での発表を行う良い機会となった。また、発表の録画資料やアドバイザーからのコメントが、後日参加者に配布された。この録画資料やコメントは自分のプレゼンテーションスキルの改善に非常に有用であった。

自己免疫型（1型）糖尿病の再生医療に向けた膵島構築の分子基盤

リサーチアシスタント
寺田 二郎
千葉大学大学院医学研究院
自律機能生理学

1型糖尿病は、膵β細胞の大部分が破壊されインスリン分泌不全をきたす難治性自己免疫疾患であり、現在では膵島移植が唯一の根治治療である。近年は分化させた膵β細胞を用いた再生医療に期待が寄せられているが、その成功には良好な膵インスリン分泌能保持が必須である。一方膵β細胞は、互いに細胞が密着した膵島の形態をとることにより初めて良好なインスリン分泌を示すことが知られている。したがって、本疾患における再生医療の完遂には、分化させた膵β細胞の三次元構築の機序解明が極めて重要と考えられる。

我々は「膵β細胞株であるMIN6細胞を三次元構築して作製した擬膵島を用いて、膵島の細胞間情報伝達機序を解析する」を研究主題とし、そのことがグローバルCOEの目指す理念に合致したため、グローバルCOE-RAとして採用され下記研究活動を行った。

1. MIN6細胞から高品質な擬似膵島を作製する手法を樹立した。
2. 膵臓における細胞間情報伝達を解析するために、一方の細胞に分泌刺激を加え、共培養する細胞からのホルモン分泌をモニターする実験系を立ち上げた。具体的には、代謝型グルタミン酸受容体5で細胞を刺激し、成長ホルモンで分泌を測定するという方法で、膵細胞間カルシウム情報伝達を解析する。

呼吸器内科専攻の私にとって、上記研究は新しい研究分野、異なる実験系であり大きな壁に感じたが、グローバルCOE-RA採用の機会を頂き、研究に専念し各種プログラムにも参加する事が出来た。現在はウィスコンシン大学にて呼吸器領域の研究留学中であるが、これらの経験を生かして広い視点で研究に取り組むことが出来ている。本グローバルCOEリーダーの中山俊憲教授を始め、このプログラムに携わっている多くの人に、この場を借りて心から深謝したい。

ヒトGNAS遺伝子の組織特異的インプリンティング機構の解明

リサーチアシスタント
木下　香
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学

GNASの産物Gsαは7回膜貫通型ホルモン受容体と結合し、細胞内情報伝達に関与している。Gsαは組織特異的インプリンティングを受けており腎尿細管、血小板等では母系アリルからのみ発現している。偽性副甲状腺機能低下症1b患者ではGNAS母系アリルのExon1AでのCpG領域のメチル化が失われており、両アリルとも父系パターンを示す。同領域は組織特異的インプリンティングに関与すると考えられる。その仕組みには組織特異的な抑制因子やメチル化の関与が疑われる。私たちは組織特異的インプリンティングがサイトカインを通じての情報伝達機構に関与すると考えたことからグローバルCOE-RAとして採用され研究活動を開始した。

私たちは研究材料にインプリンティングされているヒト巨核芽球性白血病細胞由来のCMSを用いた。コントロールにヒトリンパ芽球由来のLCL63を用いた。私たちはヒストン修飾に伴う遺伝子発現抑制を想定し、ヒストン修飾の差異を見るためにクロマチン免疫沈降法を行った。また未知の抑制蛋白の結合部位を同定するためDNAse1 footprinting法を行った。クロマチン免疫沈降法ではCMSで転写活性化に関与するLysine4でのヒストンアセチル化、メチル化が優位であり、LCL63で転写不活性化に関与するLysine9でのヒストンメチル化が優位であった。DNAse1 footprinting法では蛋白結合部位に差異が出ずインプリンティングに関与する蛋白結合部位は同定できなかった。

今回のG-COEプログラムでは英語でのスライド作成、原稿作成を体験し、さらに他分野の先生に発表に関するご意見を頂けたことが大変有意義でした。また、家族の病気のため研究発表会に参加できずご迷惑をおかけいたしました。

血管炎・動脈硬化に関わる新たな血管作動因子の解析

リサーチアシスタント
森谷 純治
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

Semaphorin3E（Sema3E）は胎生期における神経および血管網の発生において重要な役割を果たしている分子であることが知られているが、生後の血管新生における役割はよく知られていない。その役割を調べるため、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞（HUVEC）を用いて検討したところ、血管内皮増殖因子（VEGF）による脈管形成および増殖の促進作用は、Sema3Eによって濃度依存性に抑制され、この血管新生抑制作用はSema3Eの阻害剤として働くPlexinD1-Fc融合蛋白（PlexinD1-Fc）により減弱することがわかった。Sema3EはHUVECにおいてVEGFの受容体であるVEGFR2のリン酸化を抑制することから、Sema3Eの血管新生抑制はVEGFシグナルを受容体レベルで抑制する機序が考えられた。

マウス虚血肢においてSema3EとPlexinD1の発現は、RNAおよび蛋白レベルで著明に上昇しており、免疫染色にてSema3Eは虚血肢の筋細胞・血管内皮および細動脈に、PlexinD1は血管内皮に発現が認められた。PlexinD1-FcによりSema3Eを抑制すると、未治療群と比較して、有意な血流の改善及びCD31陽性細胞数の増加を認めた。HUVECを用いた培養系の実験では、低酸素刺激によってp53が活性化しSema3Eの発現が誘導された。

マウス虚血下肢においてもp53依存性にSema3Eの発現の増加が認められたが、これらの上昇は動脈硬化のハイリスクである糖尿病マウスの虚血下肢においてさらに増強されていた。またこれらの結果に合致して、糖尿病マウスではVEGFによる血流の改善効果が野生型より著しく障害されていた。一方糖尿病マウスの虚血肢にVEGFとPlexinD1-Fcの発現ベクターを同時に投与すると、VEGF単独投与群と比較して著明な血流改善が得られた。これらの結果から、Sema3E/PlexinD1は、p53によって発現が制御されている血管新生抑制分子であることがわかり、Sema3Eを抑制することは動脈硬化のハイリスク例などの、特にVEGF等の既存の血管新生因子の治療のみでは効果のない症例に対する新たな治療的血管新生の標的となり得ると考えられた。

G-CSFの動脈硬化抑制作用における制御性T細胞の役割

リサーチアシスタント
内山 雷太
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）は骨髄動員作用、免疫調節作用など多彩な機能を有する造血性サイトカインである。これまで我々はG-CSFが動脈硬化を抑制することを報告してきたが、その作用機序は不明であった。本研究ではG-CSFの制御性T細胞増加作用に着目し、G-CSFの動脈硬化抑制作用における制御性T細胞の役割について検討した。本研究は今後の新規動脈硬化予防法の開発につながる研究であり、グローバルCOEの目指す理念に合致したため、グローバルCOE-RAとして採用され研究活動を開始した。

12週齢のアポE欠損マウスをG-CSF投与または生理食塩水投与の2群に分け、動脈硬化惹起食と同時に薬物投与を開始し、4週間後に血清脂質および大動脈弁輪部の病理学的検討を行った。また、制御性T細胞の役割を明確にするため、抗CD25抗体（PC61）を用いて制御性T細胞を欠失したアポE欠損マウスを作成し、同様のプロトコールにて薬物投与実験を行い解析した。

G-CSF投与により血清脂質は有意な変化を生じなかったが、動脈硬化粥腫面積は有意に縮小した。動脈硬化巣におけるマクロファージおよびT細胞数に有意な変化は認めなかったが、制御性T細胞数の増加およびIFN-γ発現量の低下とIL-10発現量の増加を認めた。G-CSF投与によるこれらの変化は、抗CD25抗体を投与したアポE欠損マウスでは認められなかった。以上の結果より、制御性T細胞がG-CSFの抗動脈硬化作用に関与していることが示された。

COE-RAワークショップでは、免疫領域の先生方より視点の異なる質問を頂き、大変参考になった。また、ワークショップ後に頂いたアドバイザーの先生方のコメントは、その後の研究のヒントになる貴重なものであり、有用であった。

頭頸部癌患者に対する、αGalCerパルス樹状細胞の投与部位と、移動部位に関する検討について

リサーチアシスタント
黒崎 元良
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学・頭頸部腫瘍学

抗原提示細胞（APC）は、免疫応答の誘導において重要な役割を果たしている。しかし、どのように投与するのが効果的かは未解明である。本研究では、頭頸部癌患者に対し、^{111}Inでラベルしたαガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を下鼻甲介及び口腔底に投与し、移動様式をSPECTで評価した。また免疫応答に関しては、投与後のNKT細胞数及び抗腫瘍活性、及びTregの割合の変化を比較した。

鼻粘膜に投与したAPCは頚部リンパ節への移動を認めた。一方、口腔底粘膜への投与では顎下リンパ節を中心に移動し、頚部リンパ節への移動はわずかであった。また、鼻粘膜投与群ではNKT細胞数及び、IFN-γ産生細胞数が増加した症例を半数に認めたが、口腔底粘膜投与群では殆ど認めなかった。更に、口腔底投与群では末梢血中$CD4^+$細胞中における、Tregの割合の僅かな増加を認めた症例を認めた。

同様なAPCを調整し投与したにも関わらず、APCの移動形式並びに免疫応答は異なる結果となった。近年、口腔底粘膜には特有の樹状細胞が存在し、この直近のリンパ節である顎下リンパ節において、免疫応答を寛容誘導に働くように、抗原提示時の微小環境を修飾すると考えられている。本研究で行ったAPCの口腔底投与でも多くのAPCが顎下リンパ節に移動した為、この特殊な微小環境下でαGalCerの提示が起き、免疫応答が得られなかったと推察した。また、本研究により投与部位によって異なる免疫応答が誘導できる事が示され、今後のワクチン治療・免疫治療に応用可能と考える。

プレゼンテーション・質疑応答が英語で行われたグローバルCOE-RAワークショップでは、プレゼンテーションが録画され、後日配布された。自分の発表の見直しが可能となり、これは貴重な体験となった。

Novel immune gene therapy for malignant tumors

リサーチアシスタント
馬　光宇
千葉大学大学院医学研究院
環境影響生化学

アデノウイルスにおける難治性腫瘍に対する抗腫瘍効果を誘導するために、E1領域を組換えて腫瘍特異性に増殖するアデノウイルスを作成し、当該ウイルスの受容体結合部位を変換し、多くの腫瘍に感染可能なものへと改変した。ウイルスのE3領域に樹状細胞のおける抗原取り込みを促進するFasL、あるいは樹状細胞の活性化を惹起するCD40L遺伝子を挿入し、そのウイルスの抗腫瘍効果を検討することとした。

まず、宿主腫瘍細胞内分子類の中から、使用するウイルスの作用に至適なマーカーを探索した。p53は必ずしも作用発揮に関与しない知見を得た。タイプ５アデノウイルスの感染効率は宿主細胞におけるCAR分子の発現量に関連しているという知見を得た。腫瘍ではタイプ５型アデノウイルスの受容体CAR分子の発現がしばしば低下し、このためタイプ５型ウイルスの腫瘍への感染効率が低下する。一方、タイプ35型アデノウイルスの受容体CD46分子の発現は腫瘍でむしろ亢進していることが知られている。従って、ウイルスの受容体結合部位であるファイバー・ノブ領域をタイプ５型からタイプ35型と置換して、感染効率を検討すると、CAR低発現の腫瘍においては、ファイバー・ノブ改変型ウイルスの感染効率はタイプ５型より高いことが判明した。

最終的には、タイプ35型のファイバー・ノブ領域を有する改変型のウイルスを作製することに成功した。改変型ウイルスを用いて、ヒト食道がん細胞株について殺細胞効果を検討すると、改変型ウイルスはタイプ５型に比較して、より強く同効果を発揮した。そこで、上記ウイルスのE3領域に樹状細胞のおける抗原取り込みを促進するFasL、あるいは樹状細胞の活性化を惹起するCD40L遺伝子を挿入し、そのウイルスを生着した腫瘍に投入し、その殺傷効果とそれによる免疫応答の誘導を確認した。

NKT細胞におけるBTLAの役割の解明

リサーチアシスタント
岩田 有史
千葉大学大学院医学研究院
細胞治療学

NKT細胞はTh1細胞サイトカインとTh2細胞サイトカインの双方を産生し、腫瘍、感染症、移植片に対する免疫やアレルギー疾患、自己免疫疾患等の様々な免疫応答に重要な役割を担っている。これらの生体内免疫応答の制御のために、NKT細胞の活性化のメカニズムの解明とその制御が期待されている。私はグローバルCOE-RAとして認定していただき、新規副刺激分子BTLA（B and T Lymphocyte Attenuator）のNKT細胞の活性化制御における役割を明らかにした。

本研究では、まずBTLAはB細胞、T細胞のみならずNKT細胞上にも発現しており、抗原刺激によってBTLA欠損NKT細胞は野生型NKT細胞と比較して大量のサイトカインを産生することを明らかにした。次に、BTLA欠損マウスではNKT細胞依存性肝炎モデルであるconcanavalin A（conA）肝炎が野生型マウスに比べ増悪することを見出した。このBTLA欠損マウスで見られたconA肝炎の感受性亢進はBTLA欠損NKT細胞ダブル欠損マウスでは消失した。さらにNKT細胞欠損マウスにBTLA欠損マウス由来NKT細胞を移入して再構築したマウスでは野生型マウス由来NKT細胞で再構築したマウスよりもconA肝炎が増悪した。これらのことより、NKT細胞上のBTLAがNKT細胞の活性化を抑制的に制御していることが明らかとなった。

グローバルCOE-RAワークショップでは英語でプレゼンテーション・質疑応答を行った。英語の講演を聞くことはあっても英語で発表を行うことは全くの初体験であり、貴重な体験をさせていただいた。海外からの客員教授（NKT細胞の専門家）に個別にアドバイスを頂いたこと、アドバイザーの方に指摘を頂いたことから、本研究を密度の濃いものにすることができた。

免疫系細胞シグナル伝達分子Src型チロシンキナーゼの細胞内局在解析

リサーチアシスタント
池田 喜久子
千葉大学大学院医学研究院
分子細胞生物学

免疫システムの中枢を担う細胞の機能調節において、細胞膜受容体を介するシグナル伝達の制御は重要である。Src型チロシンキナーゼ(SFKs)は細胞膜直下において、細胞の分化・増殖等の様々な生命現象に関与するシグナル伝達分子であり、その制御破綻はアレルギー疾患や癌の発症に関与すると考えられる。近年、SFKsが細胞膜以外に細胞内オルガネラに局在することが明らかになり、SFKsの多様な機能と細胞内局在制御との関与が予想される。そこで、免疫システム統御治療学における基礎研究として、SFKsの局在解析から免疫細胞の機能解析へ展開させることを目指し、研究活動に取り組んだ。

免疫系細胞に多く発現するSFKsの一分子Lynは、細胞膜の他にゴルジや核における局在が知られている。先般、我々は細胞質で生合成されたLynがゴルジを経由し、キナーゼドメインに依存して細胞膜に輸送されることを示した。本研究においては、各種Lyn変異体の局在解析より、生合成されたLynのゴルジ局在化においても、キナーゼドメインが重要であることが明らかとなった。また、SFK阻害剤や核外輸送阻害剤等を用いた検討の結果、Lynの核局在制御において、Lynの翻訳後脂質修飾やキナーゼ活性の関与が示唆された。Lynの細胞内局在は厳密に制御されていると考えられ、Lynの機能解析に有用な情報となることが期待される。

本グローバルCOEプログラムにおいては、シンポジウムやワークショップを通じて、基礎研究から臨床研究まで、幅広く最新の知見に触れることができ、自身の研究遂行において良い刺激となった。また、研究発表の機会を与えられ、研究の論理展開を熟考するためにも、実りの多い時間であった。

CD4陽性T細胞におけるIL-21産生制御機構の解明

リサーチアシスタント
柏熊 大輔
千葉大学大学院医学研究院
遺伝子制御学

自己免疫疾患の原因は依然不明であり、有効な治療法の確立のためにはその病態の解明が必須である。これまで我々の研究室では、自己免疫病態への関与が示唆されているIL-21の産生制御機構の研究を進めてきた。そのことがグローバルCOEの目指す理念に合致したため、グローバルCOE-RAに採用され研究活動を開始した。

近年、IL-21は自己免疫病態への関与が示唆されているTh17細胞から産生され、Th17細胞の自己増殖因子として機能することが報告された。しかし、IL-21産生細胞を単細胞レベルで検出する方法が確立していないため、Th17細胞が実際にIL-21を産生しているか否かは不明であった。そこで私はIL-21に対する細胞内染色法を開発し、IL-21産生制御機構を単細胞レベルで解析した。その結果、IL-21はTh17細胞のみならず、IL-6で刺激されたCD4陽性T細胞から強く産生されることを見出し(Kashiwakuma, Suto, *et al.*, J. Exp. Med., 2008)、Th17細胞とは別に主にIL-21を産生するCD4陽性T細胞サブセットが存在することを示唆した。

さらに近年、IL-21を産生し抗体産生を制御するCD4陽性T細胞サブセットとして濾胞ヘルパー T細胞(Tfh細胞)が報告された。Tfh細胞には抑制性副刺激分子であるBTLAが高発現していることより、私はTfh細胞に発現するBTLAの役割を検討した。その結果、BTLAは、Tfh細胞からのIL-21産生及びTfh細胞によるIL-21依存性抗体産生を負に制御していることを明らかにした(Kashiwakuma *et al.*, submitted)。

グローバルCOE-RAワークショップでは、上記研究成果を発表し、研究内容のみでなく、プレゼンテーションの方法についてもアドバイザーの先生方よりコメントを頂き、とても有用であった。また、G-COEシンポジウム及びリトリートでは国内外の著名な研究者の講演を拝聴したり、直接ディスカッションを行うことができ、貴重な体験となった。

頭頸部扁平上皮癌における癌抑制microRNAの研究

リサーチアシスタント
吉川 直子
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学・頭頸部腫瘍学

頭頸部扁平上皮癌は予後不良な癌の一つであり、分子メカニズムの解明や、新規治療の分子標的の探索が急務である。これまでに我々が頭頸部扁平上皮癌のゲノム解析に基づく分子標的の探索と機能解析について報告してきたことが、グローバルCOEの目指す理念に合致したため、グローバルCOE-RAとして採用され研究活動を開始した。

頭頸部扁平上皮癌の発生・進展における新たな分子機構の解明を目的とし、タンパクをコードしない機能性RNAであるマイクロRNA（miRNA）の発現プロファイルから、癌抑制機能を有するmiRNAとその標的分子の探索を行った。

頭頸部扁平上皮癌臨床検体のmiRNA発現プロファイルより、癌部と非癌部で発現が異なるmiRNAを同定した。癌部で発現低下を認めるmiRNAのうち、miR-489は、頭頸部扁平上皮癌細胞株において細胞増殖を抑制する事が示された。miR-489の標的遺伝子として、癌遺伝子機能をもつPTPN11を見出した。この新規癌抑制miRNAと標的遺伝子については、今後の頭頸部扁平上皮癌における分子標的治療への応用が期待される。

グローバルCOE-RAワークショップでは、プレゼンテーション・質疑応答が全て英語で行われた。英語でのプレゼンテーションは今まであまり経験がなかった為、大変貴重な機会を与えて頂いたと思う。また、2名のアドバイザーの先生方から、研究内容・プレゼンテーション等につき詳しいコメントを頂いた。異なる分野の先生方からの御指導は、研究内容をまとめる上で、とても貴重なものとなった。

Heat Shock Proteinを用いた癌ワクチン療法の開発

リサーチアシスタント
加野 将之
千葉大学大学院医学研究院
先端応用外科学

食道癌や頭頸部癌は手術、化学放射線療法といった局所療法の進歩により治療成績は改善されてきたものの、リンパ節や遠隔臓器転移を有する症例に対する治療は今なお不良である。治療のモダリティも現状では少ない。癌免疫療法は全身の免疫状態を活性化させることにより、現行の治療を補いうる全身療法として、大変期待されている。一方、癌治療では放射線治療の非照射部位への遠隔効果（abscopal effect）がいわれており、全身の免疫反応に起因する可能性も指摘されている。マウス2重担癌モデルに対し、樹状細胞（DC）の局所注射および放射線照射を行ったところ、遠隔腫瘍に対し相乗効果がもたらされた。放射線と樹状細胞の局所注射を併用した場合、単独と比較し治療部位の周囲のリンパ節（tumor draining lymph node: TDLN）におけるCTLの活性化が認められた。これらの機構は放射線照射におけるHeat shock protein（以下、HSP）が関与していることを証明した。さらには、HSPは単独の局所注射においても抗腫瘍効果があることを確認した。近年、腫瘍細胞由来のHSPの癌ワクチンとしての効果が報告されており、さらなる検討を行っている。腫瘍細胞由来のHSPの抽出、精製に成功すればさらなる効果が期待される。

活動を通しては、国内では多く経験することの難しい英語でのプレゼンテーションおよびディスカッションが年2度に渡り経験できたこと、指導教授以外の2名のアドバイザーの先生方、すなわち他分野の研究者の意見を聞くことができたこと、種々のCOEのイベントでは、免疫分野における世界最先端の研究者の講演およびディスカッションを行えたこと等が有意義であった点としてあげられる。

マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の気管支喘息および川崎病の病態への関与の解明

リサーチアシスタント
佐藤 正子
千葉大学大学院医学研究院
公衆衛生学

マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)は、サイトカイン活性化、臓器形成、癌細胞転移、関節炎、動脈硬化など、本グローバルCOEプログラムが対象とする「免疫システム統御」に幅広く関与する酵素ファミリーである。我々の研究室ではMMPとアレルギー疾患の関係の解明を目指すプロジェクトが進行しており、これまでに疫学調査で各種MMPの遺伝子多型と気管支喘息との相関を明らかにしてきた。この内容がグローバルCOEの目指す内容に合致したため、私はグローバルCOE-RAとして採用され、現在、成人気管支喘息との間に有意な関連が見られたMMP-3について、ヒト初代培養細胞系およびマウス喘息モデルを用い、その喘息の炎症における役割を実験的に検証している。

気道を構成する上皮細胞、気管支平滑筋細胞、肺線維芽細胞などのヒト初代培養細胞系を用いた実験では、各種刺激によるMMP-3 mRNA発現量の変化から、上皮細胞よりも平滑筋および線維芽細胞で大きな役割を持っていることが示唆され、その喘息の病態への関与についても解明を試みて実験を進めている。喘息以外にも、全身性血管炎である川崎病についても当研究室でプロジェクトが始まっており、検体が集まり次第、川崎病の重症例においてMMPの関与を探る研究を開始する予定である。

今回のグローバルCOE関連のワークショップやシンポジウムはいずれも、内容が非常に刺激的だっただけでなく、英語でのプレゼンテーションに対するコメントや録画データ配布などをもらえて、若手研究者の育成という意味でも大変有用であったと思う。

抗癌剤耐性機構の克服による強化化学療法の開発

リサーチアシスタント
篠塚 啓二
千葉大学大学院医学研究院
臨床分子生物学

シスプラチン(CDDP)は、口腔扁平上皮癌をはじめ多くの種類の癌において広く汎用されている薬剤であるが、一方で薬剤耐性が深刻な問題となっている。そこで、このCDDP耐性関連遺伝子群を同定し、耐性の克服法の開発を目的として、グローバルCOE-RAとしての研究活動を開始した。

CDDP耐性関連候補遺伝子を同定するために、口腔癌細胞株と親株から樹立したCDDP耐性株を用いて、マイクロアレイ・パスウェイ解析を行い、選出された候補遺伝子に関して、細胞株、臨床検体を用いてReal-time PCR、Western blot、免疫染色にて発現解析を行った。また、CDDP増強効果が期待できる遺伝子に関しては、siRNA、阻害剤を用いて遺伝子発現を抑制することで、実際にCDDPに対して感受性が変化するか確認した。

マイクロアレイ解析の結果から、CDDP耐性に関連する遺伝子として199個の遺伝子を同定し、パスウェイ解析により、51個の遺伝子に絞り込んだ。その中から、耐性株でmRNA・タンパクが高発現していた5つの遺伝子(Lumican、NRG1、PKD2、PDGF-C、PDE3B)を選出した。5遺伝子はCDDP耐性である臨床検体症例において、タンパクの発現亢進が確認された。siRNAによる5遺伝子の発現を抑制することにより、CDDPに対する感受性が増加したことから、これらの5遺伝子は重要なCDDP耐性関連遺伝子であることが示唆された。また、この中のPDE3B遺伝子は阻害剤が存在し、それを用いてCDDPとの併用効果を検討した結果、耐性株において強い腫瘍細胞抑制効果が認められた。

グローバルCOEのプログラムは海外からの客員教授を迎えてのシンポジウムがあり、様々な話を聞けて勉強になった。またプレゼンテーション・質疑応答が英語で行われたグローバルCOE-RAワークショップでは、指導教授以外の2名のアドバイザーの先生によるコメントをいただき、研究の方向性や自分のプレゼンの見直しが可能となり、非常に有用であった。

活性化B細胞のIgE産生におけるPlant homeodomain finger protein-11（PHF11）の機能

リサーチアシスタント
伊狩　潤
千葉大学大学院医学研究院
分化制御学

PHF11の遺伝子多型は血清IgE値の上昇や気管支喘息の難治化と強く相関している。PHF11は免疫細胞、特にB細胞で強発現しているがその機能は不明である。我々はリンパ球特異的にphf11を強発現させたトランスジェニック（Tg）マウスを作製し活性化B細胞のIgE産生におけるPHF11の機能を解析した。In vitroで、野生型（Wt）及びTgマウスの脾臓B細胞をIL-4の存在下で抗IgM抗体、抗CD40抗体で刺激するとIgE^+ B細胞数と培養上清中のIgE抗体価はTgマウスにおいて増加した。siRNAによりWt B細胞の内因性Phf11 mRNAを発現抑制するとIgE^+ B細胞への分化が顕著に抑制された。TgマウスB細胞において、IgEクラススイッチに必須であるGermline transcript（GLT）εmRNAの発現の顕著な増加と、GLTεのプロモーター領域へのphf11蛋白の結合と同領域のヒストンメチル化（H3K4me3）の増強を認めた。In Vivoでは、卵白アルブミン（OVA）によるアレルギー感作で血清OVA特異的IgEがTgマウスにおいてWtマウスの約２倍上昇した。又、NP-CGG-Alumで免疫したところ、Tgマウスで脾臓中の長期生存型抗原特異的IgE産生細胞数が増加した。以上よりPhf11はB細胞のGLTεプロモーター活性増強を介してIgEクラススイッチを促進し、IgE抗体産生や長期生存型IgE産生細胞分化を促進すると考えられた。

G-COEプログラムに参加し、アドバイザーから継続的に助言を頂いた点、一流研究者によるセミナーから最新の免疫知識を学べた点が研究の促進に極めて有効であった。全ての発表が英語であった点は非常にストレスを感じたが、留学先で円滑に英語討論ができるのは当時の鍛錬の賜物であると思う。さらにG-COEプログラムを通じ、同世代の熱意ある研究者の知己を得た事は今後研究を続けていく上で大きな財産となった。このような貴重な機会と経験を頂いた事に心より感謝するとともに、今後も志高く研究を続け医療の発展に貢献したい。

致死性骨髄線維症におけるポリコーム遺伝子Bmi1の腫瘍抑制機能解析

リサーチアシスタント
袁　璡
千葉大学大学院医学研究院
細胞分子医学

ポリコーム群遺伝子産物はpolycomb repressive complex（PRC）1およびPRC2という複合体を形成し、ヒストン蛋白の化学的修飾を介して標的遺伝子の発現抑制をエピジェネティックに維持する。ポリコーム遺伝子Bmi1が造血幹細胞及び前駆細胞において制御する重要な標的遺伝子が癌抑制遺伝子 *Ink4a and Arf* であり、Bmi1による *Ink4a-Arf* 遺伝子の発現抑制が造血幹細胞の自己複製能の維持に必須である。最近、ポリコーム遺伝子EZH2の不活性型変異が同定され、原発性骨髄線維症（PMF）を含む骨髄性悪性腫瘍におけるポリコーム遺伝子の癌抑制遺伝子としての機能が示唆された。これらの報告を支持する知見として、本研究において我々は、Bmi1の損失によりPMF様の異常造血が生じることを見いだした。すなわち、マウスモデルにおいて、*Bmi1*$^{-/-}$*Ink4a-Arf*$^{-/-}$造血幹細胞は巨核球分化の著明な活性化を引き起こし、髄外造血を伴った致死性の骨髄線維症を誘発する。Bmi1の損失によりHMGA2などPMFで過剰発現する癌遺伝子が脱抑制されていた。ChIP解析でBmi1が直接Hmga2の発現を抑制することが確認された。Hmag2を造血幹細胞に強制発現すると、マウス生体内で巨核球増殖が促進されるとともに、骨髄球系細胞の増殖が認められた。我々の研究は、初めてBmi1の癌抑制機能に関する遺伝学的証拠を示すものであり、ポリコームタンパク質が癌遺伝子の発現を抑制することにより、過剰な増殖を抑制する機能を有することを示すものである。

今年度はG-COE RAとして口頭発表、ポスター発表、スモールグループディスカッションなど様々な機会を頂いて、大変勉強になった。特に、会議のプレゼンテーション・質疑応答が英語で行われたグローバルCOE-RAワークショップ、シンポジウムなどは、非常に貴重な英語プレゼンテーションの経験となった。また、自分の研究内容について、他分野の学生と意見を交わしたり、多くの先生方からコメントやアドバイスを頂いたり、とても重要な体験となった。今後の研究に生かしていきたい。グローバルCOEのおかげで、私は2011年アメリカ血液学会Outstanding Abstract Achievement賞と2011年度日本血液学会奨励賞を受賞し、G-COE RA期間に二つ論文を発表できた。

エピジェネティクス調節による組織特異的転写調節機構に関する研究

リサーチアシスタント
高谷 具純
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学

細胞の転写調節機能にはエピジェネティックな調節が重要な役割を示していることが近年明らかになってきている。エピジェネティックな転写調節に組織特異性があることも知られており、その機構の解明は幅広い領域で重要な意味を持つ。我々は、その制御機構が関与する代表的疾患である偽性副甲状腺機能低下症1b型の研究を通じて、この機構の解明に取り組んできており、本研究はグローバルCOEの理念にも沿っていたため、グローバルCOE-RAとして研究活動を行う機会を得ることができた。

偽性副甲状腺機能低下症1b型の原因であるGNAS蛋白領域を対象に、組織特異的な調節が行われるために必須なDNA領域及び調節蛋白の結合領域の同定を行うためGNASプロモーター領域をクローニング後、種々の長さのコンストラクトを作成し、インプリントを受けている細胞と受けていない細胞を用いてLuciferase assay法により比較検討した。

その結果、作成したコンストラクトの転写活性はいずれも陽性コントロールに比較して低く、また細胞間でも差を認めなかった。これらのことから、非メチル化領域に未同定のレプレッサーが結合して転写活性を抑制するという、一般に想定されている制御モデルではなく、エンハンサーによる転写活性制御とインスレーター様の蛋白結合によるモデルがエピジェネティクス調節による組織特異的転写調節機構として想定されうると考えられた。

プレゼンテーション・質疑応答が英語で行われたグローバルCOE-RAワークショップは、自分のプレゼンテーションを見直す良い機会となった。その後の国際学会での発表等において、本ワークショップでの経験が非常に有用であった。またリトリート等を通じて同年代のRAと議論することで、研究に対する視野が広がり、他の研究室との連携もとりやすくなり、その後の研究活動にとっても非常に有意義な体験となった。

B型肝炎におけるHBe抗原の機能解析:免疫シグナル伝達に及ぼす影響

リサーチアシスタント
呉　霜
千葉大学大学院医学研究院
腫瘍内科学

HBe抗原の機能は詳細不明であり、肝自然免疫系とどのように相互作用しているのか明らかではありません。そこでHBe抗原が肝自然免疫に与える影響を研究目的にグローバルCOE-RAとして採用していただき研究を開始しました。本研究ではHBe抗原を常時発現するHBe抗原陽性細胞および発現しないHBe抗原陰性細胞を作製し、それぞれの細胞内サイトカインおよびインターフェロン(IFN)関連遺伝子のmRNA発現、またサイトカインおよびIFN産生に重要なNF-κB, IFNβ promoterの活性化を検討しました。その結果、HBe抗原はNF-κBより上流でCytokine遺伝子およびIFN遺伝子の発現を抑制している可能性が示唆されました(Wu S *et al. Viral Immunol*. 2010 Oct; 23(5): 467-76.; Wu S *et al. Cancer Lett*. 2011 Dec 15; 312(1): 33-42.)。また、その分子機構を検討したところ、HBe抗原によりNF-κBの上流の分子であるReceptor-interacting serine/threonine protein kinase-2(RIPK2)の発現が抑制され、RIPK2とHBe抗原が相互作用することを確認しました。さらにsiRNAを用いた検討で、HBe抗原がNOD1-RIPK2-NF-κBシグナルを介してIL-6等のサイトカイン産生を抑制しており、RIPK2がB型肝炎ウイルス感染における免疫寛容誘導作用に重要な働きをしていることを明らかにしました(Wu S *et al. J Infect Dis*. 2012 Aug; 206(3): 415-20)。

COEプログラムにより、RAの自覚を持ち研究活動を行うことが出来ました。グローバルCOE-RAワークショップにおいては、プレゼンテーション、質疑応答が英語で行う機会を得ることが出来、非常に役に立ちました。英語で行うプレゼンテーションが若手に対して有意義で不可欠なトレーニングだと改めて認識致しました。また、他分野の2名のアドバイザーの先生方に頂いたコメントは非常に参考になりました。留学生にとって、国際化の理念に沿ったCOEプログラムで参加できたことは貴重な体験となりました。このような素晴らしい機会を与えて下さり、充実した大学院生活、研究生活を送ることが出来ました。本当にありがとうございました。

免疫関連シグナル伝達分子Srcファミリーキナーゼのゴルジ体から細胞膜への輸送の分子機構

リサーチアシスタント
小幡 裕希
千葉大学大学院薬学研究院
分子細胞生物学

Srcファミリーキナーゼ(SFKs)は、細胞膜において受容体刺激を下流に伝達することで細胞増殖、分化等に関与している。SFKsは、免疫担当細胞の機能調節において重要な役割を果たし、その制御破綻は、アレルギー疾患やがんの発症に関与する。近年、我々は、SFKsが細胞膜以外にゴルジ体やエンドソームに局在することを明らかにし、SFKsの機能と細胞内局在との関連が示唆された。そこで、SFKsの細胞内局在制御因子明らかにし、機能解析に展開させることが免疫システム統御治療学に貢献できると考え、グローバルCOE-RAに申請したところ、採択されたので研究を開始した。

SFKsメンバーの一つであるLynは、生合成後にゴルジ体に集積し、キナーゼ領域に依存してゴルジ体から細胞膜へ輸送される。このことからキナーゼ領域に結合する蛋白質がLynのゴルジ体から細胞膜への輸送を制御していると予想し、キナーゼ領域結合蛋白質の同定を試みた。GST-pulldownとMALDI/TOF/MS法を用いて、Lynキナーゼ領域結合蛋白質としてlong chain acyl-CoA synthetase 3(ACSL3)を同定した。Lynのゴルジ体から細胞膜への輸送は、ACSL3のノックダウンにより顕著に抑制されたため、Lynのゴルジ体からの輸送にはACSL3が必要であることが明らかとなった。本研究によって、Lynの細胞膜におけるシグナル伝達は、ACSL3によるゴルジ体からの輸送制御によって機能調節されていることが示唆された。

英語でおこなわれるワークショップにおけるプレゼンテーションおよびリトリートプログラムでは、多くの意見を頂き、研究の進展に大いに役立てることができた。グローバルCOE開催のシンポジウムやセミナーでは、多くの先生の講演を聴くことができ、免疫学における最先端の研究を知ることで、大変刺激になった。

肥満脂肪組織におけるTGF-β/Smad3シグナルの役割について

リサーチアシスタント
鶴谷 悠也
千葉大学大学院医学研究院
細胞治療学

肥満は様々な生活習慣病の原因となることから大きな社会問題となっている。また肥大化した内臓脂肪細胞は、種々の炎症性サイトカインを分泌し、インスリン抵抗性を惹起するため、“炎症”と密接に関わることが近年明らかとなってきた。我々はこれまで、様々な生理的機能を有するTGF-βシグナルの動脈硬化や糖尿病性腎症における役割を、重要な下流分子であるSmad3の欠損マウスを用いて明らかにしてきた。TGF-βシグナルの肥満脂肪組織における役割については不明な点が多く、それを解明しようという目的が、G-COEの目指す理念に合致したため、RAとして採用され、研究活動を開始した。

肥満モデルであるob/obマウスの内臓脂肪組織を解析した結果、肥満脂肪組織においては、TGF-β/Smad3シグナルが亢進していることが判明した。また、野生型とSmad3欠損型の胎児由来線維芽細胞に脂肪細胞分化を誘導する系にて、TGF-βがSmad3依存性に脂肪細胞分化を抑制することを示した。そして、野生型とSmad3欠損型マウスに高脂肪食で肥満を誘導し、*in vivo*での検討を行った結果、Smad3欠損マウスではインスリン抵抗性が改善していた。これらのことから、肥満脂肪組織ではTGF-βの発現が上昇し、Smad3を介して脂肪細胞分化を抑制し、インスリン抵抗性に寄与していることが示唆された。

RAワークショップは、英語でのプレゼンテーション能力を磨く絶好の機会となった。後日配布していただいた、自分のプレゼンテーションの録画を見ることにより、客観的に自分を評価することができた。また、G-COEリトリートでは、他のRAとフレンドリーにコミュニケーションをとり、交友関係を広げることができ、研究のモチベーションを高めるよい体験となった。

動脈硬化における血管炎症と血管内皮インスリンシグナル

リサーチアシスタント
李　智
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

心疾患・脳血管障害などの動脈硬化性疾患は悪性腫瘍とともに死因の上位を占める疾患であり、その基礎にある病態として血管炎症がきわめて重要であることが知られている。また、糖尿病やメタボリックシンドロームの病態生理においても血管炎症の重要性が注目されている。さらに、インスリン抵抗性を伴う糖尿病モデルにおいては強い血管内皮障害が見られ、このような血管壁の炎症反応には免疫系細胞の関与が強く示唆されている。そこで本研究では、血管におけるインスリンの作用に着目し、血管内皮インスリンシグナルが血管炎症および動脈硬化の進展に及ぼす影響を検討した。

糖尿病モデルマウスにおける検討により、血中インスリン濃度の上昇が血管内皮細胞でPIK3/AKT経路の活性化をきたし、血管内皮細胞のアポトーシスや細胞老化を誘導することが示された。また高インスリン血症により炎症性サイトカインの発現が誘導されることも明らかになり、内皮細胞におけるこれらの変化が動脈硬化の進展に関与していると考えられた。現在、血管内皮特異的にインスリン受容体を欠損した遺伝子改変マウスを作成しており、今後はこのマウスをApoE欠損マウスと交配し、血管内皮におけるインスリンシグナルが動脈硬化の進展に及ぼす影響について検討する予定である。

今回グローバルCOEプログラムのRAに選ばれ研究をおこなう機会を得たことは大変名誉なことであった。特に英語でプレゼンテーションおよび質疑応答が行われたこと、また、普段接することのない先生方から貴重なアドバイスをいただけたことは、得難い経験であった。

マトリックスメタロプロテアーゼ8（MMP8）のアレルギー炎症における役割

リサーチアシスタント
服部　聡
千葉大学大学院医学研究院
公衆衛生学

気管支喘息などのアレルギー性疾患は、遺伝子や環境など様々な要因が関与する疾患であり、これらの要因とアレルギー性疾患の関係を明らかにすることは、アレルギー性疾患の病態の解明および、治療法の確立に重要と考えられる。

これまでに我々は、アレルギー性疾患における炎症に関与するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）についての研究を行ってきたが、それらがグローバルCOEの目的に合致したためグローバルCOE-RAに採用され、現在MMPに関し更なる研究を行っている。

MMPは、細胞外マトリックスの分解や、炎症などに関係するプロテアーゼである。ヒトでは24のMMPが同定されているが、そのうち、MMP8は生体内において、IL-13のデコイ受容体として働く可溶性IL-13Rα2の分解に寄与し、さらにIL-13が関係するアレルギー性炎症を減弱することが示唆されている。

我々は、MMP8遺伝子全体をカバーする8個のSNPについて、喘息との相関を検討し、Ile32ThrおよびLys87Gluのアミノ酸置換を伴う一塩基多型が小児喘息と有意に相関していることを見出した。今後、MMP-8遺伝子多型による、MMP-8の器質特異性やプロテアーゼ活性の相違を調査していく予定である。

グローバルCOE-RAワークショップで行った英語でのプレゼンテーションであるが、英語でのプレゼンテーションは過去にあまり経験していなかったため、非常に貴重な体験となった。そして、グローバルCOEの2名のアドバイザーの先生からいただいた研究に関する指導は、今後研究を進めていく上で大いに参考になった。また、グローバルCOEセミナーに参加し、現在の免疫・アレルギー分野の研究の詳細を知ることができたのは、非常に有用であった。

メトトレキサートによる小腸上皮バリア機能障害の機序解明を目指した研究

リサーチアシスタント
濱田 和真
千葉大学大学院薬学研究院
生物薬剤学

癌、自己免疫疾患の治療に汎用されるメトトレキサート(MTX)は、時にその腸粘膜上皮障害によって臨床使用が制限されることがある。これまでに、当研究室では酸化ストレスを引き金とした腸管粘膜免疫応答がその障害の一端を担っている可能性を見出しており、さらなる機序解明からその予防法を開発することを目的とした研究を自身進めてきた。本研究のさらなる独創性を持った発展には、グローバルCOEのような世界をリードする免疫学研究者に牽引される研究教育プロジェクトへの参加が必要と考え、グローバルCOE-RAとしての採用を申請し、現在に至る。

MTXよる小腸上皮バリア機能障害の機序解明を目的として、最もapical側に位置する細胞間接着構造tight junction(TJ)の構成分子、腸管粘膜免疫応答の変化について検討した。

MTX処置ラット小腸において上皮細胞間隙の透過性亢進が見られ、このとき、活性酸素種の生成、好中球の浸潤、TNF-α、IL-1β、MIP-2、TLR4の発現上昇も見られた。また、TJ構成分子ZO-1のチロシンリン酸化レベルの低下、およびZO-1の細胞間接着部位での染色の減弱が見られた。さらにclaudin-2のcryptでの発現上昇、claudin-4の絨毛先端での発現低下、そしてZO-1-claudin-4相互作用が低下していることが明らかとなった。これらのことから、MTXによる腸管粘膜免疫応答の変化がZO-1-claudin-4の会合を阻害し、腸上皮バリア機能障害につながった可能性が示唆された。

領域の異なる研究者等を招いて開催された定期的なセミナーやシンポジウムに参加できたことで他の研究者の独創的な発想に触れ、そして自身の研究報告会では他の分野の多くの先生方からコメントしていただいたことが、本研究を行う上で糧になったと感じている。

抗アレルギー薬クロモグリク酸ナトリウムによるRespiratory Syncytial Virus(RSV)抑制効果に関する研究

リサーチアシスタント
田中 純子
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学

RSV(Respiratory Syncytial Virus)は小児の気道感染症の主要な原因のひとつである。乳幼児ではRSVの感染はしばしば下気道炎に進展するが、確立した治療法はない。RSV急性細気管支炎は乳児喘息との鑑別が難しく、治療に喘息治療薬であるクロモグリク酸ナトリウム(DSCG)が使われることがある。しかし、DSCGの臨床的効果については議論がある。我々はこれまでに*in vitro*でRSVにDSCGが抑制効果を示すことを報告した。本研究はDSCGのRSVに対する効果を解析し、その機序を明らかにすることを目的とする。

DSCGは殺ウイルス作用を有さず、RSV感染前の気道上皮細胞(Hep-2)に作用させても抑制効果を示さず、RSV感染細胞のみに作用した。RSV感染細胞にDSCGを添加するタイミングを変えたところ、感染早期にDSCGを作用させた場合にRSVの複製を強く抑制し、感染後期は抑制しなかった。RSVは膜融合に18度以上の温度を要する。感染早期のステップであるウイルスの接着、ウイルス膜・細胞膜融合へのDSCGの効果解析のために温度条件を変え、細胞に付着・侵入したRSVRNAを定量した。ウイルスの接着のみみられる4度、接着に続き膜融合が起こる37度の条件下で、DSCGはともに抑制効果を示したが37度で効果が大きかった。この結果はウイルス膜・細胞膜融合をDSCGが抑制することを示唆した。一方、感染後期にDSCGを作用させた場合、RSVの複製は抑制しないが、合胞体形成は抑制した。合胞体形成は細胞膜と細胞膜の融合であり、ウイルス膜・細胞膜融合と類似した機序である。以上よりDSCGは膜融合に作用し、初期ではRSVの膜融合、感染後期では細胞膜の融合による合胞体形成を阻害していると考えられた。

グローバルCOEワークショップでは英語で発表する機会を頂き、学会発表および論文作成の良い準備となった。質疑応答では多くの指導者より質問、アドバイスを頂き、新たな視点で自身の研究を検証することができた。

神経芽腫における*MYCN*転写制御機構の解析

リサーチアシスタント
末永 雄介
千葉大学大学院医学研究院
分子腫瘍生物学

*MYCN*は神経芽腫において最も重要な予後因子であり、高リスクのがんにおいて高頻度に増幅する。神経芽腫における*MYCN*の過剰発現はNKT細胞の集積を阻害することで、がんの免疫回避に寄与する。その臨床における重要性にもかかわらず、*MYCN*の詳細な発現調節機構は明らかにされていない。そこで、グローバルCOE-RAとして、*MYCN*転写制御機構の解析を行った。

本研究で、我々はp53ファミリー遺伝子に属する転写因子TAp63が*MYCN*およびそのアンチセンス転写産物である*NCYM*を直接的に発現抑制すること、MYCNは*MYCN*自身の転写および*NCYM*の転写を活性化することを見出した。ルシフェラーゼレポーターアッセイおよびクロマチン免疫沈降法により、*MYCN*および*NCYM*遺伝子のゲノム共通領域に、TAp63およびMYCNは直接的にリクルートされ、両方向性プロモーターのプロモーター活性を制御することが明らかになった。さらに、*NCYM*遺伝子は核内タンパク質をコードし、*MYCN*が増幅した神経芽腫において高発現すること、NCYMタンパクは*MYCN*プロモーターにリクルートされ、*MYCN* mRNA発現を誘導することが示された。

本研究活動で、研究奨励費の運用をするなど、より自立して研究を考えるよい機会を得ることができた。実際、研究奨励費でNCYMに対する特異的抗体を作製することで、*MYCN*のアンチセンス遺伝子が機能的な核内タンパク質をコードするという重要な結果が得られた。Global COE-RAワークショップでは発表と質疑応答が英語で行われ、録画された自身のプレゼンテーションを繰り返し見直すことができるなど、非常によい経験になった。また、RA給与により、研究に集中することができ、本年、2報の論文が受理された(Suenaga *et al., BBRC* 2009 and Suenaga *et al., JBC* 2009)。よって、本プログラムは科学者として必要な考え方や、研究活動の方法を学ぶ非常に有意義な体験となった。

Warfarin投与個別至適化を目指した研究

リサーチアシスタント
原田　匠
千葉大学大学院薬学研究院
病院薬学

動脈硬化に起因する脳梗塞や心筋梗塞の予防及び治療にはwarfarinの投与が行われるが、warfarinは狭い治療域と大きな薬物応答性の個人差があることが知られている。

Warfarinの投与個別至適化を目指した本研究は難治性免疫疾患の一つである動脈硬化の治療の発展に寄与する点がグローバルCOEの目指す理念に合致したため、私はグローバルCOE-RAとして研究活動を開始した。

現在までに我々は遺伝子多型を含む患者情報の解析を行い、よく知られているwarfarin予測因子の他に、アロプリノールの服用と白血球数(WBC)がwarfairn投与量と有意な相関を示し、赤池情報量規準(AIC)による評価によりこれらの因子がwarfarin投与量予測に有用であるとの結果を得ている。このWBCは現在までにwarfarin投与量との関連が報告されたことがない新規の因子である。そこで我々はwarfarin投与量とWBCの関連のさらなる検討を行っている。

患者情報のうちWBC、PT-INR、warfarin投与量を過去にさかのぼり調査したところ、一定期間、同一量のワルファリンを投与されており解析に十分な情報が得られた患者の一部でWBCとPT-INRの有意な連動が確認出来た。

現在我々は動物実験によりこのWBCとwarfarin投与量との関連も検討しており、この結果も併せて報告する。

グローバルCOE-RAワークショップは全て英語で行われた。私にとって質疑応答まで英語で行うのは初めての経験であり非常に意義深いものであった。また少人数でのワークショップやリトリートでは和やかな雰囲気の中ディスカッションを交わすことが可能であり、他のRAからの意見が自身の研究の発想に結びつくこともあり大変有用であった。

植物抽出免疫増強製剤PSKにおける樹状細胞活性化分子の同定と、その分子メカニズムの解明

リサーチアシスタント
齊藤　智
千葉大学大学院医学研究院
先端応用外科学

PSKはカワラタケの菌糸体より粗抽出された植物抽出免疫増強製剤であり、これまで30年以上にわたり抗がん剤の一種として臨床で用いられてきた。しかしながら、このPSKの作用分子・メカニズムはわかっていない。このPSKに含まれる免疫細胞活性化分子の同定と分子メカニズムの解明は新規の免疫増強製剤の発見につながる点が評価されたため、グローバルCOE-RAとして採用され研究活動を開始した。

まず樹状細胞にPSKを反応させた時のサイトカイン産生能を解析した。さらにPSKの樹状細胞への作用メカニズムの解析のため、各種細胞内シグナル阻害剤を用いた場合のサイトカイン産生能の変化を解析した。またPSKの作用分子同定のためPSKを糖とタンパク質に分画し反応させた時のサイトカイン産生能を解析した。

樹状細胞にPSKを反応させた結果、PSK非投与群と比較しIL-6、TNF-α、MCP-1全てにおいて有意に産生能の増加が見られた。さらに各種細胞内シグナル阻害剤を用いた解析の結果、IL-6、TNF-α、MCP-1全てにおいてJAKキナーゼ阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤を用いた場合に、PSK投与群と比較し有意に産生能の低下がみられた。またPSKの糖分画とタンパク質分画を反応させた結果、解析を行ったIL-6、TNF-αにおいてPSK非投与群と比較しタンパク質分画でのみ有意に産生能の増加が見られた。以上の結果から、JAK/STAT、PI3キナーゼ経路が樹状細胞活性化に関与していることが示唆されるとともに、これら樹状細胞活性化にはPSKのタンパク質成分が重要であることが示唆された。

プレゼンテーション・質疑応答が英語で行われたグローバルCOE-RAワークショップでは、後日頂いたプレゼンテーションの録画を見直し、客観的に自身のプレゼンを見直す良い機会となった。また、国内外の著名な先生方を迎えて行われるG-COEセミナーは各分野の最先端の話を聞き知識を深めることができ非常に有意義であった。

HAS2-HYAL2/CD44システムがオートクライン機構を介して癌細胞のspontaneous chemokinesisを制御する

リサーチアシスタント
齋藤 光芳
千葉大学大学院医学研究院
分子腫瘍病理学

ヒアルロン酸（HA）はグリコサミノグリカンの一つであり、細胞外基質の主要な構成成分である。HA合成酵素（HAS）1およびHAS2、HAS3によって細胞膜上でHAは合成された後、HA分解酵素（HYAL）1およびHYAL2によってCD44依存的に分解される。乳癌や大腸癌、肺癌、卵巣癌などにおいてはHA量の増加が認められるとともに、HA量の増加がそれら癌細胞の浸潤性とも相関関係を示すことが広く知られている。さらに、HAS2およびHYAL2、CD44の発現量と乳癌細胞の浸潤性に相関が認められることも報告されている。そこで、HAS2-HYAL2/CD44システムの細胞運動能（chemokinesis）における役割を明らかにすることを本研究の目的とした。

spontaneous chemokinesis（細胞自律的なchemokinesis）を示すHeLa-S3細胞を用いて本研究を実施した。siRNAを用いてHAS2の遺伝子発現抑制を行なうとHeLa-S3細胞のspontaneous chemokinesisの低下が観察された。しかし、HAS2が主に産生するとされている高分子量HA（920 kDa）を加えてもHeLa-S3細胞のspontaneous chemokinesisに変化は認められなかった。次に我々は、HYAL2とCD44を発現抑制した際のspontaneous chemokinesisへの影響を検討することとした。HYAL2およびCD44のいずれの分子を発現抑制した場合でもspontaneous chemokinesisの低下が観察された。そこで、spontaneous chemokinesisにおけるHYAL2の役割をさらに検討するために、HeLa-S3細胞に比べてHYAL2の発現が弱いMDA-MB-231細胞を用いることとした。HYAL2を過剰発現させたMDA-MB-231細胞では、spontaneous chemokinesisが上昇することが明らかとなった。さらに、HYAL2を発現抑制したHeLa-S3細胞では、低分子量HA（23 kDa）を加えることでコントロール細胞と同程度にまでspontaneous chemokinesisの低下が回復する結果が得られた。これらの結果より、HAS2-HYAL2/CD44システムは、高分子量HAから低分子量HAを細胞自らが産生することによるオートクライン機構を介してヒト癌細胞のspontaneous chemokinesisの制御に関与していることが推察された。本研究は、グローバルCOEプログラムによる援助を受けて実施され、2011年にInternational Journal of Oncology誌において本研究成果を発表した。

グローバルCOE RAワークショップでは、プレゼンテーション・質疑応答が英語で行なわれた。それは、国際的なコミュニケーション能力の改善に役立つものであった。また、グローバルCOEプログラムのリトリートにおいては、多くのRAや研究指導者の方たちと自分の研究内容に関しての有意義な意見交換が出来た。最後に、学術的知識の習得と英語のコミュニケーション能力の改善の機会を与えて下さったグローバルCOEプログラムには大変感謝しております。

IL-10制御における悪性黒色腫の免疫療法

リサーチアシスタント
寺井 瑞枝
千葉大学大学院医学研究院
腫瘍病理学

癌の発生や転移は、生体の免疫細胞の抑制が一つの要因と考えられている。免疫細胞の活性を低下させる因子の一つにインターロイキン10（IL-10）の関わりがある。IL-10は、腫瘍局所に集結した一部の単核球や腫瘍細胞、特に悪性黒色腫から産生される。我々は、これまで、IL-10の抑制と免疫細胞の活性化による抗腫瘍効果を目的として研究を行ってきたが、今回、グローバルCOEの研究課題に採択され、新たに研究を発展させることができた。

我々は、分子標的薬として「IL-10レセプター1とIgGFc融合させたIL-10R/IgG1」を発現するDNAベクターを作成し、悪性黒色腫の患者から樹立した細胞に組み込んで試験管内での実験を行った。IL-10を産生しない悪性黒色腫細胞にDNAベクターを導入させたところ、悪性黒色腫細胞より発現したIL-10R/IgG1は、培養上清に添加したリコンビナントIL-10をほぼ完全に捕獲した。また、IL-10産生悪性黒色腫細胞にこのDNAベクターを導入し、培養上清のIL-10濃度を測定したところ、ほぼ完全にIL-10を捕獲した。さらに、このDNAベクターを導入したIL-10産生悪性黒色腫細胞とヒト・リンパ球の混合培養を行ったところ、培養上清中のIL-10量は減少し、リンパ球からのIFN-gamma分泌を増加させた。これらの結果から、IL-10R/IgG1発現DNAベクターの導入は、悪性黒色腫細胞から産生されるIL-10を捕獲すると共に、免疫細胞の活性を増強させることが示唆された。現在、このタンパク質の精製と、生体内での抗腫瘍効果を確認するため、マウスのIL-10に対するmIL-10R/IgG1発現DNAベクターの作成を行っている。

グローバルCOE-RAのワークショップのプレゼンテーションは口頭で行われ、質疑応答も含めすべて英語で行われた。この会において建設的な討論と的確なアドバイスを得て、自分の研究を見直しさらに深く思慮することができた。このワークショップの準備において、普段話す事のない他のRAの方達と話す機会も恵まれ有意義であった。また、ワークショップだけでなくシンポジウムやレクチャーに参加することにより自分の研究領域のさらなる広がりを得た。

抗原提示能を強めた腫瘍融解性ウイルスによる難治性腫瘍に対する治癒効果

リサーチアシスタント
岡本 慎也
千葉大学大学院薬学研究院
生化学

悪性中皮腫、膵臓癌など難治性腫瘍に対する効果的な治療法の開発は急務である。我々は免疫機構を障害することなく直接的に腫瘍を破壊するために、腫瘍特異的かつ効果的な傷害活性を有するアデノウイルスを作成し、難治性腫瘍に対する抗腫瘍効果を検討しようとしている。グローバルCOEプログラム下では、このウイルスに加えて、腫瘍抗原の的確な捕捉と抗原提示機能の強化に力点を置いた抗腫瘍免疫増強型アデノウイルスの開発を行なった。

腫瘍で高発現している*Cox-2*、*Midkine*、*Survivin*の転写調節領域を用いて、アデノウイルスの初期応答遺伝子であるE1A.E1Bの転写を制御するウイルスを作成した。このウイルスは腫瘍で特異的に増殖し、当該腫瘍を破壊することができる。また、アデノウイルスのE3領域に*Fas ligand*あるいは*CD40 ligand*を置換することで、樹状細胞における抗原取り込みを促進するFas/Fas ligand interaction、あるいは同細胞の活性化に関わるCD40/CD40 ligand interactionを刺激する抗腫瘍免疫増強型アデノウイルスを作成した。我々はこれらのアデノウイルスを併用投与することで難治性腫瘍に対してより高い抗腫瘍効果を示した。

グローバルCOE-RAでの活動は、様々な面でその後の研究活動の大きな糧となった。ワークショップにおける英語でのプレゼンテーションや質疑応答は、国際学会での発表に向けての貴重な体験となり、アドバイザーの先生方からの的確なご意見は新たな発見に繋がった。またシンポジウムでは癌分野以外の多くの免疫学研究に触れる良い機会となり、研究活動における視野を広げることができた。

癌の免疫細胞療法の開発研究（頭頸部扁平上皮癌）

リサーチアシスタント
山崎 一樹
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学・頭頸部腫瘍学

一般的に頭頸部扁平上皮癌は手術、放射線療法、化学療法の併用にて治療される。しかし、強力な治療は副作用によりQOLを低下させ、また、その予後は、治療後におこる局所再発や遠隔転移により未だ不良である。それゆえに、新しい治療戦略の開発が急務であり、我々はNKT細胞を利用した免疫治療の開発を行ってきた。その開発研究がグローバルCOEの目指す理念に合致したため、グローバルCOE-RAとして採用され研究活動を開始した。

NKT細胞免疫治療の抗腫瘍メカニズム解析のために、手術可能再発扁平上皮癌に対してαGalCerパルス樹状細胞の鼻粘膜下投与と活性化NKT細胞の経動脈的投与を行い、CT撮影による抗腫瘍効果、ならびに切除検体を用いた局所でのNKT細胞特異的免疫反応の解析を施行した。

半数の症例で、CT上、治療効果有りの判定を得ることができ、また、検体解析の結果、治療効果有り症例群の腫瘍浸潤リンパ球（TIL）は、治療効果無し症例群やコントロール群と比較して、明らかに多くのNKT細胞が集積していることが判明した。これらより、今回行った免疫療法は腫瘍内にNKT細胞を集積させ、また、治療効果とNKT細胞の集積には相関がある可能性が示唆された。

グローバルCOE-RAワークショップは、発表も質疑応答も英語で行われた。さながら国際学会のようであり、非常に緊張したが、良い経験となった。海外からの客員教授とのディスカッションを行ったワークショップは、一対一で行えたことも、更に非常に貴重な体験であった。

Notchシグナルによる血管内皮の老化の制御

リサーチアシスタント
吉田 陽子
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

ヒトの血管は加齢に伴い老化し、炎症の惹起や再生力の低下によって血管機能が障害され動脈硬化の原因となる。我々はこれまで血管内皮の細胞老化が加齢に伴う血管機能の低下に重要であることを示してきたが、その分子メカニズムは不明であった。今回我々は、Notchシグナルが血管内皮の細胞老化に深く関わっていることを明らかにした。

血管内皮細胞におけるNotchシグナルの過剰発現は内皮の細胞寿命を有意に延長し、p53、p21、p16といった老化関連分子の発現も有意に低下していた。反対にNotchシグナルをノックダウンすると細胞寿命は有意に短縮し、老化関連分子の発現は亢進していた。その分子メカニズムを調べるためDNAマイクロアレイによる網羅的解析を行ったところ、Notchシグナルの下流分子としてId1およびMKP1が同定された。Notchシグナルの低下による細胞寿命の短縮はId1の過剰発現やp38阻害剤によって改善し、その際にp16の発現低下を伴っていた。このことから、Notchシグナルにより発現の亢進したId1やMKP1はp16の発現低下を介して血管内皮の老化を抑制していると考えられた。さらにId1タンパクはp38によるリン酸化を受けることでその半減期が短縮し、タンパクレベルの制御を受けていることが明らかとなった。これらの分子メカニズムを制御することで、新たな動脈硬化性疾患に対する治療を創出できる可能性があると考えられた。

今回、G-COEのRAとして活動を通して、多くの貴重な経験をすることができた。他分野の研究者との交流やディスカッションは自分の視野を更に広げる助けになった。また英語で行われたワークショップは将来的に目指す国際舞台での活動のための訓練にもなり、非常に有意義であった。

高血圧性動脈硬化おけるWntシグナルと免疫

リサーチアシスタント
住田 智一
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

高血圧は心血管疾患発症の最大の危険因子である。高血圧によって動脈の構造的リモデリングが引き起こされ、動脈硬化性病変の形成に深く関与するが、その分子メカニズムは明らかになっていない。

我々は以前に補体分子C1qがWntシグナルを活性化する老化関連因子であることを示した。本プログラムにおける研究では、高血圧初期に認める血管平滑筋の増殖にはC1qによるWntシグナルの活性化が重要な役割を果たすことを明らかにした。高血圧モデルマウスでは、高血圧初期の大動脈血管平滑筋の増殖にWntシグナルが重要な役割を果たすことを見出した。同時期の大動脈外膜にはM2マクロファージが多く浸潤し、これらが分泌するC1qによるWntシグナルの活性化が血管平滑筋の増殖を引き起こすことを明らかにした。また、C1q欠損マウスを用いてC1q-Wnt経路を阻害することで、高血圧初期の血管平滑筋増殖が抑制されると共に長期的な動脈リモデリングの進展も抑制されることを示した。以上よりマクロファージが分泌するC1qによるWntシグナル活性化が動脈リモデリングの進展に関与することが明らかとなった。また、C1q-Wntシグナル経路の阻害は、動脈リモデリングをターゲットとした新たな高血圧治療として有用である可能性が示唆された。

本プログラムのワークショップにおいてアドバイザーの先生方の多様な視点からのコメントを頂くことで研究の質を高めることができた。また、英語で行われる発表や討論を経験することで英語力が向上し、国際学会での発表に活かすことができた。リトリートでは異分野の研究者と触れ合うことで、科学者としての視野を広げることができた。G-COEプログラムにおいて経験し学んだことは、間違いなく私にとって貴重な糧となるであろう。

クロマチン構造解析による心臓中胚葉への細胞運命を調節する転写制御ネットワーク

リサーチアシスタント
野村 征太郎
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

心筋細胞の不全を意味する心不全は世界中で主要な死因となっている。心筋細胞は再生能力が極めて限られているが、近年心筋再生医療の可能性が報告されており、今後心筋細胞分化の過程を詳細に理解することで、臨床応用への道が近づくと考えられる。我々は以前Wntシグナルが心筋細胞分化を制御することを見出しており、加齢に伴う表現型において、このシグナルが免疫関連因子であるC1qによって調節されていることを最近報告した。そこで、私はG-COE RAへ採用していただき、このシグナルがいかに細胞分化を制御するかについての研究を開始した。

細胞分化はトランス制御因子とシス制御領域の多数の相互関係からなる転写制御ネットワークによって制御されている。我々は心筋細胞分化におけるクロマチン構造変化を次世代シークエンサーにより網羅的に解析し、時期特異的な制御ネットワークを構築した。そしてWntシグナルは、核内で転写因子を活性化させるのみならず、既存の重要な転写因子と協調して、心臓中胚葉への細胞運命決定における時期特異的なエンハンサーの切り替えを制御することを明らかにした。

最後に他分野における研究者との関係を築く素晴らしい機会をくださったグローバルCOEプログラムに感謝します。特にワークショップでの客観的なコメントは研究の推進に繋がりました。

動脈硬化に伴う血管内皮細胞の炎症･老化と代謝性疾患の関与

リサーチアシスタント
横山 真隆
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

細胞は多様な外的刺激により「細胞老化」と呼ばれる分裂停止に誘導される。この反応はp53に代表される細胞周期停止を司る分子が関与して起こる。さまざまな報告により2型糖尿病などの加齢関連疾患と細胞老化との関連が明らかとなってきた。そこで私たちは、カロリー負荷と血管内皮細胞の老化についてその制御分子であるp53に着目して調査した。結果、培養系での糖・脂肪酸投与ならびに糖尿病モデルマウスでの血管内皮細胞にてp53発現が亢進していることが明らかとなり、過剰なカロリー摂取は血管内皮細胞を老化させることが判明した。そこで我々は、2型糖尿病への血管内皮細胞老化の影響について検討するために、血管内皮細胞特異的p53KO（ECp53CKO）マウスを作成し高脂肪高蔗糖食を投与して実験を行った。するとControlと同等の食餌摂取量にもかかわらず、ECp53CKOマウスは体重が軽く脂肪の蓄積が少ないことが分かった。さらに糖・インスリン負荷試験では同マウスのインスリン抵抗性改善が確認された。また基礎代謝量の評価では、酸素消費量の増加と深部体温の上昇が判明した。血管内皮細胞p53が糖代謝を制御する機序が何か検討を進めたところ、ECp53CKOマウスではミトコンドリア生合成が亢進していること、筋組織への糖輸送能が亢進していることが判明した。

今回の研究により、血管内皮細胞p53はミトコンドリア機能ならびに糖質の輸送を障害することで糖代謝を制御していることが示唆される。このp53活性化を抑制することで代謝異常と心血管病変の悪循環を改善できることから、糖尿病患者の新たな治療標的になりうると思われる。

本プログラムに選ばれたことで、研究分野を越えた広い領域でのディスカッションに参加することができたほか、自分の研究に対する多くの客観的な意見を頂くことができた。ワークショップでは、異なる分野の方々に理解してもらうための工夫や英語でのプレゼンテーションに対する準備など学ぶことが多く私の研究人生にとって有意義な機会であった。

心筋前駆細胞が分泌する抗炎症ペプチドは心筋梗塞後の心機能を改善する

リサーチアシスタント
柳 美蘭
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

心不全は予後不良の疾患であり、新たな治療法が期待されている。細胞移植治療は心筋再生医療の戦略として注目されているが、細胞移植効果の機序は不明である。我々は、心臓前駆細胞株（CPC）を移植すると心筋梗塞（MI）後の心機能改善効果が顕著であることに注目し、その機序について検討した。本研究において、我々は、抗炎症作用に注目したことがグローバルCOEの目指す理念に合致したため、グローバルCOE-RAとして採用され研究活動を開始した。CPC、骨髄単核球、骨格筋芽細胞、脂肪間葉系細胞の培養上清から、抗体アレーを用いてCPCに多い分泌因子、Junctional Adhesion Molecule-A（JAM-A）を同定した。CPC培養上清と可溶性JAM-A蛋白で前処置した好中球を用いてtransendothelial migration assayを行なった。また、マウスMIモデルにCPCを移植し、好中球マーカー、サイトカインの遺伝子発現、好中球の浸潤を検討した。CPCおよびJAM-A蛋白を移植したマウスMIモデルの梗塞範囲を検討した。その結果、可溶性JAM-AとCPC培養上清は、TNF-αによる好中球のtransendothelial migrationを抑制し、JAM-A中和抗体は抑制効果を減弱させた。CPC移植はMI後の心筋のLY6G、myeroperoxidase、TNF-α、interferon-γの発現を有意に低下させ、好中球の浸潤を抑制した。JAM-A蛋白を移植するとCPCと同様に梗塞範囲を減少させた。以上より、CPCのMIへの移植効果の機序として、可溶性JAM-Aを介した炎症反応軽減効果が関与していることが明らかになった。

グローバルCOE-RAワークショップでは、プレゼンテーション・質疑応答が英語で行われたので、英語の勉強になった。また、スモールグループディスカッションを行ったワークショップに参加したことは、非常に有用な経験であった。

IL-4/TGFβの協調的な刺激により誘導される新規Th1細胞分化経路の同定

リサーチアシスタント
東福 寺聡一
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

ナイーブ CD4 T細胞は抗原刺激を受けた後、Th1、Th2、Th17、iTregなどのヘルパー T細胞（Th）サブセットに分化することが知られている。Th1細胞は、TGFβにより分化が抑制されるが、その一方で、Th17細胞と同様に炎症性疾患への関与が示唆されている。そこで私は、TGFβ存在下で分化するTh1細胞が存在するのではないかと考え、グローバルCOE-RAとしての研究活動を開始した。本研究で我々は、IL-4/TGFβ/IFNγの協調的な刺激によりTh1細胞分化が誘導されることを見出した。IL-4/TGFβ/IFNγで誘導されるTh1細胞は、CD103を選択的に発現することから、$CD103^+$ Th1細胞と名付けた。$CD103^+$ Th1細胞において、Eomesが高発現しIFNγ産生を誘導すること、T-betが分化初期にEomesおよびIFNγ遺伝子座のクロマチンリモデリングを行うこと、TGFβはEomes、CD103の発現を誘導するとともに、Th2サイトカイン遺伝子の発現を抑制していること、さらに、IL-4刺激で活性化するStat6がEomes遺伝子の転写を活性化することが分かった。また、$CD103^+$ Th1細胞は正常なマウスのIEL中に存在したことから、腸管上皮における免疫応答に関与する可能性が考えられた。

グローバルCOE-RAワークショップは、英語で発表や議論を行い、自身のプレゼンテーション技術を向上させる貴重な機会であった。 2011年 9 月の東京大学医科学研究所・東京大学先端科学技術センター・千葉大学共同開催のジョイントリトリートでは、ポスター発表や懇親会を通して他大学の研究者と触れ合い刺激を受けた。また、このリトリートでポスター特別賞を受賞したことが、自身の研究に対するモチベーションを向上させる貴重な経験となった。

Menin/TrxG複合体によるTh2特異的遺伝子のエピジェネティックな発現制御機構

リサーチアシスタント
堀内　周
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

CD4 T細胞はアレルギー性疾患発症の鍵を握る細胞であり、その分化機構については現在までに多くの解析がなされている。そこで私は、Th2細胞においてGATA3の転写維持に重要であるMenin/TrxG複合体の役割に注目しDNA microarrayとChIP-seqを組み合わせた解析を行った。本研究では、DNA microarrayとChIP-seqの解析結果から、作成したTh2細胞における遺伝子profileを元にTh2細胞特異的に発現が誘導される24遺伝子を特定した。これら24遺伝子に関して、GATA3依存性、Menin依存性をGATA3、MeninのChIP-seq、過剰発現、knock down、Menin KOマウスの解析を組み合わせることで解析した。その結果、Menin KO Th2細胞でIL-4、IL-13のTh2 cytokineを含めたいくつかの遺伝子は、effector Th2細胞でWTと同様に発現が誘導されたものの、developed Th2細胞では発現が維持されないことが解った。

年 2 回開催されたG-COEワークショップでは、英語発表の経験が少ない私にとって英語発表の経験ができる良い機会となった。担当の先生方には、発表内容に限らず、スライド作成や質疑応答まで細部にわたってご指導を頂き、現在もその経験が生かされている。また、G-COEシンポジウムでは、国内外の一流研究者の最新の研究発表を間近で聴講することが出来、勉強になったとともに研究を進めていく上で良い刺激となった。

Th17細胞分化におけるMenin/TrxG複合体の機能解析

リサーチアシスタント
渡邊 友紀子
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学

アレルギー発症に重要なヘルパーT(Th)2細胞の機能維持には、エピジェネティックな制御機構が重要視されている。これらを担う分子群として、ポリコーム(PcG)及びトライソラックス(TrxG)複合体が知られ、特にTrxG複合体に含まれるMeninがTh2細胞の機能維持に重要な役割を果たしている。しかし、アレルギー発症において、生体内でのMeninの役割やステロイド抵抗性喘息の主役であるTh17細胞での役割は未だ不明である。このエピジェネティックな観点からTh17細胞関連疾患の治療への発展を目指すことが、G-COEの目指す理念と合致したため、私はグローバルCOE-RAとして研究活動を開始した。

ガン抑制遺伝子*Men1*にコードされるMeninをTh17細胞に分化する過程で欠損すると、IL-17A産生細胞の割合の低下、*Il17a*遺伝子発現の減少が認められた。更に、クロマチン免疫沈降法によりMeninによるIL-17A産生制御機構を検討した結果、Meninが*Il17a*遺伝子座に直接結合し、その転写を活性化することが示唆された。又、Menin欠損が気道炎症に与える影響を病態モデルを用いて検討した。その結果、欠損型を移入したマウス群で肺胞洗浄液中の浸潤細胞数の減少、特に好中球数の減少が顕著であり、アレルギー性気道炎症の軽減が見られた。

グローバルCOEシンポジウムでは最新の免疫学研究に触れ、自身の研究に対するモチベーションも高めることができた。又、英語での口頭発表や質疑応答を行なう機会では自身の英語力不足を痛感すると共に多くの課題も見つかり、大変有用であった。更にリトリート研修ではRAや同世代の研究者と交流を深められ、有意義な時間を過ごすことができた。

脊椎腫瘍モデル神経浸潤による癌性疼痛発生メカニズムの解明

リサーチアシスタント
石川 哲大
千葉大学大学院医学研究院
整形外科学

癌による痛みは通常の痛み止めでは十分な効果を得られないことが多く、特に転移性脊椎腫瘍など神経浸潤による神経障害性疼痛は実際の臨床の場において治療に難渋する。我々は以前より腰椎を中心とした運動器疾患の疼痛研究を行っており、難治性とされる脊椎腫瘍の神経浸潤疼痛モデルの作成及びその疼痛発生・伝達機序解明研究が今回G-COEプログラムとして採択された。

本研究ではまず腫瘍細胞の培養条件と下腿骨への腫瘍細胞移植の可否の確認のため、C57BL/6Jマウスに対しマウス線維肉腫であるNCTC2472細胞を頸骨骨髄内投与し、下肢骨転移モデルの作成を行った。腫瘍細胞投与後2週経過時点において、3DCTと病理組織学的に腫瘍細胞の浸潤を確認した。

現在は下肢骨転移モデルに対して内因性オピオイド遺伝子導入を行いその鎮痛効果を検討している。今後の展望としてはマウス脊椎に同腫瘍細胞を移植することにより脊椎腫瘍の神経浸潤疼痛モデルを作成すること、転移性脊椎腫瘍疼痛モデルを使用し、その詳細な疼痛発生機序と伝達機序を明らかにすることを計画している。神経浸潤の痛みを研究した動物基礎実験の報告は皆無であり、この機序を解明することにより将来的に臨床における癌神経浸潤に対して新たな鎮痛方法の開発が可能になると考えている。

現在、私は大学院を卒業しカリフォルニア大学サンディエゴ校に留学中であるが、G-COE RA期間中の経験は海外留学を希望する一つのきっかけになった。半年毎に開催されたワークショップや夏のG-COEリトリートでは、英語での発表の勉強になったことはもちろん、他研究室の同世代のresearch assistantの研究内容やプレゼンを聞く事はとても刺激になり貴重な体験であったと感じている。

転移性骨腫瘍に対する多血小板血漿(PRP)による疼痛軽減効果

リサーチアシスタント
鴨田 博人
千葉大学大学院医学研究院
整形外科学

転移性骨腫瘍は骨破壊による疼痛等の症状を呈し治療に難渋する。多血小板血漿(PRP)は血小板を多く含む血漿でありその骨癒合促進および疼痛軽減効果が報告され臨床応用されている。私は現在、PRPを使用した脊椎手術を行いその効果及びメカニズムについて一定の成果を得ている。そのような背景を元に、PRPを転移性骨腫瘍に応用する本研究はグローバルCOE-RAとして採用されたと考えている。

まず動物における転移性骨腫瘍モデルを作成する目的で、腫瘍細胞NCTC2472を使用し細胞培養を試みた。次いでこの細胞を適切な濃度に濃縮した後、脛骨髄腔内に移植し腫瘍モデル作成を試みた。その結果、注入約3週後における腫瘍生着・増殖を外見的および組織学的に確認した。具体的には局所の腫脹および作成した組織切片における骨皮質の部分破壊像・腫瘍侵食像が認められた。本腫瘍モデルおよび同じ脛骨にPRPを追加注入した治療モデルを作成し、さらに1週間後における疼痛行動評価としてCatwalkを用いた測定を行った。腫瘍モデルにおいては患肢における荷重変化・具体的には接地面積縮小および接地圧の有意な減少を認めたがPRP治療モデルにおいてはその変化を認めず、患側および健側における測定値に有意差を認めなかった。以上よりPRP使用における転移性骨腫瘍に対する一定の疼痛軽減効果が確認されたと考えられた。

G-COE RAとして研究報告を英語で行う機会を得て、その必要性を痛感するとともに多少なりとも慣れることが出来たのは私にとって大きな収穫であった。またプレゼンテーションセミナーを受講できたことは大変楽しく他のRAのレベルの高さに驚かされたが意欲をかきたてられるということで有意義であった。

悪性腫瘍浸潤による神経因性疼痛に対するNGF阻害の効果の研究

リサーチアシスタント
宮城 正行
千葉大学大学院医学研究院
整形外科学

悪性腫瘍の脊椎転移は、しばしば激烈な疼痛と神経障害を引き起こし、患者のQOLを著しく損なう。悪性腫瘍による神経因性疼痛は脊髄神経を腫瘍が浸潤、圧迫する事により引き起こされ、手術療法にて腫瘍摘出する事こそが最も効果的な治療法である。しかし、進行癌患者にとって手術療法は非常に侵襲的であり、新しい薬物治療の可能性が模索されている。神経成長因子であるNGFの阻害療法は近年多くの臨床医によって注目されており、米国で行われた変形性膝関節症患者に対する抗NGF療法の臨床治験でオピオイドを凌駕する鎮痛効果を示したと報告されている。私は今回、グローバルCOEリサーチアシスタントを拝命し、悪性腫瘍浸潤による神経因性疼痛に対するNGF阻害の効果の基礎研究に従事した。

本研究では、マウス左坐骨神経にマウス由来癌細胞を注射する事により悪性腫瘍による神経因性疼痛モデルを作成した。術2週後にはCatWalk歩行解析装置による解析で跛行を検出し、感覚神経である後根神経節と脊髄後角において疼痛関連物質の発現上昇が確認された。さらに、抗NGF療法により、本モデルの跛行は改善し、感覚神経における疼痛関連物質の発現を抑制する事が確認された。これらの研究成果により、抗NGF療法が悪性腫瘍による神経因性疼痛治療に応用できる可能性が示唆された。

グローバルCOEリサーチアシスタントワークショップでの発表と質疑応答は全て英語のみで行われ、現在カナダの研究室で博士研究員として働いている私にとって、とても素晴らしい経験になった。さらに、違う分野で活躍する若手研究者との出会いや討論はとても貴重な体験であった。

頭頸部扁平上皮癌において癌抑制型microRNA-133aが制御する分子メカニズム

リサーチアシスタント
野畑 二次郎
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学

2004年に発表されたヒトゲノム配列解読プロジェクトの成果として、ヒトゲノムの中に大量のタンパク非コードRNAが存在することが明らかになった。その中で、わずか19～22塩基程度の１本鎖RNAであるマイクロRNAは複数のタンパクコード遺伝子の発現を制御していることから大変注目されている。我々はこのマイクロRNAに注目し、国内外で逸早く頭頸部扁平上皮癌のマイクロRNA発現プロファイリングを開始していた。このような状況下で私はグローバルCOEリサーチアシスタント（RA）に指名され、頭頸部扁平上皮癌におけるマイクロRNAの機能解析を開始することになった。

初めに、我々は上顎洞及び下咽頭扁平上皮癌の癌部・正常部ペアの臨床標本からマイクロRNA発現プロファイルを作成した。このプロファイルの中で、上顎洞扁平上皮癌で23種類の、下咽頭扁平上皮癌で31種類の有意に癌部で発現低下を示したマイクロRNAを同定した（P値<0.05）。それらの中で、microRNA-133a（*miR-133a*）の癌部における有意な発現低下はqRT-PCR法によっても確認された。頭頸部扁平上皮癌細胞株に*miR-133a*を発現回復させると、癌細胞株の増殖能・遊走能・浸潤能は有意に抑制された。網羅的遺伝子発現解析とバイオインフォマティクスの手法を組み合わせたところ、*miR-133a*はカベオリン1（*CAV1*）とグルタチオンS転移酵素（*GSTP1*）を直接的に制御することがわかった。siRNAを用いた機能解析によって、*CAV1*は癌細胞の遊走・浸潤に関わっている一方でGSTP1は癌細胞の抗アポトーシスに関わっていた。すなわち、*CAV1*と*GSTP1*は癌促進的機能を頭頸部癌細胞において有していることが示唆された。

グローバルCOE-RAワークショップの発表及び質疑応答は全て英語で行われた。私の発表はDVDに記録され、後に指導者の先生方に評価・アドバイスを頂くことができた。このような機会は、私の大学院生活の中でたいへん貴重な経験となった。

食道扁平上皮癌におけるHMGB１発現の検討

リサーチアシスタント
池田 憲政
千葉大学大学院医学研究院
先端応用外科学

食道癌は消化器癌の中でももっとも悪性度が高く予後不良の癌の１つである。これまで食道癌に対する治療は、手術、放射線、化学療法によって行われてきており、この10年で一定の治療成績の向上がみられているものの、さらなる治療成績の向上には新規治療法の開発が強く望まれている。

HMGB1は炎症のサイトカインとして知られているほか、核内でp53と関係しているという報告があるが、その機能については不明な点が多い。そこで今回食道癌におけるその発現とその意義を検討した。術前未治療の153例の食道癌の手術標本においてHMGB1免疫染色を行った。HMGB1陽性は食道扁平上皮癌細胞の50%以上染色される症例を陽性とした。その他、臨床病理学的因子・予後に関して解析した。次に、食道扁平上皮癌のCell-lineであるTE2にshHMGB1 vectorをリポフェクション法にて導入しpuromycinにてselectionを行い、stableのHMGB1 knock down TE2を作成した。また5-FUに対する感受性をcontrol vectorを導入したTE2群と比較した。その結果、153例中122例（79.7%）がHMGB1陽性であった。単変量解析では、HMGB1陰性の症例で有意に予後が悪かった（P=0.004）。多変量解析では、HMGB1発現は食道扁平上皮癌患者に関する独立した予後規定因子であることが分かった（Hazard ratio 1.9409：p=0.002）。shHMGB1導入TE2ではcontrol導入TE2に比較し5-FUの感受性が低い傾向が見られた。

今回のグローバルCOEのRAとしてこの研究を推進できたことは自分にとって貴重な経験となった。この研究から食道扁平上皮癌におけるHMGB1発現は独立した予後規定因子であることを明らかにすることができた。また、食道扁平上皮癌細胞内のHMGB1発現は5-FU感受性と関係している可能性があることも示すことができた。また、英語のプレゼンテーションは不慣れであったものの、今後の私の研究活動における英語のプレゼンテーションの重要性があらためて認識でき、その第一歩を踏み出すことができた。今後も語学力の向上も含め、努力してゆきたい。

トロンボキサンA2受容体遺伝子の機能性多型の発見と呼吸機能との関連

リサーチアシスタント
竹内 和秀
千葉大学大学院医学研究院
公衆衛生学

私たちは、小児期発症の日本人喘息患者を主な対象として、喘息発症リスク、重症度、呼吸機能検査との関連を示す遺伝子多型の検討を行ってきた。その過程で、トロンボキサンA2受容体遺伝子（*TBXA2R*）の一塩基多型（SNP）、c.795T>Cが呼吸機能検査との関連を示唆する結果を得た。c.795T>Cは、過去にも喘息や喘息患者の呼吸機能との関連が報告されているが、このSNPはアミノ酸置換の起こらない変異であることから、このSNPと連鎖不平衡（LD）にある他の多型が機能的多型であると考えられた。今回、喘息患者の呼吸機能等に関連するTBXA2R遺伝子の機能的多型を見いだすことを目的に研究を進めた。

非喘息サンプル48例を用いて*TBXA2R*遺伝子の塩基配列を解析し、c.795T>CとLDにある遺伝子多型を網羅的に探索した。その結果、イントロン1にc.795T>CとLDにあるSNP（rs2238633 T>G、rs2238632 C>T）を見いだした。ルシフェラーゼアッセイでは、野生型と比較して2つのSNPの変異型で活性の有意な上昇が認められた。また、2つのSNPの変異型のホモ接合体を持つ喘息患者では、呼吸機能（FEV1/FVC、%MMEF）の有意な低下をみとめた。さらにこれらの多型は、末梢血白血球でのTBXA2Rの発現レベル、末梢血の好酸球の割合などにも影響を与えていることが示唆された。これらのことから、イントロン1の多型は遺伝子発現の調節に関与し、喘息患者の呼吸機能をはじめ複数の表現型に影響を与えている可能性が示唆された。

グローバルCOE-RAワークショップでは、英語でのプレゼンテーションや質疑応答が行われ、英語習得の必要性を肌で感じ、非常に貴重な経験であった。また、2名のアドバイザーから頂いたコメントでは、これまで気づかなかった視点があり大変参考となった。リトリートでは、他のRAとの交流が出来、有意義な体験となった。

IL-21産生CD4陽性T細胞およびTh17細胞の分化誘導に関わる転写因子の同定

リサーチアシスタント
平松 有希子
千葉大学大学院医学研究院
遺伝子制御学

近年、自己免疫疾患の発症に濾胞ヘルパー T細胞が産生するIL-21が重要な役割を果たしていることが示唆されている。本研究室ではIL-21産生T細胞の遺伝子発現プロファイルを検討し、Th2細胞特異的転写因子と考えられていたc-Mafが IL-21産生T細胞に強く発現していることを見いだした。そこで、我々はIL-21産生におけるc-Mafの役割を解明することを目的とした研究活動を開始した。

まず、各ヘルパー T細胞分画におけるc-Mafの発現を検討した。次に野生型マウス、Th2細胞分化を欠くStat6欠損マウス、またはIL-21受容体欠損マウスのCD4$^+$ T細胞にc-Mafを強制発現させIL-21産生を検討した。その後マウスとヒトのIL21遺伝子座の相同性を検索し、レポーターアッセイおよびクロマチン免疫沈降にてc-Maf応答部位を同定した。最後にTGF-βとその下流の抑制性転写因子Foxp3のc-Maf依存性IL-21産生に対する作用を検討した。

その結果、IL-6とTGF-βはCD4$^+$ T細胞におけるc-Mafの発現を相乗的に増強し、c-MafはTh2細胞分化非依存的、内因性IL-21産生非依存的に、IL-21産生を誘導することがわかった。さらにc-MafはIL-21のプロモーター及びエンハンサーの活性化を介してIL-21産生を誘導した。一方、TGF-βとその下流のFoxp3はc-MafによるIL-21産生を抑制することが判明した。

グローバルCOE-RAワークショップでは、プレゼンテーションすることや質疑応答を受ける機会を設けていただき、非常に役立ちました。さらに、英語で行われた際は、自分の発表を録画してもらい、後日自身で見ることができ、貴重な体験をさせていただきました。

ポドサイトパチーにおけるCCN3の役割に関する研究

リサーチアシスタント
目澤 守人
千葉大学大学院医学研究院
細胞治療内科学

自己免疫性疾患、糖尿病、高血圧など様々な疾患により糸球体上皮細胞であるポドサイトに障害が生じることにより腎不全へと移行するといった説が提唱されている。ポドサイトパチー呼ばれる概念であり、ポドサイト障害が様々な疾患のボトルネックになっているという仮説である。

我々はこれまで、CCNファミリーの一つであるCCN3が抗動脈硬化を有することを明らかにし発表してきた(Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010; 30: 675-82)。近年、この血管壁に発現するCCN3が糸球体ポドサイトにおいても発現することが報告された。そこでCCN3のポドサイトにおける役割に関して検討することを本研究の目的とした。

最初にマウス単離糸球体におけるCCN3の発現を検討し、その遺伝子発現を確認した。

続いて、培養ポドサイトにおけるCCN3の発現調節に関して検討を行った。Transforming growth factor-β(TGF-β)は糖尿病をはじめとした様々な疾患の発症・進展に関わることが報告されている。そこでTGF-βのCCN3発現に関して検討した所、TGF-β濃度依存性にCCN3の発現低下が観察された。さらにTGF-βの細胞内シグナル伝達因子であるSmad3ノックアウトマウス糸球体におけるCCN3の発現を検討した結果、野生型に比しその発現が増加することを明らかにした。この結果より、TGF-βシグナルはCCN3の発現を負に調節していることが明らかとなった。TGF-βは細胞外マトリックス、炎症、上皮間葉移行など多彩な作用を有することが報告されている。特に糸球体においてはフィブロネクチン(FN)の産生増加をもたらすことが報告されている。そこでCCN3リコンビナントタンパクを用いて検討した結果、TGF-β添加によって発現増加するFNの産生をCCN3は有意に抑性することを明らかにした。今後、さらにCCN3の発現調節機構を検討して、ポドサイトパチーの新しい治療法の開発へと繋げてゆきたい。

英語の発表、ディスカッションはこれまで経験がなく、グローバルCOE-RAワークショップは非常に良い経験であった。また医局外部の専門の先生方からの視野の異なる貴重ご意見は研究を推進する上で非常に役にたった。また定期的な進行具合に関する報告書に関しても研究の良いペースメーカとなった。関係諸先生方に厚く御礼を申し上げたい。

DMAP1はMYCN/ATM/p53経路の活性化を介してがん抑制的に働く

リサーチアシスタント
山口 陽子
千葉大学大学院医学研究院
分子腫瘍生物学

G-COE RAに採用されたことによって、研究活動に専念することができた。まずは、研究内容を紹介する。

p53は多くのがんで変異や機能的不活化が報告されており、これらが発がんや腫瘍形成に関わることが示されている。近年、免疫細胞による腫瘍の退縮にp53の活性が寄与することが報告され、p53機能制御機構の解明は、免疫細胞療法の改善に寄与すると推測される。

我々が注目した分子DMAP1は、p53との機能的関連が報告されている。本研究では、p53の不活性化が示されている神経芽腫細胞株を用い、p53活性化におけるDMAP1の働きを検討した。その結果、DMAP1の低発現が神経芽腫の不良な予後と関連すること、抗癌剤ドキソルビシンの存在下でDMAP1がATMを介してp53を活性化し、癌抑制的に働くことを見出した。

面白いことに、多くの癌で増幅が報告されている*MYC*の神経芽腫における相同遺伝子*MYCN*は、DMAP1 を安定化し、抗癌剤誘導性のATM活性を増強した。また、MYCNによるATM活性化にDMAP1が寄与することも示された。つまりDMAP1が、癌遺伝子*MYCN*の増幅に応答して癌抑制的な役割を担う可能性が示唆された。

上記はG-COE主催のワークショップやリトリートにて発表され、アドバイザーや教員、そしてRAから建設的な質問を多数受け投稿に至った。

またこれらの発表やプログラム主催の「プレゼンテーションセミナー」では、英語での発表スキルに関する指導も受けられた。これは海外学会での討議で大いに効果を発揮した。今後も海外留学という形でこの経験を生かしたい。

最後に、これらの多くのイベントで、研究に対し熱い志をもつ仲間ができたことも、当該プログラムの成果として報告したい。

抗癌剤に対する耐性機構の解明と克服による強化化学療法の開発

リサーチアシスタント
山本 亞有美
千葉大学大学院医学研究院
臨床分子生物学

シスプラチン（CDDP）は口腔扁平上皮癌（OSCC）をはじめ多くの癌治療で用いられている。一方で薬剤耐性問題は口腔癌を含む癌治療の大きな妨げである。そこでCDDP耐性に関わる遺伝子群を同定し、その耐性メカニズムの阻害による強化化学療法を開発することを目的に、グローバルCOE-RAとして研究を進めることとした。

CDDP耐性候補遺伝子を同定するため、口腔扁平上皮癌細胞株とその親株から樹立したCDDP耐性株を用いてマイクロアレイ解析を行った。そして親株と比較しCDDP耐性株にて2倍以上の発現亢進があった7遺伝子を同定した。そのなかでもAKR1C遺伝子（AKR1C1、AKR1C2、AKR1C3、AKR1C4）は全てのCDDP耐性株で発現が上昇しており、CDDP耐性への関与が強く疑われた。我々はAKR1Cの抑制がCDDP耐性の克服に繋がるのではないかと考え実験を行った。siRNAとAKR1Cの阻害剤であるメフェナム酸を用いてAKR1C遺伝子を抑制したところ、CDDP耐性株のCDDP耐性の低下が認められた。次に胸腺欠損マウスにCDDP耐性株と親株を接種しAKR1C阻害によるCDDPの効果を確認したところ、*in vivo*と同様に、AKR1C阻害によるCDDP耐性の低下が確認された。これらの結果から、CDDP耐性にAKR1Cファミリー遺伝子が関与しており、その阻害剤であるメフェナム酸とCDDPの併用は抗癌剤耐性を抑制することがわかった。この併用療法は抗癌剤耐性の癌腫に対する有効な治療方法であると言える。

グローバルCOE-RAワークショップでは英語を用いた発表の機会を頂き、非常によい経験となった。またグローバルCOEの2名のアドバイザーの先生から頂いたご指導は研究を進める上で非常に参考になった。

3D培養した血管平滑筋細胞における増殖停止・再分化のメカニズム

リサーチアシスタント
内田 雅士
千葉大学大学院薬学研究院
病院薬学

動脈硬化症は心血管系諸疾患の基礎病態であり、その進展には血管平滑筋細胞（SMC）のフェノタイプ転換が深く関与する。しかし*in vitro*では分化型SMCの培養が困難であることからその詳しいメカニズムは未だ不明である。これまでに我々はI型コラーゲン3D培養系（ハニカム）を用いることで、分化型に近いSMCの長期安定培養に成功した。この系を用い、SMCの増殖停止と再分化のメカニズムを明らかとすることを目的とした。

ハニカム培養したSMCは増殖を停止しており、通常のプレート培養と比較してタンパク合成が抑制されていたことから翻訳開始因子（eIF）に注目した。ハニカム培養ではeIF2αのリン酸化が亢進しており、この現象に細胞内ポリアミンの一種であるスペルミン量の低下が関与する可能性が示された。eIF4B、4Gの発現については、ハニカム培養においてタンパクレベルで著しく低下していた。ハニカム培養におけるタンパク発現減少のメカニズムとして、細胞内スペルミン量の低下により、eIF4B発現が翻訳レベルで抑制される可能性が示された。また、ハニカム培養ではeIF4B、4Gの分解が促進されていた。以上の結果より、ハニカム培養したSMCにおけるeIFの制御が増殖停止に寄与する可能性が示された。

グローバルCOE-RAワークショップにおける英語でのプレゼンテーションと質疑応答は貴重な経験となった。またアドバイザーの先生を始めとする多くの先生からコメントしていただいたことは研究を進めるうえで大きな糧になったと感じている。

がん原遺伝子産物c-Ablチロシンキナーゼの核内における機能

リサーチアシスタント
青山 和正
千葉大学大学院薬学研究院
分子細胞生物学

c-Ablチロシンキナーゼは、がん原遺伝子産物で普遍的に発現しており、細胞質で細胞増殖、分化、接着などで重要な役割を担っている。c-Ablは、DNA損傷応答で核移行することが知られているが、核内c-Ablの機能に関しては未知な部分が多い。クロマチン構造変換は、ヒストン修飾により動的に調節され、遺伝子発現を制御する。そこで私は、グローバルCOE-RAとして、核内c-Ablとヒストン修飾およびクロマチン構造変換との関係を調べた。

核内c-Ablがヒストン修飾とクロマチン構造変換に関わるかどうか調べるため、核移行シグナル(NLS)を付加し、核局在化したc-Ablの変異体であるNLS-c-Ablを細胞に一過性発現させた。NLS-c-Ablは、c-Ablに比べ、クロマチン構造変換とhistone H4 lysine 16 acetylation(H4K16Ac)の低下などを含むヒストン修飾を強く誘導した。核内c-Ablによるクロマチン構造変換およびH4K16Acの低下は、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤トリコスタチンAによって阻害された。さらに、抗がん剤 Adriamycin によるDNA損傷の応答において、c-Ablノックダウンまたは Abl 阻害剤は、クロマチン構造変換とH4K16Acレベルの減少を有意に抑制した。これらから、核内c-Ablは、ヒストン脱アセチル化を介してクロマチン構造を変化させることが示された。

私は、グローバルCOEプログラムに非常に感謝している。特別研究奨励費で購入したヒストン修飾抗体を使うことで、c-Ablによるヒストン修飾を見出すことができた(Aoyama *et al., Exp. Cell Res.*, 317: 2874-2903, 2011)。また、ワークショップや英語プレゼンテーションセミナーにおける初の英語口頭発表は、英語発表能力を向上させ、国際学会(第52回 アメリカ細胞生物学会年会)で発表するきっかけになった。学術研究を志す私にとって、これらの活動はとても貴重な経験となった。

β-glucanの気管支喘息における役割の解明

リサーチアシスタント
川島 沙紀
千葉大学大学院医学研究院
アレルギー・臨床免疫学

近年、感染症の発症率の低下と喘息などのアレルギー疾患の発症率の増加に相関関係があることが示唆されている。さらに一部の病原体由来の生成物にはアレルギー疾患の治療効果を持つことが報告されているが、真菌や酵母の細胞壁構成成分であるβ-glucanの気管支喘息における働きは不明である。気管支喘息におけるβ-glucanの役割を解明することがG-COEの目指す理念と合致したため、G-COEのRAに採用され、研究活動を開始した。

喘息モデルマウスにβ-glucanであるcurdlanを腹腔内投与した結果、curdlanは抗原誘発性アレルギー性気道炎症、Th2サイトカイン産生を抑制することが明らかとなった。また、curdlanの存在下でCD4陽性T細胞を活性化するとIL-10産生性CD4陽性T細胞に分化することが明らかとなった。さらに、IL-10産生性CD4陽性T細胞の誘導には抗原提示細胞、ならびにICOS-ICOSL相互作用が必要であることと、これらの細胞の誘導にはT細胞内のSTAT6が必須であることが明らかとなった。最後に、curdlan存在下で分化したCD4陽性T細胞はアレルギー性気道炎症に対して抑制的に働くことが明らかとなった。これらのことから、curdlanはIL-10産生性CD4陽性T細胞を誘導し、アレルギー性気道炎症を抑制することが示された。

G-COEのワークショップはすべて英語で行われた。1日中英語に触れるという普段はできない体験ができ、非常に有意義な体験となった。また、アドバイザーの先生方からも研究内容や自身の英語のプレゼンテーションに対する貴重なアドバイスやコメントを頂き、非常に有用なものとなった。

ゲラニルゲラニル化阻害薬によって誘導されるFoxp3陽性CD4陽性T細胞のT細胞依存的B細胞応答における役割の解析

リサーチアシスタント
齊藤 ゆかり
千葉大学大学院医学研究院
アレルギー・臨床免疫学

メバロン酸経路の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を阻害するスタチンがコレステロール低下作用以外に自己免疫疾患抑制能があることが報告されている。これまでに我々はスタチンがTh17細胞の分化を抑制し、Foxp3陽性CD4陽性T細胞（Treg細胞）の分化を亢進させることを明らかにした（Kagami *et al., Int Immunol* 2009）。さらに、HMG-CoA還元酵素の下流にある蛋白のゲラニルゲラニル化の阻害剤（GGTI-298）も同様の作用を持つことを明らかにしている。興味深いことにGGTI-298で分化誘導したTreg（GGTI-298-induced Treg）細胞は通常の条件下で誘導したTreg細胞と比較してCD62Lの発現が亢進し、CD69の発現は低下していた。一方、これまでにCD62L^{+} Treg細胞は二次リンパ組織に遊走しやすく、またCD69^{-} Treg細胞はリンパ濾胞での抗体産生を抑制することが報告されている。しかし、GGTI-298-induced Treg細胞のT細胞依存的B細胞応答に対する作用は不明であり、本研究ではその解明を目的とした。

OVA（卵白アルブミン）特異的TCRを発現したnaïve CD4陽性T細胞をGGTI-298-induced Treg細胞とともに移入した野生型マウスをOVAで感作したところ、通常の条件で誘導したTreg細胞に比べて、GGTI-298-induced Treg細胞はTFH細胞の分化や濾胞B細胞の誘導を抑制し、抗原特異的な抗体産生も抑制した。以上より、GGTI-298-induced Treg細胞は通常のTreg細胞よりリンパ濾胞での免疫応答を抑制する能力が高いことが示唆され、自己免疫疾患に対する治療応用の可能性が示唆された。

G-COE Workshopは私にとって初めての英語発表であり、とても貴重な体験であった。また、後日、研究だけでなく発表についてのアドバイスがあり、有用であった。

癌細胞や正常細胞におけるp53下流遺伝子DPYSL4の細胞内代謝・エネルギー調節機能

リサーチアシスタント
永野 秀和
千葉大学大学院医学研究院
細胞治療内科学

転写因子p53は、様々な代謝環境変化に応答して細胞内代謝経路を流動的にシフトさせ、細胞の恒常性維持や代謝バランスを調節することで、癌や糖尿病などの生活習慣病におけるエネルギー・代謝調節機構に関わることが推定されるが、その実体は十分に解明されていない。そこで、癌細胞とヒト脂肪細胞を対象として、RNA-sequenceを用いたゲノムワイド解析から細胞内代謝調節関連p53下流遺伝子探索を行った。

ヒト脂肪細胞およびヒト肺癌細胞において、p53依存的に2倍以上の発現上昇を認めた遺伝子は454遺伝子であり、Gene Ontology Termを用いたpathway解析から核酸代謝酵素との関連が示唆されるdihydropyrimidinase-like 4（DPYSL4）を同定した。Lentivirusを用いたDPYSL4の過剰発現ではATP産生・酸素消費量の増加とNAD+/NADH比の低下を生じ、逆にshRNAによるノックダウンではTCA cycleに対して抑制的に作用し、好気的回路を介したエネルギー産生調節機序が示唆された。癌細胞においてDPYSL4の強制発現でマトリジェル浸潤能は低下し、創傷治癒低下を認め、さらに*in vivo*での腫瘍形成の抑制を認め、癌抑制機能が示唆された。以上より、p53あるいは癌細胞やヒト脂肪細胞において、DPYSL4はp53の調節下にエネルギー産生や癌抑制機能に関わっている可能性が示された。

グローバルCOE-RAワークショップでは、英語でのプレゼンテーションを行う機会が与えられ、貴重な経験をすることができた。また、プログラムの中で他の研究分野の大学院生とも交流を持つことができて、自分の研究に対する視野を広げることができて有意義だった。

日本人におけるマトリックスメタロプロテアーゼ12遺伝子多型と喘息との関連

リサーチアシスタント
山出 史也
千葉大学大学院医学研究院
公衆衛生学

気管支喘息は遺伝要因や環境要因などがその発症に複雑に関与する炎症性肺疾患である。肺の組織リモデリングや宿主生体防御系に影響を与える遺伝子多型が、喘息の発症や重症度などの症状に影響を与えることを示す報告が、近年多くなされている。マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)は、細胞外マトリックスに加えて、サイトカインなど様々な分子を基質としており、組織リモデリングや生体防御系においても様々な役割を担っている。

この中でMMP12遺伝子は白人集団において喘息との関連が報告されている。そこで、われわれは、MMP12遺伝子多型が日本人での喘息の発症や臨床症状と関連しているのか否かを検討するために、日本人を対象とした症例対照研究を行うとともに、酵素活性測定などのIn vitro実験を行うこととした。

症例対照研究から、MMP12遺伝子のAsn357Ser多型が、小児および小児と成人を組み合わせた喘息の発症と有意に関連することが示された。さらに、このリスク多型は成人喘息での重症度と関連していた。酵素活性測定により、リスクアリルであるマイナーアリル酵素はメジャーアリル酵素よりも酵素活性が低いことが確認された。さらに、MMP12特異的siRNAによりMMP12発現を抑制することで、ウイルス感染時に重要な役割を果たすIFN-β刺激に伴う気道上皮細胞からのIP-10産生が低下することが示された。これらの結果は、MMP12が日本人集団での喘息の発症および重症度に影響を与えることを示唆していた。

グローバルCOE-RAワークショップを始め、多くのグローバルCOE関連イベントでは、大学内の他の研究室の方や、また他大学の研究者の方と、ディスカッションや情報交換をすることができ、このことは研究をすすめる上で非常に有益であった。

新規チオアミド系低分子化合物SH-2251はGfi1の発現制御を介しIL-5産生Th2細胞分化を阻害する

リサーチアシスタント
鈴木 淳平
千葉大学大学院薬学研究院
遺伝子創薬学

IL-5は慢性炎症の病態形成に関与しており、IL-5産生制御法の確立は炎症性疾患の新規治療法開発に重要である。SH-2251は、選択的IL-5産生阻害剤として見出されたチオアミド系低分子化合物である。これまでに私たちは、SH-2251がTh2細胞の中でもIL-5産生Th2細胞の分化を選択的に阻害することを見出した。グローバルCOE RAとして採用され、SH-2251によるIL-5産生Th2細胞分化の阻害メカニズムの解明を目的に研究を開始した。

私たちは、Th2サイトカイン遺伝子座の活性化ヒストン修飾に対するSH-2251の作用を解析し、SH-2251が*Il5*遺伝子座選択的にヒストンH3K4のトリメチル化、H3K9のアセチル化、H3K27のアセチル化レベルの上昇を阻害することを見出した。さらに、Th2依存的な気道炎症はSH-2251を経口投与することで抑制された。

SH-2251による選択的IL-5産生Th2細胞分化の阻害メカニズムを解明するため、DNAマイクロアレイを行い、SH-2251の標的分子としてGfi1を同定した。Gfi1の発現はSH-2251処理したTh2細胞で著しく低下する。レトロウイルスベクターを用い、SH-2251処理したTh2細胞にGfi1を導入することで、IL-5産生Th2細胞分化の回復が認められた。これらの結果より、SH-2251によるIL-5産生Th2細胞分化の阻害は、Gfi1の発現制御を介することが示唆された。

グローバルCOEワークショップでは、英語での質疑応答の難しさを実感し、どのように答えれば相手に伝わるかを考える機会を得た。また、ディスカッションでは多くの助言を頂き研究を遂行するうえで大変参考になった。

Akt1の抑制はマウスの寿命を延長する

リサーチアシスタント
野島 愛佳
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

栄養感受性シグナルに関わる分子は、生物の寿命の制御に深くかかわっている。インスリン-IGF1シグナル伝達経路は、イーストから哺乳類まで様々な生物の寿命に影響を及ぼすことが知られており、このシグナル伝達経路に関わる分子の抑制は寿命を延長することが報告されている。

我々はAkt1の抑制がマウスの寿命を延長することを発見した。Akt1のヘテロノックアウトマウスはコントロールに比較して体重と体脂肪量が減少していたが、耐糖能は正常であった。このマウスではリボソームの生合成とミトコンドリアDNA量が減少しており、酸化ストレスも減少していた。

これらのマウスモデルを用いた実験と同様に、線虫においてもAkt1の抑制は寿命を延長しAkt1の活性化は寿命を短縮した。線虫及びヒト細胞を用いて、我々はAkt1の減少がリボソーム遺伝子発現の減少とミトコンドリアDNA量の減少をもたらすことを証明した。さらに線虫におけるリボソーム遺伝子の減少はミトコンドリアDNA量を減少させ、同時に線虫の寿命を延長することが分かった。逆に言うと、タンパク合成の増加に伴うミトコンドリア量とエネルギー消費の増加は、老化の促進及び老化関連疾患の増加をもたらすと言えるかもしれない。

G-COEプログラムでプレゼンテーションをする機会を与えていただいたことに深く感謝しています。

IgE依存性L-asparaginase過敏反応の予測因子としての好塩基球表面CD203c発現の有用性

リサーチアシスタント
日野 もえ子
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学

L-asparaginase（ASP）は急性リンパ性白血病（ALL）治療のKey Drugであるが高率に1型過敏反応を発症することが知られている。1型過敏反応は通常特異IgE依存性だがASP過敏反応の患者においてASP特異IgEは測定感度以下であり、ASP特異IgGが高値であることが報告されている。近年1型過敏反応の新たな指標としてCD203c basophil activation tests（BAT）の有用性が報告されている。今回我々はASP過敏反応予測因子としてのBATの有用性をASP特異IgG、Skin Prick Test（SPT）と比較した。

33人の小児ALL患者が登録された。ASPを含む治療前に採血とSPTを行い、治療中のASP過敏反応を観察した。ASP特異抗体価はELISAにより測定した。

33人中8人にASP過敏反応を発症した。ASP特異IgGは過敏反応群で有意に高値であった（$p<0.01$）。SPTは過敏反応と有意に関連していた（$p<0.01$）。BATは過敏反応群で有意に上昇していた（$p=0.02$）。BATによるROC曲線下面積は0.87であり、ASP特異IgGは0.9であった。IgE crosslinking-induced luciferase expression試験は最近開発されたセルベースアッセイであり、特異IgEを高感度に検出することが可能である。ASP過敏反応を発症し、BATが高値の患者においてEXiLEは陽性であった。さらに我々はASP過敏反応後BATとSPTが陰転化することを発見し、3人のASP過敏反応の患者に対し安全にASPを再投与することができた。

BAT、SPT、EXiLEの結果からASP過敏反応患者血清にはASP特異IgEが存在していることが示唆された。BATは優れた過敏反応予測因子であり、過敏反応患者へのASP再投与が可能であった。

G-COEプログラムには2年間採用していただいた。これまで日本語でのプレゼンテーションは何度もやってきたが、英語でのプレゼンテーションは初めての経験だったので非常に勉強になった。リトリートでは、分野の異なる若手研究者と意見交換することができて視野が広まったと感じた。研究費等金銭的支援により学業に集中することができた。

小児喘息におけるVEGF-A発現調節に関わるmicroRNAに関する研究

リサーチアシスタント
中野 泰至
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学

気管支喘息における気道リモデリングに関与する因子の一つにvascular endothelial growth factor-A（VEGF-A）が報告されている。気管支喘息の病態においてVEGF-Aは様々な制御を受けているが、転写後制御に関わるmicroRNAが気管支喘息においてどのようにVEGF-Aを調節しているのかは明らかでない。グローバルCOE-RAとして採用され小児喘息におけるVEGF-A発現調節に関わるmicroRNAに関する研究というテーマで研究活動を開始した。

本研究では、小児喘息患者を対象として、CD4陽性T細胞のVEGF-A発現を解析し、VEGF-Aの発現を制御する可能性があるmicroRNAの発現を解析した。小児気管支喘息患者では健常小児コントロールと比較して有意にVEGFA mRNA発現が高かった。コンピューター解析によりVEGF-A発現を制御する可能性が高いmicroRNAの候補を探索し、それらの発現を解析するとhsa-mir-15aの発現が小児喘息患者で健常小児コントロールよりも有意に低かった。hsa-mir-15aがVEGFAの発現制御を介して小児気管支喘息の病態に関わっていることが示唆された。今後hsa-mir-15aが小児気管支喘息の臨床的マーカーおよび治療標的となる可能性がある。

英語によるプレゼンテーションセミナーの授業及び年２回のプレゼンテーション・質疑応答が英語で行われたグローバルCOE-RAワークショップを通して、英語でのプレゼンテーションがより身近になり、国際学会での発表にも少し自信をつけることができ、大変有用であった。また、G-COEリトリートでは泊まり込みで他のCOE-RAの方と話す機会があり、いい刺激を受けることができて大変良かった。

酸化ストレス下の骨芽細胞分化におけるヘッジホッグシグナルとJNK1の相互作用

リサーチアシスタント
塩濵 直
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学

ヘッジホッグシグナルは胎生期の形態形成、髄芽腫や基底細胞癌などの発癌を制御するシグナルであるが、骨芽細胞分化初期においても重要な促進因子となる。ヘッジホッグシグナルを標的とする低分子化合物が有力な新規抗腫瘍薬として注目されているが、動物実験において骨量低下の副作用が指摘されている。腫瘍に対する分子標的治療における副作用軽減を目指す研究内容がグローバルCOEの目指す理念に合致したため、グローバルCOE-RAとして採用され研究活動を開始した。

骨粗鬆症の発症機序の一部として、酸化ストレスによるヘッジホッグシグナルの抑制及びそれに伴う骨芽細胞分化抑制が報告されているが、酸化ストレスがどのような経路でヘッジホッグシグナルを抑制するかは不明である。そこで我々は、マウス胎児間葉系細胞（C3H10T1/2）を用いて骨芽細胞分化において酸化ストレスがヘッジホッグシグナル抑制の機序について解析をおこなった。

酸化ストレス下ではヘッジホッグシグナルの標的遺伝子、骨芽細胞関連遺伝子の発現及びその後の石灰化形成が抑制された。さらにその抑制効果はJNK阻害剤で阻害可能であった。また、野生型及び恒常的活性型JNK1の一過性強制発現によりヘッジホッグ経路は強く抑制された。このことから、酸化ストレスにより活性化されたJNK1がヘッジホッグシグナルを抑制することが、骨粗鬆症発症の機序の一部を占めると考えられた。

英語での発表と質疑応答の機会の経験は大変貴重であった。指導教官以外のアドバイザーからのフィードバックも参考になった。また、同年代の研究者との交流は高いモチベーションを維持するのに有用であった。G-COEセミナーにおける講演も大変に有益で興味深い内容であった

A role for Bcl6 in the differentiation of memory precursor CD8 T cells

リサーチアシスタント
藩　婧
千葉大学大学院医学研究院
分化制御学

Bcl6, a sequence-specific transcriptional repressor, is important for the generation and maintenance of central memory CD8 T cells, which are differentiated from memory precursor cells, but not from effector cells. However, the molecular mechanism involved in the generation of these cells is largely unknown. Recent studies reported that prolonged IL-2 signals promote effector CD8 T cell differentiation, and that activated CD8 T cells that expressed a larger amount of CD25 efficiently differentiated into effector cells. When naïve CD8 T cells from IL-2-KO and WT mice were stimulated with anti-CD3 and anti-CD28 antibodies, the WT CD8 T cells differentiated into both CD25lo and CD25hi CD8 T cells. However, the IL-2-KO CD8 T cells did not differentiate into CD25hi CD8 T cells, and the amount of Bcl6 mRNA in the IL-2-KO CD8 T cells was significantly higher than that in WT CD8 T cells. When IL-2 was added in the IL-2-KO CD8 T cell culture, CD25hi CD8 T cells were differentiated, and the amount of Bcl6 mRNA in the T cells was reduced.

To investigate whether Bcl6 negatively regulates the CD25 expression in activated CD8 T cells, naive CD8 T cells were sorted from the spleens of Bcl6-KO and WT mice. The level of CD25 on Bcl6-KO naive CD8 T cells was similar to that on WT naive CD8 T cells. These naive CD8 T cells were then stimulated with anti-CD3 and anti-CD28 antibodies. The majority of Bcl6-KO CD8 T cells differentiated into CD25hi CD8 T cells. The amounts of CD25 and IL-2 mRNA in Bcl6-KO CD8 T cells were significantly higher than those in WT CD8 T cells. Furthermore, we identified putative Bcl6-binding DNA sequences around the CD25 and IL-2 genes, and the binding of Bcl6 to these sequences was confirmed in naïve, but not in activated, CD8 T cells by a ChIP assay. Taken together, these data indicate that Bcl6 is responsible for the differentiation of memory precursor CD8 T cells by repressing the expression of the CD25 and IL-2 genes.

I was honored to be a RA in this Global COE program. It provided me with a great opportunity to present and discuss my work in English at the COE-RA workshop. I was able to obtain some valuable advice about my research and presentation skills from the supervisors. The events associated with the Global COE program also provided an opportunity to learn about cutting-edge research in immunology being conducted by prominent professors from around the world. It was an extremely valuable experience for me.

エフェクターとセントラルメモリーの分化はナイーブCD4 T細胞の段階で決定されている

リサーチアシスタント
河野 麻仁
千葉大学大学院医学研究院
分化制御学

本研究ではナイーブCD4 T細胞からメモリーおよびエフェクターCD4 T細胞への分化機構を解明することを目的とする。すでに、WTマウスの脾臓由来のナイーブCD4 T細胞を用いてメモリーCD4 T細胞のマーカーであるLy6Cの発現を解析した結果、Ly6C^{hi}とLy6C^{lo}との二種類のナイーブCD4 T細胞が存在することを見出した。本研究ではLy6C^{hi}とLy6C^{lo}ナイーブCD4 T細胞の機能および分化機構を明らかにすることで免疫応答の制御機構の一端を解明する。この研究内容がグローバルCOEの目指す理念に合致したためグローバルCOE-RAとして採用され研究活動を行っている。

Ly6C^{hi}とLy6C^{lo}との二種類のナイーブCD4 T細胞を*in vitro*おいて抗CD3、CD28抗体を用いて活性化させた場合においても、OT IIマウス由来細胞を用いて*in vivo*で特異抗原により活性化させた場合においても、Ly6C^{hi}ナイーブCD4 T細胞でCD25の発現がより強く、かつIFNγやTNFαを多く産生するTh1 effector細胞に分化した。しかし、Ly6C^{lo}ナイーブCD4 T細胞では、このような分化は見られなかった。また、それぞれのナイーブ細胞をCD28欠損マウスに移入後、免疫して抗体価を評価した結果、Ly6C^{lo}ナイーブCD4 T細胞を移入したマウスで高親和性抗体の上昇が認められ、二次応答でも著明な抗体価の上昇を認めた。一方、Ly6C^{hi}ナイーブCD4 T細胞移入マウスでは高親和性抗体価が著しく低値だった。以上の結果から、Ly6C^{hi}ナイーブCD4 T細胞はTh1 effectorに分化しやすい細胞であり、Ly6C^{lo}ナイーブCD4 T細胞は、B細胞の分化を誘導する濾胞ヘルパーT細胞へ分化しやすい細胞であり、さらにメモリーCD4 T細胞に分化する細胞であることが明らかになった。

グローバルCOE-RAワークショップの英語による発表や質疑応答は、自身のトレーニングとなる貴重な体験であった。このような経験は今後の国際的な発表の場においても有用であったと思う。グローバルCOEの2名のアドバイザーの先生方には、発表方法や研究方針など数々の助言を頂き、とても助けになった。また、グローバルCOE-RAとなって研究奨励費をいただいて研究することにより、自身の研究に対して自立して考える機会を得ることができた。また、グローバルCOE開催のワークショップやシンポジウムでは国内外における著名な研究者の最先端の講演を聴くことができ大変有意義であった。これらの貴重な経験は自身を大きく成長させてくれた。グローバルCOE-RAメンバーとなれて大変光栄に思う。

標準治療後の進行期下咽頭癌症例に対するα-Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いたアジュバント療法の有効性に関する2群間ランダム化第II相臨床試験

リサーチアシスタント
佐々原　剛
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学

頭頸部癌の治療は一般的に化学療法、放射線療法、手術療法を組み合わせて行われる。しかし、しばしば局所再発や遠隔転移を引き起こし、これらの患者の予後は不良である。そのため、頭頸部癌の再発予防のための新たな治療戦略が必要であり、免疫治療が癌治療のアジュバント療法の一つとして期待されている。

NKT細胞はユニークなリンパ球であり、ヒトNKT細胞はα-Galactosylceramide（α-GalCer）で活性化され、様々な悪性腫瘍に対して強力な抗腫瘍効果を示す。我々は頭頸部癌患者の鼻粘膜にα-GalCerをパルスした樹状細胞（DC）を鼻粘膜下に投与する第Ⅰ相臨床試験を行い、治療が安全に実行できることをすでに確認をしている。

それらの結果をふまえて、グローバルCOE-RAの研究活動として標準治療後の中咽頭癌と下咽頭癌を対象としたアジュバント療法の有効性を検討するためのα-GalCerパルスDCと非パルスDCによる２群間ランダム化第Ⅱ相臨床試験を開始した。研究は、現在まだ継続中であるが16例の患者を登録することができ、いくつかの症例でNKT細胞特異的免疫反応を確認できた。登録終了後にNKT細胞特異的免疫反応と臨床効果との相関を評価する予定である。

グローバルCOE-RAワークショップでは、英語によるプレゼンテーションが行われ、私にとっては初めての経験であったが、後日、アドバイザーの先生方から評価をいただき、非常に参考になった。また、その他にもワークショップやシンポジウムに多く参加することができ、貴重な経験となり今後の研究に非常に有用なものとなった。

白血病幹細胞におけるポリコーム遺伝子 *EZH2*の解析

リサーチアシスタント
田中 さとみ
千葉大学大学院医学研究院
細胞分子医学

癌におけるポリコーム群遺伝子の機能が注目されている。白血病は大量化学療法、幹細胞移植により治癒も目指せる疾患ではあるが、白血病幹細胞の残存による再発が大きな治療課題である。我々はH3K27me3活性を有するポリコーム群遺伝子*Ezh2*の白血病細胞、特に白血病幹細胞における役割を明らかにする目的で本研究を開始した。

*Ezh2*のconditional knockout mouseより純化した顆粒球マクロファージ前駆細胞（GMP）に白血病を強力に誘導する融合遺伝子である*MLL-AF9*を導入し、マウス急性骨髄性白血病（AML）モデルを作成し、*Ezh2*の白血病細胞における機能を解析した。

白血病化したGMP細胞は*Ezh2*を欠損させるとアポトーシスの亢進と細胞周期移行の遅延が起こり、増殖が抑制された。また、*Ezh2*の欠損は白血病化したGMP細胞を分化させコロニー形成能を抑制した。移植を用いた*in vivo*モデルでは*Ezh2*欠損群の白血病細胞は分化が促進され、生存期間は有意に延長するだけでなく、白血病幹細胞の頻度も低下した。全ゲノムクロマチン免疫沈降シーケンス法を用いたゲノムワイド解析及び、マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行うことにより、*Ezh2*はMLL-AF9急性骨髄性白血病において、H3K27me3の修飾を介して分化、アポトーシス、幹細胞機能などに関連する遺伝子を制御することが明らかとなった。

グローバルCOE-RAワークショップでは年数回プレゼンテーションが英語で行われる機会があり、討論も盛んに行われた。これは国際学会での発表のために、とてもよいトレーニングになったと感じている。また、COE-RA期間に学位論文を発表することができ、充実した一年を送ることができた。

慢性炎症による細胞傷害と動脈硬化症発症機序の関連

リサーチアシスタント

渡辺 健太
千葉大学大学院薬学研究院
病院薬学

動脈硬化症は難治免疫関連疾患の一つであり、脳梗塞や心筋梗塞などの基礎疾患である。マクロファージは動脈硬化症の各期に存在し、内皮下でコレステロールを蓄積して泡沫化し、炎症を促進する。炎症性細胞傷害時には細胞から放出されるポリアミンが酸化され、反応性の高い低分子アルデヒドであるアクロレインが生成される。我々はアクロレインが動脈硬化症を惹起する可能性を見出し、その詳細に関する研究が難治免疫関連疾患の治療研究開発を目ざすグローバルCOEのコンセプトに合致していたことから、グローバルCOEプログラムの研究課題に採択され、研究を開始した。

血漿中の脂質キャリアである低比重リポ蛋白質（LDL）について検討した結果、健常人ボランティアから提供された血漿より調製したLDLがアクロレインにより修飾されていることを見出した。また、培養細胞を用いた検討により、LDLをアクロレインで修飾して調製したアクロレイン化LDLは、マクロファージの泡沫化を強く惹起することを明らかにした。またその程度は動脈硬化を惹起するリポ蛋白として知られている酸化LDLよりも高いことを見出した。その後、アクロレイン化LDLはスカベンジャー受容体を介して細胞内に取り込まれ、マクロファージは脂質球を形成して泡沫化することが明らかとなり、未だに不明な点の残るマクロファージの泡沫化の過程に関連した、新しい知見を得るに至った。

ワークショップでの英語での口頭発表は初めての経験だったが、非常に刺激的で良い経験となった。他分野の先生方からの質疑には、自分にない発想や視点が多く含まれており、発展的な研究の進行に非常に有意義だった。また、プレゼンテーションセミナーやリトリートを通じて同年代の研究者と関係が築けたことも、非常に有意義だったと感じている。

ER陽性乳がんにおけるエストロゲン前駆体トランスポーターの発現およびPI-9の誘導に関する研究

リサーチアシスタント

松本 准
千葉大学大学院薬学研究院
病院薬学

乳がんのうち約2/3はestrogen receptor陽性乳がんであり（ER陽性乳がん）、estrogenが、がん細胞の増殖に重要な役割を果たしていることが知られている。私はER陽性乳がんに対する新規バイオマーカーおよび創薬ターゲットの確立を目指し、estrogen前駆体（estrone sulfateおよびdehydroepiandrosterone sulftate）の取り込みに関与するtransporter、およびgranzyme Bの内因性の阻害剤であるproteinase inhibitor 9（PI-9）に着目し、Global-COE（G-COE）のRAとして研究を開始した。

ER陽性乳がん細胞においては、estrogen前駆体の取り込みが、がん細胞の増殖に重要な役割を果たし、またestrogen前駆体に輸送活性を示す数種類のtransporterが発現していることが示唆され、中でもorganic anion transporting polypeptide 2B1の発現量に関しては、がん細胞の増殖に深く関わっている可能性が示唆された。またPI-9がestrogenのみならず、estrogen前駆体によっても誘導されることが示唆され、さらにPI-9の発現量が、がん細胞の増殖に関わっている可能性も見出した。

G-COEワークショップにおける発表は英語で行われ、RAとして採用された後、海外に友人を作り、自ら進んで英語を学ぶようになった。また、博士課程卒業後の進路として留学を考えるようになり、本プログラムは自身の視野を海外へと広げる上で非常に有用であった。さらに、他のG-COE RAと話す機会も多く、自身の研究に対する知識の他、幅広い知識を身に付けることができ、大変貴重な経験をした。

核内ErbB4によるヒストンメチル化の誘導とSrcによる抑制

リサーチアシスタント
石橋 賢一
千葉大学大学院薬学研究院
分子細胞生物学

蛋白質チロシンリン酸化は、発がんや免疫システムの調節において重要な役割を担っている蛋白質翻訳後修飾の一つである。ErbB4は、がんの増殖抑制や免疫応答に関与するチロシンキナーゼであるが、ErbB4を介した核内チロシンリン酸化シグナルは未解明な部分が多い。そこで、ErbB4シグナルのリン酸化を介した調節機構を理解することは、がんや免疫疾患の治療に貢献することが期待されるため、グローバルCOE-RAとして採用され研究活動を開始した。

我々は、核内ErbB4がチロシンリン酸反応を介して転写抑制性のヒストン修飾であるH3K9me3を上昇させることを見出した。また、H3K9me3の転写抑制ターゲットであるhTERTの転写が核内ErbB4シグナルにより抑制されていた。一方、ErbB4と同じファミリーに属するEGFRはSrcを介したチロシンリン酸化反応により、ErbB4の核内移行を抑制し、H3K9me3の上昇とhTERTの転写抑制を阻害した。以上の結果から、ErbB4を介した核内シグナルがチロシンリン酸化により制御され、ヒストン修飾において重要な役割を果たしていることが示唆された。

英語で発表・質疑応答が行われたグローバルCOE-RAワークショップは、英語でのプレゼンテーション能力を鍛える良い機会となった。さらに、アドバイザーの先生方のコメントは的確であり、研究を進める上で非常に参考となった。加えて、グローバルCOEリトリートはRA同士の親睦を深める上で有意義であった。このようにグローバルCOEプログラムにサポートして頂いたおかげで、研究者として成長でき、研究成果を論文(*J. Cell Sci.*, in press, 2012)として発表することが出来た。

ヒスタミンH4受容体をターゲットとする新たな難治性掻痒治療に関する研究

リサーチアシスタント
諏訪 映里子
千葉大学大学院薬学研究院
高齢者薬剤学

自己免疫性皮膚疾患の多くは難治性の掻痒を主訴とし、症状の増悪に深く関与している。ヒスタミンH_4受容体は、Th1/Th2バランス調節など免疫・アレルギー反応への関与が知られ、さらに痒み反応への関与が示唆されている。これまでに我々は、ヒスタミン及びサブスタンスPで誘発した急性掻痒モデルマウスにおいて、H_4受容体拮抗薬が有意に掻痒を抑制し、さらにアトピー様慢性掻痒モデルマウスにおいてもH_4受容体拮抗薬が有意な抗掻痒・抗炎症作用を有することを見出した。そこで、H_4受容体の掻痒における作用点を解明し、難治性掻痒治療におけるH_4受容体拮抗薬の有用性を明らかにすることを目的とし、グローバルCOE-RAとして研究活動を開始した。

我々は、ヒト表皮組織を用いた検討により、表皮上層の分化したケラチノサイトが、表皮下層のケラチノサイトに比較してH_4受容体を強く発現している事を見出した。さらに、ヒト不死化ケラチノサイト(HaCaT細胞)を用いた検討においても、mRNAレベル及び免疫染色によるタンパク質レベルでのH_4受容体の発現を確認した。一方、HaCaT細胞での分化誘導作用の検討から、分化に伴いH_4受容体が強発現することを確認した。これらの検討より、H_4受容体を有し掻痒反応を促進性に制御する細胞として、表皮ケラチノサイトが有力な候補細胞であることが示唆された。

本プログラムに参加する中で、グローバルCOE-RAワークショップでの発表は特に貴重な経験となった。ワークショップに参加することで、英語でのプレゼンテーション及び質疑応答の経験を積むことができ、プログラム2年目には、英国で開催された欧州免疫学会において、口頭発表を英語で滞りなく行うことができた。また、アドバイザーの先生方には様々な貴重なご助言を頂き、研究を進めていく上での視野を広げることができ有意義であった。

脂質変動を利用したマスト細胞の活性化制御機構の探索

リサーチアシスタント

牧山 智彦

千葉大学大学院薬学研究院
薬効薬理学

マスト細胞はヒスタミンやプロスタグランジンD2などの炎症性メディエーターを遊離する細胞であり、その活性化制御機構は未だに未解明な部分が存在します。これまでに、私達はスフィンゴ脂質という生理活性を持った脂質群の細胞に対する影響について検討を行ってきました。近年、スフィンゴ脂質を含む脂質群が免疫細胞においても活性調節の一端を担うことが明らかになったため、私は、アレルギー反応に深く関連性のあるマスト細胞の活性化調節機構における脂質群の影響について研究をスタートさせました。この目的がG-COEの方向性と合致していたため、G-COE-RAとして採用され、研究を更に発展させることが出来ました。

メチル-β-シクロデキストリン（MβCD）を処置することで、細胞内コレステロール量を減少させた際のマスト細胞脱顆粒反応について検討を行いました。MβCDを処置した細胞群では、刺激によるマスト細胞の脱顆粒反応が有意に亢進し、この亢進作用は外部からコレステロールをレスキューすることで回復しました。また、MβCD処置により見られた脱顆粒反応の亢進作用は、ホスホリパーゼD（PLD）阻害剤を処置することにより完全に抑制されました。このことから、コレステロール量の変化により生じる脱顆粒反応の亢進作用はPLDを介したシグナル経路に依存していると結論を出しました。

G-COEのワークショップでは、英語によるプレゼンテーションや質疑応答があり、自身の英語力をより一層向上させることが出来ました。また、他大学とのジョイントリトリートでは異なった研究領域の方々と様々な意見を交換がすることが出来、非常に貴重な体験をさせて頂き、誠に感謝しております。

頭頸部扁平上皮癌におけるマイクロRNAの機能解析と標的遺伝子の同定

リサーチアシスタント

ムラディル・ムタリフ

千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科学

マイクロRNA（miRNA）は19-22塩基の低分子一本鎖のRNA分子であり、タンパクコード遺伝子の発現を翻訳前あるいは転写レベルで制御しており、癌遺伝子あるいは癌抑制遺伝子として機能していることが注目されている。今回頭頸部扁平上皮癌において癌抑制機能を有するmiR-133aの標的遺伝子の探索と機能解析することを目的とした研究計画がグローバルCOE-RAとして採用され研究活動を開始した。

miR-133aを遺伝子導入した頭頸部扁平上皮癌細胞株SASとHSC3において、マイクロアレイを用い標的遺伝子の網羅的探索を行い、発現が低下した遺伝子群の中から、miRNAとその標的遺伝子との予想結合部位を検索することができるWeb上のデータベースTargetscanにて3´UTR領域にはmiR-133aの結合配列が存在する遺伝子を選び出し、ルシフェラーゼレポーターアッセイによりmiR-133aがどの候補遺伝子を直接制御しているかを確認した結果、35個の遺伝子がmiR-133aの標的候補であることが確認できた。その中で、以前我々の解析において頭頸部扁平上皮癌で発現が亢進していたGSTP1に特に着目した。GSTP1については、各種癌において発現が亢進していることも報告されている。癌細胞株SASとHSC3においてmiR-133aを導入することによりGSTP1のmRNA及びタンパク質の発現が抑制された。さらにsiRNA（si-GSTP1）を用いた実験からはGSTP1は癌細胞の増殖、アポトーシスの抑制に寄与している癌遺伝子であることが示唆された。

グローバルCOEプログラムのRAとなってから、各種イベントやグローバルCOE-RAワークショップに参加することができ、そこでたくさんの日本人の大学院生と研究内容に対して様々なディスカッションや意見を交流したことが私のような留学生には貴重な体験となった。この体験は帰国後の研究活動に対して大きなプラスになると思っている。

神経芽腫におけるがん細胞の多様性や幹細胞性獲得、維持機構の解析

リサーチアシスタント
金子 伊樹
千葉大学大学院医学研究院
分子腫瘍生物学

神経芽腫は小児固形腫瘍の中で発生頻度が高く、悪性神経芽腫患者の長期生存率は30%にも満たない。未だ難治性腫瘍の一つであり、新規治療法の開発は急務である。悪性神経芽腫の特徴としては*MYCN*遺伝子の増幅が見られる。*MYCN*遺伝子はiPS細胞などの幹細胞に関連する遺伝子としても知られている。近年、転移や浸潤、薬剤体性獲得、免疫回避のようながん悪性化機構の一つとしてがん幹細胞の存在が提唱されている。私は神経芽腫におけるがん幹細胞について研究を進めていることからグローバルCOEの目指す理念に合致したため、グローバルCOE-RAとして採用され、研究活動を開始した。

*MYCN*遺伝子の相補鎖には*NCYM*遺伝子がコードされ、その*NCYM*遺伝子は*MYCN*遺伝子が増幅している神経芽腫において*MYCN*遺伝子と共に増幅している。さらに*MYCN*が幹細胞の機能を制御していることがすでに報告されているので、我々は*MYCN/NCYM*領域の増幅と神経芽腫幹細胞に着目して研究を行った。神経芽腫細胞株を用いた実験ではNCYMがiPS細胞関連遺伝子の一つであるOCT4の発現を誘導することを明らかにした。NCYMによるOCT4の発現誘導ががん幹細胞の特徴である自己複製能や浸潤能の上昇に寄与していることも明らかとなった。さらに神経芽腫臨床検体を用いて*NCYM*と*OCT4*のmRNAの発現解析を行ったところ臨床検体における両者の発現は有意に正相関した。

以上の結果より、NCYMはOCT4の発現誘導を介して神経芽腫にがん幹細胞様の性質を獲得させ、神経芽腫悪性化に寄与していると考えられる。

グローバルCOE-RAの多くの人が受講したプレゼンテーションセミナーでは実践的なプレゼンテーションテクニックとそれを実践する貴重な機会となった。さらにグローバルCOEで企画されたワークショップなどは英語で行われ、授業で学んだことを応用して学生同士が英語での活発な質疑応答を行っていてとてもよい経験になった。また自分のプレゼンテーションの様子を録画して、後日見ることが出来たので、今後の課題や問題点などが浮き彫りとなり、とても有用なものとなった。

抗体フラグメントの非特異的な腎集積を低減する^{111}In標識薬剤の開発

リサーチアシスタント
鈴木 博元
千葉大学大学院薬学研究院
分子画像薬品学

RI標識抗体はがんの画像診断や治療だけでなく、がん免疫の病態解明にも有用である。我々はこれまでにIgG抗体よりも血液クリアランスや組織移行性の点で優れている抗体フラグメントのRI標識体を用いたイメージング研究を行ってきた。本研究は今後、診断や治療への応用が期待されることから、グローバルCOE-RAとして採用され、以下の研究活動を進めた。

RI標識抗体フラグメントは投与後早期から腎臓において非特異的な放射活性の集積が観察され、イメージングの妨げとなる。そこで、我々は腎刷子縁膜酵素によりリンカーが開裂することで尿排泄性の高い放射性代謝物が遊離する薬剤設計を考案した。使用するRIには、入手および取扱が容易である^{111}Inを選択し、本標識薬剤の診断への応用を評価した。

腎刷子縁膜酵素により認識を受けるペプチド配列の探索には、ラット腎臓より調製した刷子縁膜小胞を用いた実験系を用い、種々のペプチド配列の中から、単一の放射性代謝物を与える配列を見出した。しかし、本配列を含む抗体標識薬剤を用いて作製した標識抗体は*in vivo*では腎臓の放射活性を低減することができなかった。その後の検討から、これは錯体構造の電荷による影響である可能性が示唆された。これらの結果は、標識抗体の腎集積を低減するための標識薬剤の設計に対する新たな指針を与えるものである。

ワークショップにおける発表は全て英語で行われたため、他のRAの発表が自身の発表技術を向上させる格好の教材となり、また後日配布された自身の発表の録画映像で、その見直しをすることが可能であり、英語によるプレゼンテーション能力を向上させる最良の機会となった。リトリートでは、他のRAと密なディスカッションを行うことができ貴重な意見を得ることのできる機会となった。

Scurfyマウスの自己免疫性炎症における IL-21の役割

リサーチアシスタント
岩本 太郎
千葉大学大学院医学研究院
遺伝子制御学

Foxp3陽性T細胞を欠くScurfy(Sf)マウスではIL-21を始めとした様々なサイトカイン産生が亢進しており、出生後急速に皮膚、肝臓、肺などの臓器に自己免疫性炎症を起こし、多臓器不全で4週で死亡する。

IL-21はCD4陽性T細胞によって産生される多様な作用を持つサイトカインであり、T細胞のみならずB細胞、NK細胞、樹状細胞の分化、増殖に関わっている。関節リウマチや全身性エリテマトーデス、1型糖尿病などの疾患モデルマウスでは、IL-21シグナルを阻害することでそれらの発症が抑制されることが報告されている。

しかしながらSfマウスの自己免疫性炎症におけるIL-21役割は未解明であった。我々はSf IL-21レセプター(IL-21R)欠損マウスを作製し、IL-21と多臓器炎症との関係を調べた。

その結果、Sf IL-21R欠損マウスではSfマウス、Sf IL-21R ヘテロ(Het)に比べ生存期間が有意に延長し、特に肺での炎症の改善を認めた。このことからIL-21がSfマウスの多臓器炎症に関わっていることが明らかとなった。さらに、Sf IL-21R欠損マウスの肺においてはSfマウス、Sf IL-21R Hetマウスと比べeffecter CD8陽性T細胞が著明に減少していることを見いだした。現在我々は、Sfマウスの肺の炎症におけるCD8陽性T細胞とIL-21の役割に関して検証を続けている。

グローバルCOE-RAワークショップでのプレゼンテーションやディスカッションは全て英語で行われ、とても貴重な経験であった。またグローバルCOEの2名のアドバイザーの先生方から頂いた御指導は、今後の研究を進めて行く上でとても参考になった。

末梢血単核球の網羅的遺伝子発現解析による 関節リウマチにおける薬効予測

リサーチアシスタント
眞山 快枝
千葉大学大学院医学研究院
アレルギー・臨床免疫学

関節リウマチ(RA)は破壊性関節炎を特徴とする全身性の炎症性疾患であり、その有病率は高い。近年、TNFαやIL-6等の炎症性サイトカインをターゲットとした生物学的製剤の登場により、RAの治療成績は飛躍的に改善しているが、その一方で生物学的製剤は薬剤費用が高く、また一定の割合で無効例が存在するため、その治療効果を使用前に予測する方法の確立が望まれる。本研究では、生物学的製剤を含む抗リウマチ薬に対する薬効予測と効果発現機序の解明のため、網羅的遺伝子発現解析を開始したが、この研究目的がグローバルCOEの主旨に合致したため、グローバルCOE-RAとして採用された。

生物学的製剤の中でIL-6受容体抗体製剤であるtocilizumab(TCZ)は、効果発現に時間を要するため、治療前の薬効予測をより必要とする薬剤である。本研究では、新たにTCZを開始するRA患者を対象に、治療開始前の末梢血単核球を用いて網羅的遺伝子発現解析を行い、有効群と無効群における発現の違いを比較した。これまで計39例に対して解析を行い、現在、抽出された予測候補遺伝子の発現を定量的PCRを用いて検証している。

また本研究では、生物学的製剤を含む抗リウマチ薬を新規に開始するRA患者の治療前後のCD4陽性T細胞を単離し、その遺伝子発現の変化を比較することにより、薬剤の効果発現機序の解明を行っている。

グローバルCOE-RAワークショップでは、慣れない英語のプレゼンテーションを行ったが、他分野の先生からもアドバイスを頂き貴重な体験となった。今後もこの経験を活かして研究に励みたい。

糖尿病マウス心筋梗塞モデルにおけるdipeptidyl peptidase-4(DPP-4)阻害薬の心保護作用に関する研究

リサーチアシスタント
亀田 義人
千葉大学大学院医学研究院
循環器内科学

心不全は日本における死亡原因の第２位を占めており、年々増加している。ACE-Iやβブロッカー等の心不全治療薬や心筋梗塞に対する血行再建術の発達により、予後は改善してきたが、未だ不十分である。近年、糖尿病治療薬としてDPP-4阻害薬などのインクレチン関連薬が用いられるようになった。DPP-4阻害薬の心臓への作用については明確でないことから、私達はDPP-4阻害薬が心保護作用をもつかどうかに関して動物実験を開始した。

高脂肪食で育てたBL/6マウスにストレプトゾトシンを投与し、糖尿病モデルを作成し、冠動脈結紮術を施行した。高脂肪食群と高脂肪食+DPP-4阻害薬投与群にランダムに分け、５日目に心エコーによる心機能の解析、梗塞範囲、血管数、心筋虚血に関して解析を行った。また、冠動脈結紮後３日目の心筋のリン酸化Akt,ERK、STAT-3、及びBCL-2をウェスタンブロットにより解析した。結果、DPP-4阻害薬は心機能を改善し、梗塞範囲を減少し、血管数を増加させ、Hypoxiprobe-1染色による心筋虚血面積を縮小させた。ウェスタンブロットによる解析ではSTAT-3の活性化と、BCL-2の有意な増加を認めた。

このことから、DPP-4阻害薬は糖尿病マウス心筋梗塞モデルにおいてSTAT-3シグナルを介し、アポトーシスの抑制により心保護作用を示す可能性が示唆された。

グローバルCOE-RAワークショップは英語での発表、ディスカッションをする良い機会となった。私達は普段自分の専門領域外の発表を聞く機会が少ないが、G-COEはその機会を与えてくれ、硬直化した思考を変える機会を与えてくれた。

日本人小児におけるPCV13に含まれる血清型に対する肺炎球菌特異抗体と肺炎球菌保菌との関係

リサーチアシスタント
高橋 喜子
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学

侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)を予防する目的で、多くの先進国では５歳未満小児に対し定期接種として７価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)が導入された。その後、非関連株によるIPDの増加が問題となり、PCV13の導入に切り替えている国々もある。

近年、PCV7接種前に肺炎球菌の保菌がある場合、保菌している血清型に対する特異抗体が誘導されにくいと報告されている。このワクチンによる特異抗体誘導とワクチン接種前の保菌との関係をテーマにした研究が、グローバルCOEの目指す理念に合致したため、グローバルCOE-RAとして採用され研究活動を開始した。

日本人小児における自然歴の肺炎球菌特異抗体価のデータはなく、まず日本人における自然歴でのPCV13に含まれる血清型に対する肺炎球菌特異抗体価の保有率を明らかにした。肺炎球菌ワクチン未接種日本人160名を対象に、WHOが推奨するELISA法にてPCV13に含まれる血清型に対する肺炎球菌特異抗体価を測定した。WHOが定めるIPDを予防しうる血清型別特異抗体価0.35μg/mlを抗体陽性の基準とした。その結果、２歳未満小児では、多くの血清型(血清型1、4、7F、9V、18C、23F)に対する抗体価が低く、年齢が上がるごとに抗体価が上昇した。0.35μg/ml以上の抗体価を保有している割合は、年齢が上がることに上昇し、５～９歳ではほぼ100%に達した。

今後、本研究では、様々な年齢層が接種する状況である日本において、年齢毎のPCV7接種前の肺炎球菌保菌と接種前後での特異抗体価の関係を検討する予定である。

グローバルCOE-RAワークショップでは、初めて英語でのプレゼンテーション・質疑応答を行う機会を得ることができ、英語習得の必要性を強く感じた。またアドバイザーの先生方から様々な視点からご指導をいただき、研究のモチベーションを高めることができた。

骨折のない骨粗鬆症由来疼痛（骨粗鬆性疼痛）の機序の解明

リサーチアシスタント
鈴木　都
千葉大学大学院医学研究院
整形外科学

―研究内容報告―

【目的】 現在骨折のない骨粗鬆症患者の腰痛を代表とする様々な疼痛が健康寿命の点から問題となっている。我々はラット骨粗鬆症モデルにおいて、破骨細胞による炎症性メディエータ（TNFα等）の増加により椎体を支配する感覚神経の炎症性疼痛マーカーであるCGRPの発現が有意に増加すると報告してきた。本研究では骨粗鬆症性疼痛の機序解明を進めることを目的とし、*in vivo*、*in vitro*の両面から以下の項目について検討を行った。

1. ラット骨粗鬆性モデルの腰椎の感覚神経支配並びに炎症性サイトカインの関与について

ラット骨粗鬆症モデルを用い、椎体辺縁に存在する神経線維の数（軸索マーカー Tuj-1-ir、CGRP-ir neuron）の測定を免疫組織化学染色した。ラット骨粗鬆症モデルは健常群に比し有意に疼痛伝達感覚神経細胞が認められた。

2. 培養細胞を用いた骨粗鬆性疼痛の機序

破骨幹細胞から破骨細胞に分化誘導した細胞上清と、DRG細胞を共培養し検討した。

破骨細胞においてTNFαが有意に上昇しており、さらに破骨細胞培養上清とDRG細胞の共培養を行ったところ、DRG細胞において伸長軸索長、炎症性疼痛マーカーであるCGRP陽性率が有意に高値であった。骨粗鬆性椎体骨髄内では疼痛伝達神経伸長が促進しており、これが骨粗鬆性疼痛の感作、伝達を担っている可能性が示唆された。

3. ラット骨粗鬆症モデルを用いた疼痛行動評価

現在検討中である。

私にとってG-COEでの英語発表と質疑応答は、海外学会での発表へ向けよいモチベーションになりました。特に教官の先生方から今後へ向けたアドバイスをいただいたことが最も勉強になりました。また、平成24年度千葉大学G-COEプログラム特別研究奨励をいただき、今後の研究を行う上での大きな励みになりました。

食道扁平上皮癌におけるヒストン脱アセチル化により誘導されるmiR-375の抗腫瘍効果およびその標的遺伝子の同定

リサーチアシスタント
磯崎 由佳
千葉大学大学院医学研究院
先端応用外科学

今回の研究目的は食道扁平上皮癌においてヒストン脱アセチル化によって制御される抗腫瘍効果をもたらすmicroRNAを同定し、そのmiRNAの標的遺伝子を同定し、その機能解析を行う点にある。食道扁平上皮細胞株にHDACIの一種であるCHAP31を暴露し、microRNA arrayを行った結果、miR-375が400倍もの差を持って有意に発現が亢進されることが分かった。実際の臨床検体19例においても癌部ではmiR-375が非癌部に比し、優位に発現が低下しており、miR-375が食道扁平上皮癌の抗腫瘍検討においてキーとなるmiRNAではないかと考えた。miR-375の抗腫瘍効果を検討するため、miR-375を導入した食道扁平上皮癌細胞株にてXTT assay、migration assay、invasion assayを行った結果、いずれも有意差をもってその増殖能、遊走能、浸潤能が低下することがわかった。miR-375の標的遺伝子を同定するため網羅的遺伝子発現解析を行った結果、6つの標的候補遺伝子を同定した。この6つの標的候補遺伝子の臨床検体における発現をPCRにて検討した結果、LDHBとAEG-1/MTDHが癌部にて有意に発現が亢進していた。miR-375を導入することで両遺伝子ともmRNAおよびタンパク発現レベルも抑制されることから、両遺伝子をmiRNA-375の標的遺伝子と考えた。また、si-LDHBにおけるLDHBをノックダウンした食道扁平上皮癌細胞株にて増殖能の低下を認め、両者が食道扁平上皮癌の癌遺伝子としての可能性も示唆された。また、臨床検体94例のLDHBの免疫染色を行い、高発現群とその病理学的特徴との相関性を検討したが、リンパ節転移を有する群、病期の進んでいる群で有意に高発現群が多いことが証明できた。予後との相関性は有意ではなかったが、高発現群において予後が悪い傾向が認められた。

ヒストン脱アセチル化により誘導されるmiR-375は抗腫瘍効果を持ち、その標的遺伝子としてLDHB、MTDHが挙げられ、LDHBは癌遺伝子として機能している可能性が示唆された。

プロブコール/シロスタゾール(LPC)の抗酸化、抗炎症作用を利用した心腎連関の新しい治療法の開発

リサーチアシスタント
賀　鵬
千葉大学大学院医学研究院
細胞治療内科学

近年、糖尿病腎症患者数(diabetic nephropathy：DN)の増加が著しい。DNの発症・進展には腎臓糸球体構成細胞の一つであるポドサイトの機能不全が中心的役割を果たすことが知られている。その病態形成の一つの因子として炎症が深く関わっており、炎症を抑制することにより糖尿病腎症の発症・進展の阻止につながるものと考えられる。我々の、シロスタゾール/プロブコールの抗炎症・抗酸化作用を介した炎症性ポドサイト障害に対する保護作用に関する研究プロジェクトがグローバルCOE-RAとして採用され、学問的および経済的な支援が得られた。

本研究において抗血小板薬であるシロスタゾールおよび脂質異常症改善薬であるプロブコールが抗炎症や抗酸化作用を介して、急性炎症に対する腎機能保護作用を示すことがモデル動物において証明された。その分子メカニズムはシロスタゾールがp44/42 MAPK経路、プロブコールが酸化ストレス経路という全く異なったシグナルを抑制することで、相加的に腎保護に働くことが明らかにされた。両剤の投与により、糖尿病腎症の発症・進展をより有効に防止できる可能性が期待されている。

今まで得られた成果にはグローバルCOEプログラムからの援助が不可欠なものだと考えている。英語でプレゼンテーションの講義や発表が行われたグローバルCOEワークショップでは研究内容に対するアドバイザーからの意見が大変参考になり、各自の発表に対する指導や修正なども自分自身の成長につながるものと実感した。さらにリトリートやG-COEセミナーなどのイベントでは異なる領域の研究者が集まり、研究に関するディスカッションの場を設けることにより、互いの視野を広げ、新しいアイディアを生み出すのにもつながるものと感じている。

造血幹細胞におけるヒストンメチル化酵素ESETの役割

リサーチアシスタント
小出 周平
千葉大学大学院医学研究院
細胞分子医学

幹細胞は異なる多系統細胞に分化する能力(多分化能)と未分化性を維持したまま自身を複製する能力(自己複製能)を有する細胞であり、組織・臓器を構成する細胞集団の階層性維持に密接に関与している。一方で、腫瘍細胞においても自己複製と限定された分化を行いながら腫瘍形成細胞を供給し続ける癌幹細胞の存在が認識され、その発生要因がエピジェネティック機構の破綻であること考えられている。正常幹細胞幹細胞の維持機構を明らかにし、癌幹細胞の駆逐に応用することがグローバルCOEの目指す理念に合致したため、グローバルCOE-RAとして採用され研究活動を開始した。

ESETはH3K9のトリメチル化酵素であり、その機能として遺伝子の発現抑制が知られている。我々は、ESETによるH3K9のトリメチル化が、幹細胞の未分化性の維持に重要であると考え、*in vivo*において条件的欠損解析を施行した。

致死量放射線照射した野生型C57BL/6マウスに*ESET*条件的欠損マウスの骨髄移植を行い、血液特異的に遺伝子を欠損させた。その結果、骨髄の造血細胞群の著しい減少が認められ、ESETは造血幹細胞維持に必須であることが示された。

グローバルCOE-RAワークショップでは、プレゼンテーションから質疑応答まで英語で行われた。また、分野の異なる複数名の先生方から、客観的な意見をいただけた。これはこれから国際学会で口頭発表を迎える自分にとって素晴らしい経験となった。

グローバルCOEリトリートでは接する機会の少ない同期の方々と話す機会をいただけ、シンポジウム等では行えない、密なディスカッションを朝まで交わすことができ、非常に貴重な経験となった。

自己免疫型（I型）糖尿病の医療に向けた新たな膵島移植方法の確立

リサーチアシスタント
森田 亜州華
千葉大学大学院医学研究院
代謝生理学

I型糖尿病は、膵β細胞の破壊を伴う自己免疫疾患である。現時点ではインスリン補充療法から離脱しうる治療法は膵島移植および膵移植のみである。近年の幹細胞研究により、幹細胞や前駆細胞から膵β細胞を作り出すことが可能になったが、移植の前にこれらの分化した細胞から膵島を模した三次元構造を構築する必要がある。膵島はインスリン分泌機構の機能単位であり、分散したβ細胞に比べ、細胞間伝達によってよりよいインスイン分泌能を有することが知られている。しかしながら、この細胞間伝達の分子機構の詳細はまだわかっていない。そこで、我々は新たな擬膵島作製法を確立し、β細胞培養細胞株から擬膵島を作成して、細胞間伝達の分子機構解明を目指した。

新たな方法で作成した擬膵島は、従来の方法で作製したものに比べ、サイズが揃っており、シャープな丸みを帯びている。さらに、ひとつの擬膵島を構成する細胞の比を正確にコントロールすることが可能であるため、細胞間伝達をモニターする新たな実験系の確立を可能にした。刺激を感知する機構を持つ刺激細胞（S細胞）と分泌をモニターする遺伝子を発現させた受容細胞（R細胞）の２種類の細胞で擬膵島を作製し、擬膵島中のS細胞のみを刺激してR細胞からの分泌が行われるか検討したところ、R細胞からの分泌をモニターできた。この実験系は、インスリン分泌や細胞死に対する保護作用における細胞間伝達の機構解析に有効であり、I型糖尿病の効率的かつ長期の再生治療を確立する上で重要である。

グローバルCOE RAに従事することで、英語でプレゼンテーションを行う機会を多く得ることができた。さらに、たくさんの志の高い仲間に会うことができ、大変有意義であった。

細胞分裂期におけるリン酸化ATF2が関わるシグナルの解析

リサーチアシスタント
長谷川 仁美
千葉大学大学院薬学研究院
分子細胞生物学

がん細胞は異常な分裂を繰り返し、無制限の増殖能を持つ細胞である。細胞分裂の複雑な仕組みを理解することは、がん細胞増殖の制御に繋がると考えられる。また、シグナル伝達を担う蛋白質のリン酸化反応は重要な機構であり、がん細胞におけるリン酸化シグナル研究は制がんに近づく一歩となる。Activating transcription factor 2（ATF2）はストレスにより活性化される転写因子であり、ATF2の転写活性はリン酸化を必要とする。また、ATF2は細胞周期や免疫系の遺伝子を調節する事が知られている。ATF2のリン酸化を詳しく研究する事が、癌の治療などに貢献できる可能性があると考えられる。しかしながら、分裂期におけるATF2のリン酸化は知られていない。

本研究では、分裂期におけるATF2のリン酸化の解析を行なった。分裂期におけるATF2のリン酸化を見出す事ができた為、どのようなキナーゼによりリン酸化されるのかを調べた。分裂期に同調した細胞に様々なキナーゼの阻害剤をかけた実験を行なったところ、Cyclin-dependent kinase 1（Cdk1）の阻害剤であるRO-3306によりATF2のリン酸化が減少することがわかった。さらに、分裂期におけるATF2の細胞内局在を調べたところ、細胞質でCdk1と共局在することがわかった。また、ATF2をノックダウンした細胞では、分裂期の中の後期・終期の細胞が増加する傾向がみられた。これらの結果から、分裂期の進行に重要であるCdk1によりATF2がリン酸化され、細胞質において何らかの役割を担っている事が示唆された。

グローバルCOE-RAワークショップでは、発表、質疑応答を英語で行ない、緊張したがとても良い経験となった。発表後にいただいたアドバイザーの先生方のコメントは有難く、研究に一層の深みを与えることができた。グローバルCOEで得た経験を生かして、今後も研究に専念していきたい。

がん細胞の浮遊化における Src型チロシンキナーゼの活性制御

リサーチアシスタント
盛永 敬郎
千葉大学大学院薬学研究院
分子細胞生物学

癌悪性化の重要な過程の一つである転移において非受容体型チロシンキナーゼであるSrc型チロシンキナーゼの活性が関わっていることがこれまでに報告されているが、そのメカニズムはほとんど知られていない。我々のSrc型チロシンキナーゼを中心とした癌悪性化に対する研究が、グローバルCOEの目標に合致したため、グローバルCOE-RAとして任命され、研究を開始した。

HeLa S3細胞で十分な発現がみられ、Src型チロシンキナーゼメンバーの一つであるLynを安定的に発現する細胞株(S3/Lyn)を樹立した。S3/LynにおけるLynの活性を接着、浮遊両状態で比較したところ、Lynは細胞の浮遊化によって活性化していた。また、Lynの細胞内膜分布をショ糖密度勾配分画法で評価した。分画の結果、我々は細胞の浮遊化に伴ってLynの膜分布は細胞膜上で低密度膜画分から高密度膜画分へと変化すること、また高密度膜画分においてLynは高い活性を示すということを発見した。これらのことから、癌細胞の転移において、Src型チロシンキナーゼは細胞内膜分布変化することで活性化し、癌の悪性化に寄与しているということが示唆された。

グローバルCOEリトリートではポスター発表のもとで、同世代の研究者たちと、親睦を深めつつ充実した議論をすることができた。また、グローバルCOEワークショップでは様々な分野の研究者から貴重な意見をいただくことができた。英語での発表、質疑応答は初めてであったが、論理的に説明し、理解することに集中することができてよい経験となった。これらの研究をもとにした議論から、新たにいくつかの実験を行い、自身の研究に反映させることができて有意義であった。

Src型チロシンキナーゼLynによる核内新規チロシンリン酸化シグナルの解析

リサーチアシスタント
久保田　翔
千葉大学大学院薬学研究院
分子細胞生物学

がんは遺伝子の変異などにより、細胞内での情報伝達が異常な状態になることによって起こります。しかし、Lynを含めた核内におけるチロシンキナーゼによる情報伝達についてはあまり理解が進んでいません。そのため、核内でのシグナル伝達のメカニズムを理解することは新たな薬を開発するために役立つと考え研究を行なっており、グローバルCOE-RAとして採用され研究に取り組んできました。

核内チロシンリン酸化メカニズムを解析するために、核内にチロシンキナーゼを安定発現する細胞株から、核内基質候補タンパク質を精製し、質量解析によって同定を行ないました。その結果、クロマチン構造にかかわるKAP1を同定することができました。私は様々なチロシンキナーゼがKAP1をチロシンリン酸化し、そのチロシンリン酸化部位はキナーゼ間で共通の部位であることを見出しました。また、KAP1はチロシンリン酸化されることによって、クロマチンとの結合が減少することを発見しました。このことから、核内のチロシンキナーゼがKAP1のチロシンリン酸化を介してクロマチン構造に影響を与えることが示唆されました。

グローバルCOE-RAワークショップは、英語での発表及び質問が義務付けられていました。まだ海外での学会発表を経験したことがなかったため、英語でのプレゼンテーションは大きなチャレンジでしたが、今回の経験によって今後の海外での発表に一歩近づくことができました。また発表の際に、学部の垣根を越えて医学部の先生からKAP1の機能について意見をいただき、研究を進行するのに非常に役に立ちました。リトリートなどのプログラムでは他のRAとディスカッションすることができたことも、貴重な経験になりました。貴重な機会を提供してくれたグローバルCOEプログラムに非常に感謝しています。

*In vitro*ヒト血液脳関門モデルの確立

リサーチアシスタント

上市 敦子

千葉大学院薬学研究院
薬物学

薬物中枢移行性は中枢薬の薬効発現や末梢薬の中枢毒性発現を決める重要な要因であり、医薬品開発では候補化合物のヒトにおける中枢移行性を精度よく予測することが必要である。これまでに私は、薬物中枢移行性の的確な予測を可能とするヒト血液脳関門モデルの開発に取り組んできた。本モデルは、G-COEにおいて中核を担うアレルギー治療薬の開発等への貢献に資することから、本研究はG-COE RA分担研究として採用された。

本研究では、新規ヒト血液脳関門モデルを構築するため、血液脳関門を構築するヒト脳毛細血管内皮細胞およびヒトアストロサイトに不死化遺伝子を導入し、新規ヒト不死化細胞（HBMEC/ciβおよびHAST/ci-1）を樹立した。

これら細胞の機能解析をおこなったところ、HBMEC/ciβおよびHAST/ci-1は、高い細胞増殖能を示し、それぞれ脳毛細血管内皮細胞およびアストロサイトに特異的な遺伝子発現プロファイルを示した。さらにHBMEC/ciβは血液脳関門機能に重要な、密着結合能、選択的物質排出能およびトランスサイトーシス機能を示し、またHAST/ci-1は、アストロサイトに特徴的な高いアデノシン取り込み能を示した。以上より、これら不死化細胞を用いることで、高い汎用性および機能性を持つヒト血液脳関門モデルの構築が可能になると考えられた。

一方、私は上記研究成果の積極的な発信にも取り組んだ。HBMEC/ciβ樹立について筆頭著者として論文を執筆し、これは国際的な学術雑誌に掲載された。さらにオランダでの国際学会および学内G-COEワークショップでは、質疑応答も含め英語で発表をおこなった。これら活動を通じ、研究成果発表や英語表現の能力を向上させることができ、今後改善すべき点を明確にすることもできた。したがってG-COE RAとしての活動は本研究推進および私自身の研究能力向上に効果的であり、今後も研究の発展とその成果の国際的な発信に邁進したい。

5.
イベント

千葉大学大学院医学薬学府博士課程に在学する大学院生の研究へのモチベーションを高揚させることを目的として、グローバルCOEプログラム関連領域において極めて優秀と認められた大学院生に対して表彰する制度である。副賞として研究費を授与するとともに賞状および記念品を授与した。選考はグローバルCOE実施統括本部内のG-COE研究進捗評価推進委員会で行われた。

第1回 アニュアル ベストリサーチ アワード

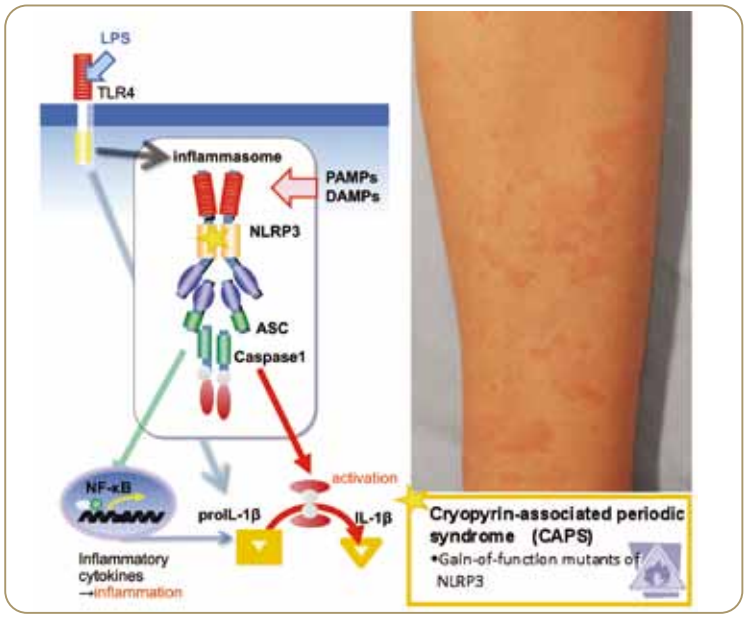
第1回
アニュアル ベストリサーチ
アワード

中村 悠美
千葉大学大学院医学研究院 皮膚科学

Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria

Cryopyrin関連周期熱症候群（CAPS）は、蕁麻疹を特徴とする遺伝性疾患である。原因遺伝子NLRP3は細胞内パターン認識受容体であり、CAPSでは蛋白複合体inflammasomeを形成しIL-1β産生が恒常的に誘導されており、臨床症状の改善には抗IL-1療法が奏効する。我々は患者皮膚でIL-1βを発現する細胞が肥満細胞（MCs）であることを同定し、さらに培養MCsで検討すると、MCsはNlrp3 inflammasome依存性にIL-1βを産生することを明らかにした。CAPS患者に認められる遺伝子変異を導入したNlrp3はNF-κβ転写を恒常的に亢進し、さらにこれを導入したMCsはマウス生体内でIL-1β発現を増強するとともに、好中球性炎症と血管透過性の亢進を誘導した。以上の結果は、蕁麻疹反応におけるIL-1β産生細胞としてのMCsの関与を示唆すると共に、抗ヒスタミン薬無効の蕁麻疹の中にinflammasomeを介してMCsが産生するIL-1β依存性のものが存在する可能性も示唆すると考えた。

（J. Exp. Med. 2009; 206(5): 1037-1046）



第2回 アニュアル ベストリサーチ アワード

第2回
アニュアル ベストリサーチ
アワード

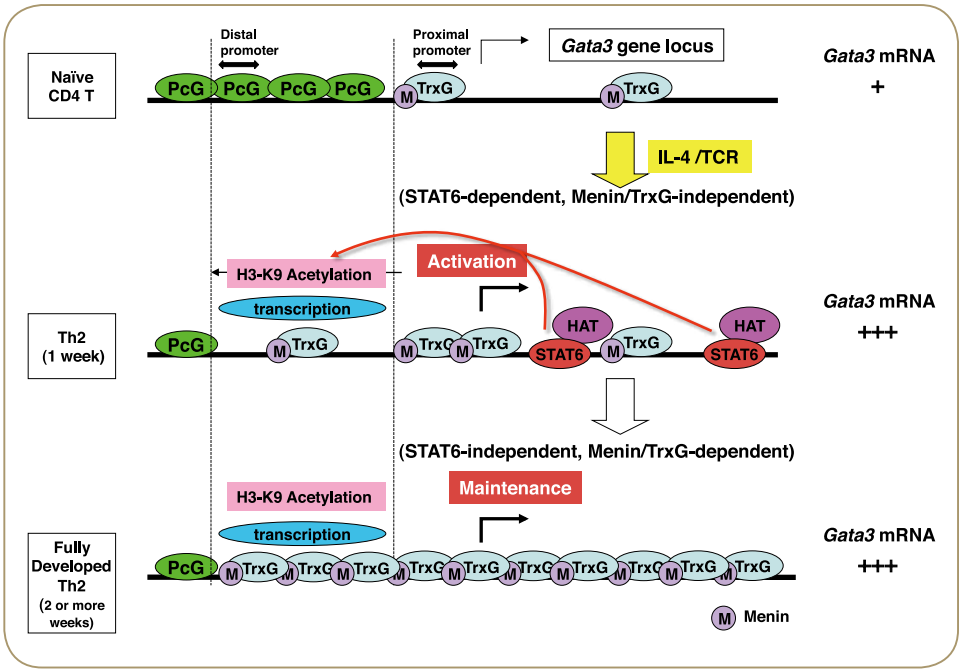
小野寺　淳
千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学

STAT6-mediated displacement of Polycomb by the Trithorax complex establishes long-term maintenance of *Gata3* expression in Th2 cells

ポリコーム群（PcG）およびトライソラックス群（TrxG）タンパク質は、それぞれ特異的な複合体を形成し、互いに拮抗的に働いて転写調節を行うことが知られている。本研究では、アレルギー疾患に関わるTh2細胞分化のマスター転写因子をコードする*Gata3*遺伝子座に着目し、PcG/TrxGによる転写制御機構の解明を目的として実験を行った。

我々は、ナイーブCD4 T細胞がTh2細胞に分化する過程で転写活性化される、*Gata3*遺伝子座において、PcGがTrxGに置き換えられること（displacement）を見いだした。このPcG/TrxG displacementは、STAT6を欠損したCD4 T細胞では認められなかった。また、TrxG複合体に含まれるMenin欠損マウス由来のCD4 T細胞は、Th2細胞に正常に分化することはできるが、その形質を維持できないことが見出された。その原因として、Menin欠損による*Gata3*発現維持の欠如が考えられた。以上の結果より、STAT6依存的なPcG/TrxG displacementが、Th2細胞特異的な*Gata3*の発現を制御することが示唆された。

（J. Exp. Med. 207（11）: 2493-506（2010））



第3回 アニュアル ベストリサーチ アワード

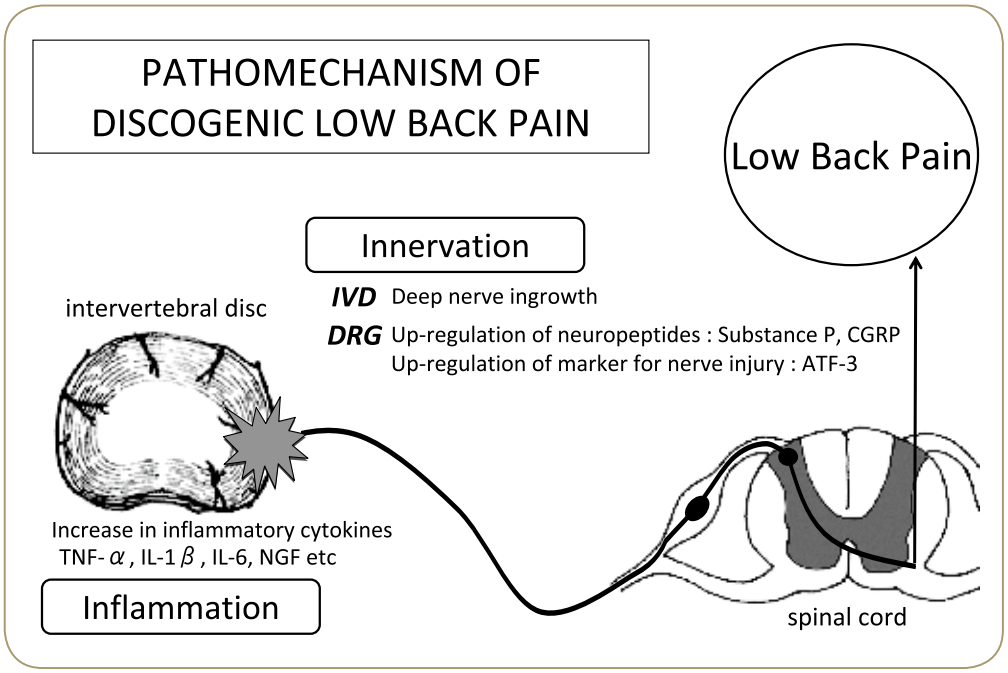
**第3回
アニュアル ベストリサーチ
アワード**

宮城 正行
千葉大学大学院医学研究院 整形外科学

Disc dynamic compression in rats produces long-lasting increases in inflammatory mediators in the discs and induces long-lasting nerve injury and regeneration of the afferent fibers innervating discs: A pathomechanism for chronic discogenic low back pain

腰痛はしばしば慢性化し、臨床の現場において最も一般的で重要な愁訴の一つである。特に椎間板由来の腰痛に注目されているが、詳細な慢性化メカニズムは十分に解明されていない。我々はラット尾椎椎間板圧迫モデルを用い、ヒト椎間板に起こる持続的な椎間板動的圧迫を忠実に再現し、これが椎間板や支配感覚神経に及ぼす影響について検討した。結果、椎間板への持続的な動的圧迫は椎間板内の炎症性サイトカイン（神経成長因子：NGF、TNFα、IL-1β、IL-6）の持続的な上昇と支配感覚神経である後根神経節（DRG）における炎症性疼痛ペプチド（CGRP）の持続的な発現上昇が認められた。さらにはDRGにおける神経損傷（ATF-3）と神経再生（GAP43）のマーカーもそれぞれ持続的に上昇しており、椎間板の持続的な動的圧迫が椎間板内で持続的な微小神経障害とそれに伴う神経再生を繰り返している事が示唆された。以上の結果が、慢性椎間板性腰痛のメカニズム解明の糸口となり、新規薬物治療へ応用できる可能性がある。なお、本報告は2012年国際腰痛学会にてprizeを受賞した。

（Spine 2012 37（21）: 1810-8.）



第3回 アニュアル ベストリサーチ アワード

第3回
アニュアル ベストリサーチ
アワード

遠藤 裕介
千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学

Eomesodermin controls the function of IL-5-producing pathogenic memory Th2 cells

アレルギー疾患は、国民の3人に1人が罹患しているにもかかわらず、その治療は対症療法がほとんどで、未だに根治治療は開発されてない。以前より、アレルギー疾患の主な原因はTh2サイトカインであると考えられ、その主要な産生源であるTh2細胞が種々のアレルギー疾患の発症や病態形成に深く関与している。Th2細胞の中でも長期間生体内に生存し、抗原認識後速やかに免疫応答を誘導できるメモリー Th2細胞は慢性アレルギー炎症を含む多くのアレルギー疾患病態の維持に深く関わっていることが示唆されている。

我々は、メモリー Th2細胞の中でもCD62L^{lo}CXCR3^{lo}の細胞集団がIL-5を特異的に産生し、アレルギー性気道炎症を引き起こすpathogenicな集団であることを見いだしている。また、メモリー Th2細胞において、IL-5はユニークな分子メカニズムで制御されていることを明らかにしている。メモリー Th2細胞において、IL-5は(i) 遺伝子座のクロマチン構造による転写因子の近接能 (ii) EomesodermによるGATA3依存的な転写活性化の阻害という2つのメカニズムで制御されている(**図1**)。

ここ最近、我々の研究を含めて、アレルギー性気道炎症や皮膚炎におけるpathogenicなTh2細胞集団の役割についていくつかの新知見が報告されている。Th2サイトカインの中でもIL-5を産生するTh2細胞集団がこれらアレルギー疾患に特に重要な役割を果たしていることが明らかとなり、病態の維持や慢性化治療のターゲットとなることが期待される。

(Endo et al., Immunity, 2011: 35: 733-745)

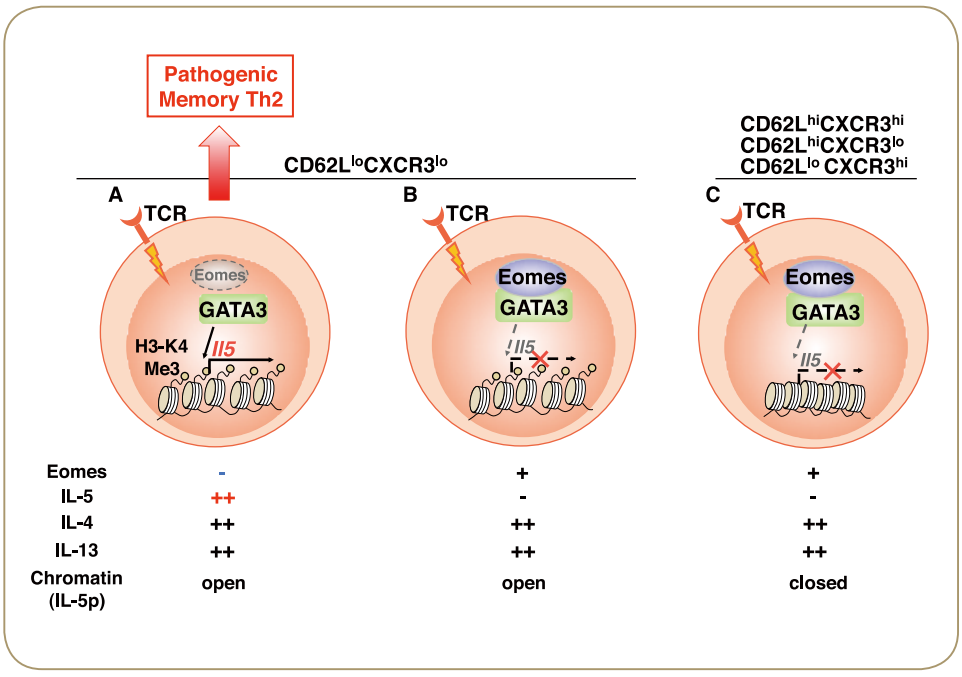


図1. PathogenicメモリーTh2細胞とIL-5転写制御メカニズム
メモリーTh2細胞において、IL-5は非常に厳密に制御されており、以下の2段階のメカニズムがあることが示された。(i)IL-5遺伝子座におけるクロマチン構造。(ii)EomesによるGATA3依存的な転写活性の阻害。CD62L^{lo}CXCR3^{lo}の亜集団において、IL-4, IL-5, IL-13全てのTh2サイトカインを産生することのできる、アレルギー性気道炎症を引き起こすpathogenicなメモリーTh2細胞亜集団(population A)。CD62LloCXCR3loの亜集団ではEomesがGATA3のIL-5遺伝子座への結合、転写活性化を阻害しており、IL-5の産生を制限している(population B)。この亜集団以外は(i)の条件を満たしておらず、Eomesの発現によらずIL-5を産生することができない(population C)。

第4回 アニュアル ベストリサーチ アワード

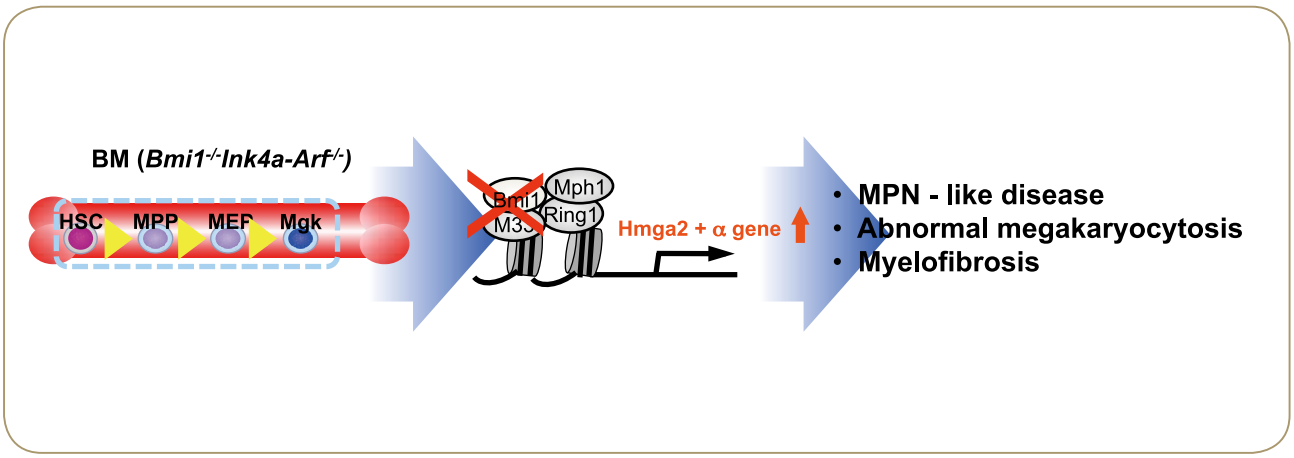
第4回
アニュアル ベストリサーチ
アワード

袁　璡
千葉大学大学院医学研究院 細胞分子医学

Lethal myelofibrosis induced by *Bmi1*-deficient hematopoietic cells unveils a tumor suppressor function of the polycomb group genes

ポリコーム群遺伝子産物はpolycomb repressive complex（PRC）1およびPRC2という複合体を形成し、ヒストン蛋白の化学的修飾を介して標的遺伝子の発現抑制をエピジェネティックに維持する。ポリコーム遺伝子*Bmi1*が造血幹細胞及び前駆細胞において制御する重要な標的遺伝子が癌抑制遺伝子*Ink4a* and *Arf*であり、*Bmi1*による*Ink4a-Arf*遺伝子の発現抑制が造血幹細胞の自己複製能の維持に必須である。最近、ポリコーム遺伝子*EZH2*の不活性型変異が同定され、原発性骨髄線維症（PMF）を含む骨髄性悪性腫瘍におけるポリコーム遺伝子の癌抑制遺伝子としての機能が示唆された。これらの報告を指示する知見として、本研究において我々は、*Bmi1*の損失によりPMF様の異常造血が生じることを見いだした。、すなわち、マウスモデルにおいて、*Bmi1*$^{-/-}$*Ink4a-Arf*$^{-/-}$造血幹細胞は巨核球分化の著明な活性化を引き起こし、髄外造血を伴った致死性の骨髄線維症を誘発する。*Bmi1*の損失により*HMGA2*などPMFで過剰発現する癌遺伝子が脱抑制されていた。ChIP解析で*Bmi1*が直接*Hmga2*の発現を抑制することが確認された。*Hmag2*を造血幹細胞に強制発現すると、マウス生体内で巨核球増殖が促進されるとともに、骨髄球系細胞の増殖が認められた。我々の研究は、初めて*Bmi1*の癌抑制機能に関する遺伝学的証拠を示すものであり、ポリコームタンパク質が癌遺伝子の発現を抑制することにより、過剰な増殖を抑制する機能を有することを示すものである。

（J Exp Med. 2012; 209(3): 445-54.）



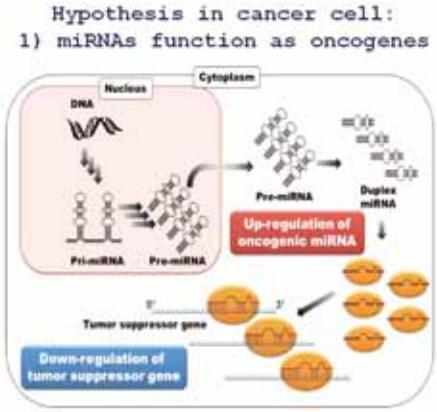
第4回 アニュアル ベストリサーチ アワード

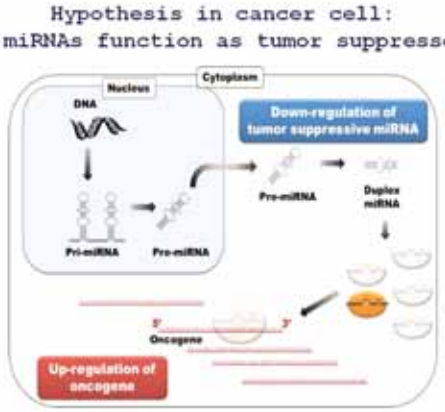
第4回
アニュアル ベストリサーチ
アワード

野畑 二次郎
千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科学

Tumor suppressive microRNAs regulate novel cancer pathways in head and neck squamous cell carcinoma

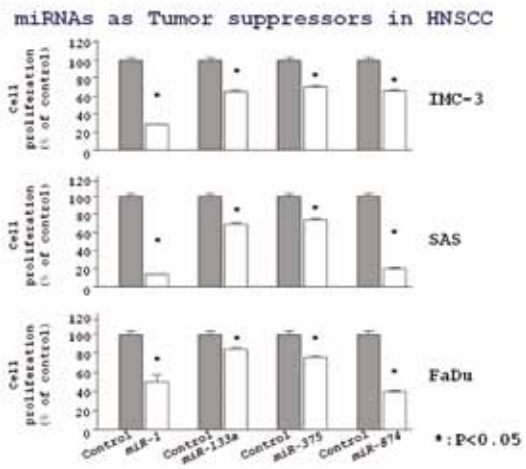
マイクロRNAはゲノム中にコードされている内在性のノンコーディングRNAの一種である。マイクロRNAはmRNAの分解、あるいはタンパク翻訳阻害によって配列依存的に複数の標的遺伝子を負に発現制御している。まず初めに、我々は上顎洞および下咽頭原発の扁平上皮癌と隣接正常上皮のペア臨床検体を採取し、マイクロRNA発現プロファイリングを国内外で逸早く作成した。その中で、上顎洞扁平上皮癌で23種類、下咽頭扁平上皮癌で31種類の癌部で有意に発現低下しているマイクロRNAを同定した。(P<0.05)特に*miR-1*, *miR-133a*, *miR-375*, *miR-874*については症例数を増やし癌部における発現低下をqRT-PCR法で確認できた。さらに*miR-1*, *miR-133a*, *miR-375*, *miR-874*を頭頸部扁平上皮癌細胞株に核酸導入を行ったところ、癌細胞の増殖・遊走・浸潤能が有意に抑制された。そして網羅的遺伝子発現解析やバイオインフォマティクスの手法を組み合わせることによって、これら癌抑制型マイクロRNAが制御する新規癌分子パスウェイを描出することに成功した。癌抑制型マイクロRNAが制御する新規癌分子パスウェイの解析によって頭頸部扁平上皮癌発生メカニズムの一端を明らかにすることができた。





Most down-regulated miRNAs in human SCC

Rank	Hypopharyngeal SCC	Maxillary sinus SCC	Esophageal SCC	Lung SCC
1	miR-1	miR-874	miR-375	miR-133a
2	miR-375	miR-133a	let-7c	miR-1247
3	miR-139-5p	miR-375	miR-145	miR-206
4	miR-504	miR-204	miR-143	miR-99b*
5	miR-125b	miR-1	miR-100	miR-139-5p
6	miR-199b	miR-139-5p	miR-133a	miR-30a-3p
7	miR-100	miR-145	miR-99a	miR-138
8	miR-497	miR-143	miR-133b	miR-126
9	let-7c	miR-486-3p	miR-1	miR-30e-3p
10	miR-30a*	miR-146a	miR-30a-3p	miR-26a-1*
11	miR-218	miR-410	miR-504	miR-140-3p
12	miR-10b	miR-126	miR-139-5p	miR-34b
13	miR-126*	miR-539	miR-204	miR-574-3p
14	miR-378	miR-134	miR-203	miR-628-5p
15	miR-328	miR-218	miR-326	miR-186



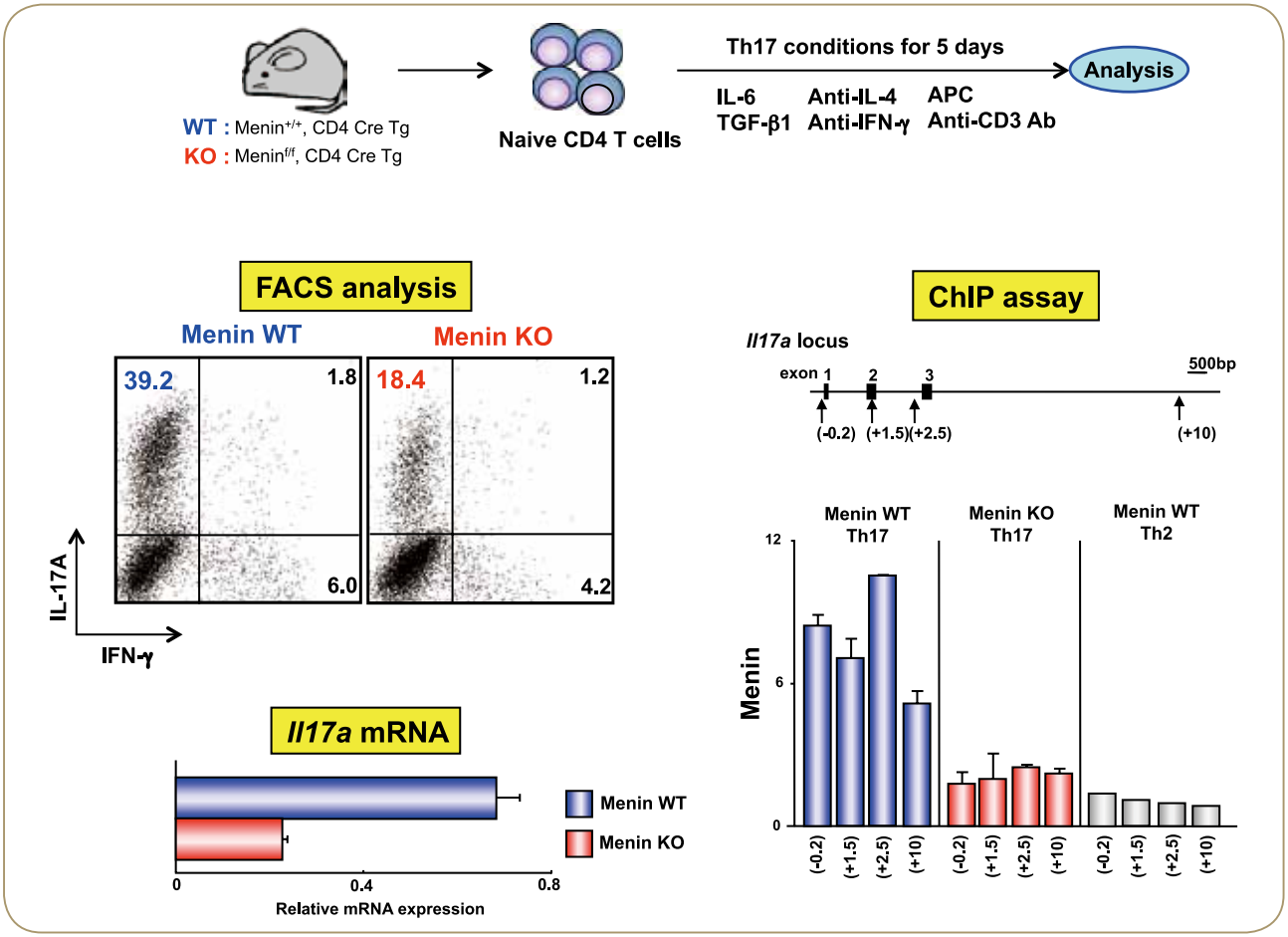
第5回 アニュアル ベストリサーチ アワード

第5回
アニュアル ベストリサーチ
アワード

渡邊 友紀子
千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学

Role of Menin/TrxG in the differentiation and maintenance of Th17 cells

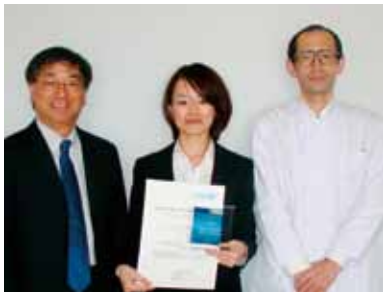
トライソラックス（TrxG）複合体に属するMeninはTrxG/MLL複合体がDNAに結合する際に重要な役割を果たしている。我々は、このMeninがTh2細胞において*Gata3*や*Il4*遺伝子の発現を「維持」することを明らかにしてきた。しかし、アレルギー性気道炎症の病態形成に関与するTh17細胞でのMeninの役割は未だ不明であった。そこで我々はTh17細胞分化におけるMeninの役割に焦点を当て、エピジェネティックな観点からTh17細胞関連疾患の治療への発展を目指した。本研究では、*Il17a*遺伝子座へのMeninの結合がヒストン修飾を介して、RNAPIIの結合や*Il17a*遺伝子発現の「誘導」に重要であることが示唆された。一方、Meninの*Il17f*や*Rorc*遺伝子座への結合はそれらの遺伝子発現の「維持」に関与していた。更に、Th17関連遺伝子座へのMeninの結合はSTAT3に依存していることや、生体内においてもMeninはアレルギー性気道炎症を正に制御することが病態モデルマウスの解析より明らかとなった。これらの結果より、MeninはTh17細胞分化に関連した遺伝子の発現を「誘導」、又は「維持」することにより、Th17細胞関連疾患の病態形成に関与することが示唆された。



第5回 アニュアル ベストリサーチ アワード

第5回
アニュアル ベストリサーチ
アワード

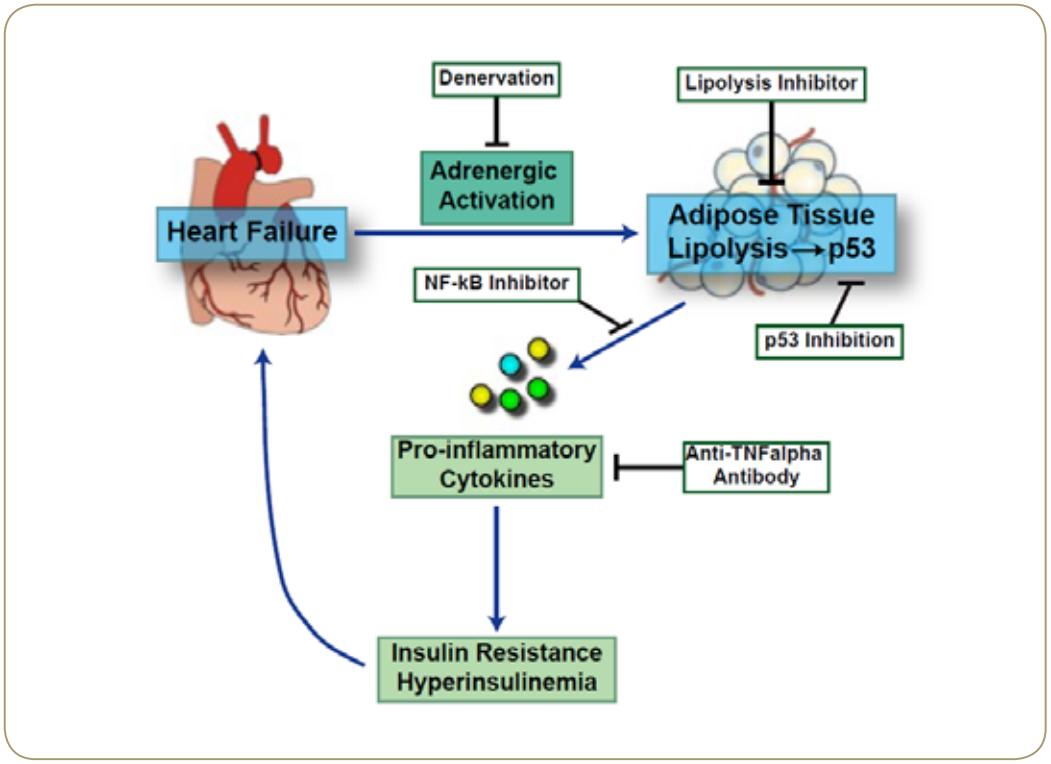
吉田 陽子
千葉大学大学院医学研究院 循環病態医科学



A crucial role for p53 in regulating adipose remodeling in heart failure and diabetes

加齢に伴い肥満や糖尿病、心不全といった老化関連疾患が増加することが知られている。

心不全と全身のインスリン抵抗性が関連することはこれまでも報告されていたがその分子機序は明らかではなかった。最近我々は、心不全時に交感神経緊張を介して過剰な脂肪融解が生じ、これが過剰な活性酸素の産生とDNA傷害を生じさせることで脂肪組織内にp53依存的な炎症が惹起され、全身のインスリン抵抗性が引き起こされることを明らかにした(Yoshida Y *et al*. *Cell Metab*. 15(1): 51-64, 2012)。以前我々は肥満時にもp53経路を介した脂肪炎症が全身のインスリン抵抗性を惹起することを報告した(Nat Med 2009)。p53が脂肪炎症を惹起する分子機序は不明であったが、我々は神経軸索ガイダンス分子であるセマフォリン3Eがp53の下流で正に制御され、セマフォリン3Eに対する特異的受容体であるプレキシンD1を発現する炎症性マクロファージに対して誘導因子として作用することが主要なメカニズムであることを明らかにした(Yoshida Y *et al*. Nature in revision)。これらの分子を治療標的とすることで新たな分子特異的治療法を創出できると考えられた。



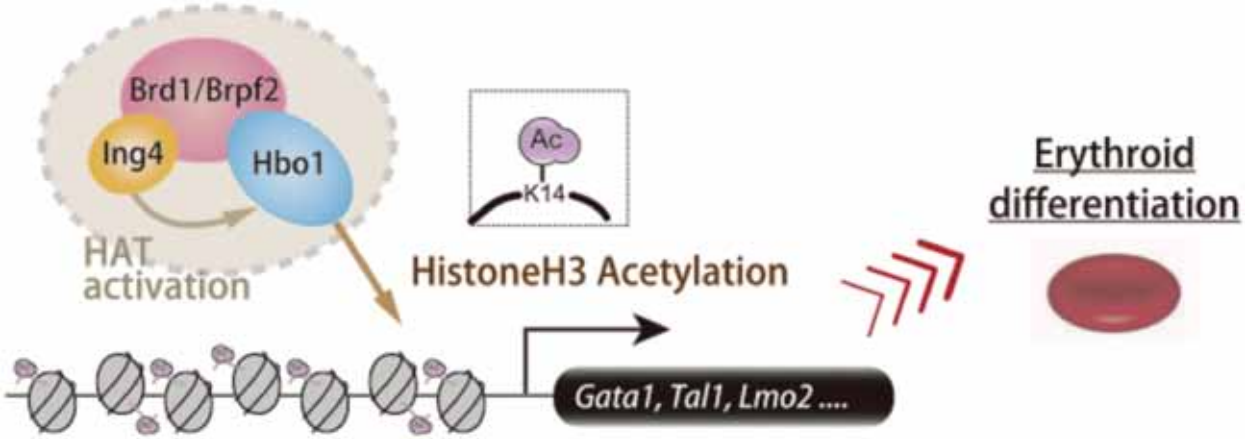
第5回 アニュアル ベストリサーチ アワード

第5回
アニュアル ベストリサーチ
アワード

三嶋 雄太
千葉大学大学院医学研究院 細胞分子医学

The Hbo1-Brd1/Brpf2 complex is responsible for the global acetylation of H3K14 and is required for fetal liver erythropoiesis

Bromodomain-containing protein 1（BRD1）はBRPF2とも呼ばれ、BRPFファミリーに属する。BRPF1やBRPF3との相同性からBRD1はMOZ/MORFH3 HAT複合体の構成因子であることが考えられたが、我々はBRD1がHBO1と新規のHAT複合体を形成して、赤血球造血を制御している事を見いだした。新たに作製したBrd1欠損マウスは胎仔肝における貧血により胎生致死であった。また、生化学的な解析により、BRD1がHBO1とその活性化タンパク質ING4と結合し、複合体を形成する役割を果たしていることを明らかにした。網羅的遺伝子解析からはBRD1とHBO1が発生制御に重要な標的遺伝子上の多くで、共局在していることが示された。注目すべきことに、Brd1欠損マウスの赤芽球細胞ではヒストンH3の14番リジン残基（H3K14）のアセチル化が顕著に減少していた。Hbo1をノックダウンした場合でもH3K14のアセチル化対して同様の影響が観察された。Brd1欠損マウスの赤芽球細胞では赤血球造血に重要な制御因子群の発現減少が観察された。これらの事から、Hbo1-Brd1複合体はH3K14のアセチル化に機能する主要なHATであり、胎仔肝における赤血球造血制御遺伝子群の転写を制御していると考えられる。



The Hbo1-Brd1/Brpf2 complex is responsible for global acetylation of H3K14 and required for fetal liver erythropoiesis

Blood. 2011 Sep 1;118(9):2443-53. Epub 2011 Jul 13.

第1回 千葉大学グローバルCOEシンポジウム

Immune System Regulation and Treatment

日時：2009年1月6日
場所：サピアホール 東京ステーションコンファレンス、東京
座長：鈴木和男、中山俊憲、徳久剛史、Stephen P. Schoenberger、谷口克、Steven F. Ziegler、中島裕史、松江弘之、丹沢秀樹、川上敏明

第1回千葉大学グローバルCOEシンポジウム“Immune System Regulation and Treatment”は理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI）及び米国La Jolla Institute for Allergy & Immunology（LIAI）との共催で2009年1月6日に開催された。

齋藤康学長及び徳久剛史医学部長からの開会の挨拶、中山俊憲拠点リーダーによる本プログラム概要説明の後、Mitchell Kronenberg博士（米国LIAI所長）が“Activation of invariant NKT cells by microbes and microbial products”と題し基調講演を行った。

本プログラムにて施設間協定を結んでいる米国 LIAI, Benaroya Research Instituteの研究者6名を招き、拠点の研究活動3分野における中心メンバーが最新の研究成果を報告、活発な質疑応答が行われた。大学内外よりの総参加数は120名におよび、当拠点活動スタートとして有意義な会合となり、今後の研究活動の幕開けに相応しいシンポジウムとすることができた。

Opening remarks

Yasushi Saito (President, Chiba University)
Takeshi Tokuhisa (Dean, Graduate School of Medicine, Chiba University)

G-COE outline

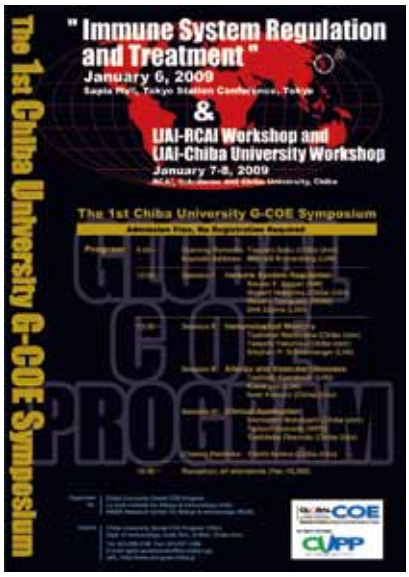
Toshinori Nakayama (Program Leader)

Keynote Lecture

Mitchell Kronenberg (Division of Developmental Immunology, La Jolla Institute for Allergy & Immunology)
“Activation of invariant NKT cells by microbes and microbial products”

Lectures

Steven F. Ziegler (Immunology Program, Benaroya Research Institute)
“TSLP and Allergic Inflammation”
Hiroshi Nakajima (Dept. of Molecular Genetics, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Similarities and differences between IL-21-producing CD4$^+$ T cells and Th17 cells”



Masaru Taniguchi (RIKEN Research Center for Allergy & Immunology)
“A novel subset of mouse NKT cells bearing the IL-17 receptor B contributes to the development of airway hyperreactivity”
Alex Sette (Center for Emerging Diseases and Biodefense, La Jolla Institute for Allergy & Immunology)
“Structural features of immunodominance in antibody, helper and cytotoxic responses to vaccinia virus”
Toshinori Nakayama (Dept. of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Regulation of memory Th1/Th2 cell survival and function by the Polycomb group and Trithorax group gene products”
Takeshi Tokuhisa (Dept. of Developmental Genetics, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Possible roles for Bcl6 in differentiation of germinal center B cells”
Stephen P. Schoenberger (Laboratory of Cellular Immunology, La Jolla Institute for Allergy & Immunology)
“Programming of CD8$^+$ T cell tolerance versus immunity by B cell APC”
Toshiaki Kawakami (Division of Allergy, La Jolla Institute for Allergy & Immunology)
“Skin inflammation regulated by mast cells”
Klaus Ley (Autoimmune Research; Inflammation Biology, La Jolla Institute for Allergy & Immunology)
“Inflammatory cell recruitment to atherosclerotic lesions”
Issei Komuro (Dept. of Cardiovascular Science and Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Critical roles of muscle-secreted angiogenic factors in therapeutic neovascularization using peripheral mononuclear cells”
Shinichiro Motohashi (Dept. of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Accumulation of activated Vα24 invariant natural killer T cells in the tumor microenvironment after α-Galactosylceramide-pulsed IL-2/GM-CSF-cultured peripheral blood mononuclear cell treatment”
Tadashi Kamada (Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences)
“Carbon ion radiotherapy for bone and soft tissue sarcomas”
Yoshitaka Okamoto (Dept. of Otorhinolaryngology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Immunotherapy of nasal submucosal injection of α-Galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells or with combination of intra-arterial infusion of activated natural killer T cells in patients with head and neck squamous cell cancer”

Closing remarks

Yoichi Kohno (Director, Chiba University Hospital, Chiba University)

第2回 千葉大学グローバルCOEシンポジウム

Differentiation and Function of Lymphocytes

日時：2009年5月29日
場所：千葉大学医学部附属病院3階第1講堂
ディレクター：徳久剛史
座長：中山俊憲、徳久剛史、鈴木和男、中島裕史

第2回千葉大学グローバルCOEシンポジウム“Differentiation and Function of Lymphocytes”を2009年5月29日、千葉大学医学部附属病院にて開催した。徳久剛史教授（分化制御学）がシンポジウムディレクターを務め、米国国立衛生研究所の3名をはじめ海外招待者6名、国内招待者1名の講演が行われ、臨床医及び基礎研究者を中心に総参加数は130名にのぼった。

中山プログラムリーダーの開会の挨拶、米国国立がん研究所Alfred Singer博士によるプレナリーレクチャー、“Circumventing Thymic Selection of MHC-Restricted T Cell”に続き、3つのセッションで研究報告・議論が展開された。特にセッションⅡはG-COE fellow presentation とし、千葉大学の若手研究者と当拠点のRAが発表を行った。各セッションを通じて非常に活発な質疑応答が行われ、エキサイティングな雰囲気の中、中谷晴昭医学研究院長の挨拶で盛会裏に終了した。

Opening remarks
Toshinori Nakayama (Program Leader)

Plenary lecture
Alfred Singer (Experimental Immunology Branch, National Cancer Institute, NIH)
“Circumventing Thymic Selection of MHC-Restricted T Cells”

Lectures
Sonoko Habu (Department of Immunology, Juntendo University School of Medicine)
“Thymus is an Essential Environment for T Cell Specification Through Notch Signaling”
Rémy Bosselut (Laboratory of Immune Cell Biology, National Cancer Institute, NIH)
“Transcriptional Control of CD4 T Cell Lineage Differentiation in the Thymus”
Daniel Campbell (Benaroya Research Institute)
“T-bet Controls Regulatory T Cell Homeostasis and Function During Type-1 Inflammation”
Dinah Singer (Experimental Immunology Branch, National Cancer Institute, NIH)
“Complex Regulatory Mechanisms Govern MHC Class I Transcription in vivo”
Junji Moriya (Department of Cardiovascular Science and Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Inhibition of Semaphorin as a Novel Strategy for Therapeutic Angiogenesis”
Daisuke Kashiwakuma (Department of Molecular Genetics, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Development and Characterization of IL-21-producing CD4$^+$ T Cells”
Koji Tokoyoda (Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University, DRFZ Berlin, Germany)
“Professional Memory CD4$^+$ T Lymphocytes Preferentially Reside and Rest in the Bone Marrow”
Rose Zamoyska (Institute for Immunology and Infection Research, The University of Edinburgh)
“The Influence of Signal Strength on the Differentiation of Effector and Memory T Cells”
Hiroyuki Matsue (Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Murine Skin-derived Cultured Mast Cells: A Useful Tool for Discovering Functions of Skin Mast Cells”
Stephen P Shoenberger (La Jolla Institute for Allergy and Immunology)
“Molecular Determinants of CD8$^+$ T Cell Memory”

Closing remarks
Haruaki Nakaya (Dean, Graduate School of Medicine, Chiba University)

第3回 千葉大学グローバルCOEシンポジウム

Molecular Dynamics of Immune System Regulation

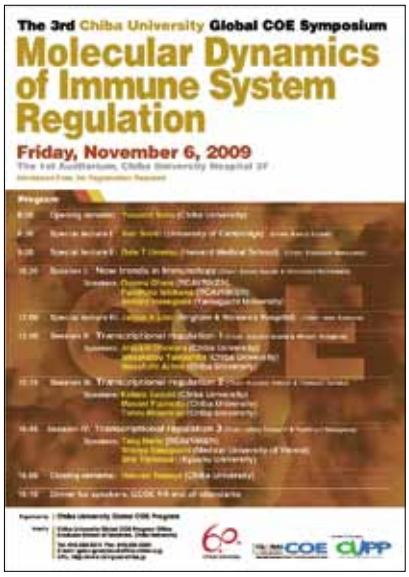
日時：2009年11月6日
場所：千葉大学医学部附属病院3階第1講堂
座長：山下政克、鈴木和男、中山俊憲、本橋新一郎、小室一成、岩間厚志、中島裕史、横手幸太郎、田中知明、谷内一郎

第3回千葉大学グローバルCOEシンポジウム“Molecular Dynamics of Immune System Regulation”を2009年11月6日、千葉大学医学部附属病院にて開催した。本シンポジウムは千葉大学60周年記念事業の一環として開催され、齋藤康学長の開会の挨拶にはじまり、特別講演として海外よりKen G. C. Smith教授（ケンブリッジ大学）、Dale T. Umetsu教授（ハーバード大学ボストン小児病院）、James K. Liao教授（ハーバード大学ブリガム&ウイメンズ病院）の3氏をお招きし、お話し頂いた。さらに6名の国内招待講演者も加わり、免疫ゲノミクス、ヒト化マウス研究、リアルタイム細胞イメージングといった最新トレンドの話題のほか、本シンポジウムのメイントピックとなるシグナリング経路や転写制御調節について免疫基礎研究にとどまらず幅広い領域から各研究の最新のデータが発表された。領域横断的に発表、討議が行われ、参加者は大いに刺激を受けた。中谷晴昭医学研究院長による挨拶で盛会裏に閉会した。

Opening remarks
Yasushi Saito (President, Chiba University)

Special lectures
Kenneth G. C. Smith (Cambridge Institute for Medical Research, University of Cambridge)
“Fc receptors: immune regulation, autoimmunity and evolution”
Dale T. Umetsu (Children’s Hospital Boston, Harvard Medical School)
“Microbes, apoptosis and TIM-1 in the development of asthma”
James K. Liao (Brigham & Women’s Hospital and Harvard Medical School)
“Akt/mTOR: a potential link between altered circadian rhythm, obesity, and vascular senescence”

Lectures
Osamu Ohara (Laboratory for Immunogenomics, RIKEN Research Center for Allergy and Immunology; Department of Human Genome Research, Kazusa DNA Research Institute)
“From transcriptome analysis to immunogenomics: current status and future direction”



Fumihiko Ishikawa (Research Unit for Human Disease Models, RIKEN Research Center for Allergy & Immunology)
“Humanized mouse for biomedical research”
Akihiro Hasegawa (Department of Microbiology and Immunology, Yamaguchi University School of Medicine)
“Real-time cellular imaging of T lymphocyte migration in mouse asthma model”
Atsushi Onodera (Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“The dynamic exchange of Polycomb and Trithorax molecules binding to the GATA3 gene locus controls the Th2-specific GATA3 expression”
Masakatsu Yamashita (Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Regulation of the GATA3-induced immune responses by the transcription factor Sox4”
Masafumi Arima (Department of Developmental Genetics, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“A critical role of the intron enhancer element of the IL-4 gene in Th2 cytokine expression”
Kotaro Suzuki (Department of Molecular Genetics, Graduate School of Medicine, Chiba University; Laboratory of Genetics, Salk Institute)
“Roles of mast cell IKK/NF-κB pathway in allergic reactions”
Masaki Fujimoto (Department of Clinical Cell Biology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Twist-1: new negative-feedback regulator of peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator-1α (PGC-1α)”
Tohru Minamino (Department of Cardiovascular Science and Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Lifestyle-related disease and cellular aging signal network”
Taku Naito (Laboratory for Transcriptional Regulation, RIKEN Research Center for Allergy & Immunology)
“Ikaros-mediated epigenetic regulation of Notch signaling in T cell development and leukemeogenesis”
Shinya Sakaguchi (Division of Immunobiology, Institute of Immunology, CePPI, Medical University of Vienna)
“The zinc finger protein MAZR is part of the transcription factor network controlling CD4/CD8 cell fate decision of DP thymocytes”
Sho Yamasaki (Division of Molecular Immunology, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University)
“Self and non-self recognition through C-type lectin Mincle”

Closing remarks
Haruaki Nakaya (Dean, Graduate School of Medicine, Chiba University)

第4回 千葉大学グローバルCOEシンポジウム

Regulation of Immune Disorders

日時：2010年8月20日
場所：千葉大学医学部附属病院3階第1講堂
座長：中山俊憲、岩間厚志、谷内一郎、本橋新一郎、下条直樹、Andreas Radbruch、徳久剛史、中島裕史、Steven F. Zieglar、松原久裕、岡本美孝

第4回千葉大学グローバルCOEシンポジウム“Regulation of Immune Disorders”が2010年8月20日に千葉大学医学部附属病院にて開催された。このシンポジウムは、“Regulation of Immune Disorders”にフォーカスをあて、海外から来学した7名の研究者によるG-COE-RAの教育のための講演として、最新のホットな内容が話された。齋藤康学長の挨拶に始まり、Anjana Rao博士（ハーバード大学）による「Leukemia-associated mutations in TET2 diminish catalytic activity」と題したPlenary Lectureと、5つのセッションで研究報告・議論が展開された。すべての参加者が世界の先端研究者との討論に参加し、最新の研究成果を共有するとともに、G-COE-RAは、免疫学の分野での最先端のシンポジウムを通じて先端研究の状況と研究方法を学んだ。

Opening remarks

Haruaki Nakaya (Dean, Graduate School of Medicine, Chiba University)

Plenary lecture

Anjana Rao (Department of Pathology, Harvard Medical School; Immune Disease Institute; and Program in Cellular and Molecular Medicine, Children's Hospital Boston)
“Leukemia-associated mutations in TET2 diminish catalytic activity”

Lectures

Ichiro Taniuchi (Laboratory for Transcriptional Regulation, RCAI, RIKEN)
“Transcriptional regulation of CD4/CD8 lineage choice”
Toshinori Nakayama (Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“STAT6-mediated displacement of Polycomb by the Trithorax complex establishes long-term maintenance of GATA3 expression in Th2 cells”
Atsushi Iwama (Department of Cellular and Molecular Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Unexpected role for the polycomb gene Bmi1 in lymphoid commitment”
Mitchell Kronenberg (La Jolla Institute for Allergy and Immunology)
“Recognition of microbial and environmental antigens by invariant natural killer T cells”
Chiaki Iwamura (Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Antigen-specific memory CD4 T cells selectively expanded by NKT cell activation *in vivo*”
Hilde Cheroutre (La Jolla Institute for Allergy and Immunology)
“Omitting Felony by Switching Fate: Lineage Conversion of CD4 Th cells to CD8 CTLs”
Takeshi Tokuhisa (Department of Developmental Genetics, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Roles for Bcl6 in differentiation of germinal center B cells”
Shane Crotty (La Jolla Institute for Allergy and Immunology)
“Differentiation and function of follicular helper CD4 T cells (T_{FH})”
Andreas Radbruch (Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin)
“Protective and pathogenic immunological memory”
Steven F. Ziegler (Immunology Program, Benaroya Research Institute)
“TSLP and Allergic Inflammation”
Erwin W. Gelfand (National Jewish Health)
“The Dual Role of $CD8^+$ T cells in the Regulation of Lung Allergic Responses”
Yoichi Suzuki (Department of Public Health, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Matrix metalloproteinase genes in the pathogenesis of allergic airway diseases”
Yoshitaka Okamoto (Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Chiba University Hospital)
“NKT cell-based immunotherapy for cancer: Nasal submucosal administration of antigen-presenting cells may induce effective anti-tumor immune responses”
Kazuo Suzuki (Inflammation Program, Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Approach to clinical trial of synthetic immunoglobulin treatment for vasculitis”

Closing Remarks

Yoichi Kohno (Director, Chiba University Hospital)

第5回 千葉大学グローバルCOEシンポジウム

Development and Maintenance of Immune Memory

日時：2010年12月4日
場所：東京ステーションコンファレンス
ディレクター：徳久剛史
座長：常世田好司、中山俊憲、斉藤隆、菅村和男、松島綱治、宮坂昌之、清野宏、谷内一郎、黒崎知博、竹森利忠

第５回千葉大学グローバルCOEプログラムシンポジウムが、東京大学グローバルCOEプログラム（IMSUT&RCAST）との共催で、2010年12月４日に東京で開催された。今回は「Developmental and Maintenance of Immune Memory」と題して、免疫記憶に関する話題に特化した。150名を超える参加者が有り、この方面の免疫学研究が注目を集めていることが示唆された。シンポジウムでは初めにTリンパ球の免疫記憶に関する発表から始まり、Bリンパ球の免疫記憶に関する発表まで、米国からの招待演者を含めて合計で21演題の発表があった。最後に、京都大学の本庶佑教授によるPlenary Lectureとして「抗体遺伝子のクラススイッチ機構」と題した論理的かつエネルギッシュな講演があり、多くの参加者に感銘を与えた。

Opening remarks

Toshinori Nakayama (Program Leader, Chiba University Global COE Program)
Hiroshi Kiyono (IMSUT & RCAST G-COE Program, The University of Tokyo)

Lectures

Toshinori Nakayama (Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“CD4 T cell memory controlled by Polycomb and Trithorax molecules”
Naoto Ishii (Department of Microbiology and Immunology, Tohoku University School of Medicine)
“OX40 and IL-7 independently contribute to the proliferative homeostasis of effector memory $CD4^+$ T cells”
Yutaka Kurebayashi (Department of Microbiology and Immunology, Keio University School of Medicine)
“Regulation of Th17 differentiation by PI3K-Akt-mTORC1 axis”
Chiaki Iwamura (Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Antigen-specific memory CD4 T cells selectively expanded by NKT cell activation *in vivo*”
Yusuke Endo (Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)

“Eomesodermin controls IL-5 production in memory Th2 cells through the inhibition of GATA3 activity”
Akemi Sakamoto (Department of Developmental Genetics, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Roles of Bcl6 in memory T cell development”
Keishi Fujio (Department of Allergy and Rheumatology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo)
“$CD4^+CD25^-LAG3^+$ regulatory T cells in the treatment of inflammatory diseases”
Yasuhiro Nakashima (Department of Immunology and Cell Biology, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, Kyoto University)
“PD-1+ memory phenotype $CD4^+$ T cells underlying impaired immune system in leukemia”
Kouji Matsushima (Department of Molecular Preventive Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo)
“Spatial and temporal regulation of memory $CD8^+$ T cell response”
Makoto Kurachi (Department of Molecular Preventive Medicine & MD Student Training Program, Graduate School of Medicine, Center for NanoBio Integration (CNBI), The University of Tokyo)
“Chemokine receptor CXCR3 facilitates $CD8^+$ T cell differentiation into short-lived effector cells leading to memory degeneration”
Michio Tomura (Department of Molecular Preventive Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo)
“Revealing of spatiotemporal regulation of memory T cell generation and maintenance in the whole body by Kaede-Tg mice”
Ruka Setoguchi (Laboratory for Immune Regulation, RIKEN Research Center for Allergy and Immunology)
“Maintenance of memory CD8 T cells”

Shiki Takamura (Department of Immunology, Kinki University Faculty of Medicine)
“Friend virus evasion of $CD8^+$ T cell immunity”
Koichi Araki (Emory Vaccine Center and Department of Microbiology and Immunology, Emory University School of Medicine)
“mTOR and memory CD8 T cell differentiation”
Takeshi Tokuhisa (Department of Developmental Genetics, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Role for Bcl6 in differentiation of high affinity IgE B cells”
Toshitada Takemori (Laboratory for Immunological Memory, RIKEN Research Center for Allergy and Immunology)
“Memory B cell generation and functional maturation; distinct cellular pathways establish B cell memory”
Yoshimasa Takahashi (Department of Immunology, National Institute of Infectious Diseases)
“Protective memory B cells against influenza virus infection in the lungs”
Takuya Nojima (Research Institute for Biological Science, Tokyo University of Science)
“Role of IL-21 in memory-versus-plasma cell fate decision of germinal center B cells induced *in vitro*”
Kohei Kometani (Laboratory for Lymphocyte Differentiation, RIKEN Research Center for Allergy and Immunology)
“Plasma cells differentiation from memory B cells”
Jun Kunisawa (Division of Mucosal Immunology, Institute of Medical Science, The University of Tokyo)
“Regulation of IgA antibody responses by immunological crosstalk with intestinal environmental factors”
Ayako Inamine (Department of Otolaryngology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Establishment of the high affinity B cell memory by IL-21”

Plenary Lecture

Tasuku Honjo (Department of Immunology and Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University)
“Evolutional origin of class switch recombination”

Closing Remarks

Takeshi Tokuhisa (Symposium Director, Chiba University Global COE Program)

第6回 千葉大学グローバルCOEシンポジウム

Immune System Regulation toward Disease Control

日時：2011年11月30日
場所：ホテルニューオータニ幕張
座長：秋山泰身、中山俊憲、徳久剛史、常世田好司、久保允人、坂本明美、中島裕史、中江進

第６回千葉大学グローバルシンポジウム“Immune System Regulation toward Disease Control”が、日本免疫学会学術集会の翌日の2011年11月30日に東京大学グローバルCOEプログラム（IMSUT&RCAST）との共催で、幕張にて開催された。今回のシンポジウムは免疫系の制御とその関連疾患の話題が中心であった。発表は、Alfred Singer博士（米国NIH）によるリンパ球の発生に関する話題から始まり、引き続いて免疫記憶やＴ細胞機能に関するセッションが行われた。最後に若手研究者によるアレルギーや炎症に関する発表があり、合計15演題の発表があった。国内外の魅力的な研究者による講演が続いたシンポジウムは、幕張の会場に満員の聴衆を集め、東京大学の清野宏教授による挨拶で盛会裏に閉会した。

Opening remarks

Toshinori Nakayama (Program Leader, Chiba University Global COE Program)

Lectures

Alfred Singer (Experimental Immunology Branch, National Cancer Institute)
“Generation of T cells that recognize conformational antigenic epitopes independently of MHC”
Meinrad Busslinger (Research Institute of Molecular Pathology, Vienna Biocenter)
“Lineage commitment and plasticity of B lymphocytes”
Taishin Akiyama (Department of Cancer Biology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo)
“Molecular mechanisms to establish the thymic microenvironment essential for central tolerance”
Motoko Y. Kimura (Experimental Immunology Branch, National Cancer Institute)
“IL-7 signaling must be intermittent and not continuous to maintain naïve CD8 T cells and avoid cytokine induced cell death”
David Tarlinton (The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research)
“The Nature of B and T Cell Memory Generated in Germinal Centers”
Toshinori Nakayama (Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Eomesodermin controls IL-5 production in memory Th2 cells through the inhibition of GATA3 activity”
Toshiaki Ohteki (Department of Biodefense Research, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University)
“Prominent role for pDCs in mucosal IgA induction”
Chen Dong (Department of Immunology and Center for Inflammation and Cancer, MD Anderson Cancer Center)
“Novel T cell subsets in immunity and diseases”
Hilde Cheroutre (Division of Developmental Immunology, La Jolla Institute for Allergy & Immunology)
“Mucosal Immunity: At the Borders, It Matters Who You Are”
Akihiko Yoshimura (Department of Microbiology and Immunology, Keio University School of Medicine)
“Role of SOCS1 in Treg plasticity and functions”
Masato Kubo (Research Institute for Biological Science, Tokyo University of Science RCAI, RIKEN Yokohama Institute)
“Regulation of IL-4 mediated humoral immunity by Follicular helper T cells”
Shinobu Saijo (Division of Molecular Immunology, Medical Mycology Research Center, Chiba University, PRESTO JST)
“C-type lectin and fungal infections”
Susumu Nakae (Laboratory of Systems Biology, Center for Experimental Medicine and Systems Biology and Frontier Research Initiative, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo)
“Roles of IL-25 and IL-33 in allergic airway inflammation”
Koichi Hirose (Department of Allergy and Clinical Immunology, Chiba University Hospital)
“Roles of IL-22 in the regulation of allergic airway inflammation”
David Artis (Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania)
“Regulation of Innate and Adaptive Immunity at Barrier Surfaces”

Closing Remarks

Hiroshi Kiyono (Project Leader, Global COE Program, The University of Tokyo)

第7回 千葉大学グローバルCOEシンポジウム

Current and Future Trends in Genome-based Immunity, Infection and Cancer

日時：2013年1月28日
場所：東京ステーションコンファレンス
ディレクター：本橋新一郎
座長：中島裕史、中山俊憲、岩間厚志、古川洋一、加藤直也

第７回千葉大学グローバルCOEプログラムシンポジウム“Current and Future Trends in Genome-based Immunity, Infection and Cancer”が、東京大学グローバルCOEプログラム（IMSUT&RCAST）との共催で、2013年１月28日に東京で開催された。今回のシンポジウムは、ゲノム研究およびポストゲノム研究を基盤とした基礎免疫学研究、感染や癌研究の話題が中心となった。プログラムリーダーの中山俊憲教授（千葉大学）、清野　宏教授（東京大学）によるG-COEプログラムの活動報告に始まり、William E. Paul博士（米国NIH）およびSean M. Grimmond博士（豪州クイーンズランド大学）によるキーノートレクチャーと３つのセッションで研究報告・議論が展開された。

徳久剛史千葉大学副学長による挨拶で盛会裏に閉会した。

Overview of G-COE Program

Hiroshi Kiyono (Division of Mucosal Immunology, International Research Center for Infectious Diseases, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo (IMSUT)
Toshinori Nakayama (Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)

Keynote Lecture

William E. Paul (Laboratory of Immunology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health)
“IL-1 Family Members: Potent Regulators of Cytokine Production and T Cells Responses to Antigen”
Sean M. Grimmond (Queensland Centre for Medical Genomics, Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland)
“Cohort and personalized Cancer Genome Analysis of Pancreatic Adenocarcinoma
Naoya Kato (Unit of Disease Control Genome Medicine, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo)
“A Genome Wide Association Study for Hepatitis C Virus-Induced Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma”

Lectures

Yoshihiro Kawaoka (International Research Center for Infectious Diseases and Division of Virology, Department of Microbiology and Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo)
“An epic journey to publish ferret H5N1 transmission studies”
Ai Kawana-Tachikawa (Division of Infectious Diseases, Advanced Clinical Research Center, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo)
“Mechanisms underlying disruption of T cell immunity during chronic HIV-1 infection”
Toshinori Nakayama (Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Pathogenic memory Th2 cells in the airway”
Yoshitaka Okamoto (Department of Otorhino-laryngology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Immunological changes after immunotherapy for cedar pollinosis and their clinical uses”
Tohru Minamino (Department of Cardiovascular Biology and Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences)
“Lifespan regulatory system as a potential therapeutic target for cardiovascular disease”
Shinichiro Motohashi (Department of Medical Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“NKT cell-targeting therapy for lung cancer”
Makoto Otsu (Stem Cell Bank, Center for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo)
“Pleiotropic nature of hematopoietic stem cell responses to an inflammatory niche environment”
Atsushi Kaneda (Genome Science Division, Research Center for Advanced Science and Technology (RCAST), The University of Tokyo, Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST), Japan Science and Technology Agency.)
“Accumulation of epigenetic alteration involved in gastrointestinal carcinogenesis”
Atsushi Iwama (Department of Cellular and Molecular Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Tumor suppressor function of the polycomb-group genes in myelodysplastic disorders”
Akira Hata (Department of Public Health, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Identification of susceptibility genes for Kawasaki disease”

Closing remarks

Takeshi Tokuhisa (Vice President, Chiba University. Department of Developmental Genetics, Graduate School of Medicine, Chiba University)

千葉大学グローバルCOEワークショップ

第１回 千葉大学グローバルCOEワークショップ
LIAI-RCAI Workshop and LIAI-Chiba University Workshop

日時：2009年1月7日、8日
場所：独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター
千葉大学医学部附属病院第１講堂
座長：鈴木和男、本橋新一郎、徳久剛史、中島裕史、中山俊憲、岩間厚志、山下政克

理化学研究所及び千葉大学の２会場で開催された。千葉大学では73名の参加があった。本ワークショップは本拠点人材育成の核となるCVPP（Chiba Visiting Professor Program）活動の一環として催され、海外のCVPP客員教授、准教授講演のほか、公募によって選ばれた大学院生など若手研究者による発表が行われた。質疑ではCVPP教授陣から実用的、示唆に富んだアドバイスを頂いた。

翌８日はディスカッションツアーがあり、免疫発生学教室など５研究室において、CVPP教授陣による指導、討論が行われた。日頃の研究についてのディスカッションでは学生達の意欲ある発言に今後の発展が期待できた。

Opening remarks
Toshinori Nakayama (Program Leader)

Lectures by invited speakers
Mitchell Kronenberg (Division of Developmental Immunology, La Jolla Institute for Allergy & Immunology)
“Innate immune function of NKT cells in the response to diverse microbes”
Toshiaki Kawakami (Division of Allergy, La Jolla Institute for Allergy & Immunology)
“Models of atopic dermatitis–characteristics and use”
Steven F. Ziegler (Immunology Program, Benaroya Research Institute)
“Regulation of Th2-type inflammation by TSLP”
Klaus Ley (Autoimmune Research; Inflammation Biology, La Jolla Institute for Allergy & Immunology)
“Chemokine-independent neutrophil arrest”
Stephen P. Schoenberger (Laboratory of Cellular Immunology, La Jolla Institute for Allergy & Immunology)
“Programming of tolerance versus activation of CD8+ T cells by B cell APC”

Presentation by young scientists
Masafumi Arima (Dept. of Developmental Genetics, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Role of the intron enhancer element of the IL-4 gene in Th2 cytokine expression”
Norihiko Watanabe (Dept. of Allergy and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“The Role of B and T Lymphocyte Attenuator (BTLA) in the Prevention of Autoimmune Diseases”
Hideaki Bujo (Dept. of Genome Research and Clinical Application, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Establishment of a novel biomarker for smooth muscle cell migration in atherogenesis”
Takayasu Arima/Naoki Shimojo (Dept. of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Impaired innate immune response at birth is associated with development of eczema in infancy”
Yuumi Nakamura (Graduate Student, Dept. of Dermatology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria”
Takashi Fujimura (COE Fellow, Dept. of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Analysis of the therapeutic bio-markers for sublingual immunotherapy against Japanese cedar pollinosis”
Masakatsu Yamashita (Dept. of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Epigenetic regulation of Th2 cell differentiation”
Hiroyuki Takano (Dept. of Cardiovascular Science and Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Cardioprotective Effects of G-CSF on Heart Failure after Acute Myocardial Infarction”
Tomoaki Tanaka (Dept. of Clinical Cell Biology, Graduate School of Medicine, Chiba University)
“Nuclear export factor hCAS/CSE1L associates with chromatin and regulates expression of selective p53 target genes”

Discussion with invited speakers

第２回 千葉大学グローバルCOEワークショップ
Presentation and discussion by G-COE-RA

日時：2009年2月21日
場所：千葉大学医学部本館１階第2講義室

当拠点の国際的人材育成活動の一環として、グローバルCOE-RA全員による英語での研究発表、討論を行う第２回ワークショップが開催された。それぞれのRAには教員２名のアドバイザーが任命されており、この発表に対し、研究計画、進捗、今後の展開、発表の仕方などについて、後日アドバイスを受けている。指導教官とは違った視点からのコメントは各人の研究に刺激を与えるだろう。本ワークショップはすべて英語で行われ、RAからは英語での発表を経験する良い機会になり、今後も勉強を続けたいとの感想も寄せられた。参加者は92名に及び、グローバルCOE-RAの発表について関心の高さを示した。

また、口頭発表時のビデオ撮影を試みた。この映像は英語力のほかに発表時の振る舞い方など、国際的コミュニケーションのスキルアップが図れるよう各人に配布された。この試みを有意義に生かした次回の発表が待たれる。

第3回 千葉大学グローバルCOEワークショップ

Presentation and discussion by G-COE-RA

日時：2009年5月30日
「各研究室にてデータセッション」

2009年５月30日に、第３回千葉大学グローバルCOEワークショップを開催した。今回はディスカッションツアー形式にし、前日のグローバルCOEプログラムシンポジウム招待講演者の垣生先生、Schoenberger、Zamoyska、Bosselut、Campbellの先生方が本G-COEプログラムメンバーの各研究室を順番に訪れ、大学院生や助教の先生と活発なディスカッションを行った。少人数でのディスカッションは、全員が議論に参加でき、とても実りの多いものであった。また、免疫発生学研究室では論文投稿直前の研究成果を紹介し、多くの意義のあるコメント、将来的な研究の方向性の示唆などを得ることができた。

第4回 千葉大学グローバルCOEワークショップ

Presentation and discussion by G-COE-RA

日時：2009年6月13日
場所：千葉大学医学部本館１階第１講義室

2009年６月13日に第４回千葉大学グローバルCOEワークショップを開催した。これは同年２月に引き続き２回目となる、G-COE-RAによる英語での研究発表会で、110名の参加があった。５月のシンポジウムにて発表した柏熊さんを除く25名全員が口頭でのプレゼンテーションを行った。各発表では活発な討論が行われ充実した会合であった。また参加者は免疫関連基礎研究者にとどまらず、臨床分野、薬学分野に及ぶため、質問の内容も一般的なものなど広範囲に及び時には発表者の想定を超えることもあり、質疑応答の難しさを再確認する場面もあった。各発表では指導教官の他、２名のアドバイザーより助言を頂いた。今回より運営はRAが自主的に行うことになり、免疫発生学教室の鈴木茜さん、篠田健太君、遠藤裕介君が責任者になり、会場の設営・運営、各発表のビデオ撮影などを参加したRA全員が分担し、円滑に進めることができた。

千葉大学グローバルCOEワークショップ

第5回 千葉大学グローバルCOEワークショップ
LIAI-RCAI Workshop and LIAI-Chiba University Workshop

日時：2010年2月20日
場所：千葉大学医学部本館1階第1講義室

2010年2月20日に第5回千葉大学グローバルCOEワークショップを開催した。今回は、2008年に千葉大学と国際交流協定を締結したスウェーデン国立ウプサラ大学とのジョイントワークショップとして執り行われた。グローバルCOE-RAによる英語での発表がなされ、ウプサラ大学の教授陣5名がディスカッションリーダーとして参加した。国際的で斬新な視点が加わったことで、良い緊張感の中、刺激的な討論が行われた。まさに海外での発表と同じような環境下での発表となり、各RAにとって貴重な経験となった。

第6回 千葉大学グローバルCOEワークショップ
Presentation and discussion by G-COE-RA

日時：2010年6月26日
場所：千葉大学医学部本館1階　第1講義室

2010年6月26日に4回目のグローバルCOE-RAによる英語での研究発表会として第6回千葉大学グローバルCOEワークショップを開催した。初めて参加するRAが多かったが、皆、堂々と発表を行った。また、今回のワークショップでは、前年度から継続採用されたRAがRA Discusserとなり、各発表に対し積極的に質問をおこない、ディスカッションを大いに盛り上げた。また一段とレベルアップされ充実した会であった。

第7回 千葉大学グローバルCOEワークショップ
Presentation and discussion by G-COE-RA

日時：2010年8月21日
場所：千葉大学医学部・薬学部研究室

2010年8月21日に第7回千葉大学グローバルCOEワークショップを開催した。今回はディスカッションツアー形式にし、前日のグローバルCOEシンポジウムで招待講演者を行った6人の国際的に第一線で活躍されている先生方が本G-COEプログラムメンバーの各研究室に順番に訪れ、大学院生や助教と活発なディスカッションを行った。多くの意義あるコメント、将来的な研究の方向性の示唆などを得ることができた。

千葉大学グローバルCOEワークショップ

第8回 千葉大学グローバルCOEワークショップ

Presentation and discussion by G-COE-RA

日時：2011年2月19日
場所：千葉大学医学部本館1階第1講義室

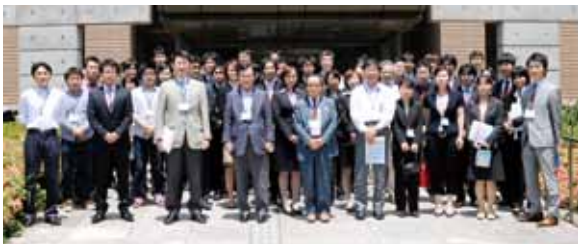
2010年2月19日に5回目となるグローバルCOE-RAによる英語での研究発表会として第8回千葉大学グローバルCOEワークショップを開催した。33名のRAが各々の研究の進捗状況などを発表した。質の高い研究成果に加え、各人の持ち味が出た発表であった。自信に溢れ、洗練された発表が多く、またディスカッションタイムにおいても学生から矢継ぎ早に質問があり、活気に満ちた充実した会になった。発表者の多くは英語科学プレゼンテーションセミナーを受講しており、その効果も現れていた。発表、討論の経験を重ねたRAの成長が実感された。

第9回 千葉大学グローバルCOEワークショップ

Presentation and discussion by G-COE-RA

日時：2011年6月4日
場所：千葉大学医学部本館1階第1講義室

2011年6月4日に6回目となるグローバルCOE-RAによる英語での研究発表として第9回千葉大学グローバルCOEワークショップを開催した。新たな分野から採用されたRAの数も増え、特に薬学研究院のRA数は前年度から倍増で10名にのぼり、所属先においても3研究領域が新たに加わった。新規RAは研究計画を、継続RAは研究成果・進捗状況を発表した。討論では次々と質問が飛び出し、英語での対応能力が問われた。発表について評価を行うアドバイザーも増加しており、ワークショップの一層の充実、広がりが示された。



第10回 千葉大学グローバルCOEワークショップ

Presentation and discussion by G-COE-RA

日時：2012年2月11日
場所：千葉大学医学部本館1階第1講義室

2012年2月11日に7回目となるグローバルCOE-RAによる英語での発表として第10回千葉大学グローバルCOEワークショップを開催した。30名のRAが各々の研究の進捗状況などを発表した。多岐にわたる分野の参加者からは異なる視点からの質問、助言等もなされ

千葉大学グローバルCOEワークショップ

刺激的な討論が行われた。ワークショップは相互に良い影響を与え合う非常に重要な機会であると改めて認識された

第 11 回 千葉大学グローバルCOEワークショップ

Presentation and discussion by G-COE-RA

日時：2012年7月14日
場所：千葉大学医学部本館1階第2講義室

2012年 7 月14日に 8 回目となるグローバルCOE-RAによる英語での研究発表として第11回千葉大学グローバルCOEワークショップが開催された。13人の新規RAを含む31人のRAが英語による研究発表を行った。新規RAは研究計画を、継続RAは研究成果・進捗状況を発表した。多くの自信に溢れた質の高い発表が行われた。発表に対しては他のRAとも活発な議論が行われ、アドバイザーからのコメントと共に研究内容をブラッシュアップするのに有用であった。英語での質疑応答におけるRAの対応能力の成長が実感された。

第 12 回 千葉大学グローバルCOEワークショップ

日時：2013年1月29日
場所：サピアホール 東京ステーションコンファレンス、東京

2013年 1 月29日に第12回千葉大学グローバルCOEワークショップ並びに第 1 回免疫記憶―ワクチン国際研究会シンポジウムが開催された。

第 13 回 千葉大学グローバルCOEワークショップ

Presentation and discussion by G-COE-RA

日時：2013年2月16日
場所：千葉大学医学部本館1階　第1講義室

2013年 2 月16日に第13回千葉大学グローバルCOEワークショップが開催された。

千葉大学G-COEリトリート2009

日時：2009年9月5日、6日
場所：生命の森リゾート
ディレクター：中島裕史
座長：山下政克、中山俊憲、幡野雅彦、徳久剛史、本橋新一郎、横手幸太郎

2009年９月５日から６日の２日間にわたり、中島裕史教授の企画・主導にて、豊かな自然に囲まれた生命の森リゾートで千葉大学G-COEリトリート2009が開催された。千葉大学の医学薬学領域の大学院生からPI研究者まで80人近くが参加し、くつろいだ雰囲気の中、活発な討議がなされた。

プログラムは、特別講演（２題）、口頭発表演題（13題）とポスター発表演題（14題）であった。初日の特別講演は、東京大学先端科学研究センターの児玉龍彦先生が、エピゲノムに関する最新の成果を分かりやすく解説していただき、これからの免疫学研究の方向性に大きな示唆を与えた。二日目の特別講演は、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターの谷口克先生が、ライフワークであるNKT細胞研究に関して、その発見から今後の展開まで幅広く講演していただき、学生や若手研究者たちに大きなインパクトを与えた。一般演題では、その内容が免疫ばかりでなく循環器や代謝性疾患の病態解析からTRにまで及び、非常に活発な討議がなされ、研究の新展開に向けて大変有意義であった。夜間に行なわれたポスター発表では、和やかな雰囲気のなか、熱心に討議がなされ、事業推進担当者/協力者による厳正なる投票の結果、モンゴルから留学中のNyambayar Dashtsoodol研究員（G-COEフェロー）がポスター特別賞を受賞した。これらの活動を通じ、学生や研究者の相互理解も大いに深まった。

千葉大学 G-COEリトリート 2009 プログラム

9月5日(土)

挨拶(G-COE拠点リーダー　中山 俊憲)

オリエンテーション(中島 裕史)

■ セッション 1　座長　山下 政克

1) 東口 治弘
拡張型心筋症の発症機序の解明

2) 常世田 好司
骨髄は免疫記憶の中枢である

■ 特別講演 1　座長　中山 俊憲

児玉 龍彦(東京大学 先端科学技術研究センター システム生物医学 教授)
がんと生活習慣病におけるヒストン4リジン20メチル基転移酵素の役割

■ セッション 2　座長　幡野 雅彦

1) 鈴木 浩太郎
アレルギー炎症における肥満細胞 IKK2(IKKb)の役割

2) 舘野　馨
末梢血単核球移植におけるNotchシグナルの役割

■ 立食パーティーとポスター発表

進行　中島 裕史

9月6日(日)

■ 特別講演 2　座長　徳久 剛史

谷口　克(理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター センター長)
NKT細胞研究は何をもたらし、これからどこへ行くか

■ セッション 3　座長　本橋 新一郎

1) 根岸 正充
Zfp277 mediates the Polycomb Bmi1-mediated regulation of the INK4A-ARF locus

2) 藤村 孝志
スギ花粉症に対する舌下免疫療法による治療機序の解明

3) 伊藤　薫
心房細胞発症における肥満細胞浸潤の役割

4) 桑原　誠
Sox4はGATA3によって誘導されるTh2細胞分化およびTh2型炎症反応を制御する

■ セッション 4　座長　横手 幸太郎

1) 遠藤 裕介
Identification of IL-5 producing CD62L-CXCR3- memory Th2 cells and their roles in allergic airway inflammation

2) 柏熊 大輔
Role of BTLA and IL-21 in Tfh cell function and differentiation

3) 小幡 裕希
Src型チロシンキナーゼの細胞内トラフィックにおける脂質修飾とキナーゼドメインの役割

4) 鶴谷 悠也
肥満脂肪組織におけるTGF-β/Smad3シグナルの役割について

5) 末永 雄介
神経芽腫における*MYCN*発現調節機構の解析

■ 挨拶　中山 俊憲

千葉大学G-COEリトリート2010

日時：2010年9月4日、5日
場所：生命の森リゾート
ディレクター：中島裕史
座長：小野寺淳、鈴木浩太郎、本橋新一郎、中山俊憲、岡本美孝、稲嶺 絢子、伊藤孝、高谷具純、岡本慎也、鈴木茜

2010年9月4日から5日の2日間にわたり、中島裕史教授の企画・主導にて、豊かな自然に囲まれた生命の森リゾートで千葉大学G-COEリトリート2010が開催された。千葉大学の医学薬学領域の大学院生からスタッフ研究者からスタッフ研究者まで60人近くが参加し、残暑厳しい中、活発な討議がなされた。プログラムは、特別講演（2題）、口頭発表演題（8題）、ポスター発表演題（8題）、自己アピールOne-minuteプレゼンテーション（36題）であった。初日の特別講演は、東京都臨床医学総合研究所の田中啓二先生に、「私のプロテアソーム研究―免疫との予期しなかった遭遇―」と題し、プロテアソームの発見の経緯から、その免疫における役割、さらには最新の構造解析に関する研究まで分かりやすく解説していただき、若手研究者のみでなくスタッフ研究者も大きなインパクトをうけた。2日間の特別講演は、千葉大学G-COEのコアメンバーである徳久剛史先生が、「研究指導者に望まれる資質」と題し、ご自身の研究人生のターニングポイントにおける判断基準を例に、若手研究者が指導者を目指すにあたり何が重要かを解説して頂いた。G-COE独立助教やG-COEフェローの発表では、その内容が免疫ばかりでなく循環器や遺伝性疾患の病態解析からTRにまで及び、非常に活発な討議がなされ、研究の新展開に向けて大変有意義であった。夕食後に行われたポスター発表では、和やかな雰囲気のなか、熱心に討議がなされ、事業推進担当者／協力者による厳正なる投票の結果、千葉大学大学院免疫発生学の遠藤祐介君（G-COE-RA）がポスター特別賞を受賞した。これらの活動を通じ、学生や研究者の相互理解も大いに深まった。

千葉大学G-COEリトリート2010プログラム

9月4日（土）

挨拶（G-COE拠点リーダー　中山 俊憲）
（大学院医学研究院長　中谷 晴昭）
オリエンテーション（中島 裕史）

■ セッション1　座長　次発表者

1）鈴木 浩太郎　【座長：小野寺　淳】
肥満細胞におけるIKK complex非依存的なIkBaリン酸化の役割

2）小野寺　淳【座長：鈴木 浩太郎】
STAT6-mediated displacement of Polycomb by Trithorax complex establishes long-term maintenance of GATA3 expression in Th2 cells～ポリコーム、トライソラックス群分子による標的遺伝子発現制御

■ セッション2　グローバルCOE RA紹介

進行：本橋 新一郎
平成22年度G-COE RA

■ 特別講演1　座長　中山 俊憲

田中 啓二（（財）東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 所長代行）
私のプロテアソーム研究―免疫との予期しなかった遭遇―

■ ポスター発表、懇親会

進行：中島 裕史

9月5日（日）

■ 特別講演2　座長　岡本 美孝

徳久 剛史（千葉大学大学院医学研究院 教授・G-COE事業推進担当者）
「研究指導者に望まれる資質」

■ セッション3　座長　次発表者

1）Nyambayar Dashtsoodol【座長：稲嶺 絢子】
Identification of CD4, CD8 double-negative NKT cell precursors in the thymus

2）稲嶺 絢子【座長：伊藤　孝】
IgE産生維持機構の解明

3）伊藤　孝【座長：Nyambayar Dashtsoodol】
老化血管内皮細胞による炎症性サイトカイン発現制御機構の解析

■ セッション4　座長：次発表者

1）鈴木　茜【座長：高谷 具純】
Polycomb group gene product Ring1B regulates Th2-driven airway inflammation through the inhibition of Bim-mediated apoptosis of effector Th2 cells in the lung

2）高谷 具純【座長：岡本 慎也】
GNAS遺伝子のエピジェネティック調節による組織特異的転写調節機構

3）岡本 慎也【座長：鈴木　茜】
Adenoviruses-enhanced immune responses and bisphosphonates-induced cytotoxicity for intractable tumors

■ 挨拶　中山 俊憲

千葉大学G-COEリトリート2011

日時：2011年9月17日、18日
場所：大磯プリンスホテル
ディレクター：中島裕史
座長：Yoshiyuki Goto, Shinichiro Motohashi, Hiroshi Kiyono, Toshio Suda, Yoshiko Fukuyama, Kotaro Suzuki, Shintaro Sato, Akane Suzuki, Ayuko Sato-Kimura, Takashi Ito, Naoto Koyanagi, Takafumi Mayama

2011年９月７日から８日の２日間にわたり、眼下に青い海と白い砂浜が広がる大磯の地で、東京大学医科学研究所・東京大学先端科学技術研究センター G-COEプログラム「ゲノム情報に基づく先端医療の教育研究拠点：オーダーメイド医療の実現と感染症克服を目指して」と共同し、初めてのジョイントリトリートを開催した。医科研から秋山泰身准教授、國澤純講師、千葉大からは中島裕史教授がプログラム委員を務めた。両G-COEプログラムの大学院生、スタッフ研究者、総勢約110名が参加、１泊２日を共にし、交流を通じ新たな刺激を受けた。

プログラムは特別講演（１題）、口頭発表演題（16題）、ポスター発表演題、自己アピールOne-minuteプレゼンテーションであった。特別講演では、須田先生（慶応大学）をお招きし、“Stem Cells and Cancer Stem Cells”と題し、お話を頂いた。Immune Cell Metabolismについてのhif-1欠損マウスでは造血幹細胞の細胞周期が止まらず、TCAサイクルが活発になってしまうという大変印象的な内容で参加者たちに感銘を与えた。一般演題の内容は各分野における最先端のものが目立ち、質の高い発表が多かった。ポスター発表や懇親会を通じて他大学の研究者とも触れ合い刺激をうけることで、今後の研究に対するモチベーションもあがり、大変実りのある２日間となった。

千葉大学G-COEリトリート2011プログラム

9月17日（土）

Opening remarks

Toshinori Nakayama (Program Leader)

Session1 : One minute presentation

Chairs: Yoshiyuki Goto (IMSUT) **& Shinichiro Motohashi** (Chiba Univ.)

Outline of poster presentation and One minute presentation

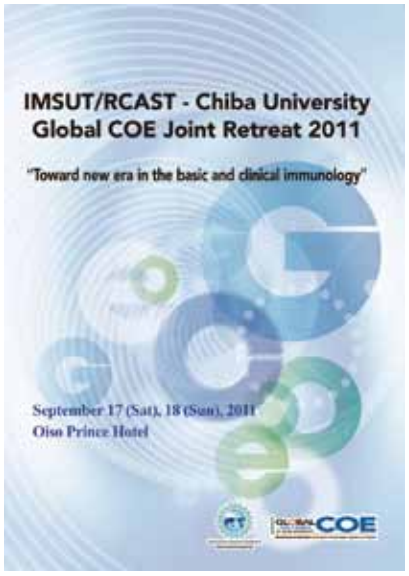
Session 2 : Keynote Lecture

Chair: Hiroshi Kiyono (IMSUT)

Toshio Suda (Department of Cell Differentiation, School of Medicine, Keio University)

Session 3: Poster Presentation

Chairs: Yoshiko Fukuyama (IMSUT) **& Kotaro Suzuki** (Chiba Univ.)



9月18日（日）

Session 4: Oral presentation 1

Chairs: Shintaro Sato (IMSUT) **& Akane Suzuki** (Chiba Univ.)

1) Kotaro Suzuki (Department of Molecular genetics, Graduate School of Medicine, Chiba University)

2) Hiroshi Ashida (Division of Bacterial Infection, IMSUT)

3) Atsushi Onodera (Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University

4) Shin Kaneko (Division of Stem Cell Therapy, IMSUT)

Session 5 : Oral presentation 2

Chairs: Ayuko Sato-Kimura (IMSUT) **& Takashi Ito** (Chiba Univ.)

1) Takeharu Sakamoto (Division of Cancer Cell Research, IMSUT)

2) Yusuke Endo (Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)

3) Yusuke Kurashima (Division of Mucosal Immunology, IMSUT)

4) Kenta Shinoda (Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)

5) Hirotake Ichise
(Laboratory of Developmental Genetics, IMSUT)

6) Nyambayar Dashtsoodol
(Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)

Session 6: Oral presentation 3 by graduate students

Chairs: Naoto Koyanagi (IMSUT) **& Takafumi Mayama** (Chiba Univ.)

1) Masataka Yokoyama (Department of Cardiovascular Science and Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University)

2) Ryuta Uraki (Division of Virology, IMSUT)

3) Fumiya Yamaide (Department of Public Health, Graduate School of Medicine, Chiba University)

4) Masahiro Onji (Division of Infectious Genetics, IMSUT)

5) Satomi Tanaka (Department of Cellular and Molecular Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University)

6) Takahiko Imai (Division of Viral Infection, IMSUT)

Closing remarks

Hiroshi Kiyono (Project Leader, Global COE Program, The University of Tokyo)

千葉大学G-COEリトリート2012

日時：2012年9月8日、9日
場所：生命の森リゾート
ディレクター：中島裕史
座長：本橋新一郎、中山俊憲、中島裕史、小野寺淳、Damon Tumes、鈴木 浩太郎、鈴木茜、伊藤孝、篠田健太、花澤麻美、遠藤裕介

2012年 9月 8 日から 9 日の 2日間にわたり、豊かな自然に囲まれた生命の森リゾートで、千葉大学G-COEリトリート2012が開催された。千葉大学の医学薬学領域の大学院生からスタッフ研究者まで60人近くが参加し、残暑厳しい中、活発な討議がなされた。

プログラムは、特別講演（2 題）、口頭発表演題（8 題）、ポスター発表演題（25題）、自己アピール One-minuteプレゼンテーション（25題）であった。初日の特別講演は、東京大学生産技術研究所の谷口維紹先生に、「自然免疫応答シグナルと遺伝子発現における自己・非自己の識別と疾患への考察」と題し、自然免疫と適応免疫の連携という視点から免疫受容体シグナルによる免疫応答の方向付けに関する最新の研究を分かりやすく解説していただき、若手研究者のみでなくスタッフ研究者も大きなインパクトをうけた。谷口先生からは若手研究者に対し研究者のあるべき姿勢について熱いメッセージも添えられ、多くの若手研究者をエンカレッジして頂いた。二日目の特別講演は、千葉大学G-COEのプログラムリーダーである中山俊憲先生が、「博士課程教育リーディングプログラム「免疫システム調節治療学推進リーダー養成」について」と題し、基礎研究における高いスキルを持ちつつ臨床医学研究を推進していく新時代のリーダー養成のためのプログラムについてプロジェクトの概要を解説して頂いた。

G-COE独立助教やG-COEフェローの発表では、その内容が免疫ばかりでなく循環器や遺伝性疾患の病態解析からTRにまで及び、非常に活発な討議がなされ、研究の新展開に向けて大変有意義であった。夕食後に行なわれたポスター発表では、和やかな雰囲気のなか、熱心に討議がなされ、事業推進担当者／協力者による厳正なる投票の結果、千葉大学大学院免疫発生学の渡邊友紀子さん（G-COE-RA）がポスター特別賞を受賞した。これらの活動を通じ、学生や研究者の相互理解も大いに深まった。

千葉大学G-COEリトリート2012プログラム

9月8日（土）
挨拶（G-COE拠点リーダー　中山 俊憲）
オリエンテーション（中島 裕史）

■ セッション1
進行：本橋 新一郎
自己紹介
特任研究員・グローバルCOE RA等

■ 特別講演1　座長　中山 俊憲
谷口 維紹（東京大学生産技術研究所 分子免疫学分野 特任教授）
自然免疫応答シグナルと遺伝子発現における自己･非自己の識別と疾患への考察

■ ポスター発表、懇親会
進行：中島 裕史

9月9日（日）

■ 博士課程教育リーディングプログラム
中山 俊憲（プログラム拠点リーダー）
「免疫システム調節治療学推進リーダー養成」について

■ セッション2　座長　次の発表者
1）鈴木 浩太郎【座長：小野寺　淳】
Glucocorticoid receptor（GR）によるNF-kB1抑制制御機構の解析
2）小野寺　淳【座長：Damon Tumes】
Conserved and non-conserved signatures of Ezh2 and Menin occupancy between mouse embryonic stem cells and lymphocytes
3）Damon Tumes【座長：鈴木 浩太郎】
Epigenetic control of CD4 T helper differentiation by the polycomb group protein Ezh2

■ セッション3　座長　次発表者
1）伊藤　孝【座長：鈴木　茜】
CDC42 and NFκB signaling contribute to pro-inflammatory phenotype of senescent endothelial cells
2）鈴木　茜【座長：伊藤　孝】
iTh17細胞によるアレルギー性喘息の誘導と記憶iTh17細胞の形成
3）遠藤 裕介【座長：篠田 健太】
Critical role of IL-33 on memory Th2 dependent allergic airway inflammation
4）篠田 健太　【座長：花澤 麻美】
CD69 regulates the formation of resting T helper memory
5）花澤 麻美【座長：遠藤 裕介】
接着分子CD49bは記憶CD4 T細胞の形成や維持を調整する

■ 挨拶　中山 俊憲

Basic Science Joint Meeting(BSJM)

Basic Science Joint Meeting(BSJM)は毎週金曜日に大学院生がアレンジする拠点内研究セミナーであり、大学院生代表世話人を免疫発生学の学生3名が務めた。(2008年11月～2010年3月:小野寺淳、2010年4月～2012月3月:花澤麻美、2012年4月～2013年3月:渡邊友紀子)。平成20年11月より開始され、平成24年11月までに計123回が開催されている。

2008年度

第1回BSJM
日時:11月21日(金) 17:00-18:00
演者:三木 隆司
所属:自律機能生理学 教授
演題:脳特異的転写因子の代謝制御における役割

第2回BSJM
日時:12月5日(金) 17:00-18:00
演者:John Joseph O'Shea Jr.
所属:Scientific Director, National Institutes of Arthritis an Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS), National Institute of Health (NIH)
演題:Transcriptional and epigenetic regulation of helper T cell differentiation

第3回BSJM
日時:12月12日(金) 17:00-18:00
演者:本橋 新一郎
所属:免疫細胞医学 准教授
演題:原発性肺癌に対するNKT細胞免疫系を標的とした免疫細胞療法

第4回BSJM
日時:1月9日(金) 18:00-19:00
演者:稲葉 カヨ
所属:京都大学大学院生命科学研究科 生体応答学分野 教授
演題:樹状細胞:免疫応答制御の視点から

第5回BSJM
日時:1月16日(金) 17:00-18:00
演者:遠山 大介
所属:神経生物学 大学院生
演題:Adult-onset eIF2Bδ/F11A3.2 RNAi extends lifespan in C.elegans and Drosophila melanogaster

第6回BSJM
日時:2月13日(金) 17:00-18:00
演者:有馬 雅史
所属:分化制御学 講師
演題:Role of the intron enhancer element of the IL-4 gene in Th2 cytokine expression

第7回BSJM
日時:2月27日(金) 17:00-18:00
演者:Damon Tumes
所属:免疫発生学 フェロー
演題:Regulation of eosinophil apoptosis and mouse strain-dependent susceptibility to experimental asthma

第8回BSJM
日時:3月6日(金) 17:00-18:00
演者:岩田 有史
所属:細胞治療学 大学院生
演題:The role of BTLA in the maintenance of self-tolerance

2009年度

第9回BSJM
日時:4月3日(金) 17:00-18:00
演者:高村 史記
所属:近畿大学医学部免疫学教室 助教
演題:Programmed migration of antigen-specific $CD8^+$ T cells to the lung airways following respiratory virus infection

第10回BSJM
日時:4月10日(金) 17:00-18:00
演者:藤村 理紗
所属:バイオメディカル研究センター 助教
演題:Prickle遺伝子による神経細胞突起伸張の制御

第11回BSJM
日時:4月17日(金) 17:00-18:00
演者:常世田 好司
所属:免疫発生学 特任助教
演題:記憶ヘルパーTリンパ球は骨髄に定着している

第12回BSJM
日時:4月24日(金) 17:00-18:00
演者:安友 康二
所属:徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 生体防御医学 教授
演題:NotchシグナルによるTリンパ球エフェクター機能制御

第13回BSJM
日時:5月1日(金) 17:00-18:00
演者:大澤 光次郎
所属:細胞分子医学 特任講師
演題:Embryonic Stem Cell to Hematopoietic Stem Cell

第14回BSJM
日時:5月15日(金) 17:00-18:00
演者:関 直彦
所属:機能ゲノム学 准教授
演題:癌ゲノム解析に基づく新規癌抑制microRNAの探索

第15回BSJM
日時:6月12日(金) 17:00-18:00
演者:河村 治清
所属:自律機能生理学 助教
演題:SDTラットにおける糖尿病発症の分子メカニズムの解明

第16回BSJM
日時:6月19日(金) 17:00-18:00
演者:長尾 朋和
所属:免疫発生学・炎症制御学 特任教員
演題:Myeloperoxidaseの疾患への関わりとその阻害剤による治療に向けて

第17回BSJM
日時:6月26日(金) 17:00-18:00
演者:谷内 一郎
所属:理化学研究所・RCAI 免疫転写制御研究チーム チームリーダー
演題:転写因子ネットワークによる胸腺細胞分化制御

第18回BSJM
日時:7月17日(金) 17:00-18:00
演者:小野寺 淳
所属:免疫発生学 大学院生
演題:STAT6 regulates Th2 cell differentiation through the induction of the dynamic exchange of PcG and TrxG protein binding at the GATA3 gene locus

第19回BSJM
日時:7月24日(金) 17:00-18:00
演者:菅原 武明
所属:細胞分子医学 フェロー
演題:TETファミリー癌遺伝子Fusは造血幹細胞の維持に必須である

第20回BSJM
日時:9月11日(金) 17:00-18:00
演者:佐藤 達也
所属:発生生物学 助教
演題:中脳視蓋および小脳分化におけるオーガナイザーシグナルFgf8の役割

第21回BSJM
日時:9月24日(木) 17:00-18:00
演者:大野 博司
所属:理化学研究所・RCAI 免疫系構築研究チーム チームリーダー
演題:遠隔細胞の細胞膜を連結するTNT(tunneling nanotube)形成の分子機構

第22回BSJM
日時:10月9日(金) 17:00-18:00
演者:高井 義美
所属:神戸大学医学部長
演題:'新しいシグナル伝達機構'—癌遺伝子と癌抑制遺伝子の相互作用

第23回BSJM
日時:10月23日(金) 17:00-18:00
演者:山崎 一樹
所属:免疫発生学 大学院生
演題:NKT cell based Immunotherapy in patients with head and neck cancer

第24回BSJM

日時：10月30日(金) 17:00-18:00

演者：山口 淳
所属：神経生物学 准教授
演題：Functional analysis on MAP kinase phosphatase-1(MKP-1) in hypoxia/reoxygenation (H/R) stress

第25回BSJM

日時：11月27日(金) 17:00-18:00

演者：吉田 修也
所属：分化制御学 大学院生
演題：IL-4 and IL-21 inversely regulate CXCR4 expression on activated B cells

第26回BSJM

日時：12月18日(金) 17:00-18:00

演者：金城 雄樹
所属：国立感染症研究所 生物活性物質部第三室 室長
演題：細菌、真菌感染防御におけるNKT細胞の役割：NKT細胞による微生物由糖質抗原認識

第27回BSJM

日時：1月22日(金) 17:00-18:00

演者：岩村 千秋
所属：免疫発生学 助教
演題：The regulation of memory CD4 T cell with NKT cell

第28回BSJM

日時：2月12日(金) 18:00-19:00

演者：高取 宏昌
所属：遺伝子制御学 助教
演題：Lymphoid Tissue Inducer-like Cells Are an Innate Source of IL-17 and IL-22

2010年度

第29回BSJM

日時：4月2日(金) 9:30-10:30

演者：斎藤 哲一郎
所属：発生生物学 教授
演題：neuronal identityの決定機構

第30回BSJM

日時：4月9日(金) 9:30-10:30

演者：宮城 聡
所属：細胞分子医学 助教
演題：BRD1/BRPF2 forms histone acetyltransferase complex containing HBO1 and ING4 and is required for histone H3 acetylation

第31回BSJM

日時：4月16日(金) 9:30-10:30

演者：川島 沙紀
所属：遺伝子制御学 大学院生
演題：A Dectin-1 Ligand Curdlan Instructs Dendritic Cells to Induce IL-10-producing CD4+ T Cells

第32回BSJM

日時：4月23日(金) 9:30-10:30

演者：小野寺 淳
所属：免疫発生学 助教
演題：STAT6によって誘導されるポリコームとトライソラックスの置換反応

第33回BSJM

日時：5月7日(金) 9:30-10:30

演者：高野 晴子
所属：バイオメディカルセンター 研究員
演題：DA-Raf KOマウスを用いた肺胞形成の分子機構解析

第34回BSJM

日時：5月14日(金) 9:30-10:30

演者：松本 明郎
所属：薬理学 准教授
演題：Nitric Oxide(NO) as a signaling molecule(Review)

第35回BSJM

日時：5月21日(金) 9:30-10:30

演者：菅又 龍一
所属：炎症制御学 特任助教
演題：インフルエンザによる劇症呼吸障害の発症メカニズムと合成マクロライドによる新規治療薬の探索

第36回BSJM

日時：5月28日(金) 9:30-10:30

演者：関 直彦
所属：先端応用医学講座 機能ゲノム学 准教授
演題：microRNA発現解析に基づく癌抑制microRNAと標的癌遺伝子の探索

第37回BSJM

日時：6月4日(金) 9:30-10:30

演者：小山 敏尚
所属：腫瘍病理学 特任研究員
演題：Mastermind-1/Mastermind-2 are essential for Notch signaling pathway

第38回BSJM(グローバルCOE共催)

日時：6月11日(金) 9:30-10:30

演者：森田 亜州華
所属：代謝生理学 大学院生
演題：Molecular mechanism for intercellular communication between-cells in pancreatic islets

第39回BSJM

日時：6月18日(金) 9:30-10:30

演者：本橋 新一郎
所属：免疫細胞医学 准教授
演題：Genetically retargeted T cells for adoptive immunotherapy

第40回BSJM

日時：6月25日(金) 9:30-10:30

演者：伊狩 潤
所属：分化制御学 大学院生
演題：The role of PHF11 in activation of murine B cells

第41回BSJM

日時：7月2日(金) 9:30-10:30

演者：田中 知明
所属：細胞治療学 講師
演題：癌抑制遺伝子p53、その多彩な生理作用と複雑な機能制御メカニズム
～核内構造体を介したエピゲノム制御と、coding・non-coding/多くの下流遺伝子の転写調節～

第42回BSJM

日時：7月9日(金) 9:30-10:30

演者：藤本 聡志
所属：発生生物学
演題：マウス大脳皮質発達における低分子量GタンパクRhoGの役割

第43回BSJM

日時：7月16日(金) 9:30-10:30

演者：須藤 明
所属：遺伝子制御学 助教
演題：ヘルパーT細胞のIL-21産生制御機構

第44回BSJM

日時：7月23日(金) 9:30-10:30

演者：細川 裕之
所属：免疫発生学 助教
演題：機能の異なるGATA3複合体によるTh2細胞分化の制御

第45回BSJM

日時：9月3日(金) 9:30-10:30

演者：篠田 健太
所属：免疫発生学 大学院生
演題：記憶ヘルパーT細胞の発生メカニズムと役割

第46回BSJM

日時：9月10日(金) 9:30-10:30

演者：樫尾 牧子
所属：細胞分子医学 大学院生
演題：The polycomb gene, Ezh2, is essential for fetal but not adult hematopoiesis

第47回BSJM

日時：9月17日(金) 9:30-10:30

演者：長尾 朋和
所属：炎症制御学 特任助教
演題：好中球自己抗体(ANCA)による糸球体腎炎発症機序の解析

第48回BSJM

日時：9月24日(金) 9:30-10:30

演者：石川 裕之
所属：理学研究科 生物学 特任准教授
演題：ゴルジ体キナーゼFour-jointedによる非定型カドヘリンFatとDachsousの結合調節

第49回BSJM

日時：10月1日(金) 9:30-10:30

演者：石井 宏史
所属：大阪大学大学院医学研究科・千葉大学大学院医学研究科神経生物学 大学院生
演題：培養T細胞投与による脊髄損傷の治療

第50回BSJM

日時：10月8日(金) 9:30-10:30

演者：山下 政克
所属：かずさDNA研究所 室長
演題：TGFβ/Sox4経路を介したTh1細胞分化の制御

第51回BSJM

日時：10月15日（金）9:30-10:30

演者：堀口 茂俊
所属：耳鼻咽喉科 頭頸部腫瘍学講座 講師
演題：臨床効果判定に及ぼすプラセボ効果について

第52回BSJM

日時：10月22日（金）9:30-10:30

演者：遠藤 裕介
所属：免疫発生学 大学院生
演題：Eomesodermin controls IL-5 production in memory Th2 cells through the inhibition of GATA3 activity

第53回BSJM

日時：11月5日（金）9:30-10:30

演者：室山 優子
所属：発生生物学 特任講師
演題：大脳皮質形成初期の神経幹細胞の維持におけるNeproの機能

第54回BSJM

日時：11月12日（金）9:30-10:30

演者：宮城 聡
所属：細胞分子医学 助教
演題：翻訳後修飾を介したポリコーム複合体の機能制御機構の解明への試み

第55回BSJM

日時：11月19日（金）9:30-10:30

演者：南野 徹
所属：循環病態医科学 科学技術振興機構さきがけ
演題：次世代の血管新生治療の開発

第56回BSJM

日時：11月26日（金）9:30-10:30

演者：吉田 修也
所属：分化制御学 大学院生
演題：CXCR4 expression on activated B cells is down-regulated by CD63 and IL-21

第57回BSJM

日時：12月17日（金）9:30-10:30

演者：佐藤 泰憲
所属：附属病院臨床試験部 講師
演題：個別化医療を目指したバイオマーカの評価方法 ～抗がん剤のゲノム網羅的研究を事例として～

第58回BSJM

日時：12月24日（金）9:30-10:30

演者：関　直彦
所属：先端応用医学講座 機能ゲノム学 准教授
演題：Identification of microRNA-regulated novel molecular pathways in human cancers

第59回BSJM

日時：1月7日（金）9:30-10:30

演者：道川 祐市
所属：独立行政法人放射線医学総合研究所、重粒子医科学センター、ゲノム診断研究グループ 主任研究員
演題：ヒトゲノム多様性と放射線感受性：神経軸索伸長因子セマフォリン3Aの関与

第60回BSJM

日時：1月14日（金）9:30-10:30

演者：河村 治清
所属：自律機能生理学 助教
演題：SDTラットにおける糖尿病発症の分子メカニズムの解明

第61回BSJM

日時：1月21日（金）9:30-10:30

演者：高橋 健太郎
所属：遺伝子制御学 大学院生
演題：気管支喘息におけるTh17細胞とIL-23、IL-22の働き

第62回BSJM

日時：1月28日（金）9:30-10:30

演者：岩村 千秋
所属：免疫発生学 助教
演題：Cytokine-induced proliferation of memory CD4 T cells by NKT cells activation

第63回BSJM

日時：2月4日（金）9:30-10:30

演者：松浦 彰
所属：大学院融合科学研究科・ナノサイエンス専攻/理学部・生物学科 教授
演題：Regulation of telomere DNA homeostasis: protection, elongation, and recombination

第64回BSJM

日時：2月18日（金）9:30-10:30

演者：本橋 新一郎
所属：未来開拓センター 准教授
演題：Trans-bronchial injection of αGalCer-pulsed APCs in patients with advanced or recurrent lung cancer (Phase I study)

第65回BSJM

日時：2月25日（金）9:30-10:30

演者：稲嶺 絢子
所属：耳鼻咽喉科 特任研究員
演題：病態惹起における長期生存型抗体産生細胞の形成機構の解析

2011年度

第66回BSJM

日時：4月1日（金）9:30-10:30

演者：高野 晴子
所属：バイオメディカルセンター 研究員
演題：DA-Raf KOマウスを用いた肺胞形成の分子機構解析

第67回BSJM

日時：4月8日（金）9:30-10:30

演者：大澤 光次郎
所属：細胞分子医学 特任講師
演題：Hematopoietic differentiation of human induced pluripotent stem cells transduced with hematopoietic key molecules.

第68回BSJM

日時：4月15日（金）9:30-10:30

演者：鈴木 浩也
所属：炎症制御学 大学院生
演題：MPO-ANCA関連血管炎における新規自己抗体(抗moesin抗体)の知見

第69回BSJM

日時：4月22日（金）9:30-10:30

演者：山下 潤二
所属：免疫発生学 客員准教授
演題：Apolipoprotein A-II suppressed concanavalin A-induced hepatitis via the inhibition of CD4 T cell function.

第70回BSJM

日時：5月6日（金）9:30-10:30

演者：松本 紋子
所属：薬理学・神経生物学 JSPS特別研究員
演題：筋萎縮性側索硬化症に関わるCu, Zn-superoxide dismutase (SOD1) のオリゴマー形成

第71回BSJM

日時：5月13日（金）9:30-10:30

演者：尾野本 浩司
所属：真菌医学研究センター・感染免疫 助教
演題：Analysis of intracellular localization of viral RNA sensor, RLR

第72回BSJM

日時：5月20日（金）9:30-10:30

演者：花岡 英紀
所属：附属病院臨床試験部 部長/教授
演題：医師主導治験と千葉大学の臨床研究実施体制について

第73回BSJM

日時：5月27日（金）9:30-10:30

演者：Pan Jing
所属：分化制御学 大学院生
演題：A role of Bcl6 in differentiation of memory precursor CD8 T cells

第74回BSJM

日時：6月4日（金）9:30-10:30

演者：石川 裕之
所属：理学研究科 生物学 特任准教授
演題：新規ゴルジ体キナーゼFAM20Cは歯・骨の細胞外基質タンパク質をリン酸化するGolgi-Casein Kinaseである

第75回BSJM

日時：6月10日（金）9:30-10:30

演者：松本 明郎
所属：薬理学 准教授
演題：S-Nitrosothiolによる細胞間情報伝達系の解明

第76回BSJM

日時：6月17日（金）9:30-10:30

演者：黒田 正幸
所属：未来開拓センター 特任准教授
演題：酵素補充療法を目指した脂肪細胞医薬―*Ex vivo*遺伝子導入による酵素補充療法―

第77回BSJM
日時：6月24日（金）9:30–10:30
演者：小野寺 淳
所属：免疫発生学 特任助教
演題：Genome-wide analysis reveals distinct roles of Polycomb and Trithorax complex in lymphocytes

第78回BSJM
日時：7月1日（金）9:30–10:30
演者：佐藤 達也
所属：発生生物学教室 助教
演題：大脳皮質神経幹細胞の維持に必要な遺伝子*Nepro*の機能解析

第79回BSJM
日時：7月8日（金）9:30–10:30
演者：小沼 貴晶
所属：細胞分子医学 大学院生
演題：Forced expression of the histone demethylase Fbxl10 maintains self-renewing hematopoietic stem cells

第80回BSJM
日時：7月15日（金）9:30–10:30
演者：横田 雅也
所属：遺伝子制御学 大学院生
演題：Crucial roles of mast cells in a murine model of polymyositis

第81回BSJM
日時：7月22日（金）9:30–10:30
演者：鶴岡 信栄　鶴岡 信栄
所属：分化制御学 付属病院周産期母性科 医員
演題：Endogenous ADAR1 induces the adenosine-targeted DNA mutations in Bcl6-deficient cells

第82回BSJM
日時：9月2日（金）9:30–10:30
演者：村田 武士
所属：理/JST・岩田ERATO
演題：機能性抗体によるGPCR不活性化の分子メカニズム

第83回BSJM
日時：9月9日（金）9:30–10:30
演者：田中 知明
所属：細胞治療内科学 講師
演題：GLS2を介したp53によるグルタミン代謝調節とがん・iPS/ES細胞におけるそのエネルギー産生とROS制御機構

第84回BSJM
日時：9月16日（金）9:30–10:30
演者：南野 徹
所属：循環器内科 講師
演題：老化シグナルと生活習慣病

第85回BSJM
日時：10月7日（金）9:30–10:30
演者：中村 俊介
所属：細胞分子医学 大学院生
演題：ポリコーム群蛋白Bmi1の造血幹細胞における機能の再検討

第86回BSJM
日時：10月14日（金）9:30–10:30
演者：岩田 有史
所属：遺伝子制御学 医員
演題：アレルギー性気道炎症において誘導される単球由来樹状細胞は気道過敏性誘導因子であるアルギナーゼ1の主要産生細胞である

第87回BSJM
日時：10月28日（金）9:30–10:30
演者：花澤 麻美
所属：免疫発生学 大学院生
演題：接着分子CD49bは記憶CD4 T細胞の形成や維持を調節する

第88回BSJM
日時：11月4日（金）9:30–10:30
演者：北川 元生
所属：腫瘍病理学 准教授
演題：Functions of Mastermind in Notch-dependent and Notch-independent transcriptional activation

第89回BSJM
日時：11月11日（金）9:30–10:30
演者：千葉 哲博
所属：腫瘍内科学 助教
演題：肝癌における癌幹細胞の維持機構の解明と新規治療法の確立に向けた試み

第90回BSJM
日時：11月18日（金）9:30–10:30
演者：櫻井 大樹
所属：耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 講師
演題：頭頸部癌における骨髄系抑制細胞MDSCの検討

第91回BSJM
日時：11月25日（金）9:30–10:30
演者：関 直彦
所属：先端応用医学講座 機能ゲノム学 准教授
演題：癌抑制型microRNAを基点とした新規癌分子ネットワークの解明

第92回BSJM
日時：12月2日（金）9:30–10:30
演者：川本 進
所属：真菌医学研究センター 病原機能分野 教授
演題：病原性出芽酵母*Cryptococcus neoformans*細胞周期制御機構の解明に向けて

第93回BSJM
日時：12月9日（金）9:30–10:30
演者：東福寺 聡一
所属：免疫発生学 大学院生
演題：IL-4/TGFβの協調的な刺激により誘導される新規Th1細胞分化経路の同定

第94回BSJM
日時：12月16日（金）9:30–10:30
演者：石橋 史博
所属：免疫発生学/呼吸器病態外科学 大学院生
演題：A Phase I study of loco-regional immunotherapy by trans-bronchial Injection of α-Galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells in patients with non-small cell lung cancer

第95回BSJM
日時：1月6日（金）9:30–10:30
演者：松浦 彰
所属：大学院融合科学研究科・ナノサイエンス専攻
演題：TORC1を介した細胞成長と細胞分裂の調整機構

第96回BSJM
日時：1月13日（金）9:30–10:30
演者：中島 やえ子
所属：細胞分子医学 特任研究員
演題：ヒトES細胞からの造血細胞分化におけるSOX17の機能解析

第97回BSJM
日時：1月20日（金）9:30–10:30
演者：志賀 由佳
所属：炎症制御学 大学院生
演題：Contribution of invariant natural killer T cells associated with IL-5 and IL-6 receptor in ventilator-induced lung injury in mice

第98回BSJM
日時：1月27日（金）9:30–10:30
演者：佐々木 哲也
所属：免疫発生学 大学院生
演題：Genome-wide analysis revealed a critical role for GATA3 in the differentiation and maintenance of the Th2 cell phenotype

第99回BSJM
日時：2月3日（金）9:30–10:30
演者：米澤 直人
所属：理学研究科化学コース 准教授
演題：哺乳類卵子透明帯の精子結合機構―糖鎖は本当に重要なのか?

第100回BSJM
日時：2月10日（金）9:30–10:30
演者：袁　進
所属：細胞分子医学 大学院生
演題：ポリコーム遺伝子の癌抑制遺伝子としての機能―Bmi1欠損造血細胞による骨髄線維症の発症メカニズムについて―

第101回BSJM
日時：2月17日（金）9:30–10:30
演者：降幡 知巳
所属：薬学研究院 薬物学 助教
演題：C型肝炎治療薬リバビリン薬効発現における核酸トランスポーター ENT1の重要性

第102回BSJM
日時：2月24日（金）9:30–10:30
演者：有馬 雅史
所属：分化制御学 講師
演題：Different roles of TFH and TH2 cells in IgE production

2012年度

第103回BSJM

日時：4月6日（金）9:30-10:30

演者：國井 直樹
所属：未来開拓センター G-COE特任研究員
演題：Anti-tumor Activity of Chimeric Antigen Receptor-Modified Human T Cells

第104回BSJM

日時：4月13日（金）9:30-10:30

演者：尾野本 浩司
所属：真菌医学研究センター 助教
演題：細胞内ウイルスセンサーを介した抗ウイルス自然免疫シグナルの生理機能の解析

第105回BSJM

日時：4月20日（金）9:30-10:30

演者：細川 裕之
所属：免疫発生学 助教
演題：Activating and Repressive Functions of GATA3/Chd4 Complexes Cooperatively Regulate Th2 Cell Differentiation

第106回BSJM

日時：5月11日（金）9:30-10:30

演者：玉地 智宏
所属：遺伝子制御学 助教
演題：The role of gut commensal bacteria, Segmented Filamentous Bacteria, in antibody responses in the gut

第107回BSJM

日時：5月18日（金）9:30-10:30

演者：三嶋 雄太
所属：細胞分子医学 大学院生
演題：Brd1/Brpf2ヒストンアセチル化酵素複合体の胸腺T細胞分化における機能

第108回BSJM

日時：5月25日（金）9:30-10:30

演者：坂本 明美
所属：分化制御学 助教
演題：記憶CD4T細胞の分化におけるBcl6の役割

第109回BSJM

日時：6月1日（金）9:30-10:30

演者：鈴木 秀海
所属：呼吸器病態外科学 助教
演題：マウス肺移植後の慢性拒絶反応モデルの確立

第110回BSJM

日時：6月8日（金）9:30-10:30

演者：廣野 誠一郎
所属：代謝生理学（脳神経外科）大学院生
演題：AgRP作用発現における成体のDmbx1の重要性

第111回BSJM

日時：6月15日（金）9:30-10:30

演者：岩村 千秋
所属：免疫発生学 助教
演題：NKT細胞によるメモリー CD4T細胞の数と機能の制御

第112回BSJM

日時：7月13日（金）9:30-10:30

演者：藤村 理紗
所属：バイオメディカルセンター 助教
演題：腸管神経由来一酸化窒素は腸管バリア機能を調節する

第113回BSJM

日時：7月20日（金）9:30-10:30

演者：指田 吾郎
所属：細胞分子医学 助教
演題：Ezh2欠損は骨髄異形成症候群の発症を促進する

第114回BSJM

日時：7月27日（金）9:30-10:30

演者：Pan Jing
所属：分化制御学 大学院生
演題：メモリープリカーサCD8T細胞の分化におけるBcl6の役割の解析

第115回BSJM

日時：9月7日（金）9:30-10:30

演者：石川 裕之
所属：理学研究科 生物学 特任准教授
演題：ショウジョウバエを用いたゴルジ体キナーゼfour-jointedのin vivoエンハンサー解析

第116回BSJM

日時：9月14日（金）9:30-10:30

演者：宮城 聡
所属：細胞分子医学 助教
演題：転写共役因子Tif1bによる造血幹細胞のアイデンティティーの維持

第117回BSJM

日時：9月21日（金）9:30-10:30

演者：Damon Tumes
所属：免疫発生学 G-COE特任助教
演題：Epigenetic control of CD4 T helper differentiation by the polycomb group protein Ezh2

第118回BSJM

日時：10月5日（金）9:30-10:30

演者：李 恩瑛
所属：代謝生理学 助教
演題：高脂肪食摂取による糖尿病発症の分子メカニズム

第119回BSJM

日時：10月12日（金）9:30-10:30

演者：伊藤 素行
所属：薬学研究院 生化学 教授
演題：Notchシグナルの翻訳後修飾による調節機構とその発生における機能解析

第120回BSJM

日時：10月19日（金）9:30-10:30

演者：関 直彦
所属：機能ゲノム学
演題：癌抑制型microRNAを基点とした機能性RNA分子ネットワークの探索

第121回BSJM

日時：11月2日（金）9:30-10:30

演者：佐藤 達也
所属：発生生物学
演題：ニューロンにおける新たな遺伝子発現誘導系の開発

第122回BSJM

日時：11月9日（金）9:30-10:30

演者：田中 知明
所属：細胞治療学
演題：p53下流遺伝子GLS2によるグルタミン代謝調節とその役割

第123回BSJM

日時：11月16日（金）9:30-10:30

演者：遠藤 剛
所属：理学研究科 生物学教室
演題：新規のアクチン線維形成機構と生体機能

G-COEセミナー

開催日：2008年12月５日

講師
John Joseph O'Shea Jr.
Scientific Director, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS), National Institutes of Health (NIH)
Chief, Molecular Immunology and Inflammation Branch, NIAMS, NIH

開催日：2009年３月30日

講師
Laurent Gapin
Associate Professor, University of Colorado Hearth Science Center and National Jewish Health

開催日：2009年３月31日

講師
Mark Exley
Assistant Professor of Medicine, Cancer Biology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School

開催日：2009年４月３日

講師
高村 史記
近畿大学医学部免疫学教室 助教

開催日：2009年４月24日

講師
安友 康二
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 生体防御医学 教授

開催日：2009年５月14日

講師
Carl H. June
Translational Research Professor, Department of Pathology and Laboratory Medicine , University of Pennsylvania

開催日：2009年５月20日

講師
Anja Hauser
Group leader, Department of Immunodynamics
Deutsches Rheumaforschungzentrum Berlin (DRFZ)

開催日：2009年６月11日

講師
Motoko Kimura
Fellow, Experimental Immunology Branch, NCI, National Institutes of Health (NIH)
Ryoji Yagi
Fellow, Laboratory of Immunology, NIAID, National Institutes of Health (NIH)

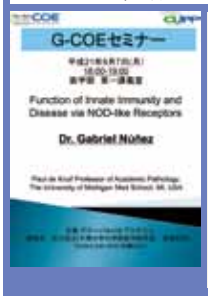
開催日：2009年６月26日

講師
谷内 一郎
理研免疫アレルギー科学総合研究センター
免疫転写制御研究チーム
チームリーダー

開催日：2009年７月14日

講師
James Scott-Browne
Graduate Student, University of Colorado at Denver
Mark Headley
Graduate Student, Benaroya Research Institute

開催日：2009年９月７日



講師
Gabriel Núñez
Paul de Kruif Professor of Academic Pathology, The University of Michigan Med School

開催日：2009年９月30日

講師
吉村 昭彦
慶應義塾大学医学部
微生物学免疫学 教授

開催日：2009年10月９日

講師
高井 義美
神戸大学 医学部長

開催日：2009年11月10日

講師
富樫 辰也
千葉大学
海洋バイオシステム研究センター 教授

開催日：2009年12月８日

講師
Philippa Marrack
Distinguished Professor, University of Colorado
Investigator, Howard Hughes Medical Institute at Denver
Professor, Integrated Department of Immunology, University of Colorado Denver and National Jewish Health

開催日：2009年12月18日

講師
金城 雄樹
国立感染症研究所
生物活性物質部第三室
室長

開催日：2010年 1 月15日

講師
Dr. David Jayne
Visiting Professor, Chiba University
Professor Cambridge University
Addenbrookes Hospital, UK

開催日：2010年 1 月15日

講師
Dr. Ming-hui Zhao
Visiting Professor, Chiba University
Professor Peking University First Hospital, Beijing, China

開催日：2010年 2 月18日

講師
山田 道之
横浜市立大学 名誉教授

開催日：2010年 3 月29日

講師
Seema Ahuja
Associate Professor, Department of Medicine, Texas Health Science Center San Antonio, Texas, USA

開催日：2010年 4 月 6 日

講師
矢野 浩二朗
AstraZeneca Senior Research Fellow in Systems Biology, Department of Physiology, Development and Neuroscience, University of Cambridge

開催日：2010年 4 月 8 日

講師
石濱 泰
慶應義塾大学
先端生命科学研究所
准教授

開催日：2010年 4 月15日

講師
坂根 郁夫
千葉大学大学院
理学研究科
基盤理学専攻
化学コース
生体機能化学研究室
教授

開催日：2010年 4 月15日

Lecturer:
Koichi Kobayshi
Department of Cancer Immunology & AIDS, Dana-Farber Cancer Institute,
Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School

開催日：2010年 5 月18日

講師
川上 直人
Max Planck Institute of Neurobiology, Department of Neuroimmunology

開催日：2010年 6 月 7 日

講師
月田 早智子
大阪大学大学院
生命機能研究科
医学系研究科 教授

開催日：2010年 7 月 7 日

講師
小林 隆志
慶應義塾大学医学部
総合医科学研究センター
特別研究 准教授

開催日：2010年 7 月15日

講師
米山 光俊
千葉大学
真菌医学研究センター
感染免疫分野 教授
科学技術振興機構
さきがけ「RNAと生体機能」
研究者

開催日：2010年 8 月31日

講師
DeBroski Herbert
Assistant Professor, Division of Immunobiology Cincinnati Children's Research Foundation

開催日：2010年 9 月 2 日

講師
北島 雅之
Postdoctoral Fellow, Immunology Program, Benaroya Research Institute at Virginia Mason

G-COEセミナー

開催日：2010年 9 月17日

講師
竹田　潔
大阪大学
医学系研究科・
免疫制御学 教授

開催日：2010年10月 8 日

講師
高井 義美
神戸大学 医学部
医学部長

開催日：2010年10月15日

講師
木梨 達雄
関西医科大学 教授

開催日：2010年10月28日

講師
末松　誠
慶應義塾大学 医学部
医化学教室 教授

開催日：2010年11月1日

講師
Makio Iwashima
Associate Professor,
Department of
Microbiology and
Immunology, Stritch School
of Medicine, Loyola
University, Chicago, USA

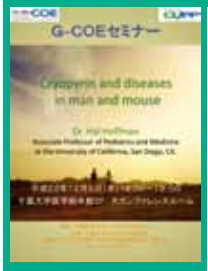
開催日：2010年11月29日

講師
Fred Finkelman
McDonald Professor of
Medicine and Professor of
Pediatrics, University of
Cincinnati College of
Medicine

開催日：2010年12月 6 日

講師
荒木 幸一
Department of
Microbiology and
Immunology, Emory
University School of
Medicine

開催日：2010年12月 9 日



講師
Hal Hoffman
Associate Professor of
Pediatrics and Medicine at
the University of California,
San Diego, CA

開催日：2011年 1 月13日

講師
松島 綱治
東京大学 大学院
医学系研究科
分子予防医学 教授

開催日：2011年 3 月 8 日

講師
古関 明彦
理化学研究所
免疫アレルギー科学
総合研究センター
免疫器官形成グループ
グループディレクター

開催日：2011年 4 月 6 日

講師
西城 忍
千葉大学
真菌医学研究センター
感染免疫分野
特任准教授

開催日：2011年 4 月13日

講師
Koichi Kobayashi
Assistant Professor of
Pathology, Harvard Medical
School

開催日：2011年 5 月12日

講師
高橋 希人
グラクソ・スミスクライン
株式会社
開発本部 副本部長

開催日：2011年 8 月25日

講師
中西 照幸
日本大学 生物資源科学部
獣医学科 魚病学研究室
教授

開催日：2011年10月 7 日

講師
高井 義美
神戸大学 医学研究科
教授

開催日：2012年 1 月19日

講師
近藤 元就
東邦大学 医学部
免疫学講座 教授

開催日：2012年 3 月19日

講師
Dale T. Umetsu
Children's Hospital, Harvard Medical School

開催日：2012年 4 月 9 日

講師
Omid Akbari
Associate Professor, University of Southern California, Keck School of Medicine

開催日：2012年 7 月19日

講師
Matthew Buechler
Graduate student, University of Washington, Department of Immmunology

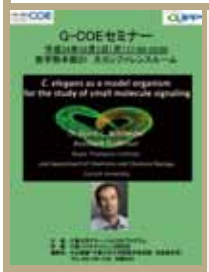
開催日：2012年 8 月21日

講師
上野 博夫
関西医科大学
病理学第 1 講座 教授

開催日：2012年 9 月14日

講師
高井 義美
神戸大学 大学院
医学研究科 教授

開催日：2012年10月 1 日



講師
Frank C. Schroeder
Assistant Professor, Boyce Thompson Institute and Department of Chemistry and Chemical Biology, Cornell University

開催日：2012年10月 3 日

講師
成松 久
独立行政法人産業技術総合研究所
糖鎖医工学研究センター
センター長

開催日：2012年11月 5 日

講師
Makio Iwashima
Associate Professor, Loyola University Chicago, Stritch School of Medicine, Department of Microbiology and Immunology

開催日：2012年11月20日

講師
平尾 敦
金沢大学
がん進展制御研究所
がん幹細胞研究プログラム
遺伝子・染色体構築
研究分野 教授

開催日：2012年12月17日

講師
久保田 義顕
慶応義塾大学
総合医科学研究センター
（慶応咸臨丸プロジェクト）

開催日：2013年 1 月 8 日

講師
石井 秀始
大阪大学 大学院
医学系研究科
消化器癌先進化学療法
開発学 教授

RCAI International Summer Program
co-organized by the G-COE Program

日　時：2009年7月3日-10日
2010年8月17日-27日
2012年6月22-27日
場　所：理研免疫・アレルギー科学総合研究センター

2009年、2010年、2012年にInternational Summer ProgramをRCAIと共催した。このプログラムは海外の大学院生、ポスドクを対象にRCAIを中心に実施され、2009年は16カ国42名（女性21名）、2010年は９カ国44名（女性24名）、2012年は19カ国41名（女性21名）が参加した。レクチャーコースでは、参加者は国内外より招待された著名研究者から免疫基礎概念から最先端の研究にわたる集中講義を受け、さらに各自の研究について口頭やポスターで発表を行った。

加えて、2009年はパシフィコ横浜でのRCAI-JSI国際シンポジウム、2010年は神戸での第14回国際免疫学会（ICI）、2012年は東京でのRCAI-JSI国際シンポジウム に参加した。このプログラムで、将来が期待される若手研究者たちが各国から集まり、知り合い、親交を深めたことは彼らにとって研究推進のネットワークにつながり貴重な財産となるであろう。

参加者の内数名（2009年４名、2010年３名、2012年５名）は引き続きインターンシップコースに参加し、各受け入れラボで約１ヶ月間の実習を行った。参加者へのアンケートでは全体として高い評価を得ている。RCAIと当拠点は若手研究者の人材育成を深め施設間交流を推進してきた。共同でこのプログラムを開催でき、連携の強化が図られた。

第8回、9回 重粒子医科学センターシンポジウム 炭素線治療の標準化と効率化

重粒子医科学センターシンポジウム炭素線治療の標準化と効率化

日　時：2009年1月16日
場　所：放射線医学総合研究所 重粒子治療推進棟大会議室
主　催：放射線医学総合研究所
共　催：千葉大学グローバル COE プログラム

千葉大学グローバルCOEプログラムは、放射線医学総合研究所と連携してプログラムを推進しており、低侵襲で副作用の少ないがん治療法の開発研究を免疫細胞療法と重粒子線治療との併用療法を中心に行い、若手人材の育成を行っている。それに加えて、放射線医学総合研究所は千葉大学連携大学院として、共同で大学院教育を推進している。

2009年1月16日に千葉大学グローバルCOEプログラムと共催で行われた重粒子医科学センターシンポジウムでは、主に重粒子線に関わる研究の成果を広く普及することを目指し、最近の重粒子線治療に関する研究、特に、重粒子線治療の標準化と効率化に焦点をおいた研究成果、および臨床成果をサポートするための基礎研究の成果が報告された。その中で、千葉大学グローバルCOEプログラムと放射線医学総合研究所との共同研究につながる話題として、NKT細胞免疫治療についての発表および臨床試験の適正な進め方についての講演があった。

日　時：2010年1月15日
場　所：放射線医学総合研究所 重粒子治療推進棟大会議室
主　催：放射線医学総合研究所
共　催：千葉大学グローバル COE プログラム

2010年1月15日に開催された放射線医学総合研究所・千葉大学グローバルCOEプログラム共催シンポジウムが、「Carbon-ion therapy and Immunotherapy」をテーマに開催された。現時点までに判明している重粒子線治療と免疫学的メカニズムとの接点を探り、今後の新規低侵襲治療法の開発研究に向けた、基礎的･臨床的研究結果の討論の場となることを目的として、プログラムが作成された。Keynote Lectureとして、聖マリアンナ医科大学難治疾患研究センターの清野研一郎先生から、腫瘍免疫の基礎から将来の方向性、iPS細胞を用いた再生免疫療法の可能性までを、非常に分かりやすく示して頂いた。特別講演には東京大学医学部附属病院の垣見和宏先生をお招きし、免疫療法の多くの臨床研究の成果とともに、現在の免疫療法の問題点を免疫抑制性環境の誘導という観点から基礎研究の結果を含めて解説して頂いた。免疫療法が多くの患者さんからの期待に充分に応えられていないという現状の打破に向けた、非常に示唆に富む内容で、今後の重要な方向性が示された。

本シンポジウムには計97名の参加者を得て、活発な討論が行われ、盛会裏に終了した。

The 1st & 2nd NZ-RIKEN-CHIBA Joint Workshop

第1回 NZ-RIKEN-CHIBA Joint Workshop

Recent advances in immune regulation and immunotherapy

日時：2010年6月14日
場所：理研免疫・アレルギー科学総合研究所
日時：2010年6月16日
場所：千葉大学附属図書館 亥鼻分館3階 ライブラリーホール

本拠点と理研免疫・アレルギー科学総合研究所及びニュージーランド研究科学技術省と合同でNZ-RIKEN-CHIBA Joint Workshop “Recent advances in immune regulation and immunotherapy”を開催した。この事業はニュージーランド研究科学技術省の提案で発進し、ニュージーランドの免疫、治療関連研究者と本拠点等との継続的な研究交流、人材交流を目的としており、今回はニュージーランドから研究者7名が来日、互いの研究について紹介し、将来の研究協力などの可能性を探った。

6月14日（月）は理研免疫・アレルギー科学総合研究所で合同ワークショップがあり、“Immune activation and regulation”、“Infection, autoimmune, allergy and vaccine”、“Immunotherapy”の3セッションで各代表の発表、討論が行われた。6月16日（水）には千葉大学にて改めて情報・意見交換会を行った。多数の若手研究者、大学院生が参加するなか、中谷医学研究院長の歓迎の辞、及びオークランド大学のDr. Fraserからご挨拶の後、来訪された6人のニュージーランド研究者が “Strategies to enhance CD8+ T cell responses to vaccination” やbacterial infection stimulating CD8+ T cells in lymph node for responses to vaccinationなど、それぞれの研究についての講演を行った。午後には未来開拓センターの見学後、各研究室で個別ディスカッションが繰り広げられた。研究協力に繋がる可能性が見出され、今後の進展が期待された。

Researchers from New Zealand

Anne Camille La Flamme (Senior Lecturer, Victoria University of Wellington)
Rod Dunbar (Associate Professor, University of Auckland)
Gavin F Painter (Principal Scientist, Team Leader, Industrial Research Ltd)
Gib Bogle (Senior Research Fellow, Auckland Bioengineering Institute)
Ian F. Hermans (Doctor, Malaghan Institute of Medical Research, Wellington)
John Fraser (Head, School of Medical Sciences, University of Auckland)
Sarah Hook (Associate Professor, School of Pharmacy, University of Otago)

第2回 NZ-RIKEN-CHIBA Joint Workshop

Recent advances in immune regulation and immunotherapy

日時：2013年2月26日、27日
場所：オークランド大学

2月26日から27日の2日間に渡り、ニュージーランドのオークランドで第2回NZ-RIKEN-CHIBA Joint Workshopが開催される予定である。日本からは理化学研究所の研究者5名、千葉大学のG-COEプログラムコアメンバー 3名を含む4名の研究者が参加する。ワークショップではAllergy, Autoimmunity & Tolerance, Immune Regulation & Immunodynamics, Immunotherapy and Infectious Immunityの4つのトピックについて日本・ニュージーランドの研究者の発表・討議が行われた。

21世紀の未来医療への創造をめざして

日時：2012年3月19日
場所：千葉大学医薬系総合研究棟2 1階薬学部120周年記念講堂

2012年１月に設置された千葉大学未来医療教育研究センターの発足シンポジウムが、医学部附属病院臨床試験部10周年記念シンポジウムとの共催で、３月19日に文部科学省、厚生労働省から来賓を迎えて行われた。キーノートスピーチとして、米国Harvard大学およびDuke大学で開発研究に携わる講師からの、アカデミア発の開発研究に関する特別講演とともに、「21世紀の未来医療への創造をめざして」と題したパネルディスカッションが行われ、今後の千葉大学の方向性が真摯に議論された。定員300名の記念講堂は参加者で満員となり、その後の祝賀懇親会も盛況裏に終了することができた。

パネルディスカッションのまとめ

「臨床開発において、基礎研究と臨床研究の両方の専門家になることは困難であり、医師が全分野に精通することも難しい。また、開発において臨床研究従事者、規制当局、製薬企業、それぞれが協力、情報交換することが欠かせない。さらに、次世代の人材を育てることが必要である。未来医療教育センターが設立された目的はそこにあり、今後の結実を期待する。」

開会の辞

花岡 英紀
（千葉大学医学部附属病院臨床試験部部長・診療教授）
本橋 新一郎
（千葉大学大学院医学研究院免疫細胞医学 准教授）

挨拶

齋藤　康
（千葉大学 学長）
山本 恵司
（千葉大学 理事）
宮崎　勝
（千葉大学医学部附属病院長）
玉上　晃
（文部科学省 高等教育局医学教育課大学病院支援室長）
山田 雅信
（厚生労働省 医政局研究開発振興課治験推進室長）

基調講演

中山 俊憲, MD, PhD
（千葉大学未来医療教育研究センター長）
『未来医療教育研究センターのめざすところ』

Keynote address 1

Dale T. Umetsu, MD, PhD（Harvard Med. School）
『米国での新規喘息治療法開発研究』

Keynote address 2

John H. Alexander, MD, MHS（DCRI, Duke Univ.）
『アカデミア主導の新薬開発:
Lessons from ARISTOTLE』

パネルディスカッション

『未来医療教育研究センターのめざすところ』
〈座長〉 **齋藤　康／中山 俊憲**

パネリスト

山本 恵司／Dale T. Umetsu／John H. Alexander／花岡 英紀／本橋 新一郎／斉藤 和季（千葉大学大学院薬学研究院 教授）／**宇山 佳明**（千葉大学医学研究院客員教授・PMDAレギュラトリーサイエンス推進部研究課長）

発言

（1）企業治験から真の医師主導治験へ　**花岡 英紀**
（2）アカデミアと規制当局の橋渡し　**宇山 佳明**
（3）薬学研究院のTR　**斉藤 和季**
（4）医学研究院のTR　**本橋 新一郎**

G-COE共催セミナー、海外派遣、外国人招へい研究者

◆ G-COE 共催セミナー

平成20年	11月5日～25日	生物統計入門セミナー（全5回） 講師：佐藤 泰憲
	11月13日	第266回千葉バイオサイエンスセミナー 大賀 正一・九州大学
	11月17日	第4回千葉基礎・臨床免疫セミナー 宮崎　徹・東京大学
	11月27日	第267回千葉バイオサイエンスセミナー Naoto Hirano・Harvard Medical School
平成21年	1月7日～3月24日	臨床研究概論（全12回） 科目責任者：花岡 英紀
	1月12日	平成20年度「大学教育改革プログラム合同フォーラム」 ポスターセッション参加（財）文教協会主催
	3月2日	第6回千葉基礎・臨床免疫セミナー 高柳　広・東京医科歯科大学
	6月23日	第7回千葉基礎・臨床免疫セミナー 竹田　潔・大阪大学
	7月2日	千葉バイオサイエンスセミナー Janet Pope・St. Joseph Health Care London, Ontario, Canada
	9月3日	第8回千葉基礎・臨床免疫セミナー 原　寿郎・九州大学
	12月15日	第9回千葉基礎・臨床免疫セミナー 岩倉 洋一郎・東京大学医科学研究所
平成22年	3月24日	第10回千葉基礎・臨床免疫セミナー 松下　祥・埼玉医科大学
	5月13日	第11回千葉基礎・臨床免疫セミナー 宮園　浩平・東京大学
	11月18日	第12回千葉基礎・臨床免疫セミナー Dr. Akira Takashima・University of Toledo
	12月8日	第13回千葉基礎・臨床免疫セミナー 小池　隆夫・北海道大学
平成23年	5月11日	第14回千葉基礎・臨床免疫セミナー 石川 文彦・理化学研究所（RCAI）
	5月24日	東京大学G-COEセミナー Dr. Gordon D. Brown・University of Aberdeen, UK
	6月24日	第15回千葉基礎・臨床免疫セミナー 住田　孝之・筑波大学
	7月8日	第16回千葉基礎・臨床免疫セミナー 谷内江 昭宏・金沢大学
	8月25日	第1回感染免疫応答セミナー 竹内　理・大阪大学
	9月16日	第2回感染免疫応答セミナー Dr. Glen N Barber・University of Miami, USA
	12月13日	第17回千葉基礎・臨床免疫セミナー 熊ノ郷 淳・大阪大学
平成24年	5月11日	第18回千葉基礎・臨床免疫セミナー 坂口　志文・大阪大学免疫学フロンティア研究センター
	6月13日	第19回千葉基礎・臨床免疫セミナー 工藤　千恵・慶応義塾大学
	11月21日	第20回千葉基礎・臨床免疫セミナー 三箇山 俊文・協和発酵キリン株式会社

◆平成20～25年　主な海外派遣一覧

氏　名	職　名	自	至	派遣先
教　授　等				
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成20年8月14日	平成20年8月21日	英国Magdalen College、ゴードンカンファレンス・Oxford University
鈴木 和男	コーディネーター	平成20年7月21日	平成20年7月26日	ベトナム国立小児病院、ベトナム国立感染症熱帯病研究所
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成20年9月23日	平成20年10月1日	米国LIAI、NIH
北島 雅之	フェロー	平成20年9月24日	平成22年3月31日	米国Benaroya Research Institute Virginia
小河原 克訓	助教	平成20年10月7日	平成20年10月14日	13th World Congress on advances in Oncology and 11th International Symposium on Molecular Medicine（ギリシャ）
鈴木 和男	コーディネーター	平成20年11月18日	平成20年11月21日	中国アモイ大学
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成20年11月19日	平成20年11月20日	韓国Grand Hilton Hotel Soul
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成20年12月5日	平成20年12月7日	北京　精華大学
常　賀	研究員	平成20年12月5日	平成20年12月7日	北京　精華大学
鄒　軍	研究員	平成20年12月5日	平成20年12月7日	北京　精華大学
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成21年2月8日	平成21年2月15日	シカゴロヨラ大学
常世田 好司	独立助教	平成21年2月17日	平成21年3月15日	ドイツリューマチ研究センター
新中須 亮	フェロー	平成21年4月27日	平成22年3月31日	米国LIAI
中村 悠美	フェロー	平成21年5月1日	平成21年10月31日	米国ミシガン大学病理学教室
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成21年5月7日	平成21年5月12日	米国シアトル
常世田 好司	独立助教	平成21年7月10日	平成21年7月30日	ドイツリューマチ研究センター
ニャムバヤル ダシツオードル	フェロー	平成21年7月25日	平成21年8月2日	米国ミネソタ大学
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成21年8月28日	平成21年8月30日	タイBangkok Convention Center
常世田 好司	独立助教	平成21年9月8日	平成21年9月25日	ベルリン国際会議場、ドイツリューマチ研究センター
稲嶺 絢子	フェロー	平成21年9月10日	平成21年9月19日	ドイツLangenbeck-Virchow-Haus GbR、ベルリン国際会議場
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成21年9月13日	平成21年9月24日	ベルリン国際会議場、ハンブルク、ロンドン大学
鈴木 和男	コーディネーター	平成21年10月6日	平成21年10月9日	北京大学
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成21年11月15日	平成21年11月25日	コスタリカ、NIH、ペンシルベニア大学
藤村 孝志	フェロー	平成21年12月4日	平成21年12月13日	Sheraton Buenos Aires Hotel & Convention Center アルゼンチン
新中須　亮	特任研究員	平成22年4月1日	平成22年9月30日	La Jolla Institute for Allergy & Immunology
常世田 好司	独立助教	平成22年4月15日	平成22年4月27日	ドイツリューマチ研究センター
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成22年5月19日	平成22年5月26日	Sheraton Society Hill, Philadelphia NIH, Washington
伊藤　薫	特任研究員	平成22年7月18日	平成22年7月25日	Rancho Las Palmas Hotel Harvard Medical School
常世田 好司	独立助教	平成22年9月15日	平成22年10月2日	ドイツリューマチ研究センター、University of Leipzig
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成22年9月30日	平成22年10月6日	Granlibakken conference center and lodge
小野寺 淳	特任助教	平成22年9月30日	平成22年10月8日	Granlibakken conference center and lodge, La Jolla Institute for Allergy and Immunology
稲嶺 絢子	フェロー	平成22年9月25日	平成22年10月5日	Convention Center in Lugano, Switzerland DRFZ Berlin
新中須 亮	特任研究員	平成22年10月1日	平成23年3月31日	La Jolla Institute for Allergy & Immunology
常世田 好司	独立助教	平成22年11月7日	平成22年11月14日	ドイツリューマチ研究センター、Berlin-Brandenburg Academy of Sciences
伊藤　薫	特任研究員	平成22年11月13日	平成22年11月18日	McCormick Place
鈴木 和男	特任教授	平成22年12月19日	平成22年12月25日	NIH、ボストン大学
本橋 新一郎	准教授	平成23年1月11日	平成23年1月21日	ペンシルバニア大学
石橋 史博	医員	平成23年1月11日	平成23年1月21日	ペンシルバニア大学
張ヶ谷 健一	教授	平成23年1月21日	平成23年1月27日	Fairmont Waterfront
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成23年2月6日	平成23年2月13日	Fairmont Banff Springs, Benaroya Research Institute
鈴木 和男	特任教授	平成23年5月11日	平成23年5月28日	NIH, UNC Chapel Hill, Royal Blu Radisson Hotel, Cambridge University Hospitals

G-COE共催セミナー、海外派遣、外国人招へい研究者

◆平成20～25年　主な海外派遣一覧

氏　名	職　名	自	至	派遣先
教　授　等				
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成23年5月14日	平成23年5月25日	NIH,University of Pennsylvania,Swissôtel Chicago,NH Conference Centre
本橋 新一郎	准教授	平成23年5月19日	平成23年5月25日	Swissôtel Chicago, University of Pennsylvania
山崎 一樹	医員	平成23年5月19日	平成23年5月25日	Swissôtel Chicago, University of Pennsylvania
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成23年6月12日	平成23年6月23日	Istanbul Congress Center, La Jolla Institute of Allergy and Immunology, Stanford University
小野寺 淳	特任助教	平成23年6月26日	平成23年7月2日	NIH
越坂 理也	特任研究員	平成23年7月3日	平成24年3月31日	Duke Clinical Research Institute
鈴木 和男	特任教授	平成23年9月25日	平成23年9月30日	Cambridge University Hospitals
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成23年9月23日	平成23年9月29日	Gleacher Center, The University of Chicago
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成23年12月19日	平成23年12月21日	浙江大学医学部
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成23年1月29日	平成23年2月7日	1. california Institute of Technology 2. LIAI 3. Fairmont Hotel New Port Beach
遠藤 裕介	特任研究員	平成24年1月29日	平成24年2月7日	1. california Institute of Technology 2. LIAI 3. Fairmont Hotel New Port Beach
篠田 健太	特任研究員	平成24年1月29日	平成24年2月7日	1. california Institute of Technology 2. LIAI 3. Fairmont Hotel New Port Beach
伊藤　孝	特任研究員	平成24年3月25日	平成24年3月31日	Big Sky Resort, Montana, USA
古田 俊介	特任研究員	平成24年1月16日	平成24年3月31日	Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, UK
越坂 理也	特任研究員	平成24年4月1日	平成25年3月1日	Duke Clinical Research Institute, USA
國井 直樹	特任研究員	平成24年4月1日	平成24年4月1日	Graduate School of Medicine, Chiba University
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成24年5月16日	平成24年5月20日	Swissotel Chicago, NIH, USA
本橋 新一郎	准教授	平成24年5月17日	平成24年5月21日	Swissotel Chicago, USA
長門　芳	特任研究員	平成24年5月17日	平成24年5月21日	Swissotel Chicago, USA
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成24年6月13日	平成24年6月21日	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin, DEU
山本 陛三朗	特任研究員	平成24年7月1日	平成25年3月31日	La Jolla Institute for Allergy & Immunology, USA
田村　裕	准教授	平成24年11月19日	平成24年11月20日	延世大学セブランス病院、梨花女子大付属病院
阿久津 泰典	講師	平成24年11月19日	平成24年11月20日	延世大学セブランス病院、梨花女子大付属病院
池田　啓	助教	平成24年11月9日	平成24年11月15日	Walter E. Washigton Convention Center, Washigton DC
中山 俊憲	プログラムリーダー	平成25年2月24日	平成25年2月28日	オークランド大学
廣瀬 晃一	准教授	平成25年2月24日	平成25年2月28日	オークランド大学
学　生　等				
大和路 正信	大学院生	平成20年10月7日	平成20年10月14日	13th World Congress on advances in Oncology and 11th International Symposium on Molecular Medicine(ギリシャ)
佐久間 健太郎	大学院生	平成20年10月7日	平成20年10月14日	13th World Congress on advances in Oncology and 11th International Symposium on Molecular Medicine(ギリシャ)
平崎 能郎	大学院生	平成20年12月5日	平成20年12月7日	北京　精華大学
花澤 麻美	RA	平成21年7月14日	平成21年7月24日	ドイツリューマチ研究センター
鈴木　茜	RA	平成21年11月18日	平成21年12月6日	NIH(ワシントンDC)
住田 智一	RA	平成22年7月19日	平成22年7月24日	Rancho Las Palmas Hotel
篠田 健太	RA	平成22年9月15日	平成22年9月28日	独リューマチセンター、University of Leipzig
袁　璡	RA	平成22年9月14日	平成22年9月19日	Melbourne Convention & Exhibition Centre
遠藤 裕介	RA	平成22年9月30日	平成22年10月8日	Granlibakken conference center and lodge, Ja Jolla Institute for Allergy and Immunology
鴨田 博人	RA	平成22年11月13日	平成22年11月17日	San Diego Convention Center
住田 智一	RA	平成22年10月26日	平成22年11月1日	Karolinsla Institutet

◆平成20～25年　主な海外派遣一覧

氏　名	職　名	自	至	派遣先
学　生　等				
住田 智一	RA	平成22年11月13日	平成22年11月18日	McCormick Place
石川 哲大	RA	平成22年11月13日	平成22年11月17日	San Diego Convention Center
齊藤 光芳	RA	平成23年1月21日	平成23年1月27日	Fairmont Waterfront
呉　霜	RA	平成23年2月16日	平成23年2月20日	Queen Sirikit National Convention Center
横山 真隆	RA	平成23年7月17日	平成23年7月23日	The Ritz-Catlton New Orleans, LA
田中 さとみ	RA	平成23年12月9日	平成23年12月15日	San Diego Convention Center
日野 もえ子	RA	平成23年12月9日	平成23年12月15日	San Diego Convention Center
吉田 陽子	RA	平成24年2月12日	平成24年2月18日	Ventura Beach Marriott
金子 伊樹	RA	平成24年6月17日	平成24年6月25日	The Fairmont Royal York (Toronto)
吉田 陽子	RA	平成24年7月21日	平成24年7月27日	Hilton New Orleans Riverside
諏訪 映里子	RA	平成24年9月4日	平成24年9月12日	Scottish Exhibition & Conference Centre
日野 もえ子	RA	平成24年10月3日	平成24年10月10日	Barbican centre/ロンドン大学付属病院
渡邊 友紀子	大学院生	平成25年2月20日	平成25年3月2日	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ)

G-COE共催セミナー、海外派遣、外国人招へい研究者

◆ 平成20～25年 外国人招へい研究者一覧

氏　名	所属・職名	自	至	用務先
教　授　等				
John Joseph O'Shea Jr.	Scientific Director, NIAMS, NIH	平成20年12月1日	平成20年12月6日	千葉大学大学院医学研究院
Mitchell Kronenberg	President and Scientific director, Member and Division Head, La Jolla Institute for Allergy & Immunology	平成21年1月4日	平成21年1月10日	東京ステーションコンファレンス サピアホール、千葉大学大学院医学研究院
川上 敏明	Member, Division of Allergy, La Jolla Institute for Allergy & Immunology	平成21年1月1日	平成21年1月12日	東京ステーションコンファレンス サピアホール、千葉大学大学院医学研究院
Steven F. Ziegler	Member and Director, Immunology Program, Benaroya Research Institute	平成21年1月1日	平成21年1月12日	東京ステーションコンファレンス サピアホール、千葉大学大学院医学研究院
Stephen Philip Schoenberger	Member, Laboratory of Cellular Immunology, La Jolla Institute for Allergy & Immunology	平成21年1月4日	平成21年1月12日	東京ステーションコンファレンス サピアホール、千葉大学大学院医学研究院
Klaus Ley	Head and Member, Autoimmune Research, Inflammation Biology, La Jolla Institute for Allergy & Immunology	平成21年1月4日	平成21年1月13日	東京ステーションコンファランス サピアホール、千葉大学大学院医学研究院
Thierry Mallevaey	Researcher, University of Colorado at Denver	平成21年3月29日	平成21年3月31日	千葉大学大学院医学研究院
Laurent Gapin	Associate Professor, University of Colorado at Denver, National Jewish Health	平成21年3月29日	平成21年3月31日	千葉大学大学院医学研究院
Mark Exley	Associate professor, Harvard University	平成21年3月30日	平成21年4月1日	千葉大学大学院医学研究院
Anja Hauser	Group leader, Department of Immunodynamics Deutsches Rheumaforschungzentrum Berlin (DRFZ)	平成21年5月16日	平成21年6月6日	千葉大学大学院医学研究院
Daniel J. Campbell	Assistant Member, Immunology Program, Benaroya Research Institute	平成21年5月27日	平成21年6月5日	千葉大学大学院医学研究院
Alfred Singer	Chief, Experimental Immunology Branch, NIH	平成21年5月26日	平成21年6月4日	千葉大学大学院医学研究院
Rose Zamoyska	Professor, Immune Cell Biology, University of Edinburgh	平成21年5月27日	平成21年6月5日	千葉大学大学院医学研究院
Dinah Singer	Senior Investigator, Head, Molecular Regulation section, NIH	平成21年5月26日	平成21年6月1日	千葉大学大学院医学研究院
Stephen Philip Schoenberger	Member, Laboratory of Cellular Immunology, La jolla Institute for Allergy & Immunology	平成21年5月27日	平成21年6月5日	千葉大学大学院医学研究院
Rémy Bosselut	Senior Investigator, Laboratory of Immune Cell Biology, NCI, NIH	平成21年5月28日	平成21年6月4日	千葉大学大学院医学研究院
Carl H. June	Professor, University of Pennsylvania	平成21年5月14日	平成21年5月15日	千葉大学大学院医学研究院
木村 元子	Research Fellow, Experimental Immunology Branch, NCI, NIH	平成21年5月27日	平成21年5月29日、平成21年6月11日	千葉大学大学院医学研究院
八木 良二	Research Fellow, Laboratory of Immunology, NIAID, NIH	平成21年5月28日	平成21年5月29日、平成21年6月11日	千葉大学大学院医学研究院
Jessy Deshane	Post-Doctoral Researcher, University of Alabama at Birmingham	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Cindy Ma	Post-Doctoral Researcher, Garvan Institute of Medical Research	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Marian Turner	Post-Doctoral Researcher, Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research	平成21年7月1日	平成21年7月13日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Susan Johnson	Post-Doctoral Researcher, University of Geneva	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Andreia Lino	Post-doctoral Researcher, Instituto Gulbenkian de Ciência	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Aaron Tyznik	Post-Doctoral Researcher, La Jolla Institute for Allergy and Immunology	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Todd Suscovich	Post-Doctoral Researcher, Benaroya Research Institute	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Carrie Arnold	Post-Doctoral Researcher, The Scripps Research Institute	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Dipayan Rudra	Post-doctoral Researcher , Memorial Sloan, Kettering Cancer Center	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Joseph Reynolds	Post-doctoral Researcher, M.D. Anderson Cancer Center	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Jennifer Walker	Post-Doctoral Researcher, Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research	平成21年7月1日	平成21年7月13日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Ricardo Weinlich	Post-Doctoral Researcher, Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo	平成21年6月30日	平成21年8月9日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター

氏　名	所属・職名	自	至	用務先
教　授　等				
Clifford Lowell	Professor and Chair, University of California, San Francisco	平成21年7月1日	平成21年7月10日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Ellen Rothenberg	Professor, California Institute of Technology	平成21年7月4日	平成21年7月8日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Cristian Munz	Professor, Viral Immunobiology Institute of Experimental Immunology University of Zurich	平成21年7月5日	平成21年7月10日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Gabriel Núñez	Professor, University of Michigan	平成21年9月5日	平成21年9月12日	千葉大学大学院医学研究院
Kenneth G. C. Smith	Genzyme Professor, Experimental Medicine, Cambridge Institute of Medical Research, University of Cambridge School of Clinical Medicine	平成21年11月3日	平成21年11月8日	千葉大学大学院医学研究院
Dale T. Umetsu	Prince Turki Bin Abdul Azis al Saud Professor, Pediatrics, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School	平成21年11月5日	平成21年11月6日	千葉大学大学院医学研究院
坂口 新也	Postdoctoral fellow, Prof. Ellmeier's laboratory, Institute of Immunology, Medical University of Vienna	平成21年11月6日	平成21年11月7日	千葉大学大学院医学研究院
James K. Liao	Director, Brigham & Women's Hospital	平成21年11月5日	平成21年11月7日	千葉大学大学院医学研究院
Philippa Marrack	Professor, University of Colorado	平成21年12月2日	平成21年12月9日	千葉大学大学院医学研究院
川上 直人	Max Plank Institute of Neurobiology-Group Leader	平成22年5月14日	平成22年6月7日	千葉大学大学院医学研究院
小林 弘一	Department of Cancer Immunology & AIDS Dana-Farber Cancer Institute Pathology, Harvard Medical School-Assistant Professor	平成22年4月9日	平成22年4月18日	千葉大学大学院医学研究院
Erwin W. Gelfand	National Jewish Health-Professor	平成22年8月18日	平成22年8月21日	千葉大学大学院医学研究院
Steven F. Ziegler	Benaroya Research Institute-Professor	平成22年8月17日	平成22年9月2日	千葉大学大学院医学研究院
Shane Crotty	La Jolla Institute for Allergy & Immunology-Assistant Member	平成22年8月17日	平成22年8月21日	千葉大学大学院医学研究院
Anjana Rao	Harvard Medical School-Professor, La Jolla Institute for Allergy & Immunology	平成22年8月18日	平成22年8月28日	千葉大学大学院医学研究院
Mitchell Kronenberg	La Jolla Institute for Allergy & Immunology-Assistant Member	平成22年8月18日	平成22年8月27日	千葉大学大学院医学研究院
Andreas Radbruch	German Rheumatology Research Center Berlin-Scientific Director	平成22年8月18日	平成22年8月27日	千葉大学大学院医学研究院
Hilde Cheroutre	La Jolla Institute for Allergy & Immunology-Assistant Member	平成22年8月18日	平成22年9月5日	千葉大学大学院医学研究院
DeBroski Herbert	Cincinnati Children's Research Foundation-Assistant Professor	平成22年8月20日	平成22年9月1日	千葉大学大学院医学研究院
北島雅之	Benaroya Research Institute-Postdoctoral Fellow	平成22年8月30日	平成22年9月12日	千葉大学大学院医学研究院
Lisa Ma	Sanford-Burnham Medical Research Institute-Post-Doctoral Researcher	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Annick Van De Ven	Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht-M.D received	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Jonathan Clingan	Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht-M.D received	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Hae-Young Park	Gachon University of Medicine and Science-Post-Doctoral Researcher	平成22年8月16日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Frederick Masson	The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research-Post-Doctoral Researcher	平成22年8月15日	平成22年8月29日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Nicholas Clarkson	Oxford University・Post-Doctoral Researcher	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Monica Leung	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation-Postdoctoral Fellow	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Gerge Gasteiger	Memorial Sloan-Kettering Institute-Post-Doctoral Researcher	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Luisa Cimmino	Walter and Eliza Hall Institute-Post-Doctoral Researcher	平成22年8月15日	平成22年8月29日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Eduardo Villablanca	Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School-Post-Doctoral Researcher	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Steven Josefowicz	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Post-Doctoral Researcher	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Fernando Sepulveda	Institut Curie, U932	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Anastasia Tikhonova	IGG University of Pennsylvania, National Cancer Institute	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター

G-COE共催セミナー、海外派遣、外国人招へい研究者

氏　名	所属・職名	自	至	用務先
教　授　等				
Fred Finkelman	University of Cincinnati-Professor	平成22年11月23日	平成22年11月30日	千葉大学大学院医学研究院
荒木 幸一	School of Medicine, Emory University	平成22年12月2日	平成22年12月8日	東京ステーションコンファレンス・千葉大学大学院医学研究院
Hal Hoffman	University of California San Diego-Associate Professor	平成22年12月2日	平成22年12月11日	千葉大学大学院医学研究院
Alfred Singer	National institutes of Health-Chief	平成23年11月25日	平成23年12月1日	ホテルニューオータニ幕張
Hilde Cheroutre	La Jolla Institute for Allergy and Immunology-Division Head and Professor	平成23年11月25日	平成23年12月6日	ホテルニューオータニ幕張
Meinrad Busslinger	The Research Institute of Molecular Pathology-Senior Scientist（Professor）	平成23年11月26日	平成23年12月1日	ホテルニューオータニ幕張
木村 元子	National institutes of Health-Research Fellow	平成23年11月19日	平成23年12月4日	ホテルニューオータニ幕張
Chen Dong	MD Anderson Cancer Center-Professor	平成23年11月28日	平成23年12月6日	ホテルニューオータニ幕張
David Tarlinton	Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research-Associate Professor	平成23年11月24日	平成23年12月2日	ホテルニューオータニ幕張
David Artis	University of Pennsylvania-Associate Professor	平成23年11月27日	平成23年12月1日	ホテルニューオータニ幕張
Dale Umetsu	Harvard Medical School-Professor	平成24年3月17日	平成24年3月20日	千葉大学大学院医学研究院
Omid Akbari	University of Southern California-Associate Professor	平成24年4月8日	平成24年4月10日	千葉大学大学院医学研究院
Natalia Zietara	Hannover Medical School-Postdoc	平成24年6月20日	平成24年7月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Iliyan Iliev	Cedars-Sinai Medical Center-Postdoc	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Andy Tsun	Institut Pasteur of Shanghai-Postdoc	平成24年6月21日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Ruth Etzensperger	National Cancer Institute, National Institutes of Health-Postdoc	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Roy Ramiscal	John Curtin School of Medical Research, Australian National University-PhD Scholar	平成24年6月20日	平成24年7月1日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Irene Bonaccorsi	University of Messina-Postdoc	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Nicholas Arpaia	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center-Postdoc	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Carl H June	University of Pennsylvania	平成24年9月17日	平成24年9月21日	千葉大学大学院医学研究院
Frank C. Schroeder	Boyce Thompson Institute Assistant Professor	平成24年9月25日	平成24年10月2日	千葉大学大学院医学研究院
学　生　等				
Sandra Zehentmeiner	Graduate Student, Department of Immunodynamics Deutsches Rheumaforschungzentrum Berlin（DRFZ）	平成21年4月28日	平成21年6月11日	千葉大学大学院医学研究院
Juandy Jo	Graduate Student, Spemann Graduate School of Biology and Medicine	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Hemanth Ramaprakash	Graduate Student, University of Michigan	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Ramon Mayoral	Graduate Student, Institute for Research in Biomedicine	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Hakim Yadi	Graduate Student, The Babraham Institute	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Doo-Hee Shim	Graduate Student, International Vaccine Institute	平成21年7月2日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Diego Mourao Sa	Graduate Student, Cancer Research UK, London Research Institute	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Gabriel Victora	Graduate Student, New York University School of Medicine	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Matthew Meredith	Graduate Student, The Rockefeller University	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Thomas Tiller	Graduate Student, Max Planck Institute for Infection Biology	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Jessica Moffat	Graduate Student, The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research	平成21年7月1日	平成21年7月13日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Jaclyn McAlees	Graduate Student, The Ohio State University, Integrated Biomedical Gradutae Program	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Niklas Björkström	Graduate Student, Karolinska Institutet	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Rosa Maria Barreira da Silva	Graduate Student, Institute of Experimental Immunology, University of Zurich	平成21年7月1日	平成21年7月11日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター

氏　名	所属・職名	自	至	用務先
学　生　等				
Yvonne Vercoulen	Graduate Student, Center for Molecular and Cellular Intervention, Wilhelmina Children's Hospital, UMC Utrecht	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Andrea Reboldi	Graduate Student, Institute for Research in Biomedicine	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Marko Knoll	Graduate Student, Max Planck Institute for Infection Biology	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
James Scott-Browne	Graduate Student, University of Colorado Denver	平成21年7月1日	平成21年7月15日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 千葉大学大学院医学研究院
Duncan Sutherland	Graduate Student, Australian National University	平成21年7月1日	平成21年8月10日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Sunita Singh	Graduate Student, Nationnal Centre for Cell Science（NCCS）	平成21年7月1日	平成21年8月9日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Aranzazu Cruz-Adalia	Graduate Student, National Centre of cardiovascular Diseases（CNIC）	平成21年7月1日	平成21年8月9日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Yingting Mok	Graduate Student, University of Cambridge	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Heidi Snider	Graduate Student, The Ohio State University, Columbus, OH	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Meghan Koch	Graduate Student, University of Washington, Benaroya Research Institute	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Swantje Hammerschmidt	Graduate Student, Institute of Immunology, Medical School Hannover	平成21年7月1日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
John Altin	Graduate Student, John Curtin School of Medical Research	平成21年7月1日	平成21年7月13日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Priya Dedhia	Graduate Student, Immunology Graduate Group, University of Pennsylvania	平成21年6月29日	平成21年7月12日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Mark Headley	Graduate Student, Benaroya Research Institute	平成21年7月1日	平成21年7月15日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 千葉大学大学院医学研究院
Joaquim Carreras	Graduate Student, University of Cambridge, U.K. Hospital Clinic, University of Barcelona	平成21年7月1日	平成21年7月16日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Annie Xin	The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research-Graduate Student	平成22年8月15日	平成22年8月29日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Byung-seok Kim	Seoul National University-Graduate Student	平成22年8月16日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Vera Schwierzeck	University of Cambridge, CIMR-Graduate Student	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Robert Johnston	La Jolla Institute for Allergy & Immunology-Graduate Student	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Caroline Prado Terrazas	Universidad Andrés Bello, Fundación Ciencia Para la Vida-Graduate Student	平成22年8月14日	平成22年8月29日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
David Dilillo	Duke University Medical Cente-Graduate Student	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Olga Schulz	Hannover Medical School, Institute of Immunology-Graduate Student	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Stephan Halle	Hannover Medical School-Graduate Student	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Jean Charton	University of Lausanne-Graduate Student	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Catharina Elssen	Maastricht University Medical Center-Graduate Student	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Tyani Chan	Garvan Institute of Medical Research-Graduate Student	平成22年8月15日	平成22年8月29日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Stephanie Grabow	The Walter and Eliza Hall Institute-Graduate Student	平成22年8月15日	平成22年8月29日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Santi Suryani	Garvan Institute of Medical Research-Graduate Student	平成22年8月15日	平成22年8月29日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Dmitriy Kolodni	Harvard Medical School-Graduate Student	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
John Yi	University of Alabama at Birmingham-Graduate Student	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Joseph Bardi	Johns Hopkins University-Graduate Student	平成22年8月15日	平成22年8月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター

G-COE共催セミナー、海外派遣、外国人招へい研究者

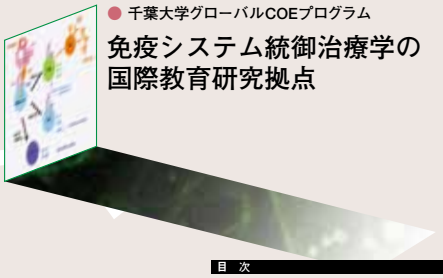
氏　名	所属・職名	自	至	用務先
学　生　等				
Margot Cucchetti	Centre d'Immunologie Marseille-Luminy(CIML)-PhD Student	平成24年6月20日	平成24年7月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Huizhong Xiong	New York University Medical Center-Graduate Student	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Stefania Raimondo	University of Palemro, Italy-PhD Student	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Zahra Sabouri	The Australian National University, John Curtin School of Medical Research-PhD Student	平成24年6月20日	平成24年7月1日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Alex Delbridge	Walter and Eliza Hall Institute-Graduate Student	平成24年6月20日	平成24年7月1日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Dylan Johnson	University of Tronto-Graduate Student	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Kristina Kakalacheva	Institute of Experimental Immunology, University of Zurich-PhD Student	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Francisco Contreras	Fundacion Ciencia para la Vida/Universidad Andres Bello-Graduate Student	平成24年6月19日	平成24年7月1日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Francisca Almeida	Singapore Immunology Network-PhD Student	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Ellen Wehrens	University Medical Center Utrecht(UMCU)-Graduate Student	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Charles Tran	Campbell Family Institute/University of Tronto-Graduate Student	平成24年6月20日	平成24年7月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Chaoran Li	Duke University-Graduate Student	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Zuojia Chen	Institute Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Sciences-Graduate Student	平成24年6月21日	平成24年7月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Aras Toker	Helmholtz Centre for Infection Research-PhD student	平成24年6月20日	平成24年7月28日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Fernanda Duraes	University of Geneva-Ph.D student	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Maria De Obaldia	Perelman School of Medicine, Univ. of Pennsylvania-Graduate student	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Lucille Rankin	Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research-PhD Student	平成24年6月20日	平成24年7月1日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
HyeJeong KIM	University of Ulsan-Graduate Student	平成24年6月21日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Kevin Man	University of Melbourne-PhD Student	平成24年6月20日	平成24年7月1日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Kamalvishnu Gottimukkala	Indian Institute of Science Education and Research-Pune-Graduate Student	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Jerneja Mori	National institute of Chemistry-PhD Student	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Shivani Srivastava	University of Washington-Graduate Student	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Anthony Bonito	The Mount Sinai School of Medicine-Student	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Antony Raubitschek	Benaroya Research Institute(University of Washington)-Graduate Student	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Yudong Liu	The University of Alabama at Birmingham-Graduate Student	平成24年6月20日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Qifeng Han	Emory University-Graduate Student	平成24年6月20日		理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Somayeh Sabouri	Kyoto University-Graduate Student	平成24年6月21日	平成24年6月30日	理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
Matthew Buechler	University of Washington-Graduate Student	平成24年7月19日	平成24年7月19日	千葉大学大学院医学研究院
Makio Iwashima	Loyola University Chicago	平成24年11月2日	平成24年11月6日	千葉大学大学院医学研究院
William paul	Cytokine Biology Unit, NIAID, NIH	平成25年1月26日	平成25年1月30日	東京ステーションコンファレンス
Andreas Radbruch	Deutsches Rheuma Forschungszentrum Berlin	平成25年1月26日	平成25年1月30日	東京ステーションコンファレンス
Rafi Ahmed	Emory Vaccine Center, Emory Univ	平成25年1月23日	平成25年1月30日	東京ステーションコンファレンス
Stephen Schoenberger	LaJolla Institute for Allergy&Immunology	平成25年1月25日	平成25年2月3日	東京ステーションコンファレンス
Lawrence E. Samelson	Laboratory of Cellular and Molecular Biology Deputy Director, Center for Cancer Research NCI, NIH, U.S.A	平成25年3月7日	平成25年3月8日	千葉大学大学院医学研究院

News Letter

G-COEプログラムでは2009年4月から2012年２月までNews Letterを計４回発行しました。
ワークショップやシンポジウムなどの行事に関する記事、G-COEプログラムから巣立ち海外で活躍する若手研究者の活躍ぶりを示すレポート、Annual Best Research Award受賞者の紹介など、其の時々の話題を掲載しました。

GLOBAL COE

News Letter vol.1 2009.4

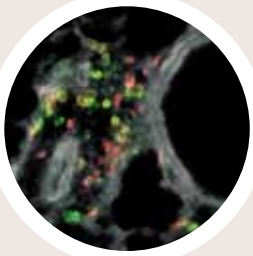


● 千葉大学グローバルCOEプログラム

免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点

目　次

・拠点リーダーメッセージ
・拠点の概要
・研究活動と教育
・グローバルCOE-CVPP
・第１回 Annual Best Research Award
・第１回シンポジウム: Immune System Regulation and Treatment
・第１回ワークショップ: LIAI-RCAI Workshop and LIAI-Chiba University Workshop
・第２回ワークショップ: Presentation and discussion by G-COE-RA



メッセージ

拠点リーダー
中山　俊憲

私たちの千葉大学では、平成20年度から「免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点」というプログラム名でグローバルCOEプログラムを推進することになりました。千葉大学医学研究院と薬学研究院、そして、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター、放射線医学総合研究所が共同で拠点を形成します。免疫システムの研究、その統御による難治免疫関連疾患の治療研究開発を目ざします。この研究活動を通して、治療学研究を担う若手研究者の育成を目ざします。事業推進担当者17名、事業推進協力者30名及びコーディネーター数名が中心になり拠点を運営しますが、G-COE独立助教、G-COEフェロー、G-COE大学院生、アニュアル・ベストリサーチ・アワード、G-COE-CVPP（Chiba Visiting Professor Program）など、国際舞台で活躍できる人材育成のための数多くのユニークなプログラムが準備されています。世界的治療学研究者の育成システムの確立、新規の治療コンセプトの世界への発信、免疫システム統御治療学講座の設置、トランスレーショナルリサーチ・臨床試験・治験などの加速化とともに、これらに携わる人材育成と指導者の輩出を目ざします。

このプログラムのトピックス、募集などの詳細は、ホームページを中心に紹介して参ります。興味のある学生、大学院生、若手研究者の方々は、是非、千葉大学の我々の拠点にお立ち寄り下さい。

中山　俊憲

概　要

免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点

拠点の概要

アレルギー疾患は国民の３人に１人が罹患しているにもかかわらず、対症療法がほとんどで未だに根治療法が開発されていません。癌は国民の３人に１人の死亡原因であり、患者の高齢化に伴い良好なQOLの得られる低侵襲治療法の開発が求められています。アレルギー疾患や癌は、生体内で巧妙に調節されている免疫システムのアンバランスや破綻によって発症する、という共通の病因論的特徴があり、これらの疾患の発症機序に関してこれまでに免疫学は分子・遺伝子レベルでの膨大な研究成果をあげてきました。その結果、「免疫システム統御」という視点に立脚した疾患治療法を開発できる段階に至っています。そこで、世界でも例をみない免疫システム統御による治療学の卓越した国際教育研究拠点を形成し、難治免疫関連疾患（アレルギー、癌、血管炎、動脈硬化など）を対象にした治療学研究を推進します。これらの研究活動を通して、免疫システム統御と免疫治療に関する統合的な知識と方法論を修得し、1. 新たな視点から独創的な研究を遂行する能力、2. アレルギー総合臨床治療研究や領域横断的な癌臨床治療研究を行いうる能力、3. 国際舞台で活躍する能力を持つ、治療学研究を行う若手研究者の育成を目ざします。

基礎研究の成果の臨床応用は、千葉大学医学部附属病院内の臨床試験部と未来開拓センターを中心に行います。これまでの卓越した臨床研究の実績によって、医学部附属病院は平成19年から全国10箇所ある「治験・臨床研究の推進をはかる中核病院」に指定されています。連携して拠点を形成する理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター（理研免疫アレルギーセンター）とは、教育上（連携大学院）のみならず、アレルギーの治療シーズを実用化すべく共同でトランスレーショナルリサーチを積極的に進めます。平成19年からは「千葉大学ー理化学研究所研究者交流協定」を結び、若手研究者の施設間交流を強化してきましたが、理研の場を利用して千葉大学の大学院生や若手研究者の育成を加速化させます。放射線医学総合研究所（連携大学院）は、世界No.1の重粒子線治療の実績を持つ先進的癌治療研究施設で、千葉大学と密接に連携して21世紀COEプログラムを推進してきました。本拠点では、連携して重粒子線治療と免疫細胞療法の併用という世界で初めてのアプローチを中心とした癌の低侵襲治療法の開発研究と若手人材育成を行います。

メンバー

事業推進担当者

中山　俊憲
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学・教授

小室　一成
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学・教授

徳久　剛史
千葉大学大学院医学研究院
分化制御学・教授

羽田　明
千葉大学大学院医学研究院
公衆衛生学・教授

中島　裕史
千葉大学大学院医学研究院
遺伝子制御学・教授

河野　陽一
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学・教授

松江　弘之
千葉大学大学院医学研究院
皮膚科学・教授

岡本　美孝
千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学・教授

丹沢　秀樹
千葉大学大学院医学研究院
臨床分子生物学・教授

本橋新一郎
千葉大学大学院医学研究院
免疫細胞医学・准教授

武城　英明
千葉大学大学院医学研究院
臨床遺伝子応用医学・教授

千葉　寛
千葉大学大学院薬学研究院
薬物学・教授

堀江　利治
千葉大学大学院薬学研究院
生物薬剤学・教授

谷口　克
理化学研究所　免疫・アレルギー科学総合研究センター・センター長
千葉大学・名誉教授

小原　收
理化学研究所　免疫・アレルギー科学総合研究センター
免疫ゲノミクス研究グループ・グループディレクター
千葉大学大学院薬学研究院　遺伝子創薬学・客員教授

辻井　博彦
放射線医学総合研究所・理事
千葉大学大学院医学研究院　放射線防御機能学・客員教授
2009年3月まで

鎌田　正
放射線医学総合研究所　重粒子医科学センター・センター長
千葉大学大学院医学研究院　放射線防御機能学・客員教授

馬場　雅行
放射線医学総合研究所　重粒子医科学センター病院
治療課長
2009年４月から

コーディネーター

鈴木　和男
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学・炎症制御学・特任教授

News Letter

メンバー

事業推進協力者

岩間 厚志
千葉大学大学院医学研究院
細胞分子医学・教授

齋藤哲一郎
千葉大学大学院医学研究院
発生生物学・教授

幡野 雅彦
千葉大学大学院医学研究院
疾患生命医学・教授

松原 久裕
千葉大学大学院医学研究院
先端応用外科学・教授

張ヶ谷健一
千葉大学大学院医学研究院
腫瘍病理学・教授

横須賀 収
千葉大学大学院医学研究院
腫瘍内科学・教授

北田 光一
千葉大学医学部附属病院
薬剤部・部長

吉野 一郎
千葉大学大学院医学研究院
胸部外科学・教授

中谷 晴昭
千葉大学大学院医学研究院
薬理学・教授

山下 政克
千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学・准教授

下条 直樹
千葉大学大学院医学研究院
小児病態学・准教授

鈴木 洋一
千葉大学大学院医学研究院
公衆衛生学・准教授

神戸 直智
千葉大学大学院医学研究院
皮膚科学・講師

花岡 英紀
千葉大学医学部附属病院
臨床試験部・講師

渡邉 紀彦
千葉大学医学部附属病院
アレルギー・膠原病内科・講師

横手幸太郎
千葉大学大学院医学研究院
細胞治療学・教授

田中 知明
千葉大学医学部附属病院
糖尿病・代謝・内分泌内科・助教

山口 直人
千葉大学大学院薬学研究院
分子細胞生物学・教授

小林 弘
千葉大学大学院薬学研究院
生化学・教授

中川原 章
千葉県がんセンター・センター長
千葉大学大学院医学研究院　分子腫瘍生物学・客員教授

国際外部評価委員

Alfred Singer
Chief, Experimental Immunology Branch, National Institutes of Health (NIH)

Dinah Singer
Director, Division of Cancer Biology, National Cancer Institutes, NIH
Senior Investigator, Head, Molecular Regulation Section, NIH

Andreas Radbruch
Scientific Director, German Rheumatology Research Center Berlin (DRFZ)

Steven L Reiner
Professor, Division of Infectious Diseases and Abramson Family Cancer Research Institute, University of Pennsylvania

James Kuang-Jan Liao
Director, Vascular Medicine Research, Brigham & Women's Hospital
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School

垣生 園子
順天堂大学大学院医学研究院・教授

山本 一彦
東京大学大学院医学系研究科・教授

小池 隆夫
北海道大学大学院医学研究科・教授

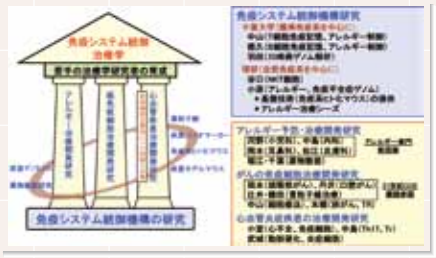
清野 宏
東京大学医科学研究所・教授

斎藤 能彦
奈良県立医科大学・教授

研究活動と教育

研究活動の概要

千葉大学大学院医学研究院は、日本でトップレベルの実績のある免疫学・アレルギー学の基礎研究者に加え、高度のアレルギー治療研究を行いうる専門家集団（内科、小児科、耳鼻科、皮膚科など）を形成しています。また、本G-COE拠点では、癌の治療研究について21世紀COEプログラムを継承した形での研究体制を取っています。1. 免疫システムの統御機構の研究、疾患ゲノミクス、ファーマコゲノミクスや薬物動態学研究等の基礎研究を横糸に、縦糸として最新の研究成果（エビデンス）に基づいた、2. 免疫システム統御によるアレルギー予防・治療法の開発研究、3. 癌の免疫細胞療法の開発研究、4. 免疫システムの関与する心血管疾患の発症機序と制御法に関する研究を推進し、新しい治療学分野を樹立します。それぞれの分野の概要、担当を下図に紹介します。



人材育成

大学院・ポスドク教育

領域横断的な公募によって関連領域の大学院生をG-COE大学院生として支援を行い、拠点プログラムに参加してもらいます。G-COE大学院生については指導教授の他に2名の関連分野の教員が担当となり、総合的な指導を行います。研究プロポーザルを審査し「萌芽研究レベルの独自研究資金」を与えます。また、特に優秀な大学院生には、アニュアル・ベストリサーチ・アワードを与え、研究へのモチベーションを高揚させます。COEフェローを選定し雇用するとともに、グローバルCOE実施統括本部が直接、助言や成果報告の評価を行います。大学院生・若手研究者の国際化教育の推進のため、すでに学長裁量経費で独自に実施しているCVPP（海外から18名の客員教授、准教授が参画し、学生や若手研究者、教員が相互滞在をするプログラム）を理研免疫アレルギーセンターや放射線医学総合研究所の独自プログラムと融合させグローバルCOE-CVPPとして発展させます。

若手研究者の独立支援

研究環境に関して独立性を保証されたCOE独立助教を数名任用します。3–5年の研究期間を経た後に、千葉大学にある研究准教授・研究教授（テニュア・トラック）や准教授・教授（テニュア）への昇進を推進します。他の方向に進む若手研究者のキャリアパスの方策もグローバルCOE実施統括本部が責任をもって行います。

グローバルCOE-CVPP

国際的に活躍できる人材育成システム

千葉大学大学院医学研究院では、独自に外国の研究機関との連携体制：CVPP（Chiba Visiting Professor Program）を構築し、大学院生や若手研究者の国際化教育を取り入れた若手研究者育成を推進してきました。CVPPをグローバルCOE-CVPPとして発展させ、大学院教育や若手研究者育成に関してさらなる国際化の加速、グローバル化をはかります。G-COEプログラムでは、千葉大学を中心に行うCVPPに加え、理研免疫アレルギーセンターを中心にRCAI international summer programを、放射線医学総合研究所を中心に重粒子線治療の国際トレーニングプログラムを共同開催します。

1. CVPP

カリフォルニア大学、ワシントン大学、コロラド大学、ハーバード大学、ケンブリッジ大学、ジュネーブ大学、北京大学、NIHに所属する研究者を中心に、18名の客員教授、客員准教授がCVPPに参画しています。これらの教授陣が所属する複数の施設および中国を含むアジアの大学とは施設間協定も結び組織的に交流を行います。これまでのCVPPの活動は、参画している客員教授・准教授が、毎年数日から2週間千葉大学に滞在し、講演・研究討論・少人数ワークショップ等を行い、大学院生（演習の単位として認定）・ポスドクが独自の研究内容を発表し、アドバイスを受けています。さらに、本G-COE拠点では、大学院生・ポスドクが客員教授・准教授の施設を中心に2週間から3ヶ月の短期の海外研究滞在を行って、国際的な環境下での研究活動を早期から実体験しています。大学院生やポスドクの知の研鑽のため2–3年の長期派遣も行います。CVPPコーディネーターを中心に、若手研究者が積極的に参加できるプログラムを備えた国際シンポジウムを毎年企画立案し実施します。

2. RCAI international summer program

理研免疫アレルギーセンターを中心に、海外の大学院生やポスドクを対象にして毎年40名の規模で2–4週間のサマープログラムを行います。レクチャーコースでは講師による講演、参加者の口頭やポスターでの研究発表、インターンシップコースでは、研究室に滞在して実際に実験を行います。H19年度は応募倍率が3倍にもなる人気で、19カ国から43名が参加し、そのうち大学院生26名、女性の参加者21名でした。H20年度は20カ国から参加があり、大学院生28名、女性の参加者は20名でした。世界に開かれた形で若手研究者の双方向の流動性を促進します。やがては海外からの優秀な頭脳の獲得、リクルートにも結びつくと考えています。

3. 重粒子線治療の国際トレーニングプログラム

放射線医学総合研究所を中心に、毎年IAEA/RCA放射線治療トレーニングコース、重粒子線治療のワークショップ等の治療普及活動を全世界に開かれた形で開催します。これまでの実績としては、2000年からの開催は計17回を数え、2000年以降220名以上の外国人研究者が短期滞在型研修を経験しました。今後、さらに拡大発展させ「グローバルCOE-重粒子線治療トレーニングコース」として充実を図ります。

CVPPメンバー

Visiting Professor

Mitchell Kronenberg
President and Scientific Director, Member and Division Head, Division of Developmental Immunology, La Jolla Institute for Allergy & Immunology
Adjunct Professor of Biology, University of California, San Diego

Hilde Cheroutre
Member, Division of Developmental Immunology, La Jolla Institute for Allergy & Immunology

Toshiaki Kawakami
Member, Division of Allergy, La Jolla Institute for Allergy & Immunology
Adjunct Professor, Department of Medicine, University of California, San Diego,
Associate Member, Hematologic Malignancies Program, The Moores UCSD Cancer Center

Stephen Philip Schoenberger
Member, Laboratory of Cellular Immunology, La Jolla Institute for Allergy & Immunology
Adjunct Associate Professor, Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, University of California, San Diego

Shane Crotty
Assistant Member, Division of Vaccine Discovery, La Jolla Institute for Allergy & Immunology
Adjunct Assistant Professor, Department of Medicine, University of California, San Diego

Steven F Ziegler
Member and Director, Immunology Program, Benaroya Research Institute
Affiliate Professor, Department of Immunology, University of Washington

Daniel J Campbell
Assistant Member, Immunology Program, Benaroya Research Institute

Erwin W Gelfand
Professor and Chairman, Department of Pediatrics, Division of Cell Biology, National Jewish Health,
Professor of Pediatrics and Immunology, University of Colorado School of Medicine, Denver Colorado

Philippa Marrack
Distinguished Professor of the University of Colorado
Professor, Integrated Department of Immunology, University of Colorado Hearth Science Center (UCHSC) and National Jewish Health
Professor, Department of Biochemistry and Molecular Genetics, UCHSC

Laurent Gapin
Assistant Professor, University of Colorado Hearth Science Center and National Jewish Health

Dale T Umetsu
Prince Turki Bin Abdul Azis al Saud Professor of Pediatrics, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School

Anjana Rao
Senior Investigator, Immune Disease Institute (IDI), Harvard Medical School
Professor, Department of Pathology, Harvard Medical School

William E Paul
Chief, laboratory of Immunology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institutes of Health (NIH)

John Joseph O'Shea Jr.
Scientific Director, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS), National Institutes of Health (NIH) Chief, Molecular Immunology and Inflammation Branch, NIAMS, NIH

Remy Bosselut
Senior Investigator, Laboratory of Immune Cell Biology, National Cancer Institute, National Institutes of Health (NIH)

David R W Jayne
Consultant in Nephrology and Vasculitis, Department of Medicine, Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, UK

Karl-Heinz Krause
Professor of Medicine, Department of Pathology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Geneva

Ming-hui Zhao
Chief, Renal Division, Department of Medicine, Peking University First Hospital
Institute of Nephrology, Peking University
Key Laboratory of Renal Disease, Ministry of Health of China

第1回 Annual Best Research Award

中村 悠美
千葉大学大学院医学研究院皮膚科学

Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria

Cryopyrin関連周期熱症候群（CAPS）は、蕁麻疹を特徴とする遺伝性疾患である。原因遺伝子NLRP3は細胞内パターン認識受容体であり、CAPSでは蛋白複合体inflammasomeを形成しIL-1β産生が恒常的に誘導されており、臨床症状の改善には抗IL-1療法が奏効する。我々は患者皮膚でIL-1βを発現する細胞が肥満細胞（MCs）であることを同定し、さらに培養MCsで検討すると、MCsはNlrp3 inflammasome依存性にIL-1βを産生することを明らかにした。CAPS患者に認められる遺伝子変異を導入したNlrp3はNF-κβ転写を恒常的に亢進し、さらにこれを導入したMCsはマウス生体内でIL-1β発現を増強するとともに、好中球性炎症と血管透過性の亢進を誘導した。以上の結果は、蕁麻疹反応におけるIL-1β産生細胞としてのMCsの関与を示唆すると共に、抗ヒスタミン薬無効の蕁麻疹の中にinflammasomeを介してMCsが産生するIL-1β依存性のものが存在する可能性も示唆すると考えた。
（J. Exp. Med. 2009; 206(5): 1037-1046）

G-COEリサーチ・アシスタントメンバー

G-COE-RA 2008

宮嶋 篤志	薬物学	鈴木 茜	免疫発生学
寺田 二郎	自律機能生理学	遠藤 裕介	免疫発生学
木下 香	小児病態学	篠田 健太	免疫発生学
吉川 直子	耳鼻咽喉科学	岩田 有史	細胞治療学
柏熊 大輔	遺伝子制御学	佐藤 正子	公衆衛生学
加野 将之	先端応用外科学	篠塚 啓二	臨床分子生物学
森谷 純治	循環病態医学	伊狩 潤	分化制御学
内山 雷太	循環病態医学	袁 瑋	細胞分子医学
黒崎 元良	耳鼻咽喉科学	桑原 誠	免疫発生学
馬 光宇	環境影響生化学	池田喜久子	分子細胞生物学

第1回千葉大学グローバルCOEプログラムシンポジウム

Immune System Regulation and Treatment

日時：2009年1月6日　場所：東京ステーションコンファレンス

斎藤 康
（千葉大学）

Mitchell Kronenberg
（LIAI）

第1回千葉大学グローバルCOEシンポジウム“Immune System Regulation and Treatment”は理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI）及び米国La Jolla Institute for Allergy & Immunology（LIAI）との共催で開催された。

斎藤康学長及び徳久剛史医学研究院長からの開会の挨拶、中山俊憲拠点リーダーによる本プログラム概要説明の後、Mitchell Kronenberg博士（米国LIAI所長）が“Activation of invariant NKT cells by microbes and microbial products”と題し基調講演を行った。

大学内外より120名が参加、本プログラムにて施設間協定を結んでいる米国LIAIとBenaroya Research Institutの研究者6名を招き、拠点の研究活動3分野における中心メンバーが最新の研究成果を報告、活発な質疑応答が行われた。当拠点活動スタートとして有意義な会合となり今後の研究推進に大きな弾みをつけた。

Program

Opening Remarks
Yasushi Saito(Chiba Univ)
Takeshi Tokuhisa(Chiba Univ)
Toshinori Nakayama(Chiba Univ)

Keynote Address
Mitchell Kronenberg(LIAI)

Session I: Immune System Regulation
Steven F. Ziegler(BRI)
Hiroshi Nakajima(Chiba Univ)
Masaru Taniguchi(RCAI)
Dirk Zajonc(LIAI)

Session II: Immunological Memory
Toshinori Nakayama(Chiba Univ)
Takeshi Tokuhisa(Chiba Univ)
Stephen P. Schoenberger(LIAI)

Session III: Allergy and Vascular Diseases
Toshiaki Kawakami(LIAI)
Klaus Ley(LIAI)
Issei Komuro(Chiba Univ)

Session IV: Clinical Application
Shinichiro Motohashi(Chiba Univ)
Tadashi Kamada(NIRS)
Yoshitaka Okamoto(Chiba Univ)

Closing Remarks
Yoichi Kohno(Chiba Univ)

Steven F. Ziegler

中山 俊憲

徳久 剛史

小室 一成

河野 陽一

谷口 克

鎌田 正

鈴木 和男

第1回 千葉大学グローバルCOEプログラムワークショップ

LIAI-RCAI Workshop and LIAI-Chiba University Workshop

日時：2009年1月7日、8日
場所：独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター
千葉大学医学部附属病院 第1講堂

理化学研究所及び千葉大学の2会場で開催された。千葉大学では73名の参加があった。本ワークショップは本拠点人材育成の核となるCVPP（Chiba Visiting Professor Program）活動の一環として催され、海外のCVPP客員教授、准教授講演のほか、公募によって選ばれた大学院生など若手研究者による発表が行われた。質疑ではCVPP教授陣から実用的、示唆に飛んだアドバイスを頂いた。

翌8日はディスカッションツアーがあり、免疫発生学教室など5研究室において、CVPP教授陣による指導、討論が行われた。日頃の研究についてのディスカッションでは学生達の意欲ある発言に今後の発展が期待できた。

Program Coordinated by Kazuo Suzuki

January 7

Lecture and Discussion I
Chair: S. Motohashi, K. Suzuki, T. Tokuhisa
Speaker: M. Kronenberg, T. Kawakami, S. Ziegler

Presentation and Discussion I
Chair: H. Nakajima
Speaker: M. Arima, N. Watanabe, H. Bujo

Presentation and Discussion II
Chair: T. Nakayama
Speaker: N. Shimojo, T. Arima, Y. Nakamura, T. Fujimura, G-COE graduate students*

Presentation and Discussion III
Chair: A. Iwama
Speaker: H. Yamashita, H. Takano, T. Tanaka G-COE graduate students*

January 8

Lecture and Discussion II
Chair: K. Suzuki, M. Yamashita
Speaker: K. Ley, S. Schoenberger

Small Group Discussion
Five groups, 1 hour per each visiting professor
Free discussion

*Call for contributions

第2回 千葉大学グローバルCOEプログラムワークショップ

“Presentation and discussion by G-COE-RA”

日時：2009年2月21日
場所：千葉大学医学部本館1階 第2講義室

当拠点の国際的人材育成活動の一環として、グローバルCOE RA全員による英語での研究発表、討論を行う第2回ワークショップが開催された。各発表では指導教員の他、2名のアドバイザーより助言を頂いた。本ワークショップはすべて英語で行われ、英語での発表経験を重ねる良い機会になるとの感想も寄せられた。参加者は92名に及び、グローバルCOE RAの発表について関心の高さを示した。

また、口頭発表時のビデオ撮影を試みた。この映像は英語力のほかに発表時の振る舞い方など、国際的コミュニケーションのスキルアップが図れるよう各人に配布された。次回の発表が待たれる。

柏熊 大輔

袁 瑋

森谷 純治

桑原 誠

内山 雷太

吉川 直子

伊狩 潤

篠塚 啓二

PROGRAM Coordinated by Kazuo Suzuki

Saturday, February 21 Chair: Kazuo Suzuki

Opening remarks by Toshinori Nakayama
Program Leader

Session I Chair: Toshinori Nakayama

Atsushi Miyajima
Lab. of Pharmacology and Toxicology
“Epigenetic regulation of pharmacokinetics-associated gene expression by DNA methylation”

Jiro Terada
Dept. of Autonomic Physiology
“Molecular mechanisms of cell-cell communication in pancreatic islets -A clue essential for renovating islets in autoimmune diabetes mellitus-”

Kaori Kinoshita
Dept. of Pediatrics
“Research on the mechanism of tissue-specific imprinting in human GNAS gene”

Naoko Kikkawa
Dept. of Otohinolaryngology, Head and Neck Surgery
“Identification of novel therapeutic microRNAs in head and neck squamous cell carcinoma”

Daisuke Kashiwakuma
Dept. of Molecular Genetics
“Development and characterization of IL-21-producing CD4+T cells”

Session II Chair: Kazuo Suzuki

Masayuki Kano
Dept. of Frontier Surgery
“Development of a novel cancer vaccination using heat shock protein Gp96”

Junji Moriya
Dept. of Cardiovascular Science and Medicine
“A pathological role of Semaphorin3E/PlexinD1 in impaired angiogenesis of diabetes”

Raita Uchiyama
Dept. of Cardiovascular Science and Medicine
“Effect of granulocyte colony-stimulating factor on atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient mice”

Motoyoshi Kurosaki
Dept. of Otorhinolaryngology
“Migration of α-Galcer-pulsed antigen presenting cells after submucosal or subcutaneous injection in patients with head and neck cancer”

Guangyu Ma
Dept. of Environmental Biochemistry
“Novel immune gene therapy for malignant tumors”

News Letter

Session III Chair: Takeshi Tokuhisa

Akane Suzuki
Dept. of Immunology
"Polycomb group gene product Ring1B regulates Th2-dependent airway inflammation through the control of Th2 cell differentiation and apoptosis"

Yusuke Endo
Dept. of Immunology
"Identification of IL-5 producing CD62L^{-} CXCR3^{-} memory Th2 cells and their roles in allergic airway inflammation"

Kenta Shinoda
Dept. of Immunology
"Role of CD69 for the generation and function of memory CD4 T cells"

Arifumi Iwata
Dept. of Allergy and Clinical Immunology
"Protective roles of B and T lymphocyte attenuator (BTLA) in NKT cell-mediated experimental hepatitis"

Masako Kimura-Sato
Dept. of Public Health
"The role of matrix metalloproteinase (MMP)-3 in the pathophysiology of bronchial asthma"

Session IV Chair: Hiroshi Nakajima

Keiji Shinozuka
Dept. of Clinical Molecular Biology
"Identification of Cisplatin-resistance related genes in head and neck squamous cell carcinoma"

Jun Ikari
Dept. of Developmental Genetics
"A critical role of Bcl6 in expression of the CC-type chemokine genes and pulmonary epithelial cell-mediated inflammation"

Jin Yuan
Dept. of Cellular and Molecular Medicine
"Role of Bmi1 in leukemic stem cell"

Makoto Kuwahara
Dept. of Immunology
"Regulation of GATA3-dependent immune responses by the transcription factor Sox4"

Kikuko Ikeda
Dept. of Molecular Cell Biology
"Trafficking of Lyn tyrosine kinase to the Golgi and the nucleus"

遠藤 裕介

池田喜久子

黒崎 元良

佐藤 正子

岩田 有史

馬 光宇

宮嶋 篤志

篠田 健太

鈴木 茜

寺田 二郎

加野 将之

G-COEセミナー

Seminar

アレルギークリニカルカンファレンス

コーディネーター 中島裕史

Conference

Basic Science Joint Meeting (BSJM)

大学院生主催セミナー 代表小野寺淳

第1回BSJM
11月21日(金)17:00-18:00
三木隆司　自律機能生理学 教授

第2回BSJM
12月5日(金)17:00-18:00
Johm Joseph O'Shea Jr, Scientific Director, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS), NIH, USA Visiting Professor, Chiba University

第3回BSJM
12月12日(金)17:00-18:00
本橋新一郎　免疫細胞医学 准教授

第4回BSJM
1月9日(金)18:00-19:00
稲葉カヨ　京都大学大学院生命科学研究科 生体応答学分野 教授

第5回BSJM
1月16日(金)17:00-18:00
遠山大介　神経生物学 大学院生

第6回BSJM
2月13日(金)17:00-18:00
有馬雅史　分化制御学 講師

第7回BSJM
2月27日(金)17:00-18:00
Damon Tumes免疫発生学 ポスドク

第8回BSJM
3月6日(金)17:00-18:00
岩田有史　細胞治療学 大学院生

第9回BSJM
4月3日(金)17:00-18:00
高村史記　近畿大学医学部免疫学教室 助教

第10回BSJM
4月10日(金)17:00-18:00
藤村理紗　バイオメディカル研究センター 助教

第11回BSJM
4月17日(金)17:00-18:00
常世田好司　免疫発生学 特任助教

第12回BSJM
4月24日(金)17:00-18:00
安友康二　徳島大学大学院 教授
ヘルスバイオサイエンス研究部 生体防御医学

イベント情報

第2回千葉大学グローバルCOEプログラムシンポジウム
"Differentiation and Function of Lymphocytes"
日時：2009年5月29日
場所：千葉大学医学部附属病院第1講堂

第3回千葉大学グローバルCOEプログラムワークショップ
日時：2009年5月30日
場所：千葉大学医学部本館

第4回千葉大学グローバルCOEプログラムワークショップ
(Presentation and discussion by G-COE-RA)
日時：2009年6月13日
場所：千葉大学医学部本館第1講義室

RCAI International Summer Program 2009 (グローバルCOEプログラム共催)
日時：2009年7月3日～10日
場所：理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター

千葉大学グローバルCOEプログラムリトリート2009
日時：2009年9月5日～6日
場所：生命の森リゾート日本エアロビクスセンター

第3回千葉大学グローバルCOEプログラムシンポジウム
日時：2009年11月6日
場所：千葉大学

第5回千葉大学グローバルCOEプログラムワークショップ
(Presentation and discussion by G-COE-RA)
日時：2010年2月20日
場所：千葉大学医学部第1講義室

事務局

この4月にG-COE事務局が医学部本館1階、経営グループの隣に開設されました。
お気軽にお問合せください。

中里　高柳　中村

グローバルCOE事務局
〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1
Tel: 043-226-2515 Fax: 043-226-2503
e-mail: igaku-gcoejimu@office.chiba-u.jp
URL: http://www.isrt-gcoe-chiba.jp

【編集後記】

本グローバルCOEプログラムがスタートして、最初のニューズレターをお届けします。内容は、創刊号ということもあり、グローバルCOEの概要やメンバー紹介、シンポジウム、ワークショップ、セミナーのプログラムの内容を写真を使いながら簡単にわかりやすく記載しました。国際拠点としての機能を推進するため、日本語版と英語版の両方作成しました。体裁は、4月号ということも意識して医学部と病院間の桜並木の桜色をベースにしました。このニューズレターは、若い医学研究の大学院生やポスドクの方々が将来世界の一線で活躍できるように、研究の推進と情報発信をするための、よき情報源の1つとして企画しました。第一号の本企画プログラムに参画・協力していただいた皆様に感謝します。次号は、より内容を充実して、より読みやすいニューズレターにしていきたいと思っていますので、ご協力をお願いします。

千葉大学グローバルCOEプログラム
コーディネーター 鈴木和男

千葉大学グローバルCOEプログラム
〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1
Tel: 043-226-2515 Fax: 043-226-2503
e-mail: igaku-gcoejimu@office.chiba-u.jp
URL: http://www.isrt-gcoe-chiba.jp

GLOBAL COE

News Letter

vol.2
2009.12

● 千葉大学グローバルCOEプログラム

免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点

目 次

- Research Highlights
- 第2回シンポジウム: Differentiation and Function of Lymphocytes
- 第3回ワークショップ
- 第4回ワークショップ: Presentation and Discussion by G-COE-RA
- Education Report
- RCAI International Summer Program 2009
- G-COE Retreat 2009
- 第3回シンポジウム: Molecular Dynamics of Immune System Regulation

Research Highlights

当拠点の南野徹助教（循環病態医科学）と山下政克准教授（免疫発生学）が第1回千葉医学会賞を臨床研究部門と基礎医学部門にてそれぞれ受賞されました。その研究成果を紹介します。

南野 徹
循環病態医科学

脂肪の老化が糖尿病の発症に重要な役割を果たす

細胞は一定の増殖後老化し、不可逆性の分裂停止状態となる。この過程で重要な役割を果たしているのがテロメアである。テロメアは染色体の両端にあるTTAGGGリピートで、染色体の安定性に寄与している。細胞分裂の際には、両端のテロメアは完全に複製されないため、分裂に伴って徐々に短縮するが、ある一定の長さまで短縮すると、DNAダメージとして認識され、p53依存性シグナルが活性化し、細胞は老化する（図1）。一方、テロメアを付加する酵素がテロメレースである。高齢者や早老症候群の患者から得られた細胞の寿命は短いこと、ヒトの加齢に伴いテロメアが短縮することなどから、細胞老化と個体の老化や加齢に伴う疾患との関連性が示唆されてきた。我々も以前より、テロメア短縮などによる血管細胞の老化が血管の老化・動脈硬化に関与することや、p53依存性のシグナルが心不全を促進することを報告してきた。近年、これらの循環器疾患の発症基盤として、糖尿病やメタボリック症候群といった代謝性疾患が重要視されている。これらの疾患では、肥満に伴う内臓脂肪の蓄積と、それによって惹起されるインスリン抵抗性がその病態の基盤にあると考えられている。しかし、蓄積した内臓脂肪がどのようにしてインスリン抵抗性を惹起するのか、また、加齢に伴ってこれらの疾患が増えるのはなぜかといったことについては明らかとなっていない。そこで、本研究では、脂肪の老化と糖尿病の関係について調べることにした。まず、テロメアの短縮と糖尿病の関係を調べるために、テロメレース欠損マウスを用いて検討したところ、本マウスに高脂肪食を与えると、インスリン抵抗性が惹起され、血糖が上昇することがわかった。また血中の悪玉アディポカインも増加しており、その上昇がインスリン抵抗性の原因となっていることがわかった。テロメレース欠損マウスの脂肪組織を見てみると、脂肪の老化が進んでおり、p53の活性化や炎症性細胞の浸潤（CD68）、悪玉アディポカイン（TNFα、MCP-1）の産生増加などを認めた（図2）。本マウスより老化した脂肪を取り除くとインスリン抵抗性が改善すること、逆に老化した脂肪を正常の野生型マウスに移植するとインスリン抵抗性が惹起されることなどから、脂肪が老化すると悪玉アディポカインの産生が増加し、糖尿病発症に至ることがわかった（図3）。次に、2型糖尿病モデルマウスの脂肪を調べてみると、p53依存性の老化シグナルが活性化しており、炎症性細胞の浸潤や悪玉アディポカインの産生増加などを認めた。脂肪組織のみでp53を欠失させることによって脂肪の老化を阻害してみると、悪玉アディポカインの産生は低下し、インスリン抵抗性は改善した。逆にp53を過剰発現することによって脂肪の老化を促進すると、悪玉アディポカインの産生が増加し、インスリン抵抗性が増悪した。2型糖尿病患者の内臓脂肪を調べてみると、p53の発現の亢進や悪玉アディポカインの産生増加などがみられたことから、ヒト糖尿病においても、脂肪の老化がその病態に関与していることが示唆された（図4）。また、脂肪における老化シグナル制御は糖尿病治療の新たな標的となりうると考えられた。

この研究はNature Medicine 9月号に掲載されました（Nat Med 2009; 15: 1082-1087）。

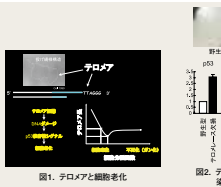


図1. テロメアと細胞老化

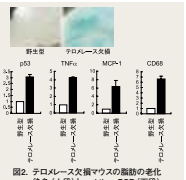


図2. テロメレース欠損マウスの脂肪の老化
染色（上段）とreal time PCR（下段）

図3. 脂肪の老化とインスリン抵抗性

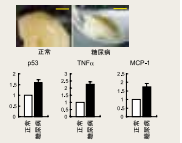


図4. 糖尿病患者の脂肪の老化染色（上段）と
real time PCR（下段）

山下 政克
免疫発生学

アレルギー疾患発症を制御するTh2細胞のエピジェネティクス

アレルギー疾患は、国民の3人に1人が罹患しているにもかかわらず、その治療は、対症療法がほとんどで、未だに根治療法は開発されていません。私たちは、これまでCD4陽性ヘルパーT（Th）細胞の役割解析を中心に、アレルギー発症の分子メカニズムを研究してきました。Th細胞は免疫反応の司令塔とも言える細胞であり、産生するサイトカインの種類によって、Th1、Th2、Th17の少なくとも3種類に分類されます（図1）。これらの細胞は、通常は互いにバランスを取りながら免疫反応を担っていますが、そのバランスが崩れてTh2細胞優位になった場合、アレルギー疾患が発症すると考えられています。Th2細胞は、アレルギー反応の最も上流に位置すること、また、実際のアレルギー反応の場においても、インターロイキン（IL）-4や、IL-5、IL-13といったサイトカイン（Th2サイトカイン）の分泌を介して、抗体産生や好酸球の遊走に対して司令塔的な役割を演ずることから、アレルギー性疾患の根幹に位置する細胞であると言えます（図2）。私たちは、このTh2細胞の分化や機能を制御することで、IgE産生や炎症部位への好酸球浸潤、気道過敏性亢進などのアレルギー反応の抑制が可能となり、アレルギー性疾患の根治療法に結びつくと考えて、Th2細胞の分化誘導ならびに形質維持のメカニズムを解明する研究を行ってきました。その結果、Th2細胞の分化には、転写因子GATA3によるTh2サイトカイン遺伝子発現のエピジェネティックな変化が深く関わっていることを明らかにしました。エピジェネティックな遺伝子発現変化とは、後天的に誘導される遺伝子発現変化の総称であり、出生後においては、環境要因やストレスなどによって誘導されると考えられています。最近では、メタボリックシンドロームや心血管炎症性疾患などもこのエピジェネティックな遺伝子発現変化が原因で発症するとも考えられています（図3）。また、アレルギーの慢性化のメカニズムとして、ヒストンメチル基転移酵素MLLが、エピジェネティックな制御により、GATA3発現を維持し続けることが重要であることも示しました（図4）。さらに、MLLの発現を低下させることで、アレルギー性気道炎症モデルの病態を改善できることも見出しました。今後は、これまでの研究をさらに発展し、分子的解析に基づくアレルギー疾患の治療開発を目指していきたいと考えています。

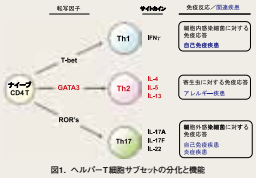


図1. ヘルパーT細胞サブセットの分化と機能

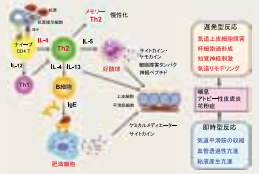


図2. アレルギー性炎症の発症メカニズム

図3. アレルギー疾患などの多因子性疾患の発症機序

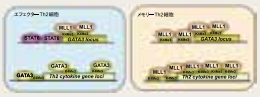


図4. エフェクターTh2細胞とメモリーTh2細胞における
GATA3およびTh2サイトカイン発現誘導機構の違い

第2回千葉大学グローバルCOEプログラムシンポジウム

Differentiation and Function of Lymphocytes

日時：2009年5月29日　　場所：千葉大学医学部附属病院3階 第1講堂

Alfred Singer

Dinah Singer

堀生 薫子

PROGRAM　Symposium Director: Takeshi Tokuhisa

Opening remarks
Toshinori Nakayama (Chiba University)

Plenary lecture
Alfred Singer (National Cancer Institute, NIH)

Session I: Regulation of immune system development
Sonoko Habu (Juntendo University)
Rémy Bosselut (National Cancer Institute, NIH)
Daniel Campbell (Benaroya Research Institute)
Dinah Singer (National Cancer Institute, NIH)

Session II: G-COE fellow presentation
Junji Moriya (Chiba University)
Daisuke Kashiwakuma (Chiba University)

Session III: Immune response and memory
Koji Tokoyoda (Chiba University)
Rose Zamoyska (University of Edinburgh)
Hiroyuki Matsue (Chiba University)
Stephen P Schoenberger (The La Jolla Institute for Allergy and Immunology)

Closing remarks
Haruaki Nakaya (Chiba University)

第2回千葉大学グローバルCOEプログラムシンポジウム“Differentiation and Function of Lymphocytes”を5月29日、千葉大学医学部附属病院3階、第1講堂で開催した。徳久剛史教授（分化制御学）がシンポジウムディレクターを務め、米国国立衛生研究所の3名をはじめ海外招待者6名、国内招待者1名の講演が行われた。臨床医及び基礎分野研究者を中心に130名の参加があった。

中山プログラムリーダーの開会の挨拶、米国国立がん研究所Alfred Singer博士によるプレナリーレクチャー、“Circumventing Thymic Selection of MHC-Restricted T Cells”に続き、3つのセッションで研究報告・議論が展開された。セッションIIはG-COE fellow presentationとし、千葉大学の若手研究者と当拠点のRAが発表を行った。各セッションを通し非常に活発な質疑応答が行われ、エキサイティングな雰囲気の中、中谷晴昭医学研究院長による挨拶で盛会裏に閉会した。

プレナリーレクチャー及び各セッションの座長による講演の概要と感想は以下の通り。

Plenary lecture:

Dr. Alfred Singerは、T細胞の免疫反応において抗原認識の根源に関わる現象であるMHC拘束性に関するコンセプトについて非常に格調高い講演を行った。「考える」ことが非常に重要な研究を紹介し若手の大学院生にとっては大いに意義があった。（中山）

Session I: Regulation of immune system development:

主にT細胞の分化に関する研究について4名の演者が講演した。はじめに垣生先生（順天堂大学）が胸腺における T細胞分化に重要なNotchシグナルのリガンドが胸腺上皮細胞上のDll4であることを報告した。次に、Dr. Bosselut（NIH）が胸腺内におけるCD4-T細胞の分化に重要な転写因子であるThpokの機能について報告した。これまでCD4-T細胞の分化に重要とされてきたGATA3はThpokの誘導を介してCD4-T細胞の分化を誘導していることや、ThpokがCD4CD8ダブルポジティブT細胞内でCD8の発現を抑制することによりCD4-T細胞を分化させていることを明らかにした。昼食休憩後にはDr. Campbell（BRI）がTh1タイプの炎症反応に関与する調節性T（Treg）細胞の機能分化について報告した。このTregは、転写因子T-betの発現誘導に介して、ケモカイン受容体であるCXCR3を発現誘導することによりTh1タイプの炎症現場に集積して、その炎症反応を負に調節していることを明らかにした。続いてDr. D.Singer（NIH）がCD8-T細胞の抗原認識に重要なMHC Class I遺伝子の発現調節機序に関する最新の研究成果を発表した。MHC Class I分子は全ての細胞で常に発現しているが、その発現機構としてMHC Class I遺伝子の3’側に発現抑制をブロックする領域が存在することを明らかにした。それぞれの演題が、現在急速に研究の進んでいる分野での最新の研究成果であり、活発な討論がなされ実りあるセッションとなった。（徳久）

News Letter

G-COE-RA
柏熊 大輔

Session II: G-COE fellow presentation:

森谷さんの、「Inhibition of Semaphorin as a Novel Strategy for Therapeutic Angiogenesis」の発表で、Semaphorin3Eとその特異受容体PlexinD1の作用を解析により、VEGFによる細胞増殖とtube formationがSemaphorin3Eのシグナル伝達を解して抑制されたことは、とても興味ある内容であった。また、障害された血管部位での血管内皮細胞の増殖に、これらの分子が血管障害から回復する際の血管内皮細胞の増殖・リクルートにかかわることを解明した点は、すばらしい研究成果として評価される。今後の臨床応用が期待される。一方、柏熊さんの「Development and Characterization of IL-21-producing CD4$^+$T Cells」の発表では、自己免疫疾患やLupusの発症に関与するIL-21が、Th17細胞のみならず、IL-6で刺激されたCD4陽性T細胞からより強く産生されることをつきとめ、Th17細胞とIL-21産生CD4陽性T細胞が異なる細胞分画である可能性を示唆したことは評価に値する。自己免疫疾患の発症機序の解明に有用であると思われ、今後の研究が期待される。（鈴木）

Rémy Bosselut

Stephen P Schoenberger

Session III: Immune response and memory :

千葉大学からは、常世田先生が骨髄がT細胞の免疫記憶の維持に重要な役割を果たすこと、松江先生が皮膚由来の肥満細胞が実験ツールとして有用であることを報告した。一方、Dr. Zamoyska（University of Edinburgh）は、LCKとメモリーT細胞の関係について、Dr. Schoenberger（LIAI）は、CD27-CD70結合とメモリーT細胞の関係について報告した。いずれの発表に対しても、座長が質問する時間が残されないほど活発な議論が行われ、大学院生のみでなく、スタッフ研究者にも大きな刺激となった。（中島）

第３回千葉大学グローバルCOEプログラムワークショップ

日時：2009年５月30日「各研究室にてデータセッション」

５月30日に第３回千葉グローバルCOEワークショップを開催した。今回はディスカッションツアー形式にし、前日のシンポジウム招待講演者の垣生先生、Schoenberger、Zamoyska、Bosselut、Campbellの先生方が本G-COEプログラムメンバーの各研究室を順番に訪れ、大学院生や助教の先生と活発なディスカッションを行った。少人数でのディスカッションは、参加者全員が議論に参加でき、とても実りの多いものであった。また、免疫発生学研究室では論文投稿直前の研究成果を紹介し、多くの意義あるコメント、将来的な研究の方向性の示唆などを得ることができた。

第４回千葉大学グローバルCOEプログラムワークショップ
(Presentation and Discussion by G-COE-RA)

日時：2009年６月13日
場所：千葉大学医学部本館１階 第１講義室

The 4th Chiba University

６月13日（土）に第４回グローバルCOEワークショップを開催した。これは今年の２月に引き続き２回目となる、G-COE-RAによる英語での研究発表会で、110名の参加があった。５月のシンポジウムにて発表した柏熊さんを除く25名全員が口頭でのプレゼンテーションを行った。各発表では活発な討論が行われ充実した会合であった。また参加者は免疫関連基礎研究者にとどまらず、臨床、薬学分野に及ぶため、質問の内容も一般的なものなど広範囲に及び時には発表者の想定を超えることもあり、英語での質疑応答の難しさを再確認する場面もあった。プレゼンテーションの際の心構え、さらに全体の印象など、この様な経験の積み重ねで向上していく。尚それぞれのRAには教員２名のアドバイザーが任命されており、この発表に対し、研究計画、進捗、今後の展開、発表の仕方などについて、後日アドバイスを受けている。指導教員とは違った視点からのコメントは各人の研究に刺激を与えるだろう。今回より運営はRAが自主的に行うことになり、免疫発生学教室の鈴木尚さん、篠田健太さん、遠藤裕介さんが責任者になり、会場の設営・運営、各発表のビデオ撮影などを参加したRA全員が分担し、円滑に進めることができた。

PROGRAM　Coordinator: Kazuo Suzuki

Saturday, June 13　Chair: Kazuo Suzuki

Opening remarks by Toshinori Nakayama
Program Leader

Session 1　Chair: Toshinori Nakayama

Naoko Kikkawa
Dept. of Otorhinolaryngology
"Identification of differentially expressed microRNAs based on expression signature of hypopharyngeal squamous cell carcinoma"

Tomozumi Takatani
Dept. of Pediatrics
"Research on the epigenetic regulation of tissue-specific transcription in human GNAS gene"

Wu Shuang
Dept. of Medicine and Clinical Oncology
"Functional analysis of hepatitis B virus proteins: the effects on immunological signal pathways"

Yuuki Obata
Dept. of Molecular Cell Biology
"Mechanism of the trafficking of Lyn from the Golgi apparatus to the plasma membrane"

Yuya Tsurutani
Dept. of Clinical Cell Biology and Medicine
"The role of TGF-β/Smad3 signaling in the pathogenesis of obese fat tissue"

Session 2　Chair: Kazuo Suzuki

Zhi Li
Dept. of Cardiovascular Science and Medicine
"Cardiovascular diseases and immune reaction"

Masako Kimura-Sato
Dept. of Public Health
"The role of matrix metalloproteinase (MMP)-3 in the pathophysiology of bronchial asthma"

Satoshi Hattori
Dept. of Public Health
"The role of matrix metalloproteinase 8 in allergic inflammation"

Kazuma Hamada
Dept. of Biopharmaceutics
"Protective effect and mechanisms of rebamipide on the methotrexate- induced intestinal epithelial barrier dysfunction in rats"

Junko Ogita
Dept. of Pediatrics
"Disodium cromoglycate inhibits respiratory syncytial virus replication in epithelial cells"

Session 3　Chair: Takeshi Tokuhisa

Kenta Shinoda
Dept. of Immunology
"Role of CD69 for the generation and function of memory CD4 T cells"

Yusuke Endo
Dept. of Immunology
"Identification of IL-5 producing CD62L$^-$ CXCR3$^-$ Memory Th2 cells and their roles in allergic airway inflammation"

花澤 麻美

倉　瑞

伊狩 潤

鈴木 尚

荻田 純子

山崎 一樹

Global COE Workshop

Asami Hanazawa
Dept. of Immunology
"In vivo dynamics of memory T cell reactivation"

Akane Suzuki
Dept. of Immunology
"*Polycomb* group gene product Ring1B regulates Th2-dependent airway inflammation through the control of Th2 cell differentiation and apoptosis"

Jin Yuan
Dept. of Cellular and Molecular Medicine
"Role of Bmi1 in hematopoiesis and leukemogenesis"

Session 4　Chair: Hiroshi Nakajima

Jun Ikari
Dept. of Developmental Genetics
"The role of PHF11 in activation of murine B cells"

Yusuke Suenaga
Dept. of Molecular Biology and Oncology
"TAp63 suppresses MYCN expression in favorable neuroblastomas"

Takumi Harada
Lab. of Clinical Pharmacology
"The research for individualization of warfarin therapy"

Satoru Saito
Dept. of Frontier Surgery
"Identification of active ingredient(s) in a protein-bound polysaccharide, polysaccharide Kureha (PSK), for stimulating murine and human dendritic cells"

Keiji Shinozuka
Dept. of Clinical Molecular Biology
"Inhibition of PDE3B improves CDDP-sensitivity in head and neck squamous cell carcinoma"

Session 5　Chair: Shinichiro Motohashi

Teruyoshi Saito
Dept. of Molecular and Tumor Pathology
"Hyaluronidase-2 is a motility-inducing enzyme of human cancer cell lines"

Mizue Terai
Dept. of Molecular and Tumor Pathology
"Human IL-10 receptor 1/IgG1-Fc fusion protein: Immunoadhesins for human IL-10 with theraputic potential"

Shinya Okamoto
Dept. of Biochemistry
"Enhanced immune responses against tumors followed by adenoviruses-mediated cell death"

Masayuki Kano
Department of Frontier Surgery
"Development of a novel cancer vaccination using heat shock protein Gp96"

Kazuki Yamasaki
Dept. of Otorhinolaryngology
"Phase II study of administration of ex vivo expanded NKT cells and α-galactosylceramide-pulsed antigen-presenting cell before salvage surgery in patients with recurrent head and neck carcinoma"

濱田 和真

篠塚 啓二

篠田 健太

佐藤 正子

加野 将之

寺井 瑞枝

吉川 直子

齋藤 智

服部 聡

岡本 慎也

原田 匠

齋藤 光芳

高谷 具純

呉　霜

遠藤 裕介

末永 雄介

小幡 裕希

鶴谷 悠也

李　智

Education Report

大学院生のための英語による特別講義を開講

今年度よりG-COEの事業推進担当者が中心となり大学院の授業科目として臨床アレルギー学特論を新たに開講した。臨床腫瘍学と隔年で実施され、講義は全て英語で行われる。

授業科目：臨床アレルギー学特論
科目責任者：中島 裕史

授業科目の目的（一般教育目標）：

食物アレルギー、気管支喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎等のアレルギー疾患は、本来、生体を守るべき免疫系の調節障害により生ずる。本授業科目では、主に医学・生命科学研究者を目指す学生を対象として、アレルギー疾患に関与する免疫担当細胞の基礎および各科にまたがるアレルギー疾患を統合的に学ぶことにより、基礎研究および臨床研究を遂行する能力を習得する。

授業内容及び個別目標

＜第１回＞　8月10日（月）Ⅱ時限（10:30~12:00）
担当：中山 俊憲
テーマ：T細胞が制御するアレルギーの発症
GIO：アレルギー発症を左右するメモリーTh1/Th2細胞の分化、機能維持の機構について理解する。
SBO：1. メモリーTh細胞の形成プロセスを説明できる。
2. メモリーTh1/Th2細胞の機能維持に関わる分子機構を説明できる。
3. Th1/Th2細胞の分化と機能維持に伴うクロマチン修飾を説明できる。

＜第２回＞　8月10日（月）Ⅲ時限（12:50~14:20）
担当：徳久 剛史
テーマ：IgE陽性免疫記憶B細胞の分化
抗原に高親和性の記憶B細胞は、胚中心で分化することが明らかにされている。アレルギー疾患の原因となる高親和性のIgE抗体陽性の記憶B細胞も胚中心で分化すると考えられているが、胚中心ではIgE陽性のB細胞が検出できない。このことからIgE陽性の記憶B細胞は、一度クラススイッチしたIgG1陽性胚中心B細胞がさらにIgEへクラススイッチして分化してくることが示唆されている。本講では、高親和性のIgE抗体陽性の記憶B細胞の胚中心における分化の分子機構を概説する。

＜第３回＞　8月10日（月）Ⅳ時限（14:30~16:00）
担当：鈴木 和男
テーマ：好中球機能：感染症防御と慢性疾患へのかかわり
好中球は、細菌、ウイルス、真菌など常在菌や病原微生物を初期段階で排除し、感染防御としてはたらいている。また、サイトカイン・ケモカインを産生して、他の免疫細胞マクロファージやリンパ球と連携して、免疫機能の初期段階での生体防御を担っている。好中球の機能不全は日和見感染や重篤な感染症をひき起こし死に至る。感染防御の細胞の動的メカニズムや分子機構が明らかにされてきている。一方、最近、好中球が慢性疾患の誘発にもかかわっていることがわかり、また、インフルエンザ感染症にも関与していることもトピックスである。好中球機能の調節が感染症や慢性疾患の予防・治療に重要である。

＜第４回＞　8月10日（月）Ⅴ時限（16:10~17:40）
担当：本橋 新一郎
テーマ：NKT細胞による免疫制御
NKT細胞は様々な免疫応答に関与し、アレルギー反応や抗腫瘍免疫反応の制御に深く関わっていることが明らかとなってきた。本講義ではNKT細胞について概説し、NKT細胞を用いた臨床応用の現状や今後の展望について議論したい。

＜第５回＞　8月11日（火）Ⅰ時限（10:30~12:00）
担当：岡本 美孝
テーマ：アレルギー性鼻炎の現状と免疫応答
世界各地でアレルギー性鼻炎の増加が指摘されているが、我が国ではスギ花粉症が、日本特有のアレルギー性鼻炎として患者数、重症度からその中心的存在となっている。アレルギー性鼻炎は代表的なⅠ型アレルギー疾患であり、ナイーブT細胞から抗原特異的T細胞の誘導を介して病態が形成される。講義ではアレルギー性鼻炎患者でみられる免疫応答について概説し、新規治療の展望について議論したい。

＜第６回＞　8月11日（火）Ⅱ時限（12:50~14:20）
担当：松江 弘之
テーマ：樹状細胞による免疫制御
樹状細胞は抗原特異的獲得免疫を誘導するプロフェッショナルな抗原提示細胞として知られているが、近年、末梢の免疫寛容の誘導にも関与していることが明らかにされた。この講義では樹状細胞の種類、機能についてオーバービューし、治療を視野に入れた樹状細胞を用いた正と負の免疫制御のストラテジーについて概説する。

＜第７回＞　8月11日（火）Ⅲ時限（14:30~16:00）
担当：河野 陽一
テーマ：食物アレルギー
食物アレルギーは小児において頻度の高い疾患の１つである。本講義では、食物アレルギーの臨床像と診断について述べる。

＜第８回＞　8月11日（火）Ⅴ時限（16:10~17:40）
担当：中島 裕史
テーマ：アレルギー性気道炎症
気管支喘息は、気道の慢性炎症（アレルギー性気道炎症）を特徴とする。Th2細胞がその惹起に中心的な役割をはたすが、近年の研究により、Th17細胞もその重症化に関与している事が明らかとなってきた。本講義では、アレルギー性気道炎症におけるヘルパーT細胞の役割について概説し、今後の展望について議論したい。

教科書：適宜、参考書を紹介し、プリント等を配布する。
成績評価基準：出席状況、レポート等で総合的に判断する。

RCAI International Summer Program 2009

co-organized by the G-COE Program

日時：2009年7月3日−10日
場所：理研免疫・アレルギー科学総合研究センター

Lecture Course Program

Friday, July 3
Orientation　Dr. Masaru Taniguchi, Director, RIKEN RCAI
Dr. Masato Tanaka, RIKEN RCAI
Central Facility Tour
Lecture: 1　**Dr. Hiroshi Kawamoto, RIKEN RCAI**
Lineage Restriction Pathway in Hematopoiesis:revision of the classical concept of myeloid-lymphoid dichotomy
Lecture: 2　**Dr. Clifford Lowell, University of California**
The STIM1 calcium sensor is required for activation of the phagocyte oxidase during inflammation and host defense
Lecture: 3　**Dr. Hiroshi Nakajima, Chiba University**
Th2 cells, Th17 cells, and allergic airway inflammation
Welcome Party

Saturday, July 4　Tokyo Sightseeing Tour

Monday, July 6
Oral Presentation 1 by Group A
Lecture: 4　**Dr. Takeshi Tokuhisa, Chiba University**
Role for Bcl6 in development and maintenance of germinal center B cells
Lecture: 5　**Dr. Sidonia Fagarasan, RIKEN RCAI**
T cell-independent and T cell-dependent f IgA synthesis in gut
Lecture: 6　**Dr. Ellen Rothenberg, California Institute of Technology**
Gene regulatory guidance mechanisms for early lymphocyte development
Discussion with leaders

Tuesday, July 7
Oral Presentation 2 by Group B
Lecture: 7　**Dr. Masaru Taniguchi, RIKEN RCAI**
NKT cell-mediated adjuvant cell therapy for cancer patients
Lecture: 8　**Dr. Diane Mathis, Harvard Medical School**
Central tolerance
Lecture: 9　**Dr. Alexander Rudensky, Memorial-Sloan Kettering Cancer Center**
Class Struggle and Regulatory T-Cells
Lecture: 10　**Dr. Thomas Tedder, Duke University Medical Center**
Regulatory B Cells and B10 Cells During Immune Responses, Inflammation, Autoimmunity and Cancer

Wednesday, July 8
Oral Presentation 3 by Group C
Lecture: 11　**Dr. Vijay Kuchroo, Harvard Medical School**
Differentiation of Th17 cells
Lecture: 12　**Dr. Yong-Jun Liu, The University of Texas**
Negative feedback regulation of type 1 IFN response by pDC specific receptor ILT7 and ligand
Lecture: 13　**Dr. Takaharu Okada, RIKEN RCAI**
Lymphocyte migration and interactions during the antibody response
Lecture: 14　**Dr. Christian Münz, University Hospital of Zürich**
Macroautophagy in innate and adaptive immunity

July 9 and 10　RCAI-JSI International Symposium on Immunology

International Summer Program 2009をRCAIと共催した。このプログラムは海外の大学院生、ポスドクを対象に毎年RCAIを中心に実施している。4回目にあたる今年は104名の応募者から選抜された16カ国42名（女性21名）が参加した。レクチャーコースでは参加者は口頭やポスターで研究発表を行ない、さらに4日間の集中講義で、国内外より招待された著名研究者14名から免疫基礎概念から最先端の研究にわたる講義を受けた。加えて、パシフィコ横浜で行われたRCAI-JSI国際シンポジウムを聴講した。このプログラムを通して、世界各国の仲間と知り合い親交を深めたことは研究推進のネットワーク構築につながり、参加者にとって貴重な財産となるだろう。参加者のうち4名は引き続きインターンシップコースに参加し各受入れラボで約1ヶ月間の実習を行った。アンケートでは参加者から高い評価を得た。RCAIと当拠点は若手研究者の人材育成を含め施設間交流を推進してきた。共同でこのプログラムを開催でき、連携の強化が図られた。

Chiba University G-COE Retreat 2009

日時：2009年9月5日−6日　　場所：生命の森リゾート

児玉 龍彦
東京大学
先端科学技術研究センター
システム生物医学 教授

谷口 克
理化学研究所
免疫・アレルギー科学総合
研究センター センター長

中島裕史教授が企画・主導し長柄町の生命の森リゾートにて1泊2日のリトリートを開催した。2特別講演、4オーラルセッション、ポスター発表と盛り沢山のスケジュールが組まれた。研究室から離れてプログラムに関わるメンバーが一堂に会することができ、和気藹々とした雰囲気の中で様々な交流が繰り広げられた。

特に懇親会の間に設けられたポスターセッションでは皆打ち解けて思う存分意見交換を行った。Best Poster Awardにはモンゴル出身でRCAI/RIKENで研究をしているNyambayar特任研究員が選ばれた。参加者の感想を以下に紹介する。

Nyambayar Dashtsoodol
理化学研究所
免疫・アレルギー科学総合研究センター 特任研究員

中島 裕史
遺伝子制御学 教授

今回、千葉大学G-COEリトリート2009を企画するにあたり、最も重視したのは、メンバーの横のつながりを強めることです。研究は基本的に個人的なものですので、研究者間の横のつながりは希薄になりやすく、結果として、失敗実験がくり返され、大切な研究時間と研究資金が無駄になります。他の研究室の人がどんな研究をしているのかを知り、共同研究の輪を広げ、研究の効率化を図る場としてリトリートの果たす役割があると思います。このコンセプトは、中山先生や私が留学していたNIHで長年行われているImmunology Retreatのコンセプトそのものです。

また、「泊まる」ということも重視しました。帰宅時間を気にせず、ゆっくり話し合うことから生まれる発見もあると思います。この観点からは、立食パーティー後のポスター発表が本リトリートのメインプログラムと言えると思いますし、ひょっとすると、その後のコテージでの2次会がメインプログラムかもしれません。

もう一つ重視したのは、異領域にふれ、研究の幅を広げる機会を持つことです。特別講演1においては、児玉龍彦先生のエピゲノムの講演から、明日の研究のヒントを得た人も多いと思います。特別講演2においては、谷口 克先生のライフワークであるNKT細胞の研究から、研究者としてのスタンスにヒントを得た人も多いと思います。一般の発表やポスター発表においても、出来るだけ領域をしぼらず発表してもらいました。この二つの交流（研究室間の交流と異領域の交流）の中から生まれた研究が実を結ぶことを期待しています。

徳久 剛史
分化制御学 教授

本G-COEプログラムに関係する大学院生からPI研究者まで80人近くが参加したリトリートが、9月5日から6日の2日間にわたり泊り込みで、生命の森リゾートで開催された。プログラムは、特別講演（2題）、口頭発表演題（13題）とポスター発表演題（14題）であった。初日の特別講演は、東京大学先端科学研究センターの児玉龍彦先生が、細胞の機能発現におけるエピゲノムでの調節機序に関する最新の成果を分かりやすく解説していただき、これからの免疫学研究に非常に有意義であった。二日目の特別講演は、理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センターの谷口 克先生が、NKT細胞の発見から、その研究の将来像について熱のこもった講演をしていただき、学生や若手研究者たちに大きなインパクトを与えた。一般演題では、その内容が免疫ばかりでなく循環器や代謝性疾患の病態解析からTRにまで及び、非常に活発な討議がなされ、研究の新展開に向けて大変有意義であった。特に、夜間に行なわれたポスター発表は、和やかな雰囲気のうちに熱心に討議がなされ、学生や研究者の相互理解も大いに深まったと思われる。

常世田 好司
G-COE独立助教

この度のリトリートでは、発表の機会を与えて頂き、大変嬉しく思っております。スケジュールが少々ハードでしたが、大変有意義な時間を過ごすことができました。未発表のデータを含めた様々な分野の発表を聴くことができ、また有用なディスカッションを行うことができました。共同研究を含めて、お互いに研究を発展させられる環境が、このリトリートでは提供されていたと思います。1日目夜には臨床分野で研究をされている方々と、遅くまでビールを片手にディスカッションできたことは通常のセミナーでは得られない経験だと思います。彼らと様々なことを語り合えたことは、研究の楽しさを再確認でき、今後につながる大きなモチベーションになったと感じております。このような機会を与えて頂き本当に感謝しております。

プログラム　　ディレクター　中島 裕史

9月5日（土）
挨拶　中山 俊憲
オリエンテーション　中島 裕史
セッション1　東口 治弘、常世田 好司
特別講演1　児玉 龍彦
東京大学　先端科学技術研究センター
システム生物医学　教授
セッション2　鈴木 浩太郎、舘野 馨
立食パーティーとポスター発表
9月6日（日）
特別講演2　谷口 克
理化学研究所　免疫・アレルギー科学
総合研究センター　センター長
セッション3　根岸 正充、藤村 孝志、伊藤 薫、桑原 誠
セッション4　遠藤 裕介、柏熊 大輔、小幡 裕希、
鶴谷 悠也、末永 雄介

稲嶺 絢子
G-COE特任研究員

第1回目の千葉大学G-COEのリトリートが9月5−6日の日程で生命の森リゾート日本エアロビクスセンターを会場に開催された。参加者の多くは難治免疫関連疾患を対象とした基礎医学的研究や実際の臨床現場からの治療応用研究など多岐にわたって研究に従事されている若手研究者で、本リトリートにおいてそれぞれ研究内容についての発表と討議が行われた。

私はアレルギー疾患の根治療法の確立に向けて、アレルギー性鼻炎を対象としたトランスレーショナルリサーチを行っている。私自身のポスター発表の折にも、様々な方向性から多くのご助言を頂き、得るものが大きかった。また実際の研究テーマ以外の内容も話題に上がった。

多くの若手研究者とこのように議論をかわせたのは、研究室を離れて長い時間をともに過ごすリトリートならではと感謝いたします。

柏熊 大輔
遺伝子制御学 G-COE RA

私自身も含め大学院生は実験室にいることが多く、他の研究室の方と交流する機会は少ないと思います。今回のリトリートは、豊かな自然に囲まれた施設で、リラックスした雰囲気の中で行われ、研究領域の異なる方々とも親交を深めることができ有意義な時間を過ごすことができました。また谷口 克先生、児玉龍彦先生の特別講演では、NKT細胞に関する知識の整理、エピゲノムに関する最新の知見を得ることができました。自身の研究発表では、これまで気がつかなかった点を指摘していただき、今後の実験方法を再検討するよい機会となりました。

第3回千葉大学グローバルCOEプログラムシンポジウム

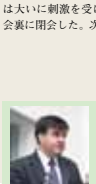
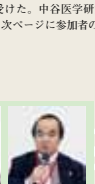
Molecular Dynamics of Immune System Regulation

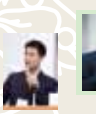
日時：2009年11月6日
場所：千葉大学医学部
附属病院3階 第1講堂

齋藤 康 学長

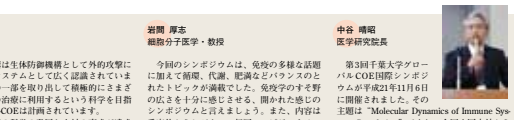
第3回千葉大学グローバルCOEシンポジウム“Molecular Dynamics of Immune System Regulation”を11月6日、千葉大学医学部附属病院3階、第1講堂で開催した。千葉大学60周年記念事業の一環として開催され齋藤学長の開会のご挨拶にはじまり、特別講演として海外よりKen G. C. Smith教授（ケンブリッジ大学）、Dale T. Umetsu教授（ハーバード大学ボストン小児病院）、James K. Liao教授（ハーバード大学ブリガム&ウイメンズ病院）の3氏をお招きし、お話し頂いた。さらに6名の国内招待講演者も加わり、免疫ゲノミクス、ヒト化マウス研究、リアルタイム細胞イメージングといった最新トレンドの話題のほか、本シンポジウムのメイントピックとなるシグナリング経路や転写制御調節について免疫基礎研究にとどまらず幅広い領域から各研究の最新のデータが発表された。領域横断的に発表、討議が行われ、参加者は大いに刺激を受けた。中谷医学研究院長による挨拶で盛会裏に閉会した。次ページに参加者の感想をご紹介する。

Program
- **Opening remarks**
  - Yasushi Saito (Chiba University)
- **Special lecture I**
  - Ken G. C. Smith (University of Cambridge)
- **Special lecture II**
  - Dale T. Umetsu (Harvard Medical School)
- **Session I: New trends in Immunology**
  - Osamu Ohara (RCAI/RIKEN)
  - Fumihiko Ishikawa (RCAI/RIKEN)
  - Akihiro Hasegawa (Yamaguchi University)
- **Special lecture III**
  - James K. Liao (Brigham & Women's Hospital)
- **Session II: Transcriptional regulation 1**
  - Atsushi Onodera (Chiba University)
  - Masakatsu Yamashita (Chiba University)
  - Masafumi Arima (Chiba University)
- **Session III: Transcriptional regulation 2**
  - Kotaro Suzuki (Chiba University)
  - Masaki Fujimoto (Chiba University)
  - Tohru Minamino (Chiba University)
- **Session IV: Transcriptional regulation 3**
  - Taku Naito (RCAI/RIKEN)
  - Shinya Sakaguchi (Medical University of Vienna)
  - Sho Yamasaki (Kyushu University)
- **Closing remarks**
  - Haruaki Nakaya (Chiba University)



News Letter



齋藤 康
学長

免疫機構は生体防御機構として外的攻撃に対処するシステムとして広く認識されていますが、その一部を取り出して積極的にさまざまな病気の治療に利用するという科学を目指してこのG-COEは計画されています。
この領域の科学の発展と人材の育成が達成されることを期待します。

横手 幸太郎
細胞治療学・教授

Molecular dynamics of immune system regulationと題した今回のグローバルCOEシンポジウムでは、免疫学の新しい潮流および転写調節に関する新知見が幅広く扱われた。筆者はその一つのセッションにおいて、鈴木浩太郎先生、藤本昌紀先生、南野　徹先生の発表を司会させていただく機会に恵まれ、アレルギー反応はもとより、肥満・糖尿病などの生活習慣病や心血管の老化に“炎症”が深く関わることを再認識することができた。本G-COEプログラムが順調に歩みを進め、これらの研究成果の中から、一つでも多くの新しい治療法が開発されることを期待している。

岩間 厚志
細胞分子医学・教授

今回のシンポジウムは、免疫の多様な話題に加えて循環、代謝、肥満などバランスのとれたトピックが満載でした。免疫学のすそ野の広さを十分に感じさせる、開かれた感じのシンポジウムと言えましょう。また、内容は受容体からシグナル、転写、エピジェネティクスとアプローチも様々で、科学の進歩を実感させるものでした。海外、横浜理研からの演者はもちろんのこと、学内の演者もレベルの高い内容で、とくに若い研究者の活躍が目立ちました。大学院生のシンポジウムデビューもありました。確実に次の世代の研究者が育ってきています。学長のopening remarksに始まり、研究院長のclosing remarks、懇親会での病院長の乾杯の挨拶と千葉大学のメインキャストも勢揃いし、サポート体制も盤石。個人的には共同研究の話も進み、有意義な一日でした。中山先生を始めスタッフのみなさん、お疲れ様でした。次回を楽しみにしております。

中谷 晴昭
医学研究院長

第3回千葉大学グローバルCOE国際シンポジウムが平成21年11月6日に開催されました。その主題は“Molecular Dynamics of Immune System Regulation”であり、今回も国内外から多くの有名な研究者が来学しました。特にケンブリッジ大学のKG.C. Smith博士はSLE等の自己免疫疾患の成因としてのFc-受容体と民族間較差やマラリア感染との関連について講演し、ハーバード大学医学部のD.T. Umetsu博士はA型肝炎感染が気管支喘息発症を抑制する機構について講演しました。また、ハーバード大学医学部のJ.K. Liao博士は肥満やIl-白内リズムの障害がAkt/mTORの活性化を介して血管の老化を進行させるという興味ある発表を行いました。今回のシンポジウムで特に印象に残った点は、留学中や留学から帰国した本学の若手研究者が堂々と素晴しい研究成果の発表を行い、彼らの将来に非常に期待を抱かせるものであったということです。

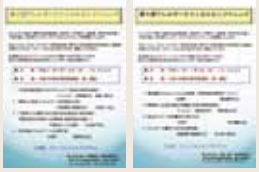
本橋 新一郎
免疫細胞医学・准教授

3回目を迎えたグローバルCOEシンポジウムは、発表・討論がすべて英語で行われる国際シンポジウムで、今回も海外からSpecial LectureをされたDr. Smith, Dr. UmetsuおよびDr. Liaoに加えて、国内の大学、研究所から招かれた14名の演者の講演が行われました。博士課程後期の学生も演者に含まれており、大学院教育にも重きを置くグローバルCOEらしいプログラムとなりました。今回の発表で興味深かったのは、衛生仮説（Hygiene hypothesis）の検証を試みたHarvard UniversityのProf. Umetsuの発表でした。HAV感染と気道アレルギーの代表的疾患である喘息の関係について科学的な検証を加えており、検証が容易ではない衛生仮説の一端が解明される入り口になると思われました。

河野 雄一
医学部附属病院長

G-COE Seminar

Allergy Clinical Conference



Basic Science Joint Meeting (BSJM)

大学院生主催セミナー代表　小野寺 淳

第13回BSJM
5月1日（金）17:00-18:00
大澤 光次郎　細胞分子医学 特任講師

第14回BSJM
5月15日（金）17:00-18:00
関 直彦　機能ゲノム学 准教授

第15回BSJM
6月12日（金）17:00-18:00
河村 治清　自律機能生理学 助教

第16回BSJM
6月19日（金）17:00-18:00
長尾 朋和　免疫発生学・炎症制御学 特任講師

第17回BSJM
6月26日（金）17:00-18:00
谷内 一郎　理化学研究所・RCAI 免疫転写制御研究チーム チームリーダー

第18回BSJM
7月17日（金）17:00-18:00
小野寺 淳　免疫発生学 大学院生

第19回BSJM
7月24日（金）17:00-18:00
菅原 武明　細胞分子医学 研究員

第20回BSJM
9月11日（金）17:00-18:00
佐藤 達也　発生生物学 助教

第21回BSJM
9月24日（木）17:00-18:00
大野 博司　理化学研究所・RCAI 免疫系構築研究チーム チームリーダー

第22回BSJM
10月9日（金）17:00-18:00
高井 義美　神戸大学医学部長

第23回BSJM
10月23日（金）17:00-18:00
山崎 一樹　免疫発生学 大学院生

第24回BSJM
10月30日（金）17:00-18:00
山口 淳　神経生物学 准教授

海外留学メンバー

当拠点の人材育成の核となるCVPP（Chiba Visiting Professor Program）活動では、国際的な環境下での研究活動を早期から実体験できるよう海外連携施設を中心に大学院生・ポスドクを派遣しています。

氏名	職名	滞在期間	留学先	国
北島雅之	G-COE特任研究員	平成21年4月1日－平成22年3月31日	ベナローヤ医学研究所	アメリカ合衆国
新中須秀	G-COE特任研究員	平成21年4月27日－平成22年3月31日	ラホヤ免疫アレルギー研究所	アメリカ合衆国
中村悠美	G-COE特任研究員	平成21年5月1日－平成21年10月31日	ミシガン大学病理学研究室	アメリカ合衆国

G-COEリサーチ・アシスタントメンバー

G-COE-RA 2009

裏　瑞	細胞分子医学	篠塚 敬二	臨床分子生物学
伊狩 満	分化制御学	篠田 健太	免疫発生学
遠藤 裕介	免疫発生学	末永 雄介	分子腫瘍生物学
岡本 慎也	生化学研究室	鈴木 茜	免疫発生学
荻田 純子	小児病態学	高谷 具純	小児病態学
小幡 裕希	分子生物学研究室	鶴谷 悠也	細胞治療学
加野 将之	先端応用外科学	寺井 瑞枝	先端生命科学
柏熊 大輔	遺伝子制御学	服部 聡	公衆衛生学
吉川 直子	耳鼻咽喉科学	花澤 麻美	免疫発生学
兵　霜	腫瘍内科学	濱田 和真	生物薬剤学研究室
齋藤 智	先端応用外科学	原田 匠	病院薬学研究室
齋藤 光芳	腫瘍病理学	山崎 一樹	耳鼻咽喉科学
佐藤 正子	公衆衛生学	李　智	循環病態医科学

新メンバー

G-COE Collaborators

石和田 稔彦
千葉大学医学部附属病院　小児科・講師

笹川 真規
千葉大学大学院医学研究院　小児病態学・講師

田村 裕
千葉大学大学院医学研究院　生命情報科学・准教授

今後のイベント情報

シンポジウム　重粒子線治療と免疫　－その可能性を探る－
放射線医学総合研究所、千葉大学グローバルCOEプログラム共催
日時：2010年1月15日
場所：放射線医学総合研究所

Chiba-Uppsala Academia Joint Workshop
ウプサラ大学、千葉大学医学研究院細胞治療学、グローバルCOEプログラム共催
日時：2010年2月19日
場所：千葉大学医学部附属病院第1講堂

第5回千葉大学グローバルCOEプログラムワークショップ（Presentation and Discussion by G-COE-RA）
日時：2010年2月20日
場所：千葉大学医学部第1講義堂

日ニュージーランドシンポジウム「免疫療法（仮）」
ニュージーランド一研究科学技術省、千葉大学グローバルCOEプログラム共催
日時：2010年4月

第4回千葉大学グローバルCOEプログラムシンポジウム
日時：2010年8月20日
場所：千葉大学医学部附属病院第1講堂

事務局

この5月よりフレッシュなメンバーが加わりました。大野綾佳さんです。事務局の強力な戦力になっています。どうぞよろしくお願いいたします。
皆様、よいお年をお迎えください。

編集後記

第2号をお届けします。あわただしい年の瀬が近づき、街はクリスマスも控えてにぎやかな12月となりました。千葉大学グローバルCOEプログラムでは、研究および教育で新たな試みが始まり、一部を紙面で紹介しました。また、千葉大学は、60周年の節目を迎え、その記念冠行事として開催したシンポジウムも取り上げました。本号への記事を書いていただいた先生がに感謝いたします。次号は、投稿記事も掲載したいと考えておりますので、ご協力の程お願いいたします。尚、表紙のデザインは、年の瀬とクリスマスを意識して少し派手になりましたがいかがでしょうか。

千葉大学グローバルCOEプログラム
コーディネーター 鈴木和男

千葉大学グローバルCOEプログラム
〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1
Tel: 043-226-2515　Fax: 043-226-2503
e-mail: igaku-gcoejimu@office.chiba-u.jp
URL: http://www.isrt-gcoe-chiba.jp

GLOBAL COE

News Letter

vol.3
2011.2

千葉大学グローバルCOEプログラム

免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点

目 次

- Research Highlights
  常世田 好司、小野寺 淳、鈴木 浩太郎、稲嶺 絢子、伊藤 薫
- Education Reports
- イベント/トピックス
- セミナー

Research Highlights

当拠点の常世田好司助教（免疫発生学、昨年度G-COE独立助教）はこの度、免疫記憶の発生と維持に関する研究について権威ある2つの賞、「**Robert Koch Postdoctoral Awards for Young Scientists 2010**」と「**2010年日本免疫学会第5回研究奨励賞**」を受賞しました。その研究について概説頂きました。

常世田 好司
免疫発生学

記憶ヘルパーT細胞を中心とした免疫記憶メカニズムの解明

「免疫」は細菌やウイルスなどの感染から我々の身体を守ると同時に、記憶することによって再度同種の感染源が侵入した際に効率良くその感染源を身体から排除することができる。この身体が感染源を記憶できる能力を利用することによって、現在までワクチンが開発されてきた。ワクチンは200年以上前から研究が始まっており、現在も致死的な感染症から我々を守っている。しかし、このワクチンによる記憶は、生体内において記憶リンパ球が主として担っていることが明らかになっているが、記憶リンパ球がどのように身体の中で存在しているのか、未だに不明であった。

記憶リンパ球は、抗体を産生し続ける記憶プラズマ細胞やウイルス感染細胞を監視する記憶キラーT細胞、それらの発生や維持などを調節する記憶ヘルパーT細胞などに分類される。我々は以前に記憶プラズマ細胞が骨髄内のCXCL12産生ストローマ細胞上で維持されていることを明らかにした（Tokoyoda et al., *Immunity*, 20: 707-718, 2004）。さらに最近、免疫記憶で中枢として働くと考えられている記憶ヘルパーT細胞も骨髄内で維持され、また記憶プラズマ細胞と異なりIL-7産生ストローマ細胞上で維持されていることを明らかにした（**Tokoyoda et al., *Immunity*, 30: 721-730, 2009**, 図1, 2）。骨髄の記憶ヘルパーT細胞は長寿命で、***in vivo***でも***in vitro***でも高い機能を有し、さらに細胞周期は休止状態で存在していた（図3）。これらの発見により、記憶プラズマ細胞も記憶ヘルパーT細胞も各々異なるストローマ細胞上で、高い機能性を保持しながら休止状態で維持されていることがわかった。記憶リンパ球が特殊な生体環境内に維持されているという発見により、これらが維持されているストローマ細胞上の微小環境をニッシェと呼び、高い機能を保持しながら休止状態で生存している幹細胞の維持システムと免疫記憶の維持システムは生体内では類似していることを提唱した（**Tokoyoda et al., *Nat. Rev. Immunol.*, 10: 193-200, 2010**）。

この概念により、ワクチン投与の目的は、生体内に抗体を作らせることだけではなく、これら記憶リンパ球を定まったニッシェに維持させることであり、今後のワクチン改良のための指標として考えることができる。また、自己免疫疾患やアレルギーなどの悪しき記憶による慢性化についても、類似したメカニズムを使用しているものと考えられ、慢性化を引き起こすリンパ球の維持メカニズムを明らかにしていくことも今後の課題である。さらに、免疫記憶の中枢として働く記憶ヘルパーT細胞の維持メカニズムを明らかにしたことで、今後は再度感染源が侵入した際の記憶ヘルパーT細胞の役割を解明し、生体内における免疫記憶を介した迅速かつ強力な二次免疫応答という現象を明らかにしていきたい（図4）。

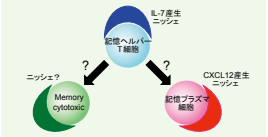


図1. 各記憶リンパ球は異なるニッシェで維持されている

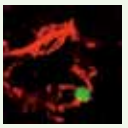


図2. 記憶ヘルパーT細胞（緑）はストローマ細胞（ラミニン、赤）上に定着している

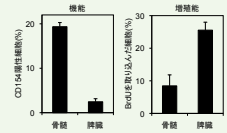


図3. 骨髄記憶ヘルパーT細胞は高い機能を保持しながら休止状態で維持されている

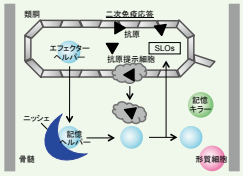


図4. 免疫記憶と二次免疫応答における記憶ヘルパーT細胞のライフスタイル　SLOs: 二次リンパ器官

Annual Best Reseach Award 2010

この賞はG-COEプログラム関連領域においてきわめて優秀と認められた大学院生に対して贈られます。
Annual Best Research Award 2010受賞者小野寺淳さん（免疫発生学　現在G-COE独立助教）の研究をご紹介します。

小野寺 淳
免疫発生学　G-COE独立助教

ポリコーム・トライソラックス複合体によるTh2細胞分化・機能制御

日本におけるアレルギー疾患の罹患者は年々増加の一途をたどっていますが、未だにその根治療法は開発されていません。私達が研究してきたCD4陽性ヘルパーT（Th）細胞は免疫反応の司令塔とも言える細胞であり、産生するサイトカインの種類によって、Th1、Th2、Th17の少なくとも3種類に分類されます（図1）。これらの細胞は、通常はお互いにバランスを取りながら免疫反応を担っていますが、そのバランスが崩れてTh2細胞優位になった場合、アレルギー疾患が発症すると考えられています。Th2細胞は、インターロイキン（IL）-4や、IL-5、IL-13といったサイトカイン（Th2サイトカイン）の分泌を介して、抗体産生や好酸球の遊走に対して司令塔的な役割を演ずることから、アレルギー性疾患の根幹に位置する細胞であると言えるでしょう。私達は、このTh2細胞の分化や機能を制御することが、アレルギー性疾患の根治療法に結びつくと考えて、Th2細胞の分化誘導ならびに形質維持のメカニズムを解明する研究を行ってきました。その結果、Th2細胞の分化と機能維持には転写因子GATA3やTh2サイトカイン遺伝子発現のエピジェネティックな変化が重要であることが分かりました。エピジェネティックな遺伝子発現変化とは、後天的に誘導される遺伝子発現変化の総称であり、細胞が機能分化していく過程を理解する上で欠かせない概念となっています。エピジェネティックな遺伝子発現変化を担う分子群として、ポリコーム（PcG）やトライソラックス（TrxG）複合体が知られています（図2）。PcGやTrxGはもともとショウジョウバエにおいてよく研究されていたもので、ヒトでは癌細胞や幹細胞での役割が報告されています。しかしながら、PcGやTrxGの免疫系での働きははとんど解明されておらず、私達はそれらに着目してさらに研究を進めていきました。最近私達は、ナイーブCD4陽性T細胞がTh2細胞に分化する過程で転写活性化される、GATA3遺伝子座において、PcGがTrxGに置き換えられること（displacement）を見いだしました（図3）。また、TrxG複合体の構成分子の1つであるMenin欠損マウス由来のCD4陽性T細胞は、Th2細胞に正常に分化することはできるが、その形質を維持できないことも分かりました（図4）。この研究はJournal of Experimental Medicineに掲載されました（**J Exp Med. 2010; 207: 2493-2506**）。現在はこれまでの研究をより一層発展させるために、最新鋭の次世代シークエンサーを用いて、PcGやTrxGの標的遺伝子を網羅的に解析するプロジェクトに取り組んでいます。今後は、これまでの基礎研究をさらに発展し、アレルギー疾患の治療法開発などの臨床応用を目指していきたいと考えています。

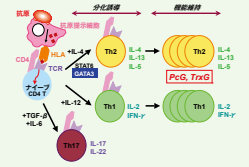


図1. ヘルパーT細胞サブセットの分化誘導と機能維持

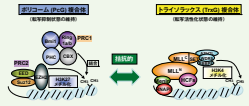


図2. ポリコームおよびトライソラックス複合体

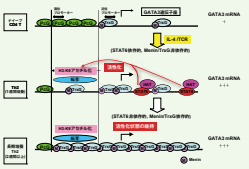


図3. GATA3遺伝子座におけるPcGとTrxGの置換（displacement）

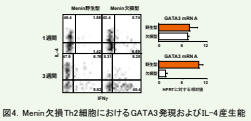


図4. Menin欠損Th2細胞におけるGATA3発現およびIL-4産生能

Research Highlights

肥満細胞研究進む！

鈴木 浩太郎
遺伝子制御学 G-COE独立助教

肥満細胞におけるSTATファミリーの役割

インターロイキンに代表されるサイトカインは、免疫を始めとする多様な生命現象に深く関わっており、その多くはSTAT（signal transducers and activators of transcription）ファミリーを介してシグナルを伝達する。これまでのところ、STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6と7種のSTATが報告されている。免疫の分野では特にT細胞やB細胞におけるSTATの解析が広く行われてきたが、我々はこれまで肥満細胞におけるSTATの機能につき明らかにしてきた。本稿ではマウス肥満細胞におけるSTATファミリーの役割につき概説する。

STAT5a

IL-3はマウス肥満細胞の増殖、生存に重要であることが知られているが、我々はSTAT5aが、IL-3が肥満細胞に及ぼすこれら機能に必須であることを明らかにした（1）。図1に示すように、STAT5a欠損マウス骨髄由来肥満細胞は野性型由来のものに比して、IL-3依存性の細胞増殖が著明に障害されていた。またSTAT5aはbcl-x（L）の発現を誘導し肥満細胞の生存を制御していた（1）。

STAT6

IL-4-STAT6シグナルは肥満細胞のアポトーシスを誘導し、mRNAの分解を制御するtristetraprolinの誘導を介してTNF-αの産生を抑制的に制御している（2, 3）。図2に示すように、IgE誘導性のマウス脈腹炎モデルにおいて、IL-4はSTAT6依存的に腹腔内への好中球浸潤を抑制した（4）。

STAT4

STAT4の発現はNK細胞やTh1細胞などの一部の細胞に限定されていることが知られていたが、我々はマウス骨髄由来肥満細胞にもSTAT4が高発現しており、IL-12やIL-23ではなく、IFN-βにより活性化されることを見出した（5）。さらに我々は、図3に示すように野性型マウス由来の肥満細胞で見られるIFN-β誘導性のMCP-1（monocyte chemoattractant protein-1）の発現がSTAT4欠損マウス由来の肥満細胞では見られないことを見出した（5）。MCP-1はmonocyteやmacrophageの局所への誘導に重要なケモカインであり、また肥満細胞は多くの組織に広く分布していることから、肥満細胞がウイルス感染時にplasmacytoid DCが産生するI型インターフェロンに反応し、STAT4依存的にMCP-1を産生することにより、感染局所へのmonocyteやmacrophageの誘導を促している可能性が示唆された（図4）。

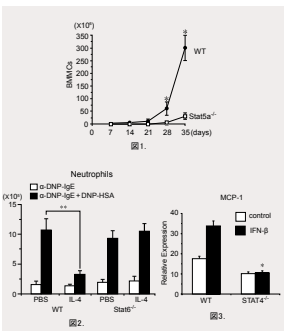


図1.　図2.　図3.

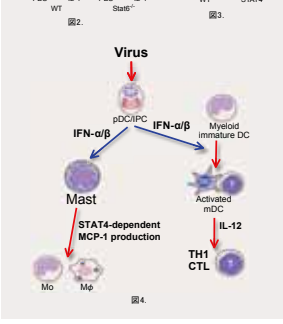


図4.

参考文献

1) Ikeda K et al. Stat5a is essential for the proliferation and survival of murine mast cells. Int. Natl. Allergy and Immunol. 137 S1: 45, 2005.
2) Suzuki K et al. Proteolytic processing of Stat6 signaling in mast cells as a negative regulatory mechanism. J. Exp. Med. 196: 27, 2002.
3) Nakajima H et al. Lineage-specific negative regulation of STAT-mediated signaling by proteolytic processing. Cytokine & Growth Factor Reviews. 14: 375, 2003.
4) Suzuki K et al. IL-4-Stat6 signaling induces tristetraprolin expression and inhibits TNF-α production in mast cells. J. Exp. Med. 197: 1717, 2003.
5) Iida K et al. STAT4 is required for IFN-β-induced MCP-1 expression in mast cells. Submitted.

News Letter

新しい花粉症治療法の開発まぢか

稲嶺 絢子
耳鼻咽喉科学 G-COEフェロー

アレルゲン特異的免疫療法の確立を目指して

本国において代表的なアレルギー疾患であるスギ花粉症は、近年、若年齢層においても発症者数が増加しています。一旦発症しますと自然改善は少なく根本的な対応が求められています。現在、スギ花粉症において様々な作用効果をもった薬剤が治療に用いられていますが、いずれも対症療法の域を出ていません。

花粉症に対して唯一の根治療法になる可能性を有し自然経過を改善し得る抗原特異的免疫療法（減感作療法）は、極めて低い投与量から開始して維持量に増やしていきますが投与期間は3年程度が必要です。現在の投与方法ではスギ花粉エキス標準液を皮下投与する方法で行われていますが、舌下に滴下することで、皮下投与に比べて安全かつ在宅治療が可能である舌下免疫療法に強く期待がよせられ治験が開始されています（図1）。

しかしながら、その一方で臨床研究段階にある舌下免疫療法を普及させていくためには、治療効果における個人差や長期に及ぶ免疫療法の期間などの問題を克服した治療効果の高い有効な次世代の減感作療法を開発することが望まれます。

私たちは、これまでにスギ花粉症に対する舌下免疫療法についてランダム化二重盲検臨床試験を行い、治療により誘導されるバイオマーカーの探索とアレルギー炎症に対する抑制機構について解析してきました。さらに、アレルギー疾患の民間療法として注目されている腸内常在菌であり食品サプリメントとして知られている乳酸菌の免疫調節機能に着目し、舌下免疫療法に対する有用なアジュバントとしての開発を行っています。

加熱処理乳酸菌死菌は抗原との共刺激から株種により樹状細胞からのサイトカイン産生誘導に違いがあることや樹状細胞上の補助刺激分子の発現の亢進やサイトカイン産生誘導に違いがあることを明らかにし、乳酸菌株の中でもKW3110株は抗原との共刺激においてヒトおよびマウス樹状細胞上CCR7およびPD-L2の発現を亢進させる事を示しました（図2）。アレルゲン感作マウスに少量のKW3110を舌下投与するとアレルギー性鼻炎症状に対する高い緩和効果が得られた事から、抑制性口腔粘膜アジュバントとしての可能性を見出しました（図3）。樹状細胞の成熟におけるKW3110株の活性中心は乳酸菌の有するToll-like receptors（TLR）2およびが1対するリガンドであると推測されましたが、予想に反してKW3110刺激はTLR2、4、9欠損マウス由来の樹状細胞に対しても正常型マウス由来の樹状細胞と同様に成熟させました。乳酸菌はヒトに対して高い安全性を有することから、加熱処理死菌KW3110株は舌下減感作療法に対する有用なアジュバントとして大いに期待することができ、現在臨床試験にてその有効性について検討しております（図4）。

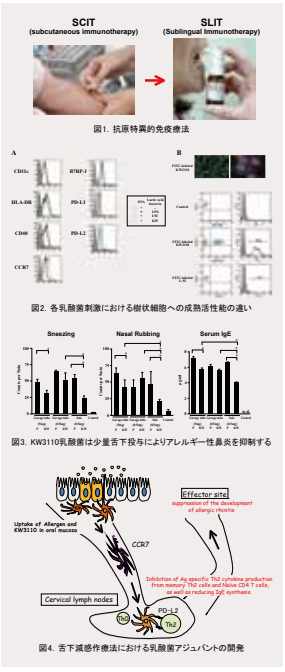


図1. 抗原特異的免疫療法

図2. 各乳酸菌刺激における樹状細胞への成熟活性能の違い

図3. KW3110乳酸菌は少量舌下投与によりアレルギー性鼻炎を抑制する

図4. 舌下減感作療法における乳酸菌アジュバントの開発

今後は、まだ十分に明らかになっていない免疫療法におけるアレルギー炎症の抑制機構やスギ花粉症発症の主要因の一つであるアレルゲン特異的IgE陽性細胞の分化経路を明らかにし、次世代のアレルゲン特異的免疫療法の開発に発展応用させることができたらと考えております。

Research Highlights　免疫細胞がかかわる循環器病態

伊藤 薫
循環病態医科学 G-COEフェロー

肥満細胞とマクロファージが心房細動発症に重要な役割を果たす

心房細動（AF）は最も頻繁に見られる不整脈であるが、動悸などの自覚症状によってQOLを低下させるとともに、血行動態を悪化させ心不全の増悪に寄与したり、脳梗塞の発症リスクを著しく増大させたりする重要な疾患である。これまでの基礎研究や臨床研究の結果から、心房細動の発症に炎症反応にともなう心房の構造的・電気的リモデリングが深く関与していることが示唆されているが、その詳細は不明であった。

本研究では、アンギオテンシンII（AngII）負荷によるマウス心房細動誘導モデルを用いて、心房細動発症における炎症細胞ネットワークについて解析を行った（図1.A）。8週齢のC57/BL6雄マウスに浸透圧ポンプを用いてAngII（2 mg/kg/day）の持続的投与を行ったところ、14日後の心房において組織線維化が亢進し（図1.B）、ランゲンドルフ灌流下に電気的な心房刺激によって誘発される心房細動の頻度と持続時間が著しく増加していた（図1.C）。また、免疫炎症に関わる細胞について調べたところ、AngII投与群の心房組織では肥満細胞やマクロファージの細胞浸潤が亢進していることが、トルイジンブルー染色（図2.A）や抗Mac3抗体による免疫染色（図2.B）によって明らかとなった。

そこで先ず肥満細胞の役割を調べるために、肥満細胞安定化剤であるクロモリン投与による肥満細胞の脱顆粒抑制を行った。するとクロモリンにより心房の肥満細胞数は変化がなかったものの（図3.A）、心房のマクロファージ数は減少し（図3.B）、AngII投与による心房リモデリング（図3.C）と心房細動誘発性（図3.D）は減少した。

次にマクロファージの役割を調べるために、ヒトMCP-1のドミナントネガティブミュータントである7ND発現ベクター筋注によるマクロファージ浸潤の抑制を行った。7NDにより心房の肥満細胞数は変化しなかったが（図4.A）、心房へ浸潤するマクロファージは減少し（図4.B）、AngII投与による心房リモデリングを抑制し（図4.C）、その結果として心房細動誘発性は低減された（図4.D）。

これらの結果より、肥満細胞-マクロファージを軸とする炎症カスケードが、AngII負荷による心房リモデリングや心房細動の発症に重要な役割を果たすことが示唆された。これらの結果は心房細動のアップストリーム治療に新たな可能性を与えるものであると考えられた。

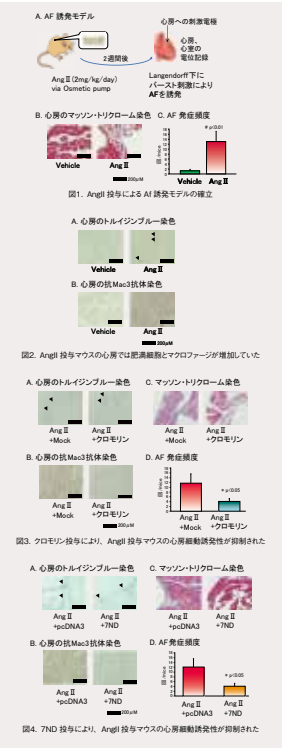


図1. AngII 投与による AF 誘発モデルの確立

図2. AngII 投与マウスの心房では肥満細胞とマクロファージが増加していた

図3. クロモリン投与により、AngII 投与マウスの心房細動誘発性が抑制された

図4. 7ND 投与により、AngII 投与マウスの心房細動誘発性が抑制された

Education Report
Inauguration of Two New Programs

1. プレゼンテーションセミナー中級／上級

大学院の授業科目として英語科学プレゼンテーションセミナー中級クラス及び上級クラスを設置、開講した。本コースはネイティブスピーカーの専門家により全て英語で実施され、英語での発表で必要とされる必須項目からさらに質疑応答で困った時の答え方、効果的なボディーランゲージといったプレゼンテーション力向上のためのテクニックなども集中的に講義と演習をおこなった。受講者へのアンケートでは中級、上級とも非常に高い評価を得た。講義の概要（上級）と受講者の感想（アンケートから抜粋）を以下に紹介する。

授業科目の目的（一般教育目標）：
このコースでは、効果的で記憶に残る英語プレゼンテーションを実施する方法を学習する。プレゼンテーションの構成やしくみに関して学ぶだけではなく、プレゼンテーション本来の目的を達成するために不可欠なテクニックと格調高い言語スキルの習得を目的とする。またプレゼンターとしてだけでなく聴衆メンバー側としても参加する体験を通し、プレゼンテーション内容に関する質疑応答をスムーズに行う技術もあわせて学習する。

授業内容及び個別目標（要約）：
◆日時：2010年8月2日～5日

<第1回>
テーマ：開始と本論
プレゼンテーションの必須項目（自己紹介、目的とアウトラインの説明、開始、次のポイント移行等）を学習する。

<第2回>
テーマ：結びと質疑応答
プレゼンテーションの必須項目（結びと要約、質疑応答）の言語とテクニックを学習する。

<第3回>
テーマ：プレゼンテーションをより効果的に行う方法
プレゼンテーションをより記憶に残る、効果的なものにする方法（効果的なビジュアル使用法、具体例の挙げ方等）を学習する。

<第4回>
テーマ：自分の大学と研究内容の紹介
自分自身や所属する組織、研究課題、役割などの説明について学習する。

<第5回>
テーマ：図表や数値について説明
聴衆者にとって理解しやすい数値や図表およびデータの説明方法について学習する。

<第6回>
テーマ：提案方法
計画、スケジュール、および予算を説明する際に使用されるテクニックを学習する。

<第7回>
テーマ：まとめ
ロールプレイを通して今まで学習した項目を駆使し、実践することに焦点をおく。

<第8回>
テーマ：最終プレゼンテーション
自分が作成したプレゼンテーションを実践する。他の生徒は聴衆者となり質疑応答を行う。プレゼン後は実践者に対するフィードバックを実施する。この最終実践を通して、自分のプレゼンテーションに対する成果及び課題が再認識できる。

受講者の感想
・初めてプレゼンテーションの方法を学びましたが、多くのことを学ぶことができました。1時間半×2レッスンを4日間行うことは予想以上に大変で最後のプレゼンの準備期間が1ても短かった気がします。セミナーは15人程度だったのでRAの方とも仲良くなれました。（Name plate と席替えは重要だと思います）私は幸せなこの様な機会がありましたら是非受講したいと思っています。大学院生ならば必ず役立つ講義なので全ての人が受けられれば良いなと思いました。
・和やかな雰囲気でRAの人と有意義な時間を持てました。希望としてはもう少しscientific なpresentationに特化した実践的内容があっても良かったと感じました。

2. 臨床腫瘍学特論

G-COEの事業推進担当者が中心となり大学院の授業科目として臨床腫瘍学が開講され、英語で講義が行われた。

授業科目の目的（一般教育目標）：
がんは、生体を守るべき免疫系の調節障害や破綻により腫在化してくる。本授業科目では、主に医学・生命科学研究者を目指す学生を対象として、がんに関与する免疫担当細胞の基礎および各科にまたがる悪性疾患を統一的に学ぶことにより、基礎研究および臨床研究を遂行する能力を習得する。

授業内容及び個別目標（要約）：
◆日時：2010年8月9日～10日

<第1回>　8月9日（月）担当：中山 俊憲
テーマ：メモリー T細胞による腫瘍免疫機構
メモリー Th1/Th2細胞の形成、維持の機構と抗腫瘍免疫機序について理解する。

<第2回>　担当：徳久 剛史
テーマ：胚中心とB細胞リンパ腫
抗原刺激により活性化したB細胞は、脾臓やリンパ節内リンパ濾胞胚中心を形成し高親和性の記憶B細胞へと分化する。本講義では、この胚中心におけるB細胞リンパ腫の発生の分子機構を概説する。

<第3回>　担当：松江 弘之
テーマ：樹状細胞と腫瘍
腫瘍形成過程における樹状細胞の役割を概説する。すなわち、Cancer-Immunosurveillance（Burnet）からCancer-Immunoediting（Schreiber）の概念の展開における樹状細胞の役割を概説癌免疫療法の過去・現在・未来について展開する。

<第4回>　担当：岡本 美孝
テーマ：頭頸部癌に対する治療：現状と展望
進行頭頸部癌の治療は通常化学療法、放射線療法と手術を組み合わせた3者併用療法が行われることが多い手後も依然不良である。新規治療開発の必要性を含めて討論。

<第5回>　担当：丹沢 秀樹
テーマ：癌治療における抗癌剤・放射線耐性の解明
癌治療における抗癌剤と放射線に対する耐性機構とトランスレーショナルリサーチの実際を理解する。

<第6回>　8月10日（火）担当：阿久津 泰典、松原 久裕
テーマ：食道癌に対するトランスレーショナルリサーチ
食道癌は悪性度の極めて高い疾患予後不良な癌の1つである。本講義では、食道癌診断・治療を概説し、現在トランスレーショナルリサーチを紹介する。

<第7回>　担当：本橋 新一郎
テーマ：NKT細胞を標的とした免疫細胞療法によるがん制御
NKT細胞について概説し、NKT細胞を用いたがんに対する免疫細胞療法の臨床応用の現状や今後の展望について講義したい。

<第8回>　担当：鎌田 正
テーマ：がんの重粒子線治療
炭素の原子核加速速度に応じて一定の深さで強い生物効果を持ったエネルギーを適切に利用すれば体の表深くにあるがんでも切らずに治すことが可能となる。炭素線によるがん治療の現状について概説する。

Event 1

NIRS-Chiba University G-COE Joint Symposium on Carbon-Ion Therapy and Immunotherapy

日時：2010年1月15日
場所：放射線医学総合研究所
重粒子治療推進棟大会議室

2010年1月15日に開催された放射線医学総合研究所・千葉大学グローバルCOEプログラム共催シンポジウムが、「Carbon-ion therapy and Immunotherapy」をテーマに開催された。現時点までに判明している重粒子線治療と免疫学的メカニズムとの接点を探り、今後の新規低侵襲治療法の開発研究に向けた、基礎的・臨床的研究結果の討論の場となることを目的として、プログラムが作成された。Keynote Lectureとして、聖マリアンナ医科大学難治疾患研究センターの清野研一郎先生から、腫瘍免疫の基礎から将来の方向性、iPS細胞を用いた再生免疫療法の可能性までを、非常に分かりやすく示して頂いた。特別講演には東京大学医学部附属病院の亘見和宏先生をお招きし、免疫療法の多くの臨床研究の成果とともに、現在の免疫療法の問題点を免疫抑制性環境の誘導という観点から基礎研究の結果を含めて解説して頂いた。免疫療法が多くの患者さんからの期待に充分に応えられていないという現状の打破に向けた、非常に示唆に富む内容で、今後の重要な方向性が示された。

本シンポジウムには計97名の参加者を得て、活発な討論が行われ、盛会裏に終了した。本シンポジウムで得られた知見を元に、真に低侵襲で副作用の少ない重粒子線治療と免疫療法の併用療法の確立につながるよう、今後とも放射線医学総合研究所との連携を強化していきたい。

本橋 新一郎

Event 2

第1回 Chiba-Uppsala Academia Joint Workshop "Inflammation/Immunity and Cancer"

日時：2010年2月19日
場所：千葉大学医学部附属病院第1講堂

千葉大学創立60周年記念事業『第1回 "Chiba-Uppsala Academia Joint Workshop"』が2010年2月19日に、千葉大学医学部附属病院第1講堂で開催されました。千葉大学は2008年にスウェーデン国立ウプサラ大学と国際交流協定を締結し、本Workshopはその第1回交流事業として執り行われました。ウプサラ大学のLena Claesson Welsh教授と千葉大学の横手幸太郎教授（細胞治療内科学）がオーガナイザーをつとめ、今回は『炎症と癌』をテーマに、ウプサラ大学からWelsh教授を含む5名の第一線の研究者を招聘しました。河野院長のオープニングリマークスに続き、4つのセッションが行われました。第1セッションは、Inflammatory Regulationをテーマに、Dr. Birgitta Heymanから、抗体反応制御機構に関して、中島裕史教授（遺伝子制御学）から気管支喘息におけるIL17の役割について、田中知明助教（細胞治療内科学）からプロテオミクスを用いたp53会合分子CAS/CSEIL及びsp110について講演が行われました。バラエティーに富む内容で、聴衆は圧倒されていました。第2セッションは、Inflammatory Diseasesをテーマに、Dr. Olle Kampe、竹本 稔助教（細胞治療内科学）、鈴木和男G-COEコーディネーターから、それぞれ多内分泌自己免疫症候群、新規腎足細胞特異的遺伝子R3HDml、ANCA関連腎炎について最新の知見が講演されました。それぞれ異なる臓器をテーマとしており、自己免疫病をテーマに横断的に賦活することが出来ました。第3セッションは、Angiogenesis and Vascular Inflammationをテーマに Dr. Lena Claesson-Welsh、Dr. Anna Dimber、南野 徹講師（循環病態医科学）からそれぞれVEGF、aB-crystallin、循環器病学における最新の血管新生療法について、講演が行われました。血管新生という正に、炎症と癌のキーワードを真正面からとらえた内容の充実したセッションでした。

最後のセッションは、Immunity and Cancerをテーマに、Dr. Magnus Essand、吉富秀幸助教（臓器制御外科学）、岩間厚志教授（細胞分子医学）から抗癌療法に T細胞及びウイルスの役割、プロテオミクスを用いた膵癌形成過程における分子メカニズムの解明、ポリコーム蛋白による癌幹細胞制御機構について、講演が行われました。

70名を超える参加者を得て、各セッションを通し非常に活発な質疑応答が行われ、エキサイティングな雰囲気の中、中谷晴昭医学研究院長による挨拶で盛会裏に閉会しました。

それぞれの研究内容も魅力的でしたが、日本の研究者とはまた違うスウェーデンの研究者達の『生物とは？』と本質に迫ろうとする研究スタイルが印象的で、刺激あふれるワークショップでした。

Chiba–Uppsala Academia Joint Workshop 事務局
藤本 吕紀

Event 3

Chiba University G-COE Joint Workshop with Uppsala Faculty

日時：2010年2月20日
場所：千葉大学医学部本館1階 第1講義室

2月20日（土）にG-COE Joint Workshop with Uppsala Facultyをスウェーデン、ウプサラ大学と本学にて共催した。このワークショップは第3回目のG-COE-RAによる英語での発表会として開催され、千葉大学との交流事業のため招へい中のスウェーデン、ウプサラ大学の教授陣5名がディスカッションリーダーとして参加した。国際的で斬新な視点が加わったことで、良い緊張感の中、刺激的な討論が行われた。まさに海外での発表と同じような環境下での発表となり、各RAにとって貴重な経験となった。回を重ねるごとにプレゼンテーションで求められるものも高くなっている。ウプサラ大チームの先生方から次の様なコメントを頂いている。

It was a great honor to participate as a discussion leader in the Chiba University Global COE Joint workshop with Uppsala Faculty, and a delight to listen to the PhD students presenting their work. I was very much impressed by the clarity of the presentations and the pure excellence of the science. The work presented was creative and novel, of a high international level, and brought many new ideas that I will try to incorporate into my research at Uppsala University. Importantly, this workshop provided an opportunity for the PhD-students to practice giving a lecture to an international audience. Without exception, they performed superbly. Congratulations to Dr. Nakayama and Dr. Suzuki for organizing this successful program.

–By Anna Dimberg

The presentations of the research projects by the graduate students were generally very well performed. It was obvious that a lot of effort had been taken in preparing excellent powerpoint presentations with high quality pictures. The oral presentations had been well rehearsed and were easy to understand. The students also kept the allotted time very well, much appreciated by the chairmen. The scientific quality of the projects was excellent. An area where some improvement could be made is to train the students in understanding spoken scientific English in a stressful situation, since some of the young investigators had problems answering the questions they got after their presentations. Usually, this was just a matter of not understanding the English, because when they were asked in Japanese they could reply adequately. Thus, my overall comment is that the programme is very impressive in the quality both of the students and of their scientific achievements. To reach excellence in an international setting, it is recommended that the ability of the students to communicate in spoken English is improved.

–By Birgitta Heyman

On the 20th of February 2010, 3rd year PhD students presented their scientific work at a joint workshop at Chiba University together with representatives from the Uppsala University. First of all, the day as such must be regarded as a success. It was a pleasure to listen to and discuss the science presented at the workshop. The overall level of the presentations was very high, which was reflected by the fact that much of the presented work had already been accepted in or submitted to renounced medical journals. I would like, in particular point out the presentations on the development and role of CD4 T cells, which I regard as highly innovative and in the scientific front line.
Credits also to Dr. Nakayama and Dr. Suzuki for a well-organized day.
Finally, I would like to thank everyone involved for making the stay in Chiba such a pleasant experience.

–By Magnus Essand

My main impression of the G-COE workshop held on Feb 20, 2010 was that of very high ambition. Clearly, the PhD students had prepared excellently for their talks, which were held in English. Many presentations were on challenging translational project, often in the absolute forefront in their fields. Most of the talks were also very well planned to be within time, which is essential for an event like this. It was sometimes a challenge for the PhD students to respond to questions from the audience. It is vital to constantly improve the skills in communication in English, for all of who do not have English as our first language. I would like to encourage the PhD students to continue to practice to present in English and for their fellow students in the audience to ask questions in English. This will ensure success when participating in international exchange of all kinds. My best wishes to all the PhD students: Good luck with your research!

–By Lena Claesson-Welsh

Event 4

Advanced Medicine Progress Seminar

by Seeds Grant Competition Winners 2009

共催：千葉大学G-COEスタートアッププログラム
日時：2010年2月23日
場所：千葉大学附属図書館 亥鼻分館3階 ライブラリーホール

千葉大学内に数多く埋もれている優良シーズを掘り起こし、トランスレーショナルリサーチ（TR）を加速すると同時に、若手研究者の臨床研究マインドを鼓舞する目的で、「未来開拓シーズコンペ2009」が開催された。採択された8件の優秀な研究課題に対して、TR実現促進のための研究経費助成および定期的ディスカッションを通じた支援を行い、2010年2月23日に研究進捗状況の報告も兼ねた公開講演会を開催した。

採択された各研究テーマは、診断バイオマーカー開発や新規治療薬・治療法開発などを目的として、神経変性疾患、鼻アレルギー、前立腺癌など多様な疾患を対象としており、発表された研究進捗状況も、TRに至るまでの研究段階としては研究間で大きく幅があったものの、TRへの推進に向けて精力的に努力されている様子がうかがえた。

このシーズコンペによる支援がTR加速のきっかけとなり、病気に苦しむ患者さんのもとに有効な診断・治療法が少しでも早く届けられるよう今後とも協力していきたい。

G-COEシーズコンペプログラムリーダー　本橋　新一郎

Event 5

NZ-RIKEN-CHIBA Joint Workshop

"Recent advances in immune regulation and immunotherapy"

日時：2010年6月14日
場所：理研免疫・アレルギー科学総合研究所

日時：2010年6月16日
場所：千葉大学附属図書館 亥鼻分館3階 ライブラリーホール

本拠点と理研免疫・アレルギー科学総合研究所及びニュージーランド研究科学技術省と合同でNZ-RIKEN-CHIBA Joint Workshop "Recent advances in immune regulation and immunotherapy" を開催した。この事業はニュージーランド研究科学技術省の提案で発進し、ニュージーランドの免疫、治療関連研究者と本拠点等との継続的な研究交流、人材交流を目的としており、今回はニュージーランドから研究者7名が来日、互いの研究について紹介し、将来の研究協力などの可能性を探った。

6月14日（月）は理研免疫・アレルギー科学総合研究所で合同ワークショップがあり、"Immune activation and regulation", "Infection, autoimmune, allergy and vaccine", "Immunotherapy" の3セッションで各代表の発表、討論が行われた。6月16日（水）には千葉大学にて改めて情報・意見交換会を行った。多数の若手研究者、大学院生が参加するなか、中谷医学研究院長の歓迎の辞、及びオークランド大学のDr. Fraserからご挨拶の後、来訪された6人のニュージーランド研究者が "Strategies to enhance CD8+ T cell responses to vaccination" や bacterial infection stimulating CD8+ T cells in lymph node for responses to vaccination など、それぞれの研究についての講演を行った。午後には未来開拓センターの見学後、各研究室で個別ディスカッションが繰り広げられた。研究協力に繋がる可能性が見出され、今後の進展が期待される。

John Fraser

Researchers from New Zealand

Anne Camille La Flamme, Senior Lecturer, Victoria University of Wellington
Rod Dunbar, Associate Professor, University of Auckland
Gavin F Painter, Principal Scientist, Team Leader, Industrial Research Ltd
Gib Bogle, Senior Research Fellow, Auckland Bioengineering Institute
Ian F. Hermans, Doctor, Malaghan Institute of Medical Research, Wellington
John Fraser, Head, School of Medical Sciences, University of Auckland
Sarah Hook, Associate Professor, School of Pharmacy, University of Otago

千葉大学附属図書館亥鼻分館にて

理研免疫・アレルギー科学総合研究所にて

Event 6

第6回 千葉大学グローバルCOEプログラムワークショップ

Presentation and Discussion by G-COE-RA

日時：2010年6月26日
場所：千葉大学医学部本館1階 第1講義室

6月26日に4回目となるG-COE-RAによる英語での研究発表会を行った。今年度RAは10名増の36名が採用されており、そのうち26名が新規採用者であった。初めて参加するRAが多かったが、皆、堂々と発表を行った。これまでのワークショップの評判や先輩の助言から、練習にも力が入っていたようだ。また今回のワークショップでは、昨年度に引き続き採用されたRAが、RA Discusserとなり、各発表に対し積極的に質問をおこない、ディスカッションを大いに盛り上げた。また一段とレベルアップされ、充実した会であった。

このプログラムでは各自の実験計画及び成果が英語で発表され、指導教員のほか2名のアドバイザーがそれぞれの発表について評価を行っている。

Event 7

RCAI International Summer Program 2010 Co-organized by the G-COE Program

日時：2010年8月17日～27日（レクチャーコース）
2010年8月30日～9月26日（インターンシップコース）
場所：理研免疫・アレルギー科学総合研究センター

International Summer Program 2010を理研免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI）と共催した。このプログラムは海外の大学院生、ポスドクを対象に毎年RCAIを中心に実施している。5回目にあたる今年は、141名の応募者から選抜された、9カ国44名（女性24名）が参加した。レクチャーコース前半では、参加者は国内外より招待された著名研究者14名から免疫基礎概念から最先端の研究にわたる集中講義を受け、さらに各自の研究について口頭やポスターで発表を行った。

後半8月22日～27日では神戸で開催された第14回国際免疫学会（ICI）に参加した。今回のサマープログラムではICIに於いて全員がポスター発表を行うことになっていたが、さらにその内10数名がロ頭発表に選ばれた。参加者の研究の質の高さがうかがえる。このプログラムで、将来が期待される若手研究者たちが各国から集まり、知り合い、親交を深めたことは彼らにとって研究推進のネットワークにつながり貴重な財産となるだろう。

参加者の内3名は引き続きインターンシップコースに参加し、各受け入れラボで約1ヶ月間の実習を行った。参加者へのアンケートでは全体として高い評価を得ている。「同僚に参加を勧めるか」の項目では全員が「はい」と回答するなど、このプログラムの充実度を表している。

Event 8

第4回千葉大学グローバルCOEプログラムシンポジウム

Regulation of Immune Disorders

日時：2010年8月20日
場所：千葉大学医学部附属病院3階 第1講堂

第4回千葉大学グローバルCOEシンポジウムを8月20日、千葉大学医学部附属病院3階、第1講堂で開催した。このシンポジウムは、"Regulation of Immune Disorders" にフォーカスをあてて、G-COE-RAの教育のための講演として最新のホットな話題を海外から来学した研究者によって行われた。

まず、Anjana Rao博士（Department of Pathology, Harvard Medical School; Immune Disease Institute and Program in Cellular and Molecular Medicine, Children's Hospital Boston）が、「Leukemia-associated mutations in TET2 diminish catalytic activity」と題してPlenary Lectureを行い、G-COE-RAをはじめ、参加者に感銘を与えた。ひきつづき、「Gene expression and regulation」のエピジェネティックス研究セッションでは、「Transcriptional regulation of CD4/CD8 lineage choice」、中山俊憲先生による「STAT6-mediated displacement of Polycomb by the Trithorax complex establishes long-term maintenance of GATA3 expression in Th2 cells」および「Unexpected role for the polycomb gene Bmi1 in lymphoid commitment」の講演と討論が行われた。

Anjana Rao
LIAI, Harvard Medical School
(Plenary Lecture)

次の「NKT cells and mucosal immunity」セッションでは、Mitchell Kronenberg博士（La Jolla Institute for Allergy and Immunology）による「Recognition of microbial and environmental antigens by invariant natural killer T cells」の講演が行われ、つづいて、「Antigen-specific memory CD4 T cells selectively expanded by NKT cell activation *in vivo*」、「Omitting felony by switching fate: Lineage conversion of CD4 Th cells to CD8 CTLs」の最新のNKT研究の発表があった。さらに、「Memory cells」のセッションでは徳久剛史先生による「Roles for Bcl6 in differentiation of germinal center B cells」があり、「Differentiation and function of follicular helper CD4 T cells（TFH）」や「Protective and pathogenic immunological memory」の発表も行われた。そして、「Regulation of allergic disorders」のセッションでは、RAを中心に討論された。最後に、「Translational researches」セッションにて、「NKT cell-based immunotherapy for cancer: Nasal submucosal administration of antigen-presenting cells may induce effective anti-tumor immune responses」と「Approach to clinical trial of synthetic immunoglobulin treatment for vasculitis」についての発表と討論があった。

こうして、すべての参加者が世界の先端研究者との討論に参加し、最新の研究成果を共有することもできた。G-COE-RAは、免疫学の分野での最先端のシンポジウムを通じて先端研究の状況と研究方法を学んだと思われる。

鈴木　和男

第4回シンポジウムに参加し、最新の免疫学の知見を幅広く得ることができた。免疫記憶の権威であるAndreas先生の講演は大変示唆に富み、今後の私の研究内容を考える上で特に貴重な指針となった。又、TSLPやCD8＋T細胞の気管支喘息への関与について学習する機会があり、呼吸器内科医として喘息の治療戦略を考える上で参考になった。今回のシンポジウムは臨床研究や疾患の病態生理を意識しており、基礎医学研究者のみならず臨床に携わる者にとっても大変示唆に富む内容であった。この様なシンポジウムに参加できたことを大変感謝している。

伊好　潤　分化制御学 G-COE-RA

第4回シンポジウムでは、多岐に渡る分野から最先端の免疫システム研究について知ることができました。本シンポジウムでは、免疫システムの構築に重要な蛋白質のレベルから、それらの制御破綻が引き起こす個体レベルの疾患まで統合的に理解することができました。特に、シンポジウム発表後の海外研究者の方々との討論は、有益な意見・情報交換おおこなわれ、相互に良い影響を与え合う非常に重要な機会だと感じました。今後、このようなシンポジウムを定期的に開催していくことによって、免疫システムの研究領域がより一層活性化すると強く思います。

小幡　裕希　分子生物学 G-COE-RA

Event 9

第7回 千葉大学グローバルCOEプログラムワークショップ

日時：2010年8月21日

8月21日に第7回千葉グローバルCOEワークショップを開催した。今回はディスカッションツアー形式にし、前日のシンポジウム招待講演者Rao、Crotty、Ziegler、Kronenberg、Cheroutre、Radbruchの国際免疫第一線の先生方が本G-COEプログラムメンバーの各研究室に順番に訪れ、大学院生や助教の先生と活発なディスカッションを行った。おおくの意義あるコメント、将来的な研究の方向性の示唆などを得ることができた。

News Letter

Event 10

Chiba University G-COE
Retreat 2010

日時：2010年9月4～5日　場所：生命の森リゾート

2010年9月4日から5日の2日間にわたり、豊かな自然に囲まれた生命の森リゾートで、千葉大学G-COEのリトリート2010が開催された。千葉大学の医学薬学領域の大学院生からスタッフ研究者まで60人近くが参加し、残暑厳しい中、活発な討議がなされた。

プログラムは、特別講演（2題）、口頭発表演題（8題）、ポスター発表演題（8題）、自己アピール One-minuteプレゼンテーション（36題）であった。初日の特別講演は、東京都臨床医学総合研究所の田中啓二先生に、「私のプロテアソーム研究－免疫との予期しなかった遭遇－」と題し、プロテアソームの発見の経緯から、その免疫における役割、さらには最新の構造解析に関する研究まで分かりやすく解説していただき、若手研究者のみでなくスタッフ研究者も大きなインパクトを与えた。田中先生からは若手研究者に対し研究者のあるべき姿勢について熱いメッセージも添えられ、懇親会においても多くの若手研究者をエンカレッジして頂いた。二日目の特別講演は、千葉大学G-COEのコアメンバーである能入剛史先生が、「研究指導者に望まれる資質」と題し、ご自身の研究人生のターニングポイントにおける判断基準を例に、若手研究者が指導者を目指すにあたり何が重要かを解説して頂いた。

G-COE独立助教やG-COEフェローの発表では、その内容が免疫ばかりでなく循環器や遺伝性疾患の病態解析からTRにまで及び、非常に活発な討議がなされ、研究の新展開に向けて大変有意義であった。夕食後に行なわれたポスター発表では、和やかな雰囲気のなか、熱心に討議がなされ、事業推進担当者/協力者による厳正なる投票の結果、千葉大学大学院免疫発生学の遠藤裕介君（G-COE-RA）がポスター特別賞を受賞した。これらの活動を通じ、学生や研究者の相互理解も大いに深まった。

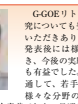
田中　啓二
東京都臨床医学総合研究所 所長代行

徳久　剛史
分化制御学　教授

G-COEリトリートディレクター
中島　裕史

9月4～5日に生命の森リゾートで開催されたG-COEリトリートに参加するのは、今年で二回目になります。豊かな自然に囲まれた施設で、リラックスした雰囲気の中で行われ、研究領域の異なる方々との親睦を深めることができ、充実した二日間でした。去年と異なり、今年はRAの方々の自己紹介が行われ、皆さまの個性、趣味などが分かり、一層、親睦を深めることができました。そして夜間のポスター発表は、一人ずつ発表するようになりました。本橋先生がタイムキープの役をなされ、お疲れ様でした。iPhoneの鳴動で発表も面白くなってきました。私は相変わらず緊張して発表しましたが、多くの先生からご助言を頂き、得るものが大きかったです。特別講演では、田中先生にとって「宝」から、研究のヒントを得たように感じております。また、能入先生のご自身の経験を元にしたお話から「研究を通して人格を成熟させる」という考え方に感心しました。特に留学によって学んだことや感じたことのお話を聞いたら、現在留学中の私は、共感して心が揺り動かされるぐらい感動しました。G-COEプログラムに恵まれている私のような留学生は、研究の他、有名な先生の人生の貴重な経験に基づいた素敵な講演を聞くことができ、本当に感謝しております。これも留学を通して自分の貴重な宝になると思います。

外　霜　腫瘍内科学 G-COE-RA



G-GOEリトリートでは、自身の研究についても発表する機会を与えていただきありがとうございました。発表後には様々なご助言をいただき、今後の実験を進める上で、とても有益でした。また、リトリートを通して、若手研究者を中心とした様々な分野の方と交流の機会が持て、非常に有意義でした。日曜日昼にとってなじみの薄いテーマについても気軽に議論することができ、知識を深めることができました。今回の経験を通して、研究に対するモチベーションもあがり、参加することで得られた成果は自分にとってとても大きかったと思います。自然あふれる環境がリラックスした雰囲気を生み、研究者同士の交流を深めるうえで一役買っていたと思います。このようなリトリートに参加する機会を与えてくださったことに深く感謝申し上げます。

高谷　具純　小児病態学 G-COE-RA

遠藤さんのポスター発表
（ポスター特別賞受賞）

Event 11

第5回千葉大学グローバルCOEプログラムシンポジウム
Development and Maintenance of Immune Memory

日時：2010年12月4日
場所：東京ステーションコンファレンス

第5回千葉大学グローバルCOEプログラムシンポジウムが、東京大学グローバルCOEプログラム（IMSUT & RCAST）との共催で、平成22年12月4日（土）に東京で開催された。5回目を迎えた今回は、「Development and Maintenance of Immune Memory」と題して、免疫記憶に関する話題に特化して開催された。今年は通常の日本免疫学会学術集会が開催されなかったので、その代わりの意味も含めて日本免疫学会の総会が東京で行なわれた翌日に開催した。テーマを免疫記憶に特化したにもかかわらず150人を超える参加者があり、この方面の免疫学研究が注目を集めていることが示唆された。シンポジウムでは、初めにTリンパ球の免疫記憶に関する発表から始まり、Bリンパ球の免疫記憶に関する発表まで、米国からの招待演者を含めて合計で21演題の発表があった。それぞれの演題が質疑応答も含めて全て英語でなされ、講演内容も現在急速に研究の進んでいる分野での最新の研究成果であり、活発な討論がなされ、実りあるシンポジウムとなった。最後に、京都大学の本庶 佑先生がPlenary Lectureとして、「抗体遺伝子のクラススイッチ機構」に関する最新情報を、論理的かつエネルギッシュに講演され、その研究成果ばかりでなく先生の研究姿勢は、多くの参加者に感銘を与えた。本シンポジウムが、これからの免疫記憶研究への発展につながることを願っている。

シンポジウムディレクター　徳久 剛史

第5回G-COEシンポジウムに参加して

11月29日に博士課程の学位審査を終えてホッとしたのも束の間、12月4日には今年の締めくくりとして、第5回G-COEシンポジウムでの英語発表という大仕事を控えていました。G-COE-RA workshopでは過去に何度か英語で発表をしているものの、今回は東京ステーションコンファレンスでの発表ということもあり、ギャラリーも多く、いつもとはひと味違った緊張感のもと発表に臨みました。発表自体はなんとか無難にこなせたものの、質疑応答では…「や、やばい、質問の意味がイマイチよくわからない」と心の中でつぶやき、頭の中がパニックになり、文章にもならない英語で答えてしまいました。つまり、残念な結果に終わりました。今回の経験により、他分野の人に対して英語で発表し、理解してもらうことの難しさ、英語で質疑応答する難しさ（上手く伝えられないもどかしさ）を改めて実感することができ、胸の内にリベンジを誓いました。

シンポジウム自体は、自分の研究内容でもある免疫記憶がメインテーマでしたので興味深い発表が多く、また、発表演者が自分と同年代の若手から大御所の先生方までと多彩であったため、色々な意味で刺激を受け、楽しむことができました。自分の失敗、失態も含めて、今回のシンポジウムに参加、発表することができ本当に良かったと思います。

遠藤 裕介
免疫発生学 G-COE-RA

本庶 佑 京都大学教授
(Plenary Lecture)

TOPICS

ロベルト・コッホ財団 The Postdoctoral Awards for Young Scientists を受賞

常世田 好司（免疫発生学 助教）

ドイツのロベルト・コッホ財団が毎年、優れた若手研究者に授与するThe Postdoctoral Awards for Young Scientistsを医学研究院 免疫発生学教室の常世田好司助教が受賞しました。

受賞対象になったのは、記憶T細胞ニッシェの同定に関する研究で、常世田助教は、11月12日ベルリンで開かれた授賞式に出席し、同財団のロベルト・コッホ賞及びロベルト・コッホゴールドメダル各受賞者とともに賞状及び賞金が贈呈され、栄誉を受けました。日本人では初めてのポスドク賞の受賞となります。尚、研究の概要は本誌p.2に掲載されています。

受賞式にて 左から常世田氏、Prof. Jörg Hacker, Präsident der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina

国際学会でBest Poster Awardを受賞

渡邉 未央（大学院医学薬学府 修士課程2年生）

遺伝子薬物学講座の大学院修士課程2年渡邉未央さんが、人工染色体によるヒト化マウスを用いた薬物代謝の研究で、9月にイスタンブールで開かれた9th International ISSX（International Society for the Study of Xenobiotics）Meetingに於いて、Best Poster Awardを受賞しました。タイトルは以下です：Humanized CYP3A Mice: (2) Functional Expression of Human CYP3A Isoforms in CYP3A-HAC Mice and Inhibition of CYP3A via Mechanism-Based Inactivation.

共同開発の「新型インフルエンザ簡易検出キット」が科学技術政策担当大臣賞（産学官連携功労者表彰）獲得

国立国際医療研究センター、株式会社ミズホメディー、千葉大学医学部附属病院、宮崎大学病院、及び千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学 鈴木和男特任教授が共同で開発した新型インフルエンザ簡易検出キットに対し6月、科学技術政策担当大臣賞が贈られました。

この検出キットは特別な装置を必要としないため、臨床現場で診断の実施が可能になり、国民の健康、医療費の抑制に貢献できると認められたものです。

H5N1インフルエンザ関連で、Medical Tribune誌に話題として掲載

Dr. Thuy T. B. Phung
（ベトナム国立小児病院研究員）
鈴木和男
（免疫発生学　特任教授）

日本学術振興会による「論博」事業により千葉大学大学院医学薬学府で研究を行ったDr. Thuy T. B. Phungの成果がMedical Tribune誌の第14回国際免疫学会議の模で取り上げられました。

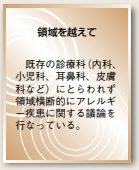
Medical Tribune

G-COEセミナー

週2回ペースで開催

世界トップクラスの先生方が各分野の最新の知見を含め、大学院生のためにご講演くださった。前号掲載以後23回開催された。

アレルギー クリニカル カンファレンス



Basic Science Joint Meeting (BSJM)

この研究セミナーは大学院生がアレンジし、毎週開催されている。

第25回BSJM 2009年11月27日
吉田 修也 分化制御学 博士課程

第26回BSJM 2010年1月22日
岩村 千秋 免疫発生学 助教

第27回BSJM 2010年2月12日
高取 宏昌 遺伝子制御学 特任助教

第28回BSJM 2010年4月2日
齋藤 智一郎 発生生物学 教授

第29回BSJM 2010年4月9日
宮城 聡 細胞分子医学 助教

第30回BSJM 2010年4月16日
川島 沙紀 遺伝子制御学 博士課程

第31回BSJM 2010年4月23日
小野寺 淳 免疫発生学 特任助教

第32回BSJM 2010年5月7日
高野 晴子 バイオメディカル研究センター研究員

第33回BSJM 2010年5月14日
松本 明郎 薬理学 准教授

第34回BSJM 2010年5月21日
雷又 龍一 免疫発生学 特任助教

第35回BSJM 2010年5月28日
関 直彦 機能ゲノム学 准教授

第36回BSJM 2010年6月4日
小山 敏尚 腫瘍病理学 特任研究員

第37回BSJM 2010年6月11日
森田 亜州華 自律機能学 修士課程

第38回BSJM 2010年6月18日
本橋 新一郎 免疫細胞医学 准教授

第39回BSJM 2010年6月25日
伊狩 潤 分化制御学 博士課程

第40回BSJM 2010年7月2日
田中 知明 細胞治療内科学 助教

第41回BSJM 2010年7月9日
藤本 聡志 発生生物学 助教

第42回BSJM 2010年7月16日
須藤 明 遺伝子制御学 助教

第43回BSJM 2010年7月23日
細川 裕之 免疫発生学 助教

第44回BSJM 2010年9月3日
篠田 健太 免疫発生学 博士課程

第45回BSJM 2010年9月10日
櫻尾 牧子 細胞分子医学 博士課程

第46回BSJM 2010年9月17日
長尾 朋和 免疫発生学 特任助教

第47回BSJM 2010年9月24日
石川 裕之 大学院理学研究科 生物学 特任准教授

第48回BSJM 2010年10月1日
石井 宏史 神経生物学 博士課程

第49回BSJM 2010年10月8日
山下 政克 かずさDNA研究所 室長

第50回BSJM 2010年10月15日
堀口 茂俊 耳鼻咽喉科学 頭頸部腫瘍学講師

第51回BSJM 2010年10月22日
遠藤 裕介 免疫発生学 博士課程

第52回BSJM 2010年11月5日
宮山 優子 発生生物学 特任講師

第53回BSJM 2010年11月12日
三木 隆司 代謝生理学 教授

第54回BSJM 2010年11月19日
南野 徹 循環病態医科学 講師

第55回BSJM 2010年11月26日
吉田 修也 分化制御学 博士課程

第56回BSJM 2010年12月17日
佐藤 泰憲 医学部附属病院 臨床試験部 講師

第57回BSJM 2010年12月24日
関 直彦 機能ゲノム学 准教授

G-COE Research Assistant Members

大学院生教育の一環として、本プログラムでは、領域横断的な公募及び選抜により関連領域の大学院生を毎年G-COE-RAとして採用している。

本年は36名のG-COE-RAが研究に日々邁進しており、国際的に活躍できる人材育成のため考案されたユニークな支援、指導を受けている。以下は本年度のG-COE-RA全員の写真で、ほとんどは6月26日に行われた第6回グローバルCOEワークショップで撮られたもの。

新メンバー

事業推進担当者

松原 久裕
先端応用外科学 教授

横手 幸太郎
細胞治療内科学 教授

G-COE独立助教

小野寺 淳
免疫発生学

G-COEフェロー

伊藤 孝
循環病態医科学

鈴木 茜
免疫発生学

岡山 貴文
細胞治療内科学

JSPS 特別研究員（G-COE）

花澤 麻美
免疫発生学

今後のイベント情報

第8回千葉大学グローバルCOEワークショップ
日時：2011年2月19日
場所：千葉大学医学部第1講義室

Advanced Medicine Progress Seminar by Seeds Grant Competition Winners 2010
日時：2011年3月8日
場所：千葉大学医学部附属病院3階第3講堂

東京大学医科学研究所・千葉大学合同グローバルCOEリトリート（仮題）
日時：2011年9月17-18日
場所：東京大学山中寮

編集後記

Vol. 3では、盛りだくさんのニュースをお届けします。特に、若手研究者の多数の成果が出て、その一部をハイライトとして掲載しました。また、海外からの多数の訪問者をまじえた国際的会合や、共同研究をふまえたシンポジウムやワークショップが頻回に開かれた様子をお伝えできたかと思います。そして、RAのメンバーのための国際会議での英語によるディスカッション力をアップするトレーニングコースの新設をはじめ、リトリートなどの若手研究者の国際的活躍のための教育についての記事も取り上げました。国際拠点としての確実な前進を記載できたかと思います。News Letterへのご意見、ご要望などありましたら、お気軽にお寄せください。

G-COEコーディネーター 鈴木利男（ksuzuki@faculty.chiba-u.jp）

千葉大学グローバルCOEプログラム
〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1
Tel: 043-226-2515 Fax: 043-226-2503
e-mail: igaku-gcoejimu@office.chiba-u.jp
URL: http://www.isrt-gcoe-chiba.jp

News Letter

GLOBAL COE

News Letter vol.4 2012.2

千葉大学グローバルCOEプログラム

免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点

目　次

・Research Highlights
　田中知明、本橋新一郎、
　宮城正行、遠藤裕介、
　篠田健太
・海外留学記
・イベント
・セミナー

Research Highlights

当拠点の田中知明講師（細胞治療内科学）と本橋新一郎准教授（免疫細胞医学）が第3回千葉医学会賞を臨床研究部門と基礎研究部門にてそれぞれ受賞されました。その研究成果を概説頂きます。尚、本橋准教授の研究は第16回あのはな同窓会賞（学術賞）も受賞しました。

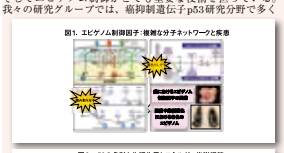
田中　知明
細胞治療内科学　講師

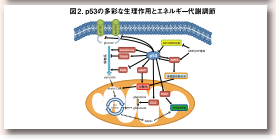
癌抑制遺伝子p53による「生老病死」制御の最先端研究

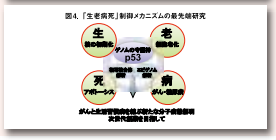
～がんと生活習慣病の新たな分子病態解明と次世代創薬を目指して～

ヒトゲノムは解読されたが、ゲノムの配列情報だけでは一卵性双生児の違いや核初期化・細胞老化に代表されるような生物の多様性や細胞生命現象の複雑さを説明できないことがわかってきた。すなわち、人間は環境に応じてゲノム構造を変化させて遺伝子発現様式を調節する仕組み「エピゲノム」を持ち、この仕組みが細胞分化や核リプログラミング・老化シグナルと深く関わっているだけでなく、うまく働かないとがんや糖尿病など多因子疾患の原因に結びつくことが明らかにされつつある（図1）。しかし、ゲノム情報が膨大で制御因子群が構造的に不安定なことから、そのメカニズムには多くの謎が残されている。一方、最近の疫学的研究結果から糖尿病が発癌リスクを高めることが示され、糖尿病とがんの関わりが大きな注目を集めている。実際に、糖尿病患者の死亡率は有意に高く50歳台の平均寿命が約6年短いという結果が示され、その約10%が癌による死亡であることが明らかとされている（*NEJM 2011*）。また、発癌リスクに関与する癌抑制遺伝子p53の遺伝的多型が、肥満・糖尿病やバルーン形成術後の冠動脈再狭窄をきたすリスク因子とも関連することが報告され、糖尿病とがんに共通する病態基盤の存在が推定され、p53も中心的な役割を担うと考えられている。そのような背景の中、「ゲノムの守護神」p53の新たな側面として、エピゲノムを介した細胞老化・核リプログラミング制御機構に加えて、代謝環境変化に応答して細胞内代謝経路を流動的にシフトさせ、ホメオスターシスを維持する役割などが報告され、p53は想像以上に多彩な生理機能をもつことがわかってきた（図2）。そこには、p53が転写因子として機能し、生理作用の異なる様々な下流遺伝子群に対する時間的・空間的・選択的な支配と、種々の化学修飾と転写のコファクターとの会合、そしてエピゲノム制御がとても重要な役割を担っている。我々の研究グループでは、癌抑制遺伝子p53研究分野で多くの世界的な業績をあげている。実際に、p53のN末端・C末端部にリン酸化/アセチル化・メチル化などバリエーションに富んだ多くの化学修飾が生じ、転写活性調節や機能発現に重要である事を明らかにしたり（***Cell 2000, Mol Cell 2001, JBC 2006, JBC 2007, 生化学 2010***）、マイクロアレイやChIP-sequenceを用いてp53下流遺伝子の探索と機能解析を行い、p53の多彩な生理機能発現の仕組みやROS・エネルギー代謝調節機能を明らかにしてきた（***Gene & Dev 2005, PNAS 2010***）（図3）。また、分子間架橋技術を応用してp53クロマチン複合体を生化学的に解析している（***Cell 2007***）。最近では、高速シークエンサーを用いて、線維芽細胞・血管内皮・脂肪前駆細胞からiPS細胞や細胞老化を誘導し、老化細胞とES/iPS細胞を対比させながら、ゲノムワイドの転写産物解析・エピジェネティクス解析を進めている。最近注目を集めている非翻訳性RNA（non-coding RNA）と思われる転写産物がゲノムの様々な領域から確認され、未知も含めて非翻訳性RNAを介したエピジェネティクス制御機構の存在とp53の関わりが浮き彫りとなってきている。このように、p53による核初期化・細胞老化制御のメカニズム、とくに新規のエピジェネティクス制御因子群やlinc RNAは、がんや生活習慣病に対するエピゲノム創薬の標的候補であり、新たな分子病態解明の鍵となることが期待される。

釈迦が問いた「生老病死」という命題に対し、p53は「生（まれ変わり）：リプログラミング」、「老：細胞老化」、「病：がん・生活習慣病」、「死：アポトーシス」を細胞レベルで制御するkey regulatorとも言えるであろう（図4）。山中4因子の発見によってiPSというブレークスルーが巻き起こったように、人間古来からの夢：「不老長寿」のメカニズムの最先端研究を我々の研究グループは日夜励んでいます。







Research Highlights

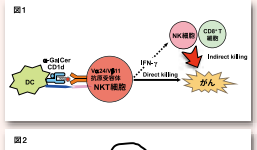
本橋　新一郎
免疫細胞医学　准教授

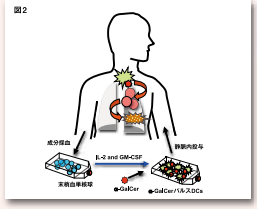
NKT細胞を標的としたがん免疫細胞治療の開発研究

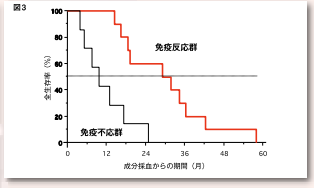
自然免疫系に属するInvariant Natural Killer T cell（NKT細胞）は、NK受容体とともに単一のT細胞抗原受容体（TCR）を発現する、NKT細胞は特異的リガンド、α-ガラクトシルセラミド（α-GalCer）によって活性化され、様々な数細胞誘導因子を発現して標的細胞に対し直接細胞傷害活性を示すと同時に大量のインターフェロン-γ産生などを介して、NK細胞やCD8$^+$ T細胞の細胞傷害活性の増強効果を発揮する（図1）。さらにマウス癌転移モデルにおいて、α-GalCerを単独で投与するよりも樹状細胞（DC）に提示させて投与する細胞治療の方が、より強力な抗腫瘍効果を発揮することを明らかとした。これらのことから、我々はNKT細胞の持つ強力な抗腫瘍効果を利用する癌免疫細胞治療の開発研究を行っている。

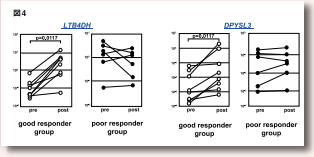
現在までにin vivoでのNKT細胞活性化を目指すα-GalCerパルス抗原提示細胞（APC）療法や活性化NKT細胞による養子免疫療法の臨床試験を施行している。進行・再発非小細胞肺癌症例に対して施行したα-GalCerパルスAPCの臨床試験（phase I/II）では、プロトコールを完遂した17例で解析を行った。GMP（good manufacturing practice）を遵守した細胞調製として、全末梢血単核球をGM-CSFおよびIL-2で培養したAPCを用いている（図2）。観察期間中に細胞投与に関連する重篤な副作用は認められず安全に施行可能であると同時に、NKT細胞特異的免疫反応の解析により、末梢血単核球のα-GalCer反応性IFN-γ産生細胞数が治療により増加した症例を10例に認めた。このα-GalCer反応性IFN-γ産生細胞にはNKT細胞とともにNK細胞が含まれ、これがNKT細胞のadjuvant効果であることを明らかにした。全症例の生存期間中央値は18.6ヶ月、IFN-γ産生能の増強を認めた症例群は非増加群と比較し、有意に全生存期間の延長を認めたことから、IFN-γ産生が生存期間に関するバイオマーカーとなる可能性が示唆された（図3）。これまでの肺癌に対するNKT細胞免疫治療の結果を基に、高度医療評価制度第3項に申請を行い、2011年9月28日の高度医療評価会議において承認を受けた。また新規の探索的臨床研究として、膵癌局所へのDC療法を用いた癌細胞のターゲティングを試みるために、新たな治療細胞デリバリー法である気管支鏡を利用した免疫細胞治療の臨床研究を実施している。

今後の治療成績の向上のためには、NKT細胞免疫治療の有効性を治療前に予測できるバイオマーカーの開発が必須である。これまでに末梢血サンプルの網羅的解析から、治療効果判定に有効と思われるバイオマーカーの2候補遺伝子の同定に成功しており（図4）、治療前に効果予測可能なバイオマーカーの探索をそのメカニズム解析とともに進めている。今後もより有効性の高いNKT細胞免疫治療の開発を進め、非小細胞肺癌の治療成績向上に貢献していきたいと考えている。









Research Highlights

Annual Best Research Award 2011

この賞はG-COEプログラム関連領域においてきわめて優秀と認められた大学院生に対して送られます。今回は宮城正行さん（整形外科学G-COE-RA）と遠藤裕介さん（免疫発生学　現在G-COEフェロー）のお二人が受賞しました。

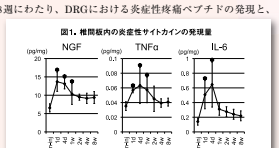
宮城　正行
整形外科学
G-COEリサーチアシスタント

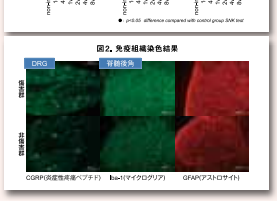
慢性椎間板性腰痛機序の検討

腰痛は臨床の現場において最も一般的で重要な愁訴の一つです。その中でも椎間板由来の腰痛が特に重要であると考えられていますが、椎間板性腰痛の病態はいまだ完全に解明されているとは言えないのが現状です。椎間板性腰痛の病理について、篠原が1970年に慢性腰痛患者の椎間板では、本来椎間板周囲にしか存在しない自由神経終末が内層に侵入することが慢性椎間板性腰痛の一因と報告したのが最初の記載です。その後の更なる研究では、ヒト変性椎間板における炎症性サイトカインの発現上昇が確認されました。これらの研究により、椎間板内に感覚神経が存在し、持続的に炎症性サイトカインの発現が上昇していることが椎間板性腰痛を引き起こすと考えられています。

しかし、"慢性"椎間板性腰痛機序についてはいまだ十分な検討がなされていません。そこで我々は、ラット腰椎椎間板傷害モデルにおける椎間板の炎症性サイトカイン（神経成長因子：NGF、TNFα、IL-6）の動向と支配感覚神経である後根神経節（DRG）、脊髄後角の免疫組織学的変化の関係を、経時的に検討しました。その結果、炎症性サイトカインの発現は椎間板傷害後4日まで非傷害群と比し有意に上昇しておりましたが、椎間板傷害2週以降は鎮静化しました（図1）。一方、支配感覚神経の免疫組織学的検討では、椎間板傷害後8週にわたり、DRGにおける炎症性疼痛ペプチドの発現と、脊髄後角におけるマイクログリアやアストロサイトの発現が持続的に上昇していました（図2）。以上より、ラット椎間板傷害モデルにおいて、椎間板内の炎症が2週以内に鎮静化するのに対し、支配感覚神経における感作は少なくとも8週にわたり持続していることが分かりました。（***Miyagi M, et al., Spine 2011 in press***）

しかし、この研究には2つの問題点がありました。一つはこの椎間板傷害モデルがヒト変性椎間板を忠実に再現できていないことです。ヒト椎間板性腰痛を検討するときには、椎間板傷害だけでなく、椎間板に加わる動的圧迫のようなメカニカルストレスが重要な要素であると考え、現在、我々は新しく開発したラット尾椎椎間板動的圧迫モデルを用いた研究を行っております（図3）。二つ目の問題点は、動物モデルを用いた腰痛研究において腰痛の行動評価ができないことにあります。我々は以前に、CatWalkシステムという歩行解析装置（図4）を用いてラット筋筋膜炎痛モデルの歩行変化を報告し、このシステムを腰痛歩行解析に応用できる可能性について言及しました。（***Miyagi M, et al., Spine, 36（21）: 1760-4, 2011.***）そこで我々は、現在このシステムを用いたラット腰椎椎間板傷害モデルの腰痛歩行解析を行っております。





Research Highlights
Annual Best Research Award 2011

遠藤さんは平成22年度医学薬学府長表彰、成績優秀賞も受賞しました。

遠藤　裕介
免疫発生学
G-COEフェロー

アレルギー性気道炎症を誘導するPathogenicメモリーTh2細胞の同定と分子メカニズムの解明

アレルギー疾患は、国民の3人に1人が罹患しているにもかかわらず、その治療は対症療法がほとんどで、未だに根治治療は開発されていません。私たちはこれまでCD4陽性ヘルパーT（Th）細胞の機能解析を中心に、アレルギー発症の分子メカニズムを研究してきました。エフェクターTh細胞は、機能の違いによりTh1, Th2, Th17細胞の少なくとも3つのサブセットに分類されることが分かっています（図1）。その中でも、IL-4, IL-5, IL-13といったサイトカインを産生するTh2細胞はアレルギー疾患の原因となる細胞であると考えられています。

エフェクターTh細胞の一部は抗原排除後に、生体内で長期間生存するメモリーTh細胞として次回の免疫応答に備えています（図2）。メモリーTh細胞は免疫応答の要である免疫記憶の一端を担うものであり、様々な病態に関与していることが明らかになってきています。また、メモリーTh細胞は比較的単一な集団であるエフェクターTh細胞と比べ、同一のThサブセットの中でもさまざまな亜集団（細胞表面分子、転写因子の発現）に分類され、多機能な細胞であることが報告されています。しかしながら、各亜集団の分類と機能についてはいまだ未知な部分が多く、アレルギー性疾患を含む多くの病態形成を理解する上で重要な研究課題となっています。

最近の我々の研究結果により、メモリーTh2細胞はTh1細胞の特徴的なマーカーであるケモカイン受容体CXCR3を発現しており、接着分子CD62LとCXCR3の発現パターンにより4つの細胞亜集団に分類されることが分かりました。また、気道炎症の増悪を引き起こす好酸球の浸潤に必須のサイトカインである IL-5を産生するメモリーTh2細胞はCD62L^{lo}CXCR3^{lo}の分画に特異的に認められ（図3）、この細胞集団がメモリーTh2細胞依存的な好酸球浸潤、アレルギー性気道炎症の増悪を引き起こしていることを明らかにしました。さらに、メモリーTh2細胞特異的なIL-5産生の分子メカニズムについても解析を行い、T-box転写因子であるEomesodermin（Eomes）の発現がメモリーTh2細胞で誘導され、メモリーTh2細胞のGATA3依存的なIL-5産生が抑制されることで、アレルギー性気道炎症が抑制されることを見いだしました（図4）。この研究はImmunityに掲載されました（*Endo et al., Immunity 35, 732*）。

この研究により、アレルギー性気道炎症を誘導するpathogenicメモリーTh2細胞集団とその分子メカニズムが解明され、この細胞集団がアレルギー疾患の治療における標的になり得ることが分かりました。今後は、これまでの研究をさらに発展させ、ヒト末梢血中のメモリーCD4T細胞でも同様の細胞集団、同様の分子メカニズムでIL-5産生が誘導されるかを明らかにし、アレルギー疾患の治療開発を視野に入れ研究を進めていきたいと考えています。

図1. ヘルパーT細胞（Th）サブセットの分化と機能

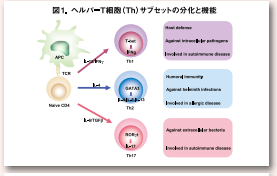


図3. メモリーTh2細胞の4分画（CD62L/CXCR3）におけるサイトカイン産生能

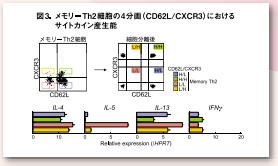


図2. メモリーTh細胞形成の概要

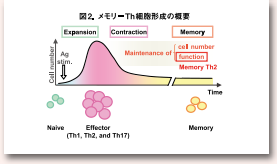
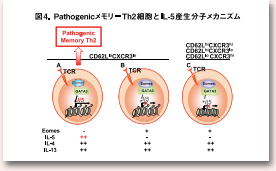


図4. Pathogenicメモリー Th2細胞とIL-5産生分子メカニズム



Research Highlights

篠田健太さん（免疫発生学　現在G-COEフェロー）に平成22年度医学薬学府長表彰：成績優秀賞が贈られました。その研究をご紹介します。

篠田　健太
免疫発生学
G-COEフェロー

記憶ヘルパーT細胞形成におけるCD69の役割

免疫は抗原を記憶することによって再侵入した抗原を迅速かつ効率よく除去することができる。記憶ヘルパーT細胞は免疫記憶に不可欠な細胞であり、それらの細胞の非存在下では、抗体を産生し続ける長寿命プラズマ細胞の発生、またウイルス感染細胞を監視する記憶キラーT細胞の維持や二次応答にも支障が見られる。そのような免疫記憶の調節において著しく重要であるにもかかわらず、生体内における記憶ヘルパーT細胞の分化や多様性、維持のメカニズムは未だ不明な点が多い。

抗原刺激を受けたナイーブヘルパーT細胞は、リンパ節や脾臓などの二次リンパ器官で活性化・増殖しエフェクターヘルパーT細胞になり、免疫反応終息後そのごく一部が記憶細胞として生体内で長期に生存すると考えられている。これまでどの臓器で記憶細胞が維持されているのかについては全くの不明であった。最近、当研究室で二次リンパ器官において増殖したエフェクターヘルパーT細胞が骨髄へ移動し、その後何ヶ月も記憶ヘルパーT細胞として骨髄に定着し続けることを明らかにした。さらに、記憶ヘルパーT細胞は骨髄のIL-7産生ストローマ細胞上で長期に渡り休止状態で維持されていることが分かり、IL-7産生ストローマが記憶ヘルパーT細胞のニッシェであることも明らかとなった。また、この記憶ヘルパーT細胞は樹脂後に効率よく抗体産生をヘルプすることができる。このことから、エフェクターヘルパーT細胞は骨髄に侵入後ニッシェへ移動し、ニッシェに接着して記憶ヘルパーT細胞として長期間生存し機能が維持されると考えられるが、この骨髄への侵入からニッシェに接着するまでのプロセスについては全く不明である。

そこで今回我々は、記憶ヘルパーT細胞が活性化マーカーとして知られるCD69を指常的に高発現している点に着目し（図1）、記憶ヘルパーT細胞におけるCD69の役割について解析を行った。CD69遺伝子欠損マウスではエフェクターヘルパーT細胞への分化や増殖が正常であるにもかかわらず、記憶ヘルパーT細胞を欠損することが明らかとなった（図2）。また、記憶ヘルパーT細胞を特異的に欠損するCD69遺伝子欠損マウスでは高親和性抗体の産生に著しい障害が生じることを見出した（図3）。さらに、CD69特異的な抗体を用いた機能阻害実験により、CD69はエフェクターヘルパーT細胞の骨髄への移行に必須であることがわかった。これらの結果により、CD69は記憶ヘルパーT細胞の骨髄への移行に必須な役割を持っていることと同時に、ヘルパーT細胞の骨髄への移行は記憶ヘルパーT細胞の発生に必須であることも明らかとなった（図4）。今後は、アレルギーや自己免疫疾患などにおける有害な免疫記憶の維持機構にも骨髄での記憶ヘルパーT細胞と類似した形成、維持メカニズムが存在するのではないかと考え、慢性化を伴う病態における記憶ヘルパーT細胞の維持メカニズムを明らかにしていきたいと考えている。

図1. 記憶ヘルパーT細胞（赤）はストローマ細胞（ラミニン、青）上に定着し、CD69（緑）を発現している

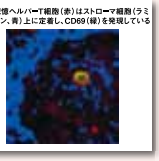


図2. CD69遺伝子の欠損により記憶ヘルパーT細胞は骨髄中に形成されない

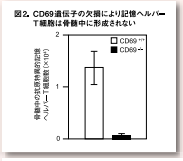


図3. CD69遺伝子欠損ヘルパーT細胞は高親和性抗体産生誘導能が顕著に低い

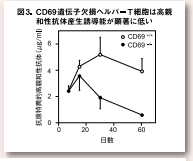
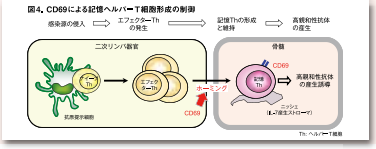


図4. CD69による記憶ヘルパーT細胞形成の制御



イベント

Reports of Study Abroad

本プログラムから巣立った若手研究者からの海外留学レポートです。貴重な生の声をご紹介します。

アレルギー関連因子TSLPに関する研究

北島　雅之
Benaroya Research Institute at Virginia Mason Immunology Program
（2008年10月より）

私は、中山俊憲教授（G-COE拠点リーダー）の研究室の博士研究員として、所属大学院生、関連機関と共同研究を行い、新規転写因子Zfp35欠損マウスにおける、Th2細胞分化の増強、アレルギー性炎症反応の増悪について（Kitajima *et al*, J Immunol, 2009）、またメモリーTh2細胞によるNK細胞を介した抗腫瘍効果（Kitajima *et al*, Cancer Res, 2011）について報告した。その研究活動の中で培われた国際共同研究への強い希望が、G-COEの理念と一致し、2008年10月から1年半にわたり、Steven Ziegler研究室にて、特任研究員として研究活動を行った。現在も引き続き、博士研究員として、同研究室に在籍している。

アレルギー性疾患患者は、増加の一途をたどる一方で、いまだそのメカニズムには不明な点が多い。その状況下、アレルギー性炎症に重要とされる分子Thymic Stromal LymphoPoietin（TSLP）に関する研究は、重要な研究課題の一つであるといえる。G-COEフェロー期間の研究成果として、TSLPがType 2 helper（Th2）細胞機能を増強すること（Kitajima *et al*, Eur J Immunol, 2011）を報告した。この結果は、TSLPによるTh2細胞の維持という新たな役割を示唆している。次に、いまだ不明な点が多い、TSLPと樹状細胞（Dendritic cell; DC）に関する研究を開始している。現在までに、CCL17-eGFPトランスジェニックマウス由来骨髄細胞をFLT3Lで分化誘導したDCサブセット（CD11b^{high} DC, CD24^{high} DC, pDC）を用いることにより、TSLPがCD11b^{high} DCにのみCCL17-eGFP の発現を誘導しその CCL17-eGFP陽性CD11b^{high} DCのみが、共刺激分子（CD80, CD86, OX40L）とMHCIIの発現上昇、およびTh2細胞分化を充進することを明らかにした。この結果は、いままで知られていなかったTSLPの標的DCサブセットの同定、そしてそのTSLP活性化DCを用いた実験系の確立を示唆している。これらの結果は、アレルギー性疾患メカニズムの解明、およびその治療に繋がることが期待される。

グローバル化とともに進化を続ける研究活動において、リアルな海外研究機関の研究形態について学ぶことは、日本の研究活動を担っていく大学院生の今後の糧となるに違いない。また、世界的研究者との discussion、研究成果を積み重ねていく過程は、研究者としての成長を触発するものと確信している。

研究室のメンバー
Steven F. Ziegler博士（中段左から3人目）、筆者（上段一番左）

米国ウィスコンシン州マディソン留学記

寺田　二郎
千葉大学医学部呼吸器内科　特任助教
[University of Wisconsin Madison, Department of Comparative（2009年4月から2011年3月）]

この度は、平成20年度のG-COE-RA（博士課程4年時）に採用いただきありがとうございました。私の大学院4年間の研究生活と2年間の米国研究留学について、簡単ではありますが報告したいと思います。

私は呼吸器内科医師として5年間の臨床経験の後、千葉大学大学院医学研究院の博士課程に入学しました。将来の臨床呼吸器内科に役立つ基礎研究を学ぶ事を目標に、大学院前半は、自律機能生理学教室の脇田康一郎教授、桑木共之教授の下でマウスの睡眠中の呼吸調定などの生理実験を用いて「呼吸神経調節の研究」を、後半は三木隆司教授の下で膵β細胞株を用いた分子生物学的実験にて「細胞間情報伝達」を研究させていただきました。そして大学院卒業後の平成21年3月、0歳と2歳の息子達と妻と共に、すでより夢であった米国での研究留学開始の運びとなりました。研究室は、呼吸の神経可塑性研究で名高いウィスコンシン大学マディソン校Gordon Mitchell labでした。研究プロジェクトは、「無麻酔無拘束睡眠中ラットの横隔膜収縮の長期増強」と「上位脊髄損傷呼吸不全モデルラットにおける呼吸の神経可塑性」でした。いずれも大学院で経験した生理的実験と分子生物学的手法を応用した実験でした。留学先のマディソンは米国中西部ウィスコンシン州の州都で、人口約20万人の湖に囲まれて美しく安全な大学都市です。言葉と文化の違いに予想以上に苦労することもありましたが、ボスを始めとしてラボの皆さん々日本の友人達の支えもあって、家族連れには最適の研究環境で充実した留学生活を終えて帰国することができました。自分の人生にとって、本当に貴重でかけがえのない経験ができたと思っております。後輩の皆さん々機会がありましたら、是非挑戦していただければと思います。在学中にG-COE-RAとして研究に集中する機会を与えてくれた皆様にこの場を借りて深謝いたします。

研究室のメンバー
Gordon Mitchell教授（中段右から3人目）、筆者（下段右から2人目）

ミシガン大留学記

中村　悠美
ミシガン大学病理学教室
（2009年5月より）

平成21年、千葉大学大学院を卒業、同年よりG-COEプログラムの特任研究員として採用して頂き、期間中より米国ミシガン大学のGabriel Nunez教授の下に留学させて頂いております。大学のあるアナーバー市内は緑に囲まれた閑静な学園都市でむしろ予想よりも治安も良い環境です。私の大学院時代の研究テーマは「肥満細胞における細胞内微生物認識受容体（NLRs; Nod-like receptor）の機能解析」でした。大学院時代に短期留学という形で2ヶ月お世話になったこともあり、現在も引き続きこちらでこのテーマを掘り下げて研究しております。Nunez教授は細胞内微生物認識受容体の分野の第一人者でいわゆる大御所の1人ですが、頭脳明晰なだけでなく大変気さくで優しく、そのボスの雰囲気を反映してかラボ全体が協力して良い雰囲気を出せていると思います。3ヶ月に一度ほど回ってくるdata presentation以外にも週に最低1～2回（ラボにいらっしゃるときはほぼ毎日かもしれません）はボスがそれぞれのメンバーのデスクにやってきて新しいデータやアイデアをディスカッションします。また他のメンバーとの会話も皮膚科の教室出身の私には大変勉強になります。ラボでは腸管免疫をやっている人が多く、腸管という組織の特殊性と共通する部分や異なる部分を免疫の観点から学ぶことが出来、今後の自分の仕事に生かせていけたら良いと思います。

Nunez先生宅にて
左からGabriel Nunez教授、筆者家族

メモリーT細胞生存維持におけるCD8ααの役割に関する研究

新中須　亮
La Jolla Institute for Allergy & Immunology
Division of Developmental Immunology
（2009年5月より）

本来、T細胞の免疫記憶は繰り返される病原体の感染に、即座にしかも強力に対応するために発達してきた。免疫記憶T細胞は大きく分けてエフェクターメモリー（EM）とセントラルメモリー（CM）に分けられる。EMは抗原投入時に素早く反応できるよう活性化した状態で予め様々な組織に分布し、CMは2次リンパ組織で増殖能や分化能を維持した状態のまま待機している。千葉大学免疫発生学教室（中山俊憲教授）在籍時は、グローバルCOEの目指す理念の一つである免疫システム破綻によるアレルギー予防・治療法の開発に繋がる成果を目指して、アレルギー反応に大きな影響を与えるEM、CMの分化誘導機構について研究を行った。現在は、CVPPメンバーであるラホヤ免疫アレルギー研究所Dr. Hilde Cheroutre の下で研究を行なっている。現在のテーマはEMの細胞表現型をもっている腸管上皮細胞間リンパ球（IELs）の生存維持における分子レベルでの解明である。これまでの我々の研究からIELsの細胞表面に特徴的に発現している CD8ααホモダイマーが長期の生存維持に重要であることがin vivo解析から明らかになってきている（Madakamutil *et al*, Science, 2004）。現在はCD8 αα ホモダイマーがどのような機序で生存維持を制御しているのか分子レベルでの解析を中心に行なっている。現在所属しているラホヤ免疫アレルギー研究所（LIAI）の特徴は、あらゆる免疫学領域の研究者が集まっているところである。そのことは、共同研究を含めた様々な角度からの解析や、最新技術のいち早い導入、さらには迅速な最新情報の収集を可能としている。このような大変恵まれた環境で得られる結果は、今後研究活動を続けていく上で何物にも代え難い財産になると確信している。

研究室のメンバー
Hilde Cheroutre博士（右から3人目）、筆者（左から3人目）

研究室のメンバー
Mark Sussman教授（後列中央）、筆者（左から5人目）

サンディエゴ留学

東口　治弘
San Diego State University
Department of Biology
（2010年2月より）

平成20年より留学直前まで、G-COEプログラムの独立助教をさせて頂いておりました循環器医科学の東口治弘です。2010年2月よりアメリカ、サンディエゴに留学しており、約2年が過ぎ留学生活を簡単に紹介させて頂きます。

留学前は、"拡張型心筋症の発症機序"に関する研究をしていました。その研究で、CaMKIIと言うkinaseが拡張型心筋症の発症に重要であると言う知見を得、心筋症を含めた心疾患におけるkinaseの役割をさらに研究したく今回の留学先を決めました。留学先は、サンディエゴ州立大学（San Diego State University; SDSU）、Department of BiologyのMark Sussman教授の研究室です。研究室のメインテーマは、心肥大や細胞死に重要なkinaseであるAktと心臓幹細胞（Cardiac Progenitor Cell; CPC）です。研究室の多くの人がAktに関連した分子の心臓における役割の解明やCPCを用いた研究をしており、私自身はリン酸化タンパク質の活性状態をコントロールする因子の心臓における役割を検討しています。

サンディエゴには日本企業の駐在の方や、世界的に有名な研究施設であるUCSD、ソーク研究所やスクリプス研究所などで勤務する日本人研究者が数多く住んでいます。特に私達家族が住んでいる地域は、日本人が多く住んでおり、公園に行けば多くの日本人家族に会うことができます。ここがアメリカなのかと驚くほどです。上の子供が現在、現地校1年生ですが、彼の学年には25人の日本人がおり、同じクラスには彼を含めて3人日本語が話せる子供がいます。バイリンガルの同級生がいることは、学校に慣れる上で多くの手助けになっています。

最後にこの場をお借りし、千葉大学循環病態医科学の諸先生方、秘書の方々、実験助手の方々、これまでお世話になりました方々に深謝申し上げます。また、今回の留学に際し、色々とお世話いただく遺伝子制御学の鈴木浩太郎先生に厚く御礼申し上げます。末筆ながらますが、G-COEの諸先生方の研究のご発展とご参幸をお祈りし、留学記とさせて頂きたいと思います。

News Letter

Reports of Study Abroad

研究留学報告

伊狩 潤
University of Nebraska Medical Center, Department of Internal Medicine, Pulmonary, Critical Care, Sleep and Allergy Medicine
（2011年4月より）

2011年4月より米国ネブラスカ州立大学医療センター呼吸器内科にポストドクトラルフェローとして在籍しています。慢性閉塞性肺疾患（COPD）の世界的権威であるStephen I. Rennard教授の下で研究に従事しています。千葉大学では、「PHF11の活性化B細胞における機能」について研究しました。PHF11の遺伝子多型は、高IgE血症、慢治性喘息との強い相関が報告されています。我々は、マウスPhf11をリンパ球特異的に欠損させたトランスジェニックマウスを解析し、高齢Phf11はIgE抗体産生を増強し、長期生存型IgE産生細胞の分化を促進するという結果を得ました。留学先では、「COPDにおける肺線維芽細胞の修復機構」の研究をしています。COPDは現在世界第4位の死因ですが、根本的治療は確立していません。原因として、喫煙による肺組織破壊と修復機能低下が考えられています。肺線維芽細胞は肺組織修復の中心的役割を果たしており、COPDでその機能の低下が報告されています。私は、肺線維芽細胞の修復機能低下メカニズムと機能回復による新規治療について研究しています。研究留学のアドバイスとしては、アメリカでは自主性が非常に重んじられるので、自主的に研究に取り組む力を普段から養っておくべきだと思います。又、ミーティングではディスカッションが特に重要視されます。普段から議論の場で質問や意見を言えるよう訓練しておく事が肝要だと思います。

G-COEの発表や分化制御学教室での英語でのディスカッションの経験が非常に役立っています。私が住んでいるネマハ市は、静かで暮らしやすい街です。研究の合間に、スポーツ観戦、ホームパーティーや旅行など余暇も楽しんでいます。広大な土地と多様な文化にアメリカのダイナミズムを感じる日々です。この経験を活かし、人として、研究者としてより成長していきたいと考えております。留学の機会を頂いた事を大変感謝しております。

研究室のメンバー
Stephen I Rennard教授（左から2人目）、筆者（右から2人目）

Drug lagの解消とTranslational Researchの発展に向けて

越坂 理也
Duke University
Duke Clinical Research Institute
（2011年7月より）

これまで、私は代謝内科医として勤務し、大学院で糖尿病に関する基礎研究を行ない、臨床試験部で臨床研究を円滑に行うためのシステム作り、主に被験者登録割付システム及び症例データ管理システムの導入及び運用に携わりました。

日本の臨床研究は、人員や予算の問題、参加者を得にくく、申請に時間がかかり、コストを要すために製薬会社などに敬遠され、中国、韓国などアジア諸国を1はじめ諸外国に遅れ、これが、他国で既に使われている新薬が日本で使えるようになるまで平均3年以上も要するDrug lagを生む一因になっています。

この遅れを取り戻すべく、臨床研究の本場である米国でも1、2を争う研究施設であるDuke大学のDuke Clinical Research Institute（DCRI）に2011年7月よりResearch Fellowとして留学し、糖尿病の新薬の国際共同試験に研究者の一員として参加し国際共同試験について学んでおり、千葉大学及び我が国の臨床研究の発展に寄与したいと考えています。また、Biomarkerに関するプロジェクトにも参加しており、Translational Researchを学び、帰国後にG-COEのプロジェクトに貢献したいと考えています。また冠動脈大動脈バイパス移植術の臨床研究の糖尿病に関する解析も行ない、2012年の学会で発表を予定しています。

DCRIには、カナダ、ブラジル、イタリア、オランダ、デンマーク、中国、オーストラリア、台湾など多くの国々から留学生が来ており、国際色豊かです。周囲には素林やゴルフ場が多く、一般道を能が頻切ったりしますが、Duke大学をはじめ、マイケル・ジョーダンの出身大学UNCや、統計ソフトSASの本社など多くの研究施設が集まる学園都市であります。

臨床研究のみならず、アメリカの文化や考え方に触れ、新たな視点で物事を考えることができ、留学して良かったと感じています。

Alexander先生宅にて
左から筆者家族、John H. Alexander先生（メンター）のご家族、花岡美紀部長

米国ハーバード大学留学報告

伊藤 薫
Harvard Medical School
Department of Genetics
（2011年4月より）

私は千葉大学で心不全やそれに付随する病態について研究する機会を得ました。心不全のメカニズムは様々ですが、分子生物学的なアプローチでメカニズムから重要な分子に迫る方法を学びつつも、それとはある意味逆な遺伝子からメカニズムへと向かう遺伝学的アプローチに興味を抱くようになりました。次世代シークエンサーの登場やそれに付随する新しいメソッドの登場が興味を後押ししたのかもしれません。そこで遺伝的な心不全モデルのExtremeである心筋症を通じて心不全の病態に迫れないかと考え、多くの諸先輩方のご助言や御協力を頂き つつ幸運にも心筋症の分野で有名な現在の研究室で仕事が出来るようになりました。

当研究室では主に家族性の心疾患と大規模臨床試験とコラボしたスタディ、心不全モデルマウスの研究などを行っていて、私は前2者に関与させて貰っています。ゲノムやRNAseq, ChIPseqなどの大量のデータを扱う特性上、研究室のメンバーはコンピュータ担当のドライ班とマウスなどを担当するウェット班に分かれています。私は新しいことを学びたいという 勤機から不慣れなドライ班に身を置きつつもウェットな仕事も少し手を出しています。

研究環境の面では、次世代シークエンサーを動かすような試料の調節や実際のシークエンスなどは実験助手や専門の施設の方が全て行ってくれて、自分自身は試料を準備するだけです。非常に難しい手技の分業が進んでいて能率的であると感じていますが、初学の私などは極力実際の現場を見せて貰えるように努めています（それでもブラックボックスの部分が案外多くて苦労しています）。また当教室はヒトの検体を用いた研究を主としていますが、DNA抽出用の血液だけでなくRNA抽出も行えるようなフレッシュな心筋試料などもパイプラインが出来ていて日本では考えられない程の容易さで入手可能です。加えてアメリカでは施設を超えた共同実験も盛んで、色々な教室が特色を出し合って研究を進めています。これら仕事の完全な分業化、ヒト検体試料の入手経路の固定化、そして多施設間の強力なコラボレーションなど、体系的で効率的な研究環境には脅威を感じる程です。

<おわりに>

留学直前には日本を未曾有の大災害が襲い、この時期に本当に日本を離れて良いものかと苦悩しながら渡米したことを思い出します。現在もその苦悩は変わりありませんが、今は自分に出来ることをしっかりと遂行し、帰国してからそれを還元していけたらと思っています。

研究室のメンバー
Jonathan.G.Seidman教授（後列一番右）、Cristine.E.Seidman教授（後列右から3人目）、筆者（後列一番左）。

第8回千葉大学 グローバルCOE プログラムワークショップ

February 19, 2011

Presentation and Discussion by G-COE-RA

日時：2011年2月19日
場所：千葉大学医学部本館1階　第1講義室

2月19日にG-COE-RAによる英語での研究発表会を行った。5回目となる今回は33名が其々の研究の進捗状況などを発表した。抑制を効かせこれまでの成果を淡々と述べる発表者。自らの研究に対する思い同様に、エネルギッシュに語り続ける発表者もいる。また、初めての英語での発表のせいか、緊張がこちらまで伝わってくることもある。質の高い研究成果に加え、各人の持ち味が出た発表に瞭来は引き込まれた。特に今回は、自信に溢れ、洗練された発表が多く、またディスカッションタイムに於いても学生から矢継ぎ早に質問があり、活気に満ちた充実した会となった。発表者の多くは昨年8月に授業科目として開講された英語科学プレゼンテーションセミナーを受講しており、その効果も出ている。この様に発表、討論の経験を重ね、成長したRAの姿を目の当たりにし、会全体、又G-COEプログラムの意義と確かな進展を実感した。

March 8, 2011

Advanced Medicine Progress Seminar by Seeds Grant Competition Winners 2010

日時：2011年3月8日
場所：千葉大学医学部附属病院3階　第3講堂

千葉大学内に数多く埋もれている優良シーズを掘り起こし、トランスレーショナルリサーチ（TR）を加速すると同時に、若手研究者の臨床研究マインドを鼓舞する目的に、「未来開拓シーズコンペ2010」が開催された。採択された8件の優秀な研究課題に対して、TR実現促進のための研究経費助成および定期的ディスカッションを通じた支援を行い、2011年3月8日に研究進捗状況の報告も兼ねた公開講演会を開催した。

採択された各研究テーマのシーズは、診断用腫瘍マーカーや腫瘍局在診断薬開発、新規治療薬・治療法開発などを目的として、神経変性疾患や悪性腫瘍を対象とするものが多く、発表された研究進捗状況も、TRに至るまでの研究段階としては研究開で大きく幅があったものの、TRへの推進に向けて精力的に努力されている様子がうかがえた。また、継続して支援している2課題については、昨年度と比較し着実な進捗が報告された。学内のシーズ発掘から始まる千葉大発の診断・治療法開発研究が着実に進んでいく確固たる流れが出来るまで、このシーズコンペを継続して開催し支援を続けたい。

G-COEシーズコンペ
プログラムリーダー
本橋 新一郎

March 29, 2011

Inaugural Joint Scientific Meeting – Medical University of Vienna and Chiba University –

日時：2011年3月29日
場所：千葉大学医学部本館2階　カンファレンスルーム

第1回千葉大学＆ウィーン医科大学大学間交流シンポジウムが平成23年3月29日に千葉大学医学部本館で行われた。この交流活動は、2010年、両大学の研究、教育交流を促進する目的で千葉大学とウィーン大学の間で締結された大学交流プログラムのもと千葉大学大学院医学研究院と附属病院により企画され、千葉大学グローバルCOEプログラムと厚生労働科学研究医療技術実用化総合研究事業の支援のもとで実施された。

1992年から両大学の交流は共同研究と教員や研究員の相互受け入れにより深められてきた。第1回シンポジウムは、「LDL受容体から未分化細胞病へ」のテーマのもとこれまでの交流の経緯と最新の研究成果が発表された。直前に発生した東北関東地方への震災により当初予定されていた国外講演や学外発表が難しくなり交流活動に関わる学内発表によるプログラムへ変更されたが、開会の挨拶で河野陽一附属病院長がそのようななかでの研究の大切さを述べられた。引き続き、発表者により最新の研究活動が紹介され参加者により活発に討論され、閉会の挨拶で中谷靖昭研究院長から今後のさらなる発展の期待が述べられた。

大学間交流事務局
武城　英明

Message with Selected Slides

Dear President Dr. Saito, dear Colleagues!
I deeply regret that unfortunate events bringing sadness to many Japanese people preclude my participation in this Inaugural Joint Scientific Meeting of our Universities.
My thoughts and hopes are with all of you.
I wish you and your colleagues a successful meeting now, and a rapid recovery from the dire consequences of the powers of nature.
Hoping that we will be able to meet soon,
With best regards,

Wolfgang J. Schneider

第9回千葉大学 グローバルCOE プログラムワークショップ

June 4, 2011

Presentation and Discussion by G-COE-RA

日時：2011年6月4日
場所：千葉大学医学部本館1階　第1講義室

6月4日に6回目となるG-COE-RAによる英語での研究発表会を行った。今年度は新規採用17名を含む33人がRAに採用された。募集はG-COEプログラムの関連研究領域に広く門戸を開いているので、新たな分野からの採用も年々増えている。特に薬学研究院のRA数は昨年度から倍増で10名にのぼり、所属先に於いても3研究領域が新たに加わった。新規RAは研究計画を、昨年からの継続RAは研究成果・進捗状況を発表した。討論では次々と質問が飛び出し、英語での対応能力が問われた。今回の経験に加え、発表の録画ビデオや英語科学プレゼンテーションセミナーなどで今後のプラッシュアップが期待される。このプログラムでは指導教員のほか2名のアドバイザーがそれぞれの発表について評価を行っている。新しくアドバイザーを担当する先生方も増加しており、この会の一層の充実、広がりを示している。

IMSUT/RCAST - Chiba University Global COE Joint Retreat 2011

“Toward new era in the basic and clinical immunology”

日時：2011年9月17−18日
場所：大磯プリンスホテル

東京大学医科学研究所・東京大学先端科学技術研究センターG-COEプログラム「ゲノム情報に基づく先端医療の教育研究拠点：オーダーメイド医療の実現と感染症克服を目指して」と共同し、初めてのジョイントリトリートを開催した。両G-COEプログラムの大学院生、スタッフ研究者、総勢約110名が参加、1泊2日を共にし、交流を通じ新たな刺激を受けた。

特別講演では、須田年生先生（慶応大学）をお招きし、“Stem Cells and Cancer Stem Cells”と題し、お話を頂いた。医科研から秋山泰身准教授、國澤 純講師、千葉大からは中島裕史教授がプログラム委員を務めた。参加者からの感想を紹介する。

須田 年生
慶應義塾大学医学部
発生・分化生物学 教授

夕食後に行われたポスター発表では千葉大学大学院免疫発生学の東福寺紀一さん（G-COE-RA）がポスター特別賞を受賞した。

鈴木 浩太郎
千葉大学大学院医学研究院
遺伝子制御学

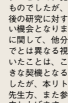
2011年9月17日から18日の2日間にわたり、広大な太平洋をのぞむ豊かな自然に囲まれた大磯プリンスホテルで、千葉大学G-COEリトリート2011が開催された。今回のリトリートは東京大学医科学研究所・先端研G-COEとの合同での開催となり、両施設より数多くの大学院生、スタッフ研究者が参加した。参加者数、演題数とも過去2回のリトリートに比して最大規模のものとなったが、その内容については各分野において最先端のものが目立ち、質の高い演題が多かった。またPoster Presentation, Oral Presentationとも施設間を越えた活発な討論がなされ、両施設の学生や研究者の相互理解も深まった。

浦木 隆太
東京大学医科学研究所
ウイルス感染分野

私は修士課程大学院生として、インフルエンザウイルスの病原性をテーマに研究を行っております。免疫学をテーマとした今回のセミナーにウイルス学を専攻している自分が参加・発表をしていいものかが不安の中で参加でした。しかし、その不安とは裏腹に、注目している興味深い現象について、普段考えることのないような切り口のアドバイスを先生方や先輩方から頂けたり、他大学および異分野で研究されている方々と交流ができたりと、非常に有意義なセミナーでした。また、なかなか行う機会のない英語での口頭発表をさせていただけたのは非常によい経験となりました。今回のセミナーで学んだことを今後の研究に生かしていきたいと思います。

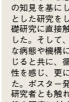
田中 さとみ
千葉大学大学院医学研究院
細胞分子医学

リトリートは大磯のリゾビーチに面したホテルで行われました。2日目は苦手な英語で大勢の先生方の前で発表するということで大変緊張して臨みましたが、学会や通常の研究報告などとは異なり、振袋も普段着、前日の懇親会も手伝って会場の雰囲気がとてもよかったため、ディスカッションもわやかに、時に笑いも交えながら弾んでいたのが印象的でした。普段直接接する機会の少ない学内外の先生方と直接お話をさせていただいたり、また初日には慶応大学の須田年生先生の正常、及びがん幹細胞についての興味深いレクチャーも受けることができ、大変有意義な時間を過ごすことができました。このような貴重な機会をいただき、ありがとうございました。



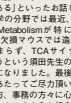
芦田 浩
東京大学医科学研究所
細菌感染分野

平成23年9月、大磯で開催されたG-COEリトリートに参加させて頂きました。本リトリートでは、千葉大学、東大医科研より参加した若手研究者、大学院生による、免疫を主体とした口頭発表、ポスター発表が行われました。普段、細菌学を研究している私にとって、免疫に関する発表は数歴の高いものでしたが、同世代の研究者との交流は今後の研究に対するモチベーションを高める良い機会となりました。また、自身の研究内容に関して、他分野の参加者の方々からこれまでとは異なる視点からの質問、助言をして頂いたことは、これからの研究遂行において大きな契機となると感じました。最後になりましたが、本リトリートの事務局・実行委員の先生方、また参加者の方々全員に心より感謝申し上げます。



住田 智一
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学

今回のG-COEリトリートは、眼下に青い海と白い砂浜が広がる大磯の地で開催されました。東京大学医科研・先端研との合同開催であったことから、前回と比して規模も大きくなり、また、若手研究者の養成を目的とした配慮が所々に感じられるプログラムだったと思います。免疫学に関わる最新の知見を基にした発表は、循環器疾患を対象とした研究をしている私にとって免疫学の基礎研究に直接触れる大変貴重な経験となりました。そして、免疫システムが生体内の様々な病態や機構に関与していることを改めて感じると共に、循環器疾患にもリンクする可能性を感じ、更に興味を深めることができました。ポスター発表や懇親会を通して他大学の研究者とも触れ合い刺激を受けることで、今後の研究に対するモチベーションも上がり、自らにとって多くの収穫があった2日間でした。この様な恵まれた環境を用意していただいたことに改めて感謝申し上げます。



倉島 洋介
東京大学医科学研究所
炎症免疫学分野

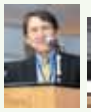
9月17日、18日に神奈川県大磯町で開催されたGlobal COE Joint Retreatは、免疫、感染症、癌といった様々な医学分野の最新の研究動向を集中的に学べる貴重な機会と考えて参加させて頂きました。

Keynote Lectureでは、須田年生先生の「造血幹細胞のニッチにおいては低酸素状態が重要である」といった お話を拝聴いたしました。免疫学の分野では最近、こういったImmune Cell Metabolismが特に注目されており、HIF-1欠損マウスでは造血幹細胞の細胞周期が止まらず、TCAサイクルが活発になってしまうという須田先生のお話は大変印象的で勉強になりました。最後に、リトリートの開催にあたってご尽力頂いたオーガナイザーの先生方、事務の方々に心から感謝申し上げます。またこのような機会が得られれば、ぜひ参加させて頂きたいと思っております。

The 6th Chiba University Global COE Symposium

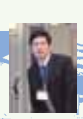
Immune System Regulation toward Disease Control

日時：2011年11月30日
場所：ホテルニューオータニ幕張



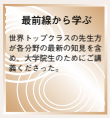
第6回千葉大学グローバルCOEプログラムシンポジウムが、東京大学グローバルCOEプログラム（IMSUT & RCAST）との共催で、平成23年11月30日（水）に幕張で開催された。6回目を迎えた今回は、「Immune System Regulation toward Disease Control」と題して、免疫系の制御とその関連疾患の話題が中心であった。今年は、日本免疫学会学術集会が幕張メッセで開催され、その終了翌日に行われた本シンポジウムでは、免疫学会の熱気も冷めやらぬまま興味深い講演や熱い討論が行われた。会場が満員となるほどの聴衆を集めたという事実は、国内外の魅力的な研究者の講演を集約した何よりの証拠であろう。発表は、リンパ球の発生に関する話題から始まり、引き続いて免疫記憶やT細胞機能に関するセッションが行われた。最後に、若手研究者によるアレルギーや炎症に関する発表があり、全て合わせると合計15演題の発表があった。私が個人的に最も興味を持ったのは、Dr. Meinrad Busslingerの発表であった。ChIP-Seq法とRNA-Seq法を用いたB細胞のゲノムワイド解析は、自分の研究にとって大変参考となるものであった。Dr. Busslingerとは昼食の時またま隣の席となり、発表に関していくつかの質問をしたり、討論をしたりと直接お話できる機会が持てたのは幸運であった。また私は、今回のシンポジウムで初めて全体司会の大役を任せて頂き、事務局と協力しながらの運営や英語でのアナウンスを担当した。初めてのことであったので、まだまだ不十分なことも多く反省点もあったが、非常によい経験をさせて頂いたと感じている。本シンポジウムが契機となり、千葉大学から世界へと新たな情報を発信し、さらなる研究が発展することを願っている。

小野寺 淳
免疫発生学G-COE独立助教

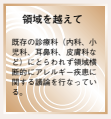


渡邊 友紀子
免疫発生学G-COE-RA

G-COE セミナー



アレルギー クリニカル カンファレンス



Basic Science Joint Meeting (BSJM)

この研究セミナーは大学院生がアレンジし、毎週開催されている。

第59回BSJM 2011年1月7日
道川 祐市 放射線医学総合研究所、重粒子医科学センター、ゲノム診断研究グループ 主任研究員

第60回BSJM 2011年1月14日
河村 治清 自律機能生理学 助教

第61回BSJM 2011年1月21日
高橋 健太郎 遺伝子制御学 博士課程

第62回BSJM 2011年1月28日
岩村 千秋 免疫発生学 助教

第63回BSJM 2011年2月4日
松浦 彰 大学院融合科学研究科 ナノサイエンス専攻／理学部 生物学科 教授

第64回BSJM 2011年2月18日
本橋 新一郎 未来開拓センター 准教授

第65回BSJM 2011年2月25日
稲垣 絢子 耳鼻咽喉科 頭頸部腫瘍学 特任研究員

第66回BSJM 2011年4月1日
高野 晴子 バイオメディカルセンター 研究員

第67回BSJM 2011年4月8日
大澤 光次郎 細胞分子医学 特任講師

第68回BSJM 2011年4月15日
鈴木 浩也 免疫発生学 修士課程

第69回BSJM 2011年4月22日
山下 潤二 免疫発生学 研究員

第70回BSJM 2011年5月6日
松本 紋子 薬理学・神経生物学 JSPS特別研究員

第71回BSJM 2011年5月13日
尾野本 浩司 真菌医学研究センター 感染免疫分野 助教

第72回BSJM 2011年5月20日
花岡 英紀 附属病院 臨床試験部 部長／教授

第73回BSJM 2011年5月27日
潘 婧 分化制御学 博士課程

第74回BSJM 2011年6月4日
石川 裕之 大学院理学研究科 生物学 特任准教授

第75回BSJM 2011年6月10日
松本 明郎 薬理学 准教授

第76回BSJM 2011年6月17日
黒田 正幸 未来開拓センター 特任准教授

第77回BSJM 2011年6月24日
小野寺 淳 免疫発生学 特任助教

第78回BSJM 2011年7月1日
佐藤 遠也 発生生物学 助教

第79回BSJM 2011年7月8日
小沼 貴晶 細胞分子医学 博士課程

第80回BSJM 2011年7月15日
横田 雅也 遺伝子制御学 博士課程

第81回BSJM 2011年7月22日
鶴岡 信栄 分化制御学／医学部附属病院 周産期母性科 医員

第82回BSJM 2011年9月2日
村田 武士 大学院理学研究科 特任准教授／JST・岩田ERATO

第83回BSJM 2011年9月9日
田中 知明 細胞治療内科学 講師

第84回BSJM 2011年9月16日
南野 徹 循環病態医科学 講師

第85回BSJM 2011年10月7日
中村 俊介 細胞分子医学 博士課程

第86回BSJM 2011年10月14日
岩田 有史 遺伝子制御学 医員

第87回BSJM 2011年10月28日
花澤 麻美 免疫発生学 博士課程

第88回BSJM 2011年11月4日
北川 元生 腫瘍病理学 准教授

第89回BSJM 2011年11月11日
千葉 哲博 腫瘍内科学 助教

第90回BSJM 2011年11月18日
櫻井 大樹 耳鼻咽喉科 頭頸部腫瘍学 講師

第91回BSJM 2011年11月25日
関 直彦 機能ゲノム学 准教授

第92回BSJM 2011年12月2日
川本 進 真菌医学研究センター 病原機能分野 教授

第93回BSJM 2011年12月9日
東福寺 聡一 免疫発生学／かずさDNA研究所 博士課程

第94回BSJM 2011年12月16日
石橋 史博 免疫発生学 博士課程／呼吸器病態外科学

新メンバー

2011年度新規採用RA

渡辺 健太
病院薬学

中野 泰至
小児病態学

田中 さとみ
細胞分子医学

野島 愛佳
循環病態医科学

河野 麻仁
分化制御学

佐々原 剛
耳鼻咽喉科学

牧山 智彦
薬効薬理学

潘 婧
分化制御学

ムラディル ムタリフ
耳鼻咽喉科学

松本 准
病院薬学

王 欣
生化学

金子 伊樹
分子腫瘍生物学

諏訪 映里子
高齢者薬剤学

石橋 賢一
分子細胞生物学

鈴木 博元
分子画像薬品学

日野 もえ子
小児病態学

塩濱 直
小児病態学

事業推進協力者

石井 伊都子
病院薬学 准教授

村山 俊彦
薬効薬理学 教授

有吉 範高
薬剤部 准教授

末山 光俊
真菌医学研究センター 感染免疫分野 教授

上野 光一
高齢者薬剤学 教授

西城 忍
真菌医学研究センター 感染免疫分野 特任准教授

G-COE独立助教

トーマス デーモン
免疫発生学

G-COEフェロー

遠藤 裕介
免疫発生学

越坂 理也
臨床試験部

篠田 健太
免疫発生学

古田 俊介
遺伝子制御学

今後のイベント情報

第10回千葉大学グローバルCOEプログラムワークショップ
Presentation and Discussion by G-COE-RA
日時：2012年2月11日
場所：千葉大学医学部本館1階 第1講義室

臨床試験部発足10周年・未来医療教育研究センター発足記念シンポジウム
日時：2012年3月19日
場所：千葉大学薬学棟1階 120周年記念講堂

第11回千葉大学グローバルCOEプログラムワークショップ
Presentation and Discussion by G-COE-RA
日時：2012年6月

G-COEリトリート2012
日時：2012年9月8、9日
場所：生命の森リゾート

オークランド大学、RCAIとのシンポジウム
日時：2012年秋 場所：ニュージーランド

第7回グローバルCOEシンポジウム
日時：2013年1月

第12回千葉大学グローバルCOEプログラムワークショップ
Presentation and Discussion by G-COE-RA
日時：2013年2月

編集後記

第４号をお届けします。地震、津波、原発事故のあった一年でありましたが、医学研究や臨床研究は着実に進みました。これからの医学研究と治療をめざす若手研究者の環境の進展が本プログラムの推進によって図られたのがNews Letterの№1から通して読んでいただければわかると思います。イベントも国際的な視点で多方面に広がり、国際的な若手研究者が千葉大G-COEから多数輩出されることは確実になったと思います。

（G-COEコーディネーター 鈴木和男）

千葉大学グローバルCOEプログラム
〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1
Tel: 043-226-2515 Fax: 043-226-2503
e-mail: igaku-gcoejimu@office.chiba-u.jp
URL: http://www.isrt-gcoe-chiba.jp

6.
業　績

論 文

2008

1. Abu A, Motoori K, Yamamoto S, Hanazawa T, Nagai Y, Kaneoya K, Ito H. MRI of chronic sclerosing sialoadenitis. ***Br J Radiol***. 2008; 81(967): 531-536.

2. Ajima R, Akazawa H, Kodama M, Takeshita F, Otsuka A, Kohno T, Komuro I, Ochiya T, Yokota J. Deficiency of Myo18B in mice results in embryonic lethality with cardiac myofibrillar aberrations. ***Genes Cells***. 2008; 13(10): 987-999.

3. Amirul Islam M, Yanagi T, Mizoe JE, Mizuno H, Tsujii H. Comparative study of dose distribution between carbon ion radiotherapy and photon radiotherapy for head and neck tumor. ***Radiat Med***. 2008; 26(7): 15-21.

4. Arima M, Fukuda T, Tokuhisa T. Role of the transcriptional repressor BCL6 in allergic response and inflammation. ***WAO Journal***. 2008; 115-122.

5. Asano T, Kobayashi Y, Fukushima K, Iwata Y, Kitahara H, Ishio N, Kuroda N, Komuro I. Safety and efficacy of low-dose clopidogrel in Japanese patients undergoing coronary stenting: preliminary 30-day clinical outcome. ***Circ J***. 2008; 72(10): 1707-1708.

6. Bilguvar K, Yasuno K, Niemelä M, Ruigrok YM, von Und Zu Fraunberg M, van Duijn CM, van den Berg LH, Mane S, Mason CE, Choi M, Gaál E, Bayri Y, Kolb L, Arlier Z, Ravuri S, Ronkainen A, Tajima A, Laakso A, Hata A, Kasuya H, Koivisto T, Rinne J, Ohman J, Breteler MM, Wijmenga C, State MW, Rinkel GJ, Hernesniemi J, Jääskeläinen JE, Palotie A, Inoue I, Lifton RP, Günel M. Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. ***Nature Genet***. 2008; 40(12): 1472-1477.

7. Campos E, Shimojo N, Suzuki Y, Mashimo Y, Arima T, Matsuura T, Inoue Y, Yamaide A, Tomiita M, Fujii K, Hata A, Kohno Y. IL-10 gene polymorphism, but not TGF-β1 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population. ***Pediatr Allergy Immunol***. 2008; 19(8): 716-721.

8. Cervigni F, Suzuki Y, Ishii T, Hata A. Spatial accessibility to pediatric services. ***J Community Health***. 2008; 33(6): 444-448.

9. Chang JH, Lee JM, Youn HJ, Lee KA, Chung Y, Lee AY, Kweon MN, Kim HY, Taniguchi M, Kang CY. Functional maturation of lamina propria dendritic cells by activation of NKT cells mediates the abrogation of oral tolerance. ***Eur J Immunol***. 2008; 38(10): 2727-2739.

10. Dashtsoodol N, Watarai H, Sakata S, Taniguchi M. Identification of CD4(-)CD8(-) double-negative natural killer T cell precursors in the thymus. ***PLoS ONE***. 2008; 3(11): 3688.

11. Ehrhardt GR, Hijikata A, Kitamura H, Ohara O, Wang JY, Cooper MD. Discriminating gene expression profiles of memory B cell subpopulations. ***J Exp Med***. 2008; 205(8): 1807-1817.

12. Ellison CA, Makar BM, Wiseman JM, Gheorghiu I, Taniguchi M, Gartner JG. Palifermin mediates immunoregulatory effects in addition to its cytoprotective effects in mice with acute graft-versus-host disease. ***J Clin Immunol***. 2008; 28(5): 600-615.

13. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Tanaka H, Inoue D, Minagawa M, Sugimoto T, Yamauchi M, Michigami T, Matsumoto T. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hyophosphatemic patients: Proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. ***Bone***. 2008; 42(6): 1235-1239.

14. Fujii H, Kambe N, Fujisawa A, Kohno K, Morita E, Miyachi Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by low dose aspirin therapy. ***Allergol Int***. 2008; 57(1): 97-98.

15. Fukada T, Civic N, Furuichi T, Shimoda S, Mishima K, Higashiyama H, Idaira Y, Asada Y, Kitamura H, Yamasaki S, Hojyo S, Nakayama M, Ohara O, Koseki H, Dos Santos HG, Bonafe L, Ha-Vinh R, Zankl A, Unger S, Kraenzlin ME, Beckmann JS, Saito I, Rivolta C, Ikegawa S, Superti-Furga A, Hirano T. The zinc transporter SLC39A13/ZIP13 is required for connective tissue development; its involvement in BMP/TGF-β signaling pathways. ***PLoS ONE***. 2008; 3(11):e3642.

16. Fukumoto S, Namba N, Ozono K, Yamauchi M, Sugimoto T, Michigami T, Tanaka H, Inoue D, Minagawa M, Endo I, Matsumoto T. Causes and Differential Diagnosis of Hypocalcemia - Recommendation Proposed by Expert Panel Supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. ***Endocr J***. 2008; 55(5): 787-794.

17. Fukushima K, Kobayashi Y, Kitahara H, Iwata Y, Nakayama T, Kuroda N, Ooyama M, Nomura F, Komuro I. Effect of 150-mg vs 300-mg loading doses of clopidogrel on platelet function in Japanese patients undergoing coronary stent placement. ***Circ J***. 2008; 72(8): 1282-1284.

18. Funeshima FN, Fujino M, Kimura H, Takahara S, Nakayama T, Ezaki T, Li X-K. Survival of skin allografts is prolonged in mice with a dominant-negative H-Ras. ***Transpl Immunol***. 2008; 18(4): 302-306.

19. Fushimi K, Uzawa K, Ishigami T, Yamamoto N, Kawata T, Shibahara T, Ito H, Mizoe JE, Tsujii H, Tanzawa H. Susceptible genes and molecular pathways related to heavy ion irradiation in oral squamous cell carcinoma cells. ***Radiother Oncol***. 2008; 89(2): 237-244.

20. Hayakawa K, Tateda K, Fuse ET, Matsumoto T, Akasaka Y, Ishii T, Nakayama T, Taniguchi M, Kaku M, Standiford TJ, Yamaguchi K. Paradoxically high resistance of natural killer T (NKT) cell-deficient mice to Legionella pneumophila: another aspect of NKT cells for modulation of host responses. ***J Med Microbiol***. 2008; 57(Pt11): 1340-1348.

21. Hayashi S, Mizuno S, Migita O, Okuyama T, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. The CASK gene harbored in a deletion detected by array-CGH as a potential candidate for a gene causative of X-linked dominant mental retardation. ***Am J Med Genet***. 2008; 146A(16): 2145-2151.

22. Hijioka K, Sonoda KH, Tsutsumi-Miyahara C, Fujimoto T, Oshima Y, Taniguchi M, Ishibashi T. Investigation of the role of CD1d-restricted invariant NKT cells in experimental choroidal neovascularization. ***Biochem Biophys Res Commun***. 2008; 374(1): 38-43.

23. Hirahara K, Yamashita M, Iwamura C, Shinoda K, Hasegawa A, Yoshizawa H, Koseki H, Gejyo F, Nakayama T. Repressor of GATA regulates Th2-driven allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness. ***J Allergy Clin Immunol***. 2008; 122(3): 512-520.

24. Hirata H, Arima M, Fukushima Y, Ishii Y, Tokuhisa T, Fukuda T. Effects of Th2 pulmonary inflammation in mice with bleomycin-induced pulmonary fibrosis. ***Respirology***. 2008; 13(6): 788-798.

25. Hirose K, Wakashin H, Oki M, Kagami S-I, Suto A, Ikeda K, Watanabe N, Iwamoto I, Furuichi Y, Nakajima H. GS143, an IκB ubiquitination inhibitor, inhibits allergic airway inflammation in mice. ***Biochem Biophys Res Commun***. 2008; 374(3): 507-511.

26. Hishiki T, Kazukawa I, Saito T, Terui K, Mitsunaga T, Nakata M, Matsuura G, Minagawa M, Kohno Y, Yoshida H. Diagnosis of adrenocortical tumor in a neonate by detection of elevated blood 17-hydroxyprogesterone measured as a routine neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: a case report. ***J Pediatr Surg***. 2008; 43(10): e19-e22.

27. Horiguchi S, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Kunii N, Yamamoto H, Sakurai D, Hanazawa T. Lowered effectiveness of immunotherapy for cypress pollinosis by using Japanese cedar pollen extract. ***Arerugi***. 2008; 57(5): 558-561.

28. Hoshino A, Nagao T, Nagi MN, Ohno N, Yasuhara M, Yamamoto K, Nakayama T, Suzuki K. MPO-ANCA induces Il-17 production by activated neutrophils in vitro via classical complement pathway-dependent manner. ***J Autoimmun***. 2008; 31(1): 79-89.

29. Hossain MB, Hosokawa H, Hasegawa A, Watarai H, Taniguchi M, Yamashita M, Nakayama T. Lymphoid enhancer factor interacts with GATA-3 and controls its function in T helper type 2 cells. ***Immunology***. 2008; 125(3): 377-386.

30. Inoue H, Kayano S, Aoki Y, Kure S, Yamada A, Hata A, Matsubara Y, Suzuki Y. Association of the GABRB3 gene with nonsyndromic oral clefts. ***Cleft Palate Craniofac J***. 2008; 45(3): 261-266.

31. Inoue H, Mashimo Y, Funamizu M, Shimojo N, Hasegawa K, Hirota T, Doi S, Kameda M, Miyatake A, Kohno Y, Okamoto Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y. Association study of the C3 gene with adult and childhood asthma. ***J Hum Genet***. 2008; 53(8): 728-738.

32. Inoue Y, Shimojo N, Suzuki S, Arima T, Tomiita M, Minagawa M, Kohno Y. Efficacy of intravenous alendronate for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in children with autoimmune diseases. ***Clin Rheumatol***. 2008; 27(7): 909-912.

33. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Hirasawa N, Yanagi T, Mizoe JE, Akakura K, Suzuki H, Shimazaki J, Nakano T, Tsujii H. Adverse effects of androgen deprivation therapy on persistent genitourinary complications after carbon ion radiotherapy for prostate cancer. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys***. 2008; 72(1): 78-84.

34. Ishiwada N, Kuriosaki T, Terashima I, Kohno Y. The incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan (2003-2005). ***J Infect***. 2008; 57(12): 455-458.

35. Ito H, Ando K, Ishikawa T, Nakayama T, Taniguchi M, Saito K, Imawari M, Moriwaki H, Yokochi T, Kakumu S, Seishima M. Role of Vα14$^+$ NKT cells in the development of Hepatitis B virus-specific CTL: activation of Vα14$^+$ NKT cells promotes the breakage of CTL tolerance. ***Int Immunol***. 2008; 20(7): 869-879.

36. Ito T, Hasegawa A, Hosokawa H, Yamashita M, Motohashi S, Naka T, Okamoto Y, Fujita Y, Ishii Y, Taniguchi M, Yano I, Nakayama T. Human Th1 differentiation induced by lipoarabinomannan/lipomannon from Mycobacterium bovis BCG. ***Int Immunol***. 2008; 20: 849-860.

37. Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, Tamura N, Yamanishi Y, Fukatsu A, Watts RA, Scott DG, Jayne DR, Suzuki K, Hashimoto H. A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan and Europe. ***Clin Exp Rheumatol***. 2008; 26(6): 1027-1033.

38. Jiang M, Bujo H, Ohwaki K, Unoki H, Yamazaki H, Kanaki T, Shibasaki M, Azuma K, Harigaya K, Schnerider WJ, Saito Y. AngII-stimulated migration of vascular SMC is dependent on LR11. ***J Clin Invest***. 2008; 118(8): 2733-2746.

39. Kadohira T, Kobayashi Y, Asano T, Uehara M, Funabashi N, Nakayama T, Kuroda N, Komuro I. Fatal very late stent thrombosis in a young diabetic patient with severely diffuse coronary atherosclerosis. ***Int Heart J***. 2008; 49(4): 507-513.

40. Kagami S-i, Kanari H, Suto A, Fujiwara M, Ikeda K, Hirose K, Watanabe N, Iwamoto I, Nakajima H. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits proinflammatory cytokine production from murine mast cells. ***Int Arch Allergy Immunol***. 2008; 146(suppl): 61-66.

41. Kami D, Shiojima I, Makino H, Matsumoto K, Takahashi Y, Ishii R, Naito AT, Toyoda M, Saito H, Watanabe M, Komuro I, Umezawa A. Gremlin enhances the determined path to cardiomyogenesis. ***PLoS ONE***. 2008; 11(3): e2407.

42. Kawachi S, Luong ST, Shigematsu M, Furuya H, Phung TT, Phan PH, Nunoi H, Nguyen LT, Suzuki K. Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome followed by avian influenza (H5N1) infection in Vietnamese children. ***J Infectious Dis***. 2008; 26(7): 15-21.

43. Kawamura T, Murakami K, Bujo H, Unoki H, Jiang M, Nakayama T, Saito Y. Matrix metalloproteinase-3 enhances the free fatty acids-induced VEGF expression in adipocytes through toll-like receptor 2. ***Exp Biol Med***. 2008; 283(10): 1213-1221.

44. Kitahara H, Kobayashi Y, Yamaguchi M, Ohkubo K, Nakayama T, Kuroda N, Komuro I. Damage to polymer of aclitaxel-eluting stent. ***Circ J***. 2008; 72(11): 1907-1908.

45. Kobashi G, Ohta K, Washio M, Okamoto K, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Hata A, Tamashiro H, Inaba Y, Tanaka H. FokI variant of vitamin D receptor gene and factors related to atherosclerosis associated with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: a multi-hospital case-control study. ***Spine***. 2008; 33(16) E553-E558.

46. Kobayashi S, Ito A, Okuzaki D, Onda H, Yabuta N, Nagamori I, Suzuki K, Hashimoto H, Nojima H. Expression profiling of PBMC-based diagnostic gene markers isolated from vasculitis patients. ***DNA Research***. 2008; 15 (4): 253-265.

47. Koizumi M, Saga T, Yoshikawa K, Suzuki K, Yamada S, Hasebe M, Ohashi S, Abd-Elrazek S, Ishikawa H, Sagou K, Tamura K, Hara R, Kato H, Yasuda S, Yanagi T, Tsujii H. 11C-methionine-PET for evaluation of carbon ion radiotherapy in patients with pelvic recurrence of rectal cancer. ***Mol Imaging Biol***. 2008; 10(6): 374-380.

48. Kuramochi D, Unoki H, Bujo H, Kubota Y, Jiang M, Rikihisa N, Udagawa A, Yoshimoto S, Ichinose M, Saito Y. Matrix metalloproteinase 2 improves the transplanted adipocyte survival in mice. ***Eur J Clin Invest***. 2008; 38(10): 752-759.

49. Kurasawa Y, Shiiba M, Nakamura M, Fushimi K, Ishigami T, Bukawa H, Yokoe H, Uzawa K, Tanzawa H. PTEN expression and methylation status in oral squamous cell carcinoma. ***Oncol Rep***. 2008; 19(6): 1429-1434.

50. Lai ZF, Chen YZ, Feng LP, Meng XM, Ding JF, Wang LY, Ye J, Li P, Cheng XS, Kitamoto Y, Monzen K, Komuro I, Sakaguchi N, Kim-Mitsuyama S. Overexpression of TNNI3K, a cardiac-specific MAP kinase, promotes P19CL6-derived cardiac myogenesis and prevents myocardial infarction-induced injury. ***Am J Physiol Heart Circ Physiol***. 2008; 295(2): H708-716.

51. Ma F, Kambe N, Wang D, Shinoda G, Fujino H, Umeda K, Fujisawa A, Ma L, Suemori H, Nakatsuji N, Miyachi Y, Torii R, Tsuji K, Heike T, Nakahata T. Direct development of functionally mature tryptase/chymase double positive connective tissue-type mast cells from primate ES cells. ***Stem Cells***. 2008; 26(3): 706-714.

52. Mabuchi A, Nagao T, Koshio OU, Ishiwata T, Yano A, Suzuki K, Yokomuro K, Wheatley AM. Role of F4/80+Mac-1high adherent non-parenchymal liver cells in concanavalin A-induced hepatic injury in mice. ***Hepatology Res***. 2008; 38(10): 1040-1049.

53. Minamino T, Komuro I. Vascular aging: insights from studies on cellular senescence, stem cell aging, and progeroid syndromes. ***Nat Clin Pract Cardiovasc Med***. 2008; 5(10): 637-648.

54. Monzen K, Ito Y, Naito AT, Kasai H, Hiroi Y, Hayashi D, Shiojima I, Yamazaki T, Miyazono K, Asashima M, Nagai R, Komuro I. A crucial role of a high mobility group protein HMGA2 in cardiogenesis ***Nat Cell Biol***. 2008; 10: 567-574.

55. Nagao K, Taniyama Y, Kietzmann T, Doi T, Komuro I, Morishita R. HIF-1 alpha signaling upstream of NKX2.5 is required for cardiac development in Xenopus. ***J Biol Chem***. 2008; 283(17): 11841-11849.

56. Nagasaka A, Matsue H, Matsushima H, Aoki R, Nakamura Y, Kambe N, Kon S, Uede T, Shimada S. Osteopontin is produced by mast cells and affects IgE-mediated degranulation and migration of mast cells. ***Eur J Immunol***. 2008; 38(2): 489-499.

57. Nakamura K, Funabashi N, Uehara M, Suzuki K, Terao M, Okubo K, Mita Y, Maeda F, Komuro I. Impairment factors for evaluating the patency of drug-eluting stents and bare metal stents in coronary arteries by 64-slice computed tomography versus conventional coronary angiography. ***Int J Cardiol***. 2008; 130(3): 349-356.

58. Nakayama T, Komiyama N, Yokoyama M, Namikawa S, Kuroda N, Kobayashi Y, Komuro I. Pioglitazone induces regression of coronary atherosclerotic plaques in patients with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance: A randomized prospective study using intravascular ultrasound. ***Int J Cardiol***. 2008; in press.

59. Nishi J, Minamino T, Miyauchi H, Nojima A, Tateno K, Okada S, Orimo M, Moriya J, Fong GH, Sunagawa K, Shibuya M, Komuro I. Vascular endothelial growth factor receptor-1 regulates postnatal angiogenesis through inhibition of the excessive activation of Akt. ***Circ Res***. 2008; 103(3): 261-268.

60. Nojiri K, Iwakawa M, Ichikawa Y, Imadome K, Sakai M, Nakawatari M, Ishikawa K, Ishikawa A, Togo S, Tsujii H, Shimada H, Imai T. The proangiogenic factor ephrin-A1 is up-regulated in radioresistant murine tumor by irradiation. ***Exp Biol Med (Maywood)***. 2008; 234(1): 112-122.

61. Nomiya T, Tsuji H, Hirasawa N, Kato H, Kamada T, Mizoe J, Kishi H, Kamura K, Wada H, Nemoto K, Tsujii H. Carbon Ion Radiation Therapy for Primary Renal Cell Carcinoma: Initial Clinical Experience. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys***. 2008; 72(3): 828-833.

62. Odaka K, Uehara T, Arano Y, Adachi S, Tadokoro H, Yoshida K, Hasegawa H, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Hiroe M, Irie T, Tanada S, Komuro I. Noninvasive detection of cardiac repair after acute myocardial infarction in rats by 111 In Fab fragment of monoclonal antibody specific for tenascin-C. ***Int Heart J***. 2008; 49(4): 481-492.

63. Ohkubo K, Kobayashi Y, Komuro I. Do not forget vasospastic angina in patients with chest pain at rest and no significant coronary stenosis with multidetector computed tomography. ***Am J Cardiol***. 2008; 101(10): 1519.

64. Okazaki N, Ikeda S, Ohara R, Shimada K, Yanagawa T, Nagase T, Ohara O, Koga H. The novel protein complex with SMARCAD1/KIAA1122 binds to the vicinity of TSS. ***J Mol Biol***. 2008; 382(2): 257-265.

65. Origasa H, Goto S, Uchiyama S, Shimada K, Ikeda Y; J-TRACE Investigators. The Japan Thrombosis Registry for Atrial Fibrillation, Coronary or Cerebrovascular Events (J-TRACE): a nation-wide, prospective large cohort study; the study design. ***Circ J***. 2008; 72(6): 991-997.

66. Ouchida R, Ukai A, Mori H, Kawamura K, Dolle M E T, Tagawa M, Sakamoto A, Tokuhisa T, Yokosuka T, Saito T, Yokoi M, Hanaoka F, Vijg J, Wang Ji-Y. Genetic analysis reveals an intrinsic property of the germinal center B cells to generate A: T mutations. ***DNA Repair***. 2008; 7(8): 1392-1398.

論 文

67. Ouchida R, Yamasaki S, Hikida M, Masuda K, Kawamura K, Wada A, Mochizuki S, Tagawa M, Sakamoto A, Hatano M, Tokuhisa T, Koseki H, Saito T, Kurosaki T, Wang Ji-Y. A Lysosomal Protein Negatively Regulates Surface T Cell Antigen Receptor Expression by Promoting CD3ζ Degradation. ***Immunity***. 2008; 29(1): 33-43.

68. Oya Y, Watanabe N, Owada T, Oki M, Hirose K, Suto A, Kagami S-i, Nakajima H, Kishimoto T, Iwamoto I, Murphy TL, Murphy KM, Saito Y. Development of autoimmune hepatitis-like disease and production of autoantibodies to nuclear antigens in mice lacking B and T lymphocyte attenuator. ***Arthritis Rheum***. 2008; 58(8): 2498-2510.

69. Watts RA, Scott DG, Jayne DR, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, Harabuchi Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H. Renal Vasculitis in Japan and UK—are there differences in epidemiology? ***Neprol Dialysis Transplant***. 2008; 23(12): 3928-3931.

70. Saito M, Nishikomori R, Kambe N, Fujisawa A, Tanizaki H, Takeichi K, Imagawa T, Iehara T, Takada H, Matsubayashi T, Tanaka H, Kawashima H, Kawakami K, Kagami S, Okafuji I, Yoshioka T, Adachi S, Heike T, Miyachi Y, Nakahata T. Disease-associated CIAS1 mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients. ***Blood***. 2008; 111(4): 2132-2141.

71. Saito T, Kitayama D, Sakamoto A, Tsuruoka N, Arima M, Hatano M, Miyazaki M, Tokuhisa T. A distinct role for IL-4 and IL-21 in their collaboration on proliferation and differentiation of activated B cells. ***Immunobiol***. 2008; 213: 545-555.

72. Sakai M, Iwakawa M, Iwakura Y, Ohta T, Tsujii H, Imai T. CD44 and Bak expression in IL-6 or TNF-α gene knockout mice after whole lung irradiation. ***J Radiat Res (Tokyo)***. 2008; 49 (4): 409-416.

73. Sasuga Y, Iwasawa T, Terada K, Oe Y, Sorimachi H, Ohara O, Harada Y. Single-Cell Chemical Lysis Method for Analyses of Intracellular Molecules Using an Array of Picoliter-Scale Microwells. ***Anal Chem***. 2008; 80: 9141-9149.

74. Sekine S, Ito K, Horie Y. Canalicular Mrp2 localization is reversibly regulated by the intracelluar redox status. ***Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol***. 2008; 295(5): G1035-G1041.

75. Shimizu A, Kamada N, Kambe N, Matsue H. Chemical burn caused by glycidyl methacrylate. ***Contact Dermatitis***. 2008; 59(5): 316-317.

76. Shimizu S, Nakamura Y, Togawa Y, Kamada N, Kambe N, Matsue H. Erythema elevatum diutinum with primary Sjogren syndrome associated with IgA antineutrophil cytoplasmic antibody. ***Br J Dermatol***. 2008; 159(3): 733-735.

77. Shimizu S, Tsukada J, Sugimoto T, Kikkawa N, Sasaki K, Chazono H, Hanazawa T, Okamoto Y, Seki N. Identification of a novel therapeutic target for head and neck squamous cell carcinoma;A role for the neurotensin-neurotensin receptor 1 oncogenic signaling pathway ***Int J Cancer***. 2008; 123(8): 1816-1823.

78. Shimojo N, Katsuki T, Tateno N, Tomiita T, Kohno Y. T helper lymphocyte response to respiratory syncytial virus and its components in patients with respiratory allergy and non-atopic controls. ***Int Arch Allergy Immunol***. 2008; 147: 110-116.

79. Shinnakasu R, Yamashita M, Kuwahara M, Hosokawa H, Hasegawa A, Motohashi S, Nakayama T. Gfi1-mediated stabilization of GATA3 protein is required for Th2 cell differentiation. ***J Biol Chem***. 2008; 283(42): 28216-28225.

80. Sireci G, La Manna MP, Di Liberto D, Lo Dico M, Taniguchi M, Dieli F, Salerno A. Prophylaxis of lipopolysaccharide-induced shock by α-galactosylceramide. ***J Leukoc Biol***. 2008; 84(2): 550-560.

81. Suto A, Kashiwakuma D, Kagami S, Hirose K, Watanabe N, Yokote K, Saito Y, Nakayama T, Grusby J.M, Iwamoto I, Nakajima H. Development and characterization of IL-21-producing $CD4^+$ T cells. ***J Exp Med***. 2008; 205(6): 1369-1379.

82. Suzuki K, Verma IM. Phosphorylation of SNAP-23 by IκB kinase 2 regulates mast cell degranulation. ***Cell Biol Toxicol***. 2008; 134(3): 485-495.

83. Suzuki M, Mohamed S, Nakajima T, Kubo R, Tian L, Fujiwara T, Suzuki H, Nagato K, Chiyo M, Motohashi S, Yasufuku K, Iyoda A, Yoshida S, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, Nakatani Y, Yoshino I, Fujisawa T. Aberrant methylation of CXCL12 in non-small cell lung cancer is associated with an unfavorable prognosis. ***Int J Oncol***. 2008; 33(1): 113-119.

84. Suzuki S, Shimojo N, Tajiri Y, Kumemura M, Kohno Y. A Quantitative and Relative Increases in Intestinal Bacteroides in Allergic Infants in Rural Japan. ***Asian Pac J Allergy Immunol***. 2008; 26(2-3): 113-119.

85. Suzuki Y, Mashimo Y, Inoue H, Funamizu M, Hata A, Shimojo N, Kohno Y, Okamoto Y. Relationship between allergy and fermented milk intake in school children. ***Arerugi***. 2008; 57(1): 37-45.

86. Takayama Y, Kishimoto R, Hanaoka S, Nonaka H, Kandatsu S, Tsuji H, Tsujii H, Ikehira H, Obata T. ADC value and diffusion tensor imaging of prostate cancer: changes in carbon-ion radiotherapy. ***J Magn Reson Imaging***. 2008; 27(6): 1331-1335.

87. Tanizaki H, Kambe N, Nakamura Y, Tanaka A, Matsuda H, Miyachi Y. Oral administration of Bepotastine besilate suppressed scratching behavior of atopic dermatitis model NC/Nga mice. ***Int Arch Allergy Immunol***. 2008; 145(4): 277-282.

88. Tashiro T, Hongo N, Nakagawa R, Seino K, Watarai H, Ishii Y, Taniguchi M, Mori K. RCAI-17, 22, 24-26, 29, 31, 34-36, 38-40, and 88, the analogs of KRN7000 with a sulfonamide linkage: their synthesis and bioactivity for mouse natural killer T cells to produce Th2-biased cytokines. ***Bioorg Med Chem***. 2008; 16(19): 8896-8906.

89. Terashima A, Watarai H, Inoue S, Sekine E, Nakagawa R, Hase K, Iwamura C, Nakajima H, Nakayama T, Taniguchi M. A novel subset of mouse NKT cells bearing the IL-17 receptor B responds to IL-25 and contributes to airway hyperreactivity. ***J Exp Med***. 2008; 205(12): 2727-2733.

90. Tsujii H, Kamada T, Baba M, Tsuji H, Katou H, Kato S, Yamada S, Yasuda S, T Yanagi T, Kato H, Hara R, Yamamoto N, Mizoe J. Clinical advantages of carbon-ion radiotherapy. ***New Journal of Physics***. 2008; pubmed.

91. Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, Kagami S-I, Suto A, Watanabe N, Saito Y, Hatano M, Tokuhisa T, Iwakura Y, Puccetti P, Iwamoto I, Nakajima H. IL-23 and Th17 Cells Enhance Th2 Cell-mediated Eosinophilic Airway Inflammation in Mice. ***Am J Resp Crit Care Med***. 2008; 178(10): 1023-1032.

92. Wakatsuki M, Tsuji H, Ishikawa H, Yanagi T, Kamada T, Nakano T, Suzuki H, Akakura K, Shimazaki J, Tsujii H. Quality of life in men treated with carbon ion therapy for prostate cancer. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys***. 2008; 72(4): 1010-1015.

93. Yagi Y, Tanioka M, Kambe N, Matsumura Y, Kore-Eda S, Utani A, Miyachi Y, Kato M. Cryoglobulinaemia type I: serum cryoprecipitate formation at 25 degrees C. ***Clin Exp Dermatol***. 2008; 33(3): 361-362.

94. Yamano Y, Uzawa K, Shinozuka K, Fushimi K, Ishigami T, Nomura H, Ogawara K, Shiiba M, Yokoe H, Tanzawa H. Hyaluronan-mediated motility: a target in oral squamous cell carcinoma. ***Int J Oncol***. 2008; 32(5): 100-109.

95. Yamashiro J, Shiraishi S, Fuwa T, Horie T. Dimerumic acid protected oxidative stress-induced cytotoxicity in isolated rat hepatocytes. ***Cell Biol Toxicol***. 2008; 24(4): 283-290.

96. 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 sirviva via repression of the Noxa gene. ***J Exp Med***. 2008; 205(5): 1109-1120.

97. Yamashita S, Bujo H, Arai H, Harada-Shiba M, Matsui S, Fukushima M, Saito Y, Kita T, Matsuzawa Y. Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events: a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. ***J Atheroscler Thromb***. 2008; 15: 292-303.

98. Yanagi T, Mizoe JE, Hasegawa A, Takagi R, Bessho H, Onda T, Kamada T, Okamoto Y, Tsujii H. Mucosal Malignant Melanoma of the Head and Neck Treated by Carbon Ion Radiotherapy. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys***. 2008; 72(4): 1010-1015.

99. Yasuda H, Yoshizawa N, Kimura M, Shigematsu M, Matsumoto M, Kawachi S, Oshima M, Yamamoto K, Suzuki K. Preparedness for the spread of influenza: prohibition of traffic, school closure, and vaccination of children in the commuter towns of Tokyo. ***J Urban Health***. 2008; 85(4): 619-635.

100. Yasuda Y, Shimoda T, Unoa K, Tateishi N, Furuya S, Yagi K, Suzuki K, Fujita S. The effects of MPTP on the activation of microglia/astrocytes and cytokine/chemokine levels in different mice strains. ***J Neuroimmunology***. 2008; 204(1-2): 43-51.

101. Zhu W, Shiojima I, Ito Y, Li Z, Ikeda H, Yoshida M, Naito AT, Nishi J, Ueno H, Umezawa A, Minamino T, Nagai T, Kikuchi A, Asashima M, Komuro I. IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis. ***Nature***. 2008; 454(7202): 345-349.

2009

1. Akazawa H, Komuro I. Change can happen by PKA: proteasomes in in vivo hearts. ***J Mol Cell Cardiol***. 2009; 46(4): 445-447.

2. Akazawa H, Yasuda N, Komuro I. Mechanisms and functions of agonist-independent activation in the angiotensin II type 1 receptor. ***Mol Cell Endocrinol***. 2009; 302(2): 140-147.

3. Alaa M, Suzuki M, Yoshino M, Tian L, Suzuki H, Nagato K, Fujiwara T, Wada H, Moriya Y, Hoshino H, Motohashi S, Yoshida S, Shibuya K, Hiroshima K, Nakatani Y, Abdrabou A, Elkholy M, Mahfouz T, Yoshino I. Prostaglandin E2 receptor 2 overexpression in squamous cell carcinoma of the lung correlates with p16INK4A methylation and an unfavorable prognosis. ***Int J Oncol***. 2009; 34(3): 805-812.

4. Asano T, Kobayashi Y, Fukushima K, Iwata Y, Kitahara H, Ishio N, Nakayama T, Kuroda N, Komuro I. Effect of balloon inflation time on expansion of sirolimus-eluting stent. ***Heart Vessels***. 2009; 24(5): 335-339.

5. Campos E, Shimojo N, Aoyagi M, Kohno Y. Differential effects of TNF-α and IL-12 on IPP-stimulated IFN-γ production by cord blood Vγ9 T cells. ***Immunology***. 2009; 127(2): 171-177.

6. Endo T, Uzawa K, Suzuki H, Tanzawa H, Ichikawa T. Characteristic gene expression profiles of benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. ***Int J Oncol***. 2009; 35(3): 499-509.

7. Fujimura L, Takano H, Sato Y, Tokuhisa T, Hatano M. Prickle promotes neurite outgrowth via the Dishevelled dependent pathway in C1300 cells. ***Neuroscience Letters***. 2009; 467: 6-10.

8. Fujita H, Wada H, Koiwa K, Yasumura K, Kamada T, Ikezawa Z. Treatment of lymph node metastatic melanoma with carbon ion radiotherapy. ***Eur J Dermatol***. 2009 ; 19(3): 277-278.

9. Fujita M, Ueno K, Hata A. Lower frequency of daily teeth brushing is related to high prevalence of cardiovascular risk factors. ***Exp Biol Med***. 2009; 234: 387-394.

10. Fujita M, Ueno K, Hata A. Effect of obesity on incidence of type 2 Diabetes declines with age among Japanese women. ***Exp Biol Med***. 2009; 234: 750-757.

11. Furihata T, Satoh N, Ohishi T, Ugajin M, Kameyama Y, Morinoto K, Mastumoto S, Yamashita K, Kobayashi K, Chiba K. Functional analysis of a mutation in the SLCO1B1 gene (c.1628T>G) idenitified in a Japanese patient with pravastatin-induced myopathy. ***Phamacogenomics J***. 2009; 9(3): 185-193.

12. Hama Y, Funabashi N, Ueda M, Kanaeda T, Uehara M, Nakamura K, Murayama T, Mikami Y, Takaoka H, Kawakubo M, Lee K, Takano H, Komuro I. Images in cardiovascular medicine. Right-sided heart wall thickening and delayed enhancement caused by chronic active myocarditis complicated by sustained monomorphic ventricular tachycardia. ***Circulation***. 2009; 119(6): e200-203.

13. Hasegawa A, Hayashi K, Kishimoto H, Yang M, Tofukuji S, Suzuki K, Nakajima H, Hoffman R, Shirai M, Nakayama T. Color-coded real-time cellular imaging of T lymphocyte accumulation and focus formation in mouse asthma model. ***The Journal of Immunology***. 2010; 125(2): 461-468. e6.

14. Hashii Y, Yoshida H, Kuroda S, Kusuki S, Sato E, Tokimasa S, Ohta H, Matsubara Y, Kinoshita S, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Oshima K, Ohara O, Ozono K. Hemophagocytosis after bone marrow transplantation for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency. ***Pediatr Transplant***. 2009; in press.

15. Hata A, Onouchi Y. Susceptibility genes for Kawasaki disease: toward implementation of personalized medicine. ***J Hum Genet***. 2009; 54(2): 67-73.

16. He F, Saito K, Kobayashi N, Harada T, Watanabe S, Kigawa T, Güntert P, Ohara O, Tanaka A, Unzai S, Muto Y, Yokoyama S. Structural and Functional Characterization of the NHR1 Domain of the Drosophila Neuralized E3 Ligase in the Notch Signaling Pathway. ***J Mol Biol***. 2009; 393(2): 478-495.

17. Hirahashi J, Hishikawa K, Kaname S, Tsuboi N, Wang Y, Simon DI, Stavrakis G, Shimosawa T, Xiao L, Nagahama Y, Suzuki K, Fujita T, Mayadas TN. Mac-1 (CD11b/CD18) links links inflammation and thrombosis after glomerular injury. ***Circulation***. 2009; 120(13): 1255-1265.

18. Hori Y, Funabashi N, Uehara M, Ueda M, Takaoka H, Nakamura K, Murayama T, Komuro I. Positive influence of aging on the occurrence of fat replacement in the right ventricular myocardium determined by multislice-CT in subjects with atherosclerosis. ***Int J Cardiol***. 2009; in press.

19. Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, Harada M, Sakashita M, Suzuki Y, Shimojo N, Kohno Y, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Nakamura Y, Tamari M. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. ***J Immunol***. 2009; 183: 8203-8215.

20. Ichimoto E, Jo K, Kobayashi Y, Inoue T, Nakamura Y, Kuroda N, Miyazaki A, Komuro I. Prognostic significance of cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction. ***Circ J***. 2009; 73(9): 1669-1673.

21. Ikeda H, Shiojima I, Ozasa Y, Yoshida M, Holzenberger M, Kahn CR, Walsh K, Igarashi T, Abel ED, Komuro I. Interaction of myocardial insulin receptor and IGF receptor signaling in exercise-induced cardiac hypertrophy. ***J Mol Cell Cardiol***. 2009; 47(5): 664-675.

22. Imada Y, Fujimoto M, Hirata K, Hirota T, Suzuki Y, Saito H, Matsumoto K, Akazawa A, Katsunuma T, Yoshihara S, Ebisawa M, Shibasaki M, Arinami T, Tamari M, Noguchi E. Large scale genotyping study for asthma in the Japanese population. ***BMC Res Notes***. 2009; 2(1): 54.

23. Imai R, Kamada T, Tsuji H, Sugahara S, Serizawa I, Tsujii H, Tatezaki S. Effect of Carbon Ion Radiotherapy for Sacral Chordoma: Results of Phase I-II and Phase II Clinical Trials. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys***. 2009; 6: 48.

24. Inokuchi Y, Shimazawa M, Nakajima Y, Komuro I, Matsuda T, Baba A, Araie M, Kita S, Iwamoto T, Hara H. A $Na^{+}/Ca2^{+}$ exchanger isoform, NCX1, is involved in retinal cell death after N-methyl-D-aspartate injection and ischemia-reperfusion. ***J Neurosci Res***. 2009; 87(4): 906-917.

25. Ito K, Akazawa H, Tamagawa M, Furukawa K, Ogawa W, Yasuda N, Kudo Y, Liao CH, Yamamoto R, Sato T, Molkentin JD, Kasuga M, Noda T, Nakaya H, Komuro I. PDK1 coordinates survival pathways and β-adrenergic response in the heart. ***Proc Natl Acd Sci U S A***. 2009; 106(21): 8689-8694.

26. Iwasawa M, Yorifuji K, Sano A, Takahashi Y, Nishimura K. A case of kerion celsi caused by Microsporum gypseum (Arthroderma gypseum) in a child. ***Jpn J Med Mycol***. 2009; 50(3): 155-160.

27. Kadohira T, Kobayashi Y, Niitsuma Y, Imamaki M, Komuro I. Global ST-segment elevation associated with impending cardiac rupture during diagnostic cardiac catheterization. ***Int Heart J***. 2009; 50(4): 539-542.

28. Kaga C, Nomura S, Okochi M, Nozu T, Nagao T, Nagai A, Nakayama T, Suzuki K, Honda H. Screening of epithelial cell-adhesive peptides from fibronectin loop region and its cell specificity. ***J Chem. Engineering Japan***. 2009; 4: 298-302.

29. Kano M, Yamada S, Hoshino I, Murakami K, Akutsu Y, Sakata H, Nishomori T, Usui A, Miyazawa Y, Kamada T, Tsujii H, Matsubara H. Effects of Carbon-ion Radiotherapy combined with a Novel Histone Deacetylase Inhibitor, Cyclic Hydroxamic-acid-containing Peptide 31 in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ***Anticancer Res***. 2009; 29(11): 4433-4438.

30. Kawata T, Daimon M, Hasegawa R, Teramoto K, Toyoda T, Sekine T, Yamamoto K, Uchida D, Himi T, Yoshida K, Komuro I. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on serum asymmetric dimethylarginine and coronary circulation in patients with type 2 diabetes mellitus. ***Int J Cardiol***. 2009; 132(2): 286-288.

31. Kagami S, Owada T, Kanari H, Saito Y, Suto A, Ikeda K, Hirose K, Watanabe N, Iwamoto I, Nakajima H. Protein geranylgeranylation regulates the balance between Th17 cells and Foxp3+ regulatory T cells. ***Int Immunol***. 2009; 21(6): 679-689.

32. Kayama Y, Minamino T, Toko H, Sakamoto M, Shimizu I, Takahashi H, Okada S, Tateno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Yoshimura M, Egashira K, Aburatani H, Komuro I. Cardiac 12/15 lipoxygenase-induced inflammation is involved in heart failure. ***J Exp Med***. 2009; 206(7): 1565-1574.

33. Keerthikumar S, Bhadra S, Kandasamy K, Raju R, Ramachandra YL, Bhattacharyya C, Imai K, Ohara O, Mohan S, Pandey A. Prediction of Candidate Primary Immunodeficiency Disease Genes Using a Support Vector Machine Learning Approach. ***DNA Res***. 2009; 16(6): 345-351.

34. Keerthikuma S, Raju R, Kandasamy K, Hijikata A, Ramabadran S, Balakrishnan L, Ahmed M, Rani S, Selvan LD, Somanathan DS, Ray S, Bhattacharjee M, Gollapudi S, Ramachandra YL, Bhadra S, Bhattacharyya C, Imai K, Nonoyama S, Kanegane H, Miyawaki T, Pandey A, Ohara O, Mohan S. RAPID: Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases.

論 文

Nucleic Acids Res. 2009; 37: D863-D867.

35. Kitahara H, Kobayashi Y, Takebayashi H, Fujimoto Y, Nakamura Y, Kuroda N, Himi T, Miyazaki A, Haruta S, Komuro I. Re-restenosis and target lesion revascularization after treatment of sirolimus-eluting stent restenosis. ***Circ J***. 2009; 73(5): 867-871.

36. Kitahara H, Kobayashi Y, Takebayashi H, Nakamura Y, Kuroda N, Miyazaki A, Haruta S, Komuro I. Angiographic patterns of restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. ***Circ J***. 2009; 73(3): 508-511.

37. Kitajima M, Iwamura C, Miki H. T, Shinoda K, Endo Y, Watanabe Y, Shinnakasu R, Hosokawa H, Hashimoto K, Motohashi S, Koseki H, Ohara O, Yamashita M, Nakayama T. Enhanced Th2 cell differentiation and allergen-induced airway inflammation in Zfp35-deficient mice. ***J Immunol***. 2009; 183(8): 5388-5396.

38. Kobashi G, Ohta K, Yamada H, Hata A, Minakami H, Sakuragi N, Tamashiro H, Fujimoto S. Hokkaido Perinatal Epidemiology Study Group. 4G/5G variant of plasminogen activator inhibitor-1 gene and severe pregnancy-induced hypertension: subgroup analyses of variants of angiotensinogen and endothelial nitric oxide synthase. ***J Epidemiol***. 2009; 19: 275-280.

39. Kohu K, Ohmori H, Wong W. F, Onda D, Wakoh T, Kon S, Yamashita M, Nakayama T, Kubo M, Satake M. The Runx3 transcription factor augments Th1 and down-modulates Th2 phenotypes by interacting with and attenuating GATA3. ***J Immunol***. 2009; 183(12): 8203-8215.

40. Kumagai M, Hara R, Mori S, Yanagi T, Asakura H, Kishimoto R, Kato H, Yamada S, Kandatsu S, Kamada T. Impact of intrafractional bowel gas movement on carbon ion beam dose distribution in pancreatic radiotherapy. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys***. 2009; 73(4): 1276-1281.

41. Kumagai M, Mori S, Gregory S, Asakura H, Kandatsu S, Endo M, Baba M. Dosimetric Variation Due to CT Inter-Slice Spacing in Four-Dimensional Carbon Beam Lung Therapy. ***Phys Med Biol***. 2009; 54(10): 3231-3246.

42. Kunii N, Horiguchi S, Motohashi S, Yamamoto H, Ueno N, Yamamoto S, Sakurai D, Taniguchi M, Nakayama T, Okamoto Y. Combination therapy of in vitro-expanded natural killer T cells and α-galactosylceramide-pulsed antigen-presenting cells in patients with recurrent head and neck carcinoma. ***Cancer Sci***. 2009; 100(6): 1092-1098.

43. Li T, Ito K, Sumi S.I, Fuwa T, Horie T. Protective effect of aged garlic extract (AGE) on the apoptosis of intestinal epithelial cells caused by methotrexate. Protective effect of aged garlic extract (AGE) on the apoptosis of intestinal epithelial cells caused by methotrexate. ***Cancer Chemother Pharmacol***. 2009; 63(5): 873-880.

44. Masubuchi Y, Sugiyama S, Horie T. Th1/Th2 cytokine balance as a determinant of acetaminophen-induced liver injury. ***J Invest Dermatol***. 2009; 129: 1120-1125.

45. Matsue H, Kambe N, Shimada S. Murine fetal skin-derived cultured mast cells: A useful tool for discovering functions of skin mast cells. ***Chem Biol Interact***. 2009; 179(2-3): 273-279.

46. Matsuura K, Honda A, Nagai T, Fukushima N, Iwanaga K, Tokunaga M, Shimizu T, Okano T, Kasanuki H, Hagiwara N, Komuro I. Transplantation of cardiac progenitor cells ameliorates cardiac dysfunction after myocardial infarction in mice. ***J Clin Invest***. 2009; 119(8): 2204-2217.

47. Matsuo M, Ebinuma H, Fukamachi I, Jiang M, Bujo H, Saito Y. Development of an Immunoassay for the Quantification of Soluble LR11, a Circulating Marker of Atherosclerosis. ***Clin Chem***. 2009; 55(10): 1801-1808.

48. MGC Project Team, Temple G, et al. The completion of the Mammalian Gene Collection (MGC). ***J Allergy Clin Immunol***. 2009; 124(4): 779-785.

49. Miki M. T, Hasegawa A, Iwamura C, Shinoda K, Tofukuji S, Watanabe Y, Hosokawa H, Motohashi S, Hashimoto K, Shirai M, Yamashita M, Nakayama T. CD69 controls the pathogenesis of allergic airway inflammation. ***Genome Res***. 2009; 19(2): 2324-2333.

50. Minami S, Ito K, Honma M, Ikebuchi Y, Anzai, N, Kanai Y, Nishida T, Tsukita S, Sekine S, Horie T, Suzuki H. Posttranslational regulation of Abcc2 expression by SUMOylation system. ***Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol***. 2009; 296(2): G406-G413.

51. Miura N, Komai M, Adachi Y, Osada N, Kameoka Y, Suzuki K, Ohno N. Candida albicans water-soluble fraction (CAWS), a mannoprotein-IL-10 Is a Negative Regulatory Factor of CAWS-Vasculitis in CBA/J Mice as Assessed by Comparison with Bruton's Tyrosine Kinase-Deficient CBA/N Mice. ***The Journal of Immunology***. 2009; 183(5): 3417-3424.

52. Miyajima A, Furihata T, Chiba K. Functional analysis of GC box and its CpG methylation in the regulation of CYP1A2 gene. ***Drug Metab Pharmacokinet***. 2009; 24(3): 269-276.

53. Mori H, Ouchida R, Hijikata A, Kitamura H, Ohara O, Li Y, Gao X, Yasui A, Lloyd RS, Wang JY. Deficiency of the oxidative damage-specific DNA glycosylase NEIL1 leads to reduced germinal center B cell expansion. 2009; 8(11): 1328-1332.

54. Mori S, Hara R, Yanagi T, Sharp GC, Kumagai M, Asakura H, Kishimoto R, Yamada S, Kandatsu S, Kamada T. Four-dimensional measurement of intrafractional respiratory motion of pancreatic tumors using a 256 multi-slice CT scanner. ***Radiother Oncol***. 2009; 92(2): 231-237.

55. Moriya J, Minamino T, Tateno K, Shimizu N, Sato Y, Kuwabara Y, Saito Y, Komuro I. Long-term outcome of therapeutic neovascularization using peripheral blood mononuclear cells for limb ischemia. ***Circ Cardiovasc Intervent***. 2009; in press.

56. Motohashi S, Nagato K, Kunii N, Yamamoto H, Yamasaki K, Okita K, Hanaoka H, Shimizu N, Suzuki M, Yoshino I, Taniguchi M, Fujisawa T, Nakayama T. A phase I-II study of a-Galactosylceramide(KRN7000)-pulsed IL-2/GM-CSF-cultured peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer. ***J Immunol***. 2009; 182(4): 2492-2501.

57. Murayama T, Funabashi N, Uehara M, Takaoka H, Komuro I. New classification of aortic dissection during the cardiac cycle as pulsating type and static type evaluated by electrocardiogram-gated multislice CT. ***Int J Cardiol***. 2010; 142(2): 177-186.

58. Nagata A, Tanaka T, Minezawa A, Poyurovsky M, Mayama T, Suzuki S, Hashimoto N, Yoshida T, Suyama K, Miyata A, Hosokawa H, Nakayama T, Tatsuno I. cAMPQ1 activation by PACAP/VIP stimulates IL-6 release and inhibits osteoblastic differentiation through VPAC2 receptor in osteoblastic MC3T3 cells. ***J Cell Physiol***. 2009; 221(1): 75-83.

59. Nakamura Y, Kambe N, Deguchi N, Kawamura T, Shibagaki N, Matsue H, Shimada S. Agminated acquired melanocytic naevus modified by vitiligo vulgaris arising in the elderly. ***Clin Exp Dermatol***. 2009; 34(7): e377-e378.

60. Nakamura Y, Kambe N, Saito M, Nishikomiri R, Kim YG, Murakami M, Núñez G, Matsue H. Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria. ***J Exp Med***. 2009; 206(5): 1037-1046.

61. Nakano H, Nakamura Y, Kawamura T, Shibagaki N, Matsue H, Aizu T, Rokunohe D, Akasaka E, Kimura K, Nishizawa A, Umegaki N, Mitsuhashi Y, Shimada S, Sawamura D. Novel and recurrent nonsense mutation of the SLC39A4 gene in Japanese patients with acrodermatitis enteropathica. ***Br J Dermatol***. 2009; 161(1): 184-186.

62. Nakano T, Sekine S, Ito K, Horie T. Correlation between apical localization of Abcc2/Mrp2 and phosphorylation status of ezrin in rat intestine. ***Drug Metab Dispos***. 2009; 37(7): 1521-1527.

63. Nakayama T, Kobayashi Y, Takano H, Kuroda N, Hiroshima K, Komuro I. Silent Very Late Thrombotic Occlusion of Sirolimus-Eluting Stent Confirmed by Directional Coronary Atherectomy. ***Circ J***. 2009; 73(9): 1762-1764.

64. Nakayama T, Yamashita M. Critical role of the Polycomb and Trithorax complexes in the maintenance of CD4 T cell memory. ***Semin Immunol***. 2009; 21(2): 78-83.

65. Narumi H, Yoshida K, Hashimoto N, Umehara I, Funabashi N, Yoshida S, Komuro I. Increased subcutaneous fat accumulation has a protective role against subclinical atherosclerosis in asymptomatic subjects undergoing general health screening. ***Int J Cardiol***. 2009; 135(2): 150-155.

66. Neff Y, Bujo H, Miyashita Y, Uchida D, Ban T, Tashiro T, Yamazaki K, Ishikawa K, Tokuyama T, Jiang M, Kawamura T, Saito Y. The potential role of patient awareness regarding one's own medical data in the management of lifestyle-related. ***Chiba Med J***. 2009; 85: 125-134.

67. Negoro K, Yamano Y, Nakashima D, Saito K, Nakatani K, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Uzawa K, Wada T, Tanzawa H, Fujita S. Cross-resistance of platinum derivatives in H-1R, a cisplatin-resistant cell line. ***Oncol Rep***. 2009; 21(2): 443-449.

68. Mikami Y, Sakuma H, Nagata M, Ishida M, Kurita T, Komuro I, Ito M. Relation between signal intensity on T2-weighted MR images and presence

of microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction. ***AJR Am J Roentgenol***. 2009; 193(4): W321-326.

69. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, Nojima A, Nabetani A, Oike Y, Matsubara H, Ishikawa F, Komuro I. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. ***Nat Med***. 2009; 15(9): 1082-1087.

70. Nomura H, Uzawa K, Yamano Y, Fushimi K, Ishigami T, Kouzu Y, Koike H, Siiba M, Bukawa H, Yokoe H, Kubosawa H, Tanzawa H. Overexpression and altered subcellular localization of autophagy-related 16-like 1 in human oral squamous-cell carcinoma: correlation with lymphovascular invasion and lymph-node metastasis. ***Hum Pathol***. 2009; 40(1): 83-91.

71. Nomura H, Uzawa K, Yamano Y, Fushimi K, Nakashima D, Kouzu Y, Kasamatsu A, Ogawara K, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Tanzawa H. Down-regulation of plasma membranous Annexin A1 protein expression in premalignant and malignant lesions of the oral cavity: correlation with epithelial differentiation. ***J Cancer Res Clin Oncol***. 2009; 135(7): 943-949.

72. Nozu T, Kondo M, Suzuki K, Tamaoki J, Nagai A. A Comparison of the Clinical Features of ANCA-Positive and ANCA-Negative Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. ***Respiration***. 2009; 77: 407-415.

73. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ito S, Iwao H, Kario K, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Matsubara H, Matsuura H, Naruse M, Saito I, Shimada K, Shimamoto K, Suzuki H, Takishita S, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Ueshima H, Umemura S, Ishimitsu T, Rakugi H. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). ***Hypertens Res***. 2009: 32(1): 3-107.

74. Ohmura-Hoshino M, Matsuki Y, Mito-Yoshida M, Goto E, Aoki-Kawasumi M, Nakayama M, Ohara O, Ishido S. Cutting edge: requirement of MARCH-I-mediated MHC II ubiquitination for the maintenance of conventional dendritic cells. ***J Immunol***. 2009; 183: 6893-6897.

75. Ohno N, Terada N, Komada M, Saitoh S, Costantini F, Pace V, Germann PG, Weber K, Yamakawa H, Ohara O, Ohno S. Dispensable role of protein 4.1B/DAL-1 in rodent adrenal medulla regarding generation of pheochromocytoma and plasmalemmal localization of TSLC1. ***Biochim Biophys Acta***. 2009; 1793(3): 506-515.

76. Ohta Y, Fujimura L, Nishio S, Arima M, Sakamoto A, Shimada H, Ochiai T, Tokuhisa T, Hatano M. A kelch family protein Nd1-L functions as a metastasis suppressor in cancer cells via Rho family proteins mediated mechanism. 2009; 60: 242-250.

77. Okafuji I, Nishikomori R, Kanazawa N, Kambe N, Fujisawa A, Yamazaki S, Saito M, Yoshioka T, Kawai T, Sakai H, Tanizaki H, Heike T, Miyachi Y, Nakahata T. Role of the NOD2 genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis. ***Int J Oncology***. 2009; 36: 427-434.

78. Okamoto M, Van Stry M, Chung L, Koyanagi M, Sun X, Suzuki Y, Ohara O, Kitamura H, Hijikata A, Kubo M, Bix M. Mina, an Il4 repressor, controls T helper type 2 bias. ***Nat Immunol***. 2009; 10(8): 872-879.

79. Okamoto Y, Horiguchi S, Yamamoto H, Yonekura S, Hanazawa T. Present Situation of Cedar Pollinosis in Japan and its Immune Responses. ***Allergol Int***. 2009; 58: 152-162.

80. Orimo M, Minamino T, Miyauchi H, Tateno K, Okada S, Moriya J, Komuro I. Protective Role of SIRT1 in Diabetic Vascular Dysfunction. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol***. 2009; 29(6): 889-894.

81. Osaki Y, Maehara Y, Sato M, Hoshino A, Yamamoto K, Nagao T, Suzuki K, Kawachi S. Analysis of cytokines in broncho-alveolar lavage fluids of patients with ARDS: Increase of IL-6, G-CSF, MCP-1, MIP-1b. ***JJSICM(Journal of Japanese Society of Intensive Care)***. 2009; in press.

82. Ose R, Yanagawa T, Ikeda S, Ohara O, Koga H. PCDH24-induced contact inhibition involves downregulation of β-catenin signaling. ***Mol Oncol***. 2009; 3(1): 54-66.

83. Osoata GO, Hanazawa T, Brindicci C, Ito M, Barnes PJ, Kharitonov S, Ito K. Peroxynitrite Elevation in Exhaled Breath Condensate of COPD and Its Inhibition by Fudosteine. ***Chest***. 2009; 135: 1513-1520.

84. Otani S, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Watanabe E, Abe R, Tokuhisa T, Hirasawa H. Clinical application of cytokine-related gene polymorphism analysis using a newly developed DNA chip in critically ill patients. ***Clin Biochem***. 2009; 42: 1387-1393.

85. Otsuka K, Terasaki F, Ikemoto M, Fujita S, Tsukada B, Katashima T, Kanzaki Y, Sohmiya K, Kono T, Toko H, Fujita M, Kitaura Y. Suppression of inflammation in rat autoimmune myocarditis by S100A8/A9 through modulation of the proinflammatory cytokine network. ***Eur J Heart Fail***. 2009; 11(3): 229-237.

86. Qin Y, Yasuda N, Akazawa H, Ito K, Kudo Y, Liao CH, Yamamoto R, Miura SI, Saku K, Komuro I. Multivalent ligand-receptor interactions elicit inverse agonist activity of AT(1) receptor blockers against stretch-induced AT(1) receptor activation. ***Hypertens Res***. 2009; 32(10): 875-883.

87. Qiu CH, Miyake Y, Kaise H, Kitamura H, Ohara O, Tanaka M. Novel subset of CD8a+ dendritic cells localized in the marginal zone is responsible for tolerance to cell-associated antigens. ***J Immunol***. 2009; 182(7): 4127-4136.

88. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C, Kasuya H, Tajima A, Takahashi T, Hata A, Inoue I, Krischek B. Association analysis of genes involved in the maintenance of the integrity of the extracellular matrix with intracranial aneurysms in a Japanese cohort. ***Cerebrovasc Dis 28***. 2009; 28: 131-134.

89. Saito K, Shirasawa H, Isegawa N, Shiiba M, Uzawa K, Tanzawa H. Oncolytic virotherapy for oral squamous cell carcinoma using replication-competent viruses. ***Oral Oncol***. 2009; 45(12): 1021-1027.

90. Saeki N, Murai H, Hasegawa Y, Horiguchi K, Hanazawa T, Fukuda K. Endoscopic endonasal surgery for extrasellar tumors: case presentation and its future perspective. ***No Shinkei Geka***. 2009; 37: 229-246.

91. Saito K, Uzawa K, Kasamatsu A, Shinozuka K, Sakuma K, Yamatoji M, Shiiba M, Shino Y, Shirasawa H, Tanzawa H. Oncolytic activity of Sindbis virus in human oral squamous carcinoma cells. ***Br J Cancer***. 2009; 10(4): 684-690.

92. Saito R, Kaneko E, Tanaka Y, Honda K, Matsuda T, Baba A, Komuro I, Kita S, Iwamoto T, Takano Y. Involvement of Na+/Ca2+ exchanger in pentylenetetrazol-induced convulsion by use of Na+/Ca2+ exchanger knockout mice. ***Biol Pharm Bull***. 2009; 32(11): 1928-1930.

93. Sasaki K, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Horiguchi S, Chazono H, Hisamitsu M, Sakurai D, Hanazawa T, Okubo K. Cedar and cypress pollinosis and allergic rhinitis: Quality of life effects of early intervention with Leukotriene receptor antagonists. ***Int Arch Allergy Immunol***. 2009; 149(7): 350-358.

94. Sato K, Eizumi K, Fukaya T, Fujita S, Sato Y, Takagi H, Yamamoto M, Yamashita N, Hijikata A, Kitamura H, Ohara O, Yamasaki S, Saito T, Sato K. Naturally occurring regulatory dendritic cells regulate murine cutaneous chronic graft-versus-host disease. ***Blood***. 2009; 113(19): 4780-4789.

95. Sekine T, Daimon M, Hasegawa R, Toyoda T, Kawata T, Funabashi N, Komuro I. The impact of sleep deprivation on the coronary circulation. ***Int J Cardiol***. 2010; 144(2): 266-267.

96. Serizawa I, Imai R, Kamada T, Tsuji H, Kishimoto R, Kandatsu S, Tsujii H, Tatezak S. Changes in tumor volume of sacral chordoma after carbon ion radiotherapy. ***J Comput Assist Tomogr***. 2009; 33(5): 795-798.

97. Serizawa I, Kagei K, Kamada T, Imai R, Sugahara S, Okada T, Tsuji H, Ito H, Tsujii H. Carbon Ion Radiotherapy for Unresectable Retroperitoneal Sarcomas. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys***. 2009; 75(4): 1105-1110.

98. Shiiba M, Takei M, Nakatsuru M, Bukawa H, Yokoe H, Uzawa K, Tanzawa H. Clinical observations of postoperative delirium after surgery for oral carcinoma. ***Int J Oral Maxillofac Surg***. 2009; 38(6): 661-665.

99. Shiina Y, Funabashi N, Lee K, Daimon M, Sekine T, Kawakubo M, Sekine Y, Takahashi M, Yajima R, Wakatsuki Y, Tanabe N, Kuriyama T, Komuro I. Doppler imaging predicts cardiac events in chronic pulmonary thromboembolism. ***Int J Cardiol***. 2009; 133(2): 167-172.

100. Shiina Y, Funabashi N, Lee K, Daimon M, Sekine T, Kawakubo M, Takahashi M, Yajima R, Tanabe N, Kuriyama T, Komuro I. Right atrium contractility and right ventricular diastolic function assessed by pulsed Tissue Doppler Imaging can predict brain natriuretic peptide in adults with acquired pulmonary hypertension. ***Int J Cardiol***. 2009; 135(1): 53-59.

101. Shiina Y, Funabashi N, Lee K, Murayama T, Nakamura K, Wakatsuki Y, Daimon M, Komuro I. Acute effect of oral flavonoid-rich dark chocolate intake on coronary circulation, as compared with non-flavonoid white chocolate, by transthoracic Doppler echocardiography in healthy adults. ***Int J Cardiol***. 2009; 131(3): 424-429.

102. Shiina Y, Funabashi N, Teramoto K, Uehara M, Takaoka H, Mikami Y, Takahashi A, Saito M, Daimon M, Lee K, Kawakubo M, Sekine Y, Takahashi

論 文

M, Yajima R, Tani A, Komuro I. Suitable solutions for reconstituting the ultrasound contrast agent "Levovist" used in contrast echocardiogram: *In vitro* and *in vivo* evaluation of the influence of osmotic pressure. ***Int J Cardiol***. 2009; 136(3): 335-340.

103. Shimizu I, Iguchi N, Watanabe H, Umemura J, Tobaru T, Asano R, Misu K, Nagayama M, Aikawa M, Funabashi N, Komuro I, Sumiyoshi T. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance as a novel technique to predict cardiac events in dilated cardiomyopathy patients. ***Int J Cardiol***. 2010; 142(3): 224-229.

104. Shinozuka K, Uzawa K, Fushimi K, Yamano Y, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Tanzawa H. Downregulation of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 in oral squamous cell carcinoma: correlation with tumor progression and poor prognosis. ***Oncology***. 2009; 76(6): 387-397.

105. Shitara Y, Nagamatsu Y, Wada S, Sugiyama Y, Horie T. Long-lasting inhibition of the transporter-mediated hepatic uptake of sulfobromophthalein by cyclosporin. ***Drug Metab Dispos***. 2009; 37(6): 1172-1178.

106. Sugane T, Baba M, Imai R, Nakajima M, Yamamoto N, Miyamoto T, Ezawa H, Yoshikawa K, Kandatsu S, Kamada T, Mizoe J, Tsujii H. Carbon ion radiotherapy for elderly patients 80 years and older with stage I non-small cell lung cancer. ***Lung Cancer***. 2009; 64(1): 45-50.

107. Sugimoto K, Kobayashi Y, Kuroda N, Komuro I. Cost analysis of sirolimus-eluting stents in the Japanese health insurance system. ***Int Heart J***. 2009; 50(6): 723-730.

108. Sugimoto K, Kobayashi Y, Miyahara H, Kuroda N, Funabashi N, Komuro I. Early Stent Thrombosis Because of Stent Dislodgement in a Coronary Artery Aneurysm. ***Circ J***. 2009; 73(9): 1759-1761.

109. Sugimoto T, Seki N, Shimizu S, Kikkawa N, Tsukuda J, Shimada H, Sasaki K, Hanazawa T, Okamoto Y, Hata A. The galanin signaling cascade is a candidate pathway regulating oncogenesis in human squamous call carcinoma. ***Genes Chromosomes Cancer***. 2009; 48(2): 132-142.

110. Suenaga Y, Ozaki T, Tanaka Y, Bu Y, Kamijo T, Tokuhisa T, Nakagawara A, Tamura T.A. TBP (TATA-binding protein)-like protein (TLP) is engaged in etoposide-induced apoptosis through transcriptional activation of human TAp63 Gene. ***J Biol Chem***. 2009; 284: 35433-35440.

111. Sutherland AP, Van Belle T, Wurster AL, Suto A, Michaud M, Zhang D, Grusby MJ, von Herrath M. Interleukin-21 is required for the development of type 1 diabetes in NOD mice. ***Diabetes***. 2009; 58: 1144-1155.

112. Suzuki Y, Hattori S, Mashimo Y, Funamizu M, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A, Shimojo N. CD14 and IL4R gene polymorphisms modify influence of day care attendance on total and specific serum IgE levels in school children. ***J Allergy Clin Immunol***. 2009; 123(6): 1408-1411.

113. Suzuki Y, Oka K, Ohno T, Kato S, Tsujii H, Nakano T. Prognostic impact of mitotic index of proliferating cell populations in cervical cancer patients treated with carbon ion beam. ***Cancer Chemother Pharmacol***. 2009; 115(9): 1875-1882.

114. Takano H, Komuro I. G-CSF therapy for acute myocardial infarction: Studies of animal experiments give valuable hints to clinical trials. ***Int J Cardiol***. 2009; 135(1): 115-116.

115. Takano H, Komuro I. Peroxisome proliferator-activated receptor γ and cardiovascular diseases. ***Circ J***. 2009; 73(2): 214-220.

116. Takatani R, Someya T, Kazukawa I, Nishimura G, Minagawa M, Kohno Y. Hajdu-Cheney syndrome: infantile onset of hydrocephalus and serpentine fibulae. ***Pediatr Int***. 2009; 51(6): 831-833.

117. Takatori H, Kanno Y, Watford WT, Tato CM, Weiss G, Ivanov II, Littman DR, O'Shea JJ. Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22. ***J Exp Med***. 2009; 206: 35-41.

118. Takayama Y, Ohno T, Kishimoto R, Kato S, Yoneyama R, Kandatsu S, Tsujii H, Obata T. Prediction of early response to radiotherapy of uterine carcinoma with dynamic contrast-enhanced MR imaging using pixel analysis of MR perfusion imaging. ***Magn Reson Imaging***. 2009; 27(3): 370-376.

119. Tamachi T, Takatori H, Fujiwara M, Hirose K, Maezawa Y, Kagami S, Suto A, Watanabe N, Iwamoto I, Nakajima H. STAT6 Inhibits T-bet-independent Th1 cell differentiation. ***Biochem Biophys Res Commun***. 2009; 382(4): 751-755.

120. Tamura A, Ogura T, Uemura H, Reien Y, Kishimoto T, Nagai T, Komuro I, Miyazaki M, Nakaya H. Effects of antiarrhythmic drugs on the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel current. ***J Pharmacol Sci***. 2009; 110(2): 150-159.

121. Tashiro J, Miyazaki O, Nakamura Y, Miyazaki A, Fukamachi I, Bujo H, Saito Y. Plasma Preβ1-HDL level is elevated in unstable angina pectoris. ***Atherosclerosis***. 2009; 204(2): 595-600.

122. Tashiro T, Nakagawa R, Hirokawa T, Inoue S, Watarai H, Taniguchi M, Mori K. RCAI-37, 56, 59, 60, 92, 101, and 102, cyclitol and carbasugar analogs of KRN7000: their synthesis and bioactivity for mouse lymphocytes to produce Th1-biased cytokines. ***Bioorg Med Chem***. 2009; 17(17): 6360-6373.

123. Tsunoda I, Tanaka T, Taniguchi M, Fujinami RS. Contrasting roles for Valpha14+ natural killer T cells in a viral model for multiple sclerosis. ***J Neurovirol***. 2009; 15(1): 90-98.

124. Uchisaka N, Takahashi N, Sato M, Kikuchi A, Mochizuki S, Imai K, Nonoyama S, Ohara O, Watanabe F, Mizutani S, Hanada R, Morio T. Two brothers with ataxia-telangiectasia-like disorder with lung adenocarcinoma. ***J Pediatr***. 2009; 155: 435-438.

125. Ueno T, Tabara Y, Fukuda N, Tahira K, Matsumoto T, Kosuge K, Haketa A, Matsumoto K, Sato Y, Nakayama T, Katsuya T, Ogihara T, Makita Y, Hata A, Yamada M, Takahashi N, Hirawa N, Umemura S, Miki T, Soma M. Association of SLC6A9 gene variants with human essential hypertension. ***J Atheroscler Thromb***. 2009; 16: 201-206.

126. Wada H, Yasuda T, Miura I, Watabe K, Sawa C, Kamijuku H, Kojo S, Taniguchi M, Nishino I, Wakana S, Yoshida H, Seino KI. Establishment of an Improved Mouse Model for Infantile Neuroaxonal Dystrophy That Shows Early Disease Onset and Bears a Point Mutation in Pla2g6. ***Am J Pathol***. 2009; 175(6): 2257-2263.

127. Wakatsuki Y, Funabashi N, Mikami Y, Shiina Y, Kawakubo M, Takahashi M, Yajima R, Uehara M, Takaoka H, Komuro I. Left atrial compensatory function in subjects with early stage primary hypertension assessed by using left atrial volumetric emptying fraction acquired by transthoracic echocardiography. ***Int J Cardiol***. 2009; 136(3): 363-367.

128. Yamada S, Shinoto M, Shigeo Y, Imada H, Kato H, Kamada T, Tsujii H. Current status and perspective of heavy ion beam therapy for patients with pelvic recurrence after primarily resected rectal. ***Gan To Kagaku Ryoho***. 2009; 36(8): 1263-1266.

129. Yamaguchi K, Inoue S, Ohara O, Nagase T. Pulse-chase experiment for the analysis of protein stability in cultured Mammalian cells by covalent fluorescent labeling of fusion proteins. ***Methods Mol Biol***. 2009; 577: 121-131.

130. Yamamoto M, Funamizu M, Muto K, Hata A. International web-based survey of informed consent procedures in genetic epidemiological studies: towards the establishment of a research coordinator accreditation system. ***J Hum Genet***. 2009; 54: 713-720.

131. Yamano Y, Uzawa K, Saito K, Nakashima D, Kasamatsu A, Koike H, Kouzu Y, Shinozuka K, Nakatani K, Negoro K, Fujita S, Tanzawa H. Identification of cisplatin-resistance related genes in head and neck squamous cell carcinoma. ***Int J Cancer***. 2009; in press.

132. Yamashita M, Nakayama T. Bmi1 regulates memory Th cell survival via repression of the Noxa gene. ***Proceedings of the 2nd European Congress of Immunology***. 2009.

133. Yamazaki K, Takahashi A, Takazoe M, Kubo M, Onouchi Y, Fujimo A, Kamatani N, Nakamura Y, Hata A. Positive association of genetic variants in the upstream region of NKX2-3 with Crohn's disease in Japanese patients. ***Gut***. 2009; 58(2): 228-232.

134. Yasuda H, Suzuki K. Measures against transmission of pandemic H1N1 influenza in Japan in 2009: simulation model. ***Euro Surveillance***. 2009; 14(44).

135. Yokoe H, Nomura H, Yamano Y, Fushimi K, Sakamoto Y, Ogawara K, Shiiba M, Bukawa H, Uzawa K, Takiguchi Y, Tanzawa H. Characterization of intracellular superoxide dismutase alterations in premalignant and malignant lesions of the oral cavity: correlation with lymph node metastasis. ***J Cancer Res Clin Oncol***. 2009; 135(11): 1625-1633.

136. Yonekura S, Okamoto Y, Okawa T, Hisamitsu K, Chazono H, Kobayashi K, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T. Effects of daily intake of Lactoacillus Paracasei strain KW3110 on Japaneses cedar pollinosis. ***Allergy and Asthma Proceedings***. 2009; 30: 397-405.

137. Yonekura S, Okamoto Y, Okubo K, Okawa T, Minoru G, Suzuki H, Kakuma T, Horiguchi S, Hanazawa T, Konno A, Okuda M. Beneficial effects of leukotriene receptor antagonists in prevention of cedar pollinosis in a community setting. ***J Invest Allergol Clin Immunol***. 2009; 19: 195-203.

138. Yoshida M, Shiojima I, Ikeda H, Komuro I. Chronic doxorubicin cardiotoxicity is mediated by oxidative DNA damage-ATM-p53-apoptosis pathway and attenuated by pitavastatin through the inhibition of Rac1 activity. ***J Mol Cell Cardiol***. 2009; 47(5): 698-705.

139. Suzuki M, Wada H, Yoshino M, Tian L, Shigematsu H, Suzuki H, Alaa M, Tamura H, Fujiwara T, Nagato K, Motohashi S, Moriya Y, Hoshino H, Yoshida S, Shibuya K, Hiroshima K, Nakatani Y, Yoshino I. Molecular Characterization of Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Related Non-Small Cell Lung Cancer Through Aberrant Methylation and Alterations of EGFR Signaling. ***Ann Surg Oncol***. 2010; 17(3): 878-888.

2010

1. Akiyama K, Narita A, Nakaoka H, Cui T, Takahashi T, Yasuno K, Tajima A, Krischek B, Yamamoto K, Kasuya H, Hata A, Inoue I. Genome-wide association study to identify genetic variants present in Japanese patients harboring intracranial aneurysms. ***J Hum Genet***. 2010; 55: 656-661.

2. Akutsu Y, Matsubara H, Shuto K, Shiratori T, Uesato M, Miyazawa Y, Hoshino I, Murakami K, Usui A, Kano M, Miyauchi H. Pre-operative dental brushing can reduce the risk of postoperative pneumonia in esophageal cancer patients. ***Surgery***. 2010; 147(4): 497-502.

3. Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, Miyauchi H, Kazama T, Matsubara H. Evaluation of ulcerative colitis using diffusion-weighted imaging. ***Hepato-gastroenterology***. 2010; 57(99-100): 468-471.

4. Aoyagi T, Yamamoto N, Hatta M, Tanno D, Miyazato A, Ishii K, Suzuki K, Nakayama T, Taniguchi M, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku M, Kawakami K. Activation of pulmonary invariant NKT cells leads to exacerbation of acute lung injury caused by LPS through local production of IFN-γ and TNF-α by Gr-11 monocytes. ***Int Immunol***. 2010; 23: 97-108.

5. Aueviriyavit S, Kobayashi K, Chiba K. Species differences in mechanism-based inactivation of CYP3A among humans, rats and mice. ***Drug Metab Pharmacokinet***. 2010; 25(1): 93-100.

6. Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, Brogan P, Calabrese L, C Cid M, Cohen-Tervaert JW, Flores-Suarez LF, Fujimoto S, de Groot K, Guillevin L, Hatemi G, Hauser T, Jayne D, Jennette C, Kallenberg CGM, Kobayashi S, Little MA, Mahr A, McLaren J, Merkel PA, Ozen S, Puechal X, Rasmussen N, Salama A, Salvarani C, Savage C, Scott DGI, Segelmark M, Specks U, Sunderköetter C, Suzuki K, Tesar V, Wiik A, Yazici H, Luqmani R. EULAR points to consider in the development of Ann Rheum Dis. ***Ann Rheum Dis***. 2010; 69: 1744-1750. Bas.

7. Chiyomaru T, Enokida H, Tatarano S, Kawahara K, Uchida Y, Nishiyama K, Fujimura L, Kikkawa N, Seki N, Nakagawa M. miR-145 and miR-133a function as tumour suppressors and directly regulate FSCN1 expression in bladder cancer. ***Br J Cancer***. 2010; 102(5): 883-891.

8. Doi H, Horie T. Salicylic acid-induced hepatotoxicity triggered by oxidative stress. ***Chem Biol Interact***. 2010; 183(3): 363-368.

9. Fortenbery NR, Paraiso KH, Taniguchi M, Brooks C, Ibrahim L, Kerr WG. SHIP influences signals from CD48 and MHC class I ligands that regulate NK cell homeostasis, effector function, and repertoire formation. ***J Immunol***. 2010; 184(9): 5065-5074.

10. Fujimura T, Yonekura S, Taniguchi Y, Horiguchi S, Saito A, Yasueda H, Nakayama T, Takemori T, Taniguchi M, Sakaguchi M, Okamoto Y. The induced regulatory T cell level, defined as the proportion of IL-10(+)Foxp3(+) cells among CD25(+)CD4(+) leukocytes, is a potential therapeutic biomarker for sublingual immunotherapy: a preliminary report. ***Int Arch Allergy Immunol***. 2010; 153: 378-387. Fuj.

11. Fujita M, Ueno K, Hata A. Association of γ-glutamyltransferase with incidence of type 2 diabetes in Japan. ***Exp Biol Med***. 2010; 235: 335-341.

12. Fujimura T, Yonekura S, Taniguchi Y, Horiguchi S, Saito A, Yasueda H, Nakayama T, Takemori T, Taniguchi M, Sakaguchi M, Okamoto Y. The induced regulatory T cell level, defined as the proportion of IL-10(+)Foxp3(+) cells among CD25(+)CD4(+) leukocytes, is a potential therapeutic biomarker for sublingual immunotherapy: a preliminary report. ***Int Arch Allergy Immunol***. 2010; 153(4): 378-387.

13. Fujii S, Motohashi S, Shimizu K, Nakayama T, Yoshiga Y, Taniguchi M. Adjuvant activity mediated by iNKT cells. ***Semin Immunol***. 2010; 22(2): 97-102.

14. Fukushima K, Kobayashi Y, Kitahara H, Iwata Y, Kuroda N, Ooyama M, Kuwabara Y, Nomura F, Komuro I. Antiplatelet effect of 50-mg maintenance dose of clopidogrel compared to 200 mg ticlopidine: a preliminary study. ***Heart Vessels***. 2010; 25(1): 41-44.

15. Furihata T, Fukuchi Y, Iikura M, Hashizume M, Miyajima A, Nagai M, Chiba K. Striking species difference in the contribution of concentrative nucleoside transporter 2 to nucleoside uptake between mouse and rat hepatocytes. ***Antimicrob Agents Chemother***. 2010; 54: 3035-3038.

16. Goroncy AK, Koshiba S, Tochio N, Tomizawa T, Inoue M, Watanabe S, Harada T, Tanaka A, Ohara O, Kigawa T, Yokoyama S. The NMR solution structures of the five constituent cold-shock domains (CSD) of the human UNR (upstream of N-ras) protein. ***J Struct Funct Genomics***. 2010; 11(2): 181-188.

17. Hamada K, Shitara Y, Sekine S, Horie T. Zonula Occludens-1 alterations and enhanced intestinal permeability in methotrexate-treated rats. ***Cancer Chemother Pharmacol***. 2010; 66(6): 1031-1038. Ham.

18. Hasegawa A, Hayashi K, Kishimoto H, Yang M, Tofukuji S, Suzuki K, Nakajima H, Hoffman R, Shirai M, Nakayama T. Color-coded real-time cellular imaging of T lymphocyte accumulation and focus formation in mouse asthma model. ***J Allergy Clin Immunol***. 2010; 1125: 461-468.

19. Hashii Y, Yoshida H, Kuroda S, Kusuki S, Sato E, Tokimasa S, Ohta H, Matsubara Y, Kinoshita S, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Oshima K, Ohara O, Ozono K. Hemophagocytosis after bone marrow transplantation for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency. ***Pediatr Transplant***. 2010; 14(8): E105-109.

20. Hatta M, Yamamoto N, Miyazato A, Ishii N, Nakamura K, Inden K, Aoyagi T, Kunishima H, Hirakata Y, Suzuki K, Kaku M, Kawakami K. Early production of tumor necrosis factor-a by Gr-1+ cells and its role in the host defense to pneumococcal infection in lungs. ***FEMS Immunol Med Microbiol***. 2010; 58(2): 182-192.

21. 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***. 2010; 87(4): 703-712.

22. Hishiki H, Ishiwada N, Fukasawa C, Abe K, Hoshino T, Aizawa J, Ishikawa N, Kohno Y. Incidence of bacterial coinfection with respiratory syncytial virus bronchopulmonary infection in pediatric inpatients. ***J Infect Chemother***. 2010; 17(1): 87-90. His.

23. Hori Y, Funabashi N, Uehara M, Ueda M, Takaoka H, Nakamura K, Murayama T, Komuro I. Positive influence of aging on the occurrence of fat replacement in the right ventricular myocardium determined by multislice-CT in subjects with atherosclerosis. ***Int J Cardiol***. 2010; 142(2): 152-158.

24. Hoshino I, Sugamoto Y, Fukunaga T, Imanishi S, Isozaki Y, Kimura M, Iino M, Matsubara H. Appendicitis caused by an endoluminal clip. ***Am J Gastroenterol***. 2010; 105(7): 1677-1678. Hos.

25. Hoshino I, Matsubara H. Recent Advances in Histone Deacetylase Targeted Cancer Therapy. ***Surg Today***. 2010; 40(9): 809-815.

26. Hoshino T, Ishiwada N, Kohno Y. Free concentration and protein-binding ratio of ceftriaxone in cerebrospinal fluid in paediatric patients with purulent meningitis caused by Haemophilus influenzae type b. ***Int J Antimicrob Agents***. 2010; 35(5): 512-513.

27. Ichiyanagi T, Imai T, Kajiwara C, Mizukami S, Nakai A, Nakayama T, Udono H. Essential role of endogenous heat shock protein 90 of dendritic cells in antigen cross-presentation. ***J Immunol***. 2010; 185: 2693-2700.

28. Igari H, Segawa S, Watanabe A, Suzuki A, Watanabe M, Sakurai T, Kuroda F, Watanabe M, Tatsumi K, Nakayama M, Nakayama T, Suzuki K, Sato T. Immunogenicity of a monovalent pandemic influenza AH1N1 vaccine in health-care workers of a university hospital in Japan. ***Microbiol Immunol***. 2010; 54(10): 618-624.

29. Ikeda K, Yamaguchi K, Tanaka T, Mizuno Y, Hijikata A, Ohara O, Takada H, Kusuhara K, Hara T. Unique activation status of peripheral blood mononuclear cells at acute phase of Kawasaki disease. ***Clin Exp Immunol***. 2010; 160(2): 246-255.

30. Ikeuchi T, Hirayama S, Miida T, Fukamachi I, Tokutake T, Ebinuma H, Takubo K, Kaneko H, Kasuga K, Kakita A, Takahashi H, Bujo H, Saito Y,

論 文

Nishizawa M. Increased levels of soluble LR11 in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. ***Dement Geriatr Cogn Disord***. 2010; 30(1): 28-32.

31. Imada H, Kato H, Yasuda S, Yamada S, Yanagi T, Hara R, Kishimoto R, Kandatsu S, Minohara S, Mizoe JE, Kamada T, Yokosuka O, Tsujii H. Compensatory enlargement of the liver after treatment of hepatocellular carcinoma with carbon ion radiotherapy - relation to prognosis and liver function. ***Radiother Oncol***. 2010; 96(2): 236-242. Ima.

32. Imada H, Kato H, Yasuda S, Yamada S, Yanagi T, Kishimoto R, Kandatsu S, Mizoe JE, Kamada T, Yokosuka O, Tsujii H. Comparison of efficacy and toxicity of short-course carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma depending on their proximity to the porta hepatis. ***Radiother Oncol***. 2010: 96(2): 231-235. Ima.

33. Ishii Y, Motohashi S, Shimizu K, Nakayama T, Taniguchi M, Fujii S. Application of NKT cells in immunotherapy. ***Curr Immunol Rev***. 2010; 6: 109-115. Ish.

34. Ishii G, Hashimoto H, Asada K, Ito T, Hoshino A, Fujii S, Kojima M, Kuwata T, Harigaya K, Nagai K, Ushijima T, Ochiai A. Fibroblasts associated with cancer cells keep enhanced migration activity after separation from cancer cells: a novel character of tumor educated fibroblasts. ***Int J Oncol***. 2010; 37(2): 317-325.

35. Ishio N, Kobayashi Y, Iwata Y, Kitahara H, Fukushima K, Asano T, Nakayama T, Kuroda N, Komuro I. Ubiquitous atherosclerosis in coronary arteries without angiographically significant stenosis. ***Heart Vessels***. 2010; 25(1): 35-40.

36. Isose S, Misawa S, Sakurai K, Kanai K, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S, Noto Y, Fujimaki Y, Yokote K, Kuwabara S. Mexiletine suppresses nodal persistent sodium currents in sensory axons of patients with neuropathic pain. ***Clin Neurophysiol***. 2010; 121: 719-724.

37. Iwamura C, Nakayama T. Role of NKT cells in allergic asthma. ***Curr Opin Immunol***. 2010; 22(6): 807-813. Iwa.

38. Iwamura C, Shinoda K, Yoshimura M, Watanabe Y, Obata A, Nakayama T. Naringenin chalcone suppresses allergic asthma by inhibiting the type-2 function of CD4 T cells. ***Allergol Int***. 2010; 59(1): 67-73.

39. Iwata A, Watanabe N, Oya Y, Owada T, Ikeda K, Suto A, Kagami S, Hirose K, Kanari H, Kawashima S, Nakayama T, Taniguchi M, Iwamoto I, Nakajima H. Protective roles of B and T lymphocyte attenuator in NKT cell-mediated experimental hepatitis. ***J Immunol***. 2010; 184(1): 127-133.

40. Iyoda M, Kasamatsu A, Ishigami T, Nakashima D, Endo-Sakamoto Y, Ogawara K, Shiiba M. Epithelial cell transforming sequence 2 in human oral cancer. ***PLoS One***. 2010; 5(11): 14082.

41. Jingu K, Hasegawa A, Mizoe J, Bessho H, Morikawa T, Tsuji H, Tsujii H, Kamada T. Carbon ion radiotherapy for basal cell adenocarcinoma of the head and neck: preliminary report of six cases and review of the literature. ***Radiation Oncology***. 2010; 5: 89: 1-6. Jin.

42. Kamada N, Yoneyama K, Togawa Y, Suehiro K, Shinkai H, Yokota M, Matsuda K, Oda S, Hirasawa H, Matsue H. Toxic epidermal necrolysis with severe hyperbilirubinemia: complete re-epithelialization after bilirubin reduction therapies. ***J Dermatol***. 2010; 37(6): 534-536.

43. Kambe N, Nakamura Y, Saito M, Nishikomori R. The inflammasome, an innate immunity guardian, participates in skin urticarial reactions and contact hypersensitivity. ***Allergol Int***. 2010; 59: 105-113.

44. Kambe N, Satoh T, Tanizaki H, Fujisawa A, Saito MK, Nishikomori R. Enhanced NF-κB activation with an inflammasome activator correlates with disease activity of NLRP3 mutations outside of exon 3. ***Arthritis Rheum***. 2010; 62: 3123-3124.

45. Kanari H, Kagami S, Kashiwakuma D, Oya Y, Furuta S, Ikeda K, Suto A, Suzuki K, Hirose K, Watanabe N, Okamoto Y, Yamamoto S, Iwamoto I, Nakajima H. Role of Th2 cells in IgG4-related lacrimal gland enlargement. ***Int Arch Allergy Immunol***. 2010; 152: suppl1: 47-53.

46. Kandasamy K, Mahan S, Ohara O and other thirty seven. NetPath: a public resource of curated signal transduction pathways. ***Genome Biol***. 2010; 11(1): R3.

47. Kano M, Seki N, Kikkawa N, Fujimura L, Hoshino I, Akutsu Y, Chiyomaru T, Enokida H, Nakagawa M, Matsubara H. miR-145, miR-133a and miR-133b: Tumor suppressive miRNAs targets FSCN1 in esophageal squamous cell carcinoma. ***Int J Cancer***. 2010; 127(12): 2804-2814.

48. 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***. 2010; 185: 2730-2736.

49. Kato S, Tran DN, Ohno T, Nakano T, Kiyohara H, Ohkubo Y, Kamada T. CT-based 3D dose-volume parameter of the rectum and late rectal complication in patients with cervical cancer treated with high-dose-rate intracavitary brachytherapy. ***J Radiat Res (Tokyo)***. 2010; 51(2): 215-221.

50. Kawakubo M, Funabashi N, Takahashi M, Sueishi M, Motoyoshi Y, Mikata T, Uchida I, Asakawa T, Takahashi R, Takamatsu M, Matsuoka Y, Minegishi M, Naga H, Yajima R, Kataoka A, Lee K, Komuro I. Relationship of natriuretic peptide and transthoracic echocardiographic findings in 135 subjects with muscular dystrophy. ***Int J Cardiol***. 2010; 145(3): 506-514.

51. Kikkawa N, Hanazawa T, Fujimura L, Nohata N, Suzuki H, Chazono H, Sakurai D, Horiguchi S, Okamoto Y, Seki N. miR-489 is a tumour-suppressive miRNA target PTPN11 in hypopharyngeal squamous cell carcinoma (HSCC). ***Br J Cancer***. 2010; 103: 877-884. Kik.

52. Kimura Y, Nagata K, Suzuki N, Yokoyama R, Yamanaka Y, Kitamura H, Hirano H, Ohara O. Characterization of multiple alternative forms of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K by phosphor-affinity electrophoresis. ***Proteomics***. 2010; 10(21): 3884-3895.

53. Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. Effects of Pitavastatin (LIVALO Tablet) on the Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Hypercholesterolemic Patients with Chronic Kidney Disease. ***J Atheroscler Thromb***. 2010; 17(6): 601-609.

54. Kishi Y, Aiba Y, Higuchi T, Furukawa K, Tokuhisa T, Takemori T, Tsubata T. Augmented antibody response with premature germinal center regression in CD40L-transgenic mice. ***J Immunol***. 2010; 185(1): 211-219.

55. Kobayashi S, Fujimoto S, Takahashi K, Suzuki K. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, large vessel vasculitis and Kawasaki disease in Japan. ***Kidney Blood Press Res***. 2010; 33: 442-455. Kob.

56. Kobayashi K, Tanaka Y, Horiguchi S, Yamamoto S, Nakayama T, Sugimoto A, Okamoto Y. The effect of radiotherapy on NKT cells in patients with advanced head and neck cancer. ***Cancer Immunol Immunother***. 2010; 59: 1503-1509. Kob.

57. Kobayashi K, Saito K, Takagi S, Chiba K. Ligand-dependent assembly of pregnane X receptor, constitutive androstane receptor and liver X receptor is applicable to identify ligands. ***Drug Metab Letters***. 2010; 4: 88-94.

58. Komoike Y, Fujii K, Nishimura A, Hiraki Y, Hayashidani M, Shimojima K, Nishizawa T, Higashi K, Yasukawa K, Saitsu H, Miyake N, Mizuguchi T, Matsumoto N, Osawa M, Kohno Y, Higashinakagawa T, Yamamoto T. Zebrafish gene knockdowns imply roles for human YWHAG in infantile spasms and cardiomegaly. ***Genesis***. 2010; 8(4): 233-243. Kom.

59. Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akasawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikarashi T, Ikebe T, Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ebisawa M, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Kohno Y, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Hamasaki Y, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara T, Mayumi M, Mukoyama T, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S. Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of bronchial asthma 2008. ***Pediatr Int***. 2010; 52(2): 319-326. Kon.

60. Liao CH, Akazawa H, Tamagawa M, Ito K, Yasuda N, Kudo Y, Yamamoto R, Ozasa Y, Fujimoto M, Wang P, Nakauchi H, Nakaya H, Komuro I. Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded hearts. ***J Clin Invest***. 2010; 120(1): 242-253.

61. Mamtani M, Matsubara T, Shimizu C, Furukawa S, Akagi T, Onouchi Y, Hata A, Fujino A, He W, Ahuja SK, Burns JC. Association of CCR2-CCR5 haplotypes and CCL3L1 copy number with Kawasaki Disease, coronary artery lesions, and IVIG responses in Japanese children. ***PloS One***. 2010; 5: e11458.

62. Masuda K, Mori H, Ohara O, Nakayama M, Wang JY, Barrows PD. Defining the immunological phenotype of Fc receptor-like B (FCRLB) deficient mice: Confounding role of the inhibitory Fcg RIIb. ***Cell Immunol***. 2010; 266(1): 24-31.

63. Matsuoka N, Itoh T, Watarai H, Sekine-Kondo E, Nagata N, Okamoto K, Mera T, Yamamoto H, Yamada S, Maruyama I, Taniguchi M, Yasunami Y. High-mobility group box 1 is involved in the initial events of early loss of transplanted islets in mice. ***J Clin Inves***. 2010; 120(3): 735-743.

64. Miura F, Asano T, Amano H, Toyota N, Wada K, Kato K, Takada T, Takami H, Ohira G, Matsubara H. New prognostic factor influencing long-term survival of patients with advanced gallbladder carcinoma. ***Surgery***. 2010; 148(2): 271-277.

65. 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***. 2010; 207(4): 751-762.

66. Mori S, Kumagai M, Dobashi S, Sugane T, Baba M, et.al. Practical Approaches to Four-dimensional Heavy-Charged-Particle Lung Therapy. ***Radiol Phys Technol***. 2010; 3(1): 23-33.

67. Moriyama T, Kemi M, Okumura C, Yoshihara K, Horie T. Involvement of advanced glycation end-products, pentosidine and N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine, in doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. ***Toxicology***. 2010; 268(1-2): 89-97.

68. Moriya J, Minamino T, Tateno K, Okada S, Uemura A, Shimizu I, Yokoyama M, Nojima A, Okada M, Koga H, Komuro I. Inhibition of semaphorin as a novel strategy for therapeutic angiogenesis. ***Circ Res***. 2010; 106: 391-398.

69. Mori S, Yanagi T, Hara R, Gregory S, Asakura H, Kumagai M, Kishimoto R, Yamada S, Katou H, Kandatsu S, Kamada T. Comparison of Respiratory-gated and -ungated Planning in Scattered Carbon Ion Beam Treatment of the Pancreas Using Four-dimensional CT. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys***. 2010; 76(1): 303-312.

70. Muradil M, Okamoto Y, Yonekura S, Chazono H, Hisamitsu M, Horiguchi S, Hanazawa T, Takahashi Y, Yokota K, Okumura S. Reevaluation of pollen quantitation by an automatic pollen counter. ***Allergy Asthma Proc***. 2010; 31: 422-427. Mur.

71. Murayama T, Funabashi N, Uehara M, Takaoka H, Komuro I. New classification of aortic dissection during the cardiac cycle as pulsating type and static type evaluated by electrocardiogram-gated multislice CT. ***Int J Cardiol***. 2010; 142(2): 177-186.

72. Naito AT, Okada S, Minamino T, Iwanaga K, Liu ML, Sumida T, Nomura S, Sahara N, Mizoroki T, Takashima A, Akazawa H, Nagai T, Shiojima I, Komuro I. Promotion of CHIP-mediated p53 degradation protects the heart from ischemic injury. ***Circ Res***. 2010; 106(11): 1692-1702.

73. Nakayama T, Yamashita M. The TCR-mediated signaling pathways that control the direction of helper T cell differentiation. ***Semin Immunol***. 2010; 22(5): 303-309. Nak.

74. Nakajima T, Yasufuku K, Nakajima M, Baba M, Yoshikawa K, Kamada T, Hiroshima K, Nakatani Y, Fujisawa T, Yoshino I. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with non-small cell lung cancer in non-operable patients pursuing radiotherapy as a primary treatment. ***J Thorac Oncol***. 2010; 5(5): 606-611.

75. Nakaoka H, Takahashi T, Akiyama K, Cui T, Tajima A, Krischek B, Kasuya H, Hata A, Inoue I. Differential effects of chromosome 9p21 variation on subphenotypes of intracranial aneurysm: site distribution. ***Stroke***. 2010; 41: 1593-1598.

76. Nakaoka Y, Shioyama W, Kunimoto S, Arita Y, Higuchi K, Yamamoto K, Fujio Y, Nishida K, Kuroda T, Hirota H, Yamauchi-Takihara K, Hirano T, Komuro I, Mochizuki N. SHP2 mediates gp130-dependent cardiomyocyte hypertrophy via negative regulation of skeletal alpha-actin gene. ***J Mol Cell Cardiol***. 2010; 49(2): 157-164.

77. Nakayama T, Kimura Y.M. Memory Th1/Th2 cell generation controlled by schnurri-2. ***Memory T-Cells***. 2010; 684: 1-10.

78. Nakayama T, Komiyama N, Yokoyama M, Namikawa S, Kuroda N, Kobayashi Y, Komuro I. Pioglitazone induces regression of coronary atherosclerotic plaques in patients with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance: A randomized prospective study using intravascular ultrasound. ***Int J Cardiol***. 2010; 138(2): 157-165.

79. Nierlich PN, Klaus C, Bigenzahn S, Pilat N, Koporc Z, Pree I, Baranyi U, Taniguchi M, Muehlbacher F, Wekerle T. The role of natural killer T cells in costimulation blockade-based mixed chimerism. ***Transplant International***. 2010; 23(11): 1179-1189.

80. Obana M, Maeda M, Takeda K, Hayama A, Mohri T, Yamashita T, Nakaoka Y, Komuro I, Takeda K, Matsumiya G, Azuma J, Fujio Y. Therapeutic activation of signal transducer and activator of transcription 3 by interleukin-11 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction. ***Circulation***. 2010; 121(5): 684-691.

81. Ochiai H, Takenobu H, Nakagawa A, Yamaguchi Y, Kimura M, Ohira M, Okimoto Y, Fujimura Y, Koseki H, Kohno Y, Nakagawara A, Kamijo T. Bmi1 is a MYCN target gene that regulates tumorigenesis through repression of KIF1Bβ and TSLC1 in neuroblastoma. ***Oncogene***. 2010; 29(18): 2681-2690.

82. Ogawa A, Ogawa E, Yamamoto S, Fukuda T, Sugie H, Kohno Y. Case of glycogen storage disease type VI (phosphorylase deficiency) complicated by focal nodular hyperplasia. 2010; 52(3): e150-153. Oga.

83. Ogiwara Y, Mori S, Iwama M, Sawabe M, Takemoto M, Kanazawa N, Furuta K, Fukuda I, Kondo Y, Kimbara Y, Tamura Y, Chiba Y, Araki A, Yokote K, Maruyama N, Ito H. Hypoglycemia due to ectopic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with an isolated sarcoidosis of the spleen. ***Endocr J***. 2010; 57: 325-330.

84. Okada T, Kamada T, Tsuji H, Mizoe JE, Baba M, Kato S, Yamada S, Sugahara S, Yasuda S, Yamamoto N, Imai R, Hasegawa A, Imada H, Kiyohara H, Jingu K, Shinoto M, Tsujii H. Carbon ion radiotherapy: clinical experiences at National Institute of Radiological Science (NIRS). ***J Radiat Res (Tokyo)***. 2010; 51(4): 355-364.

85. Okada T, Kamada T, Tsuji H, Mizoe J, Baba M, Kato S, Yamada S, Sugahara S, Yasuda S, Yamamoto N, Imai R, Hasegawa A, Imada H, Kiyohara H, Jingu K, Shinoto M, Tsujii H. Carbon Ion Radiotherapy: Clinical Experiences at National Institute of Radiological Sciences (NIRS). ***Journal of Radiation Research***. 2010; 51(4): 355-364.

86. Okita K, Motohashi S, Shinnakasu R, Nagato K, Yamasaki K, Sato Y, Kitamura H, Hijikata A, Yamashita M, Shimizu K, Fujii S, Ohara O, Taniguchi M, Sakaida I, Nakayama T. A set of genes associated with the interferon-γ response of lung cancer patients undergoing α-galactosylceramide-pulsed dendritic cell therapy. ***Cancer Sci***. 2010; 101(11): 2333-2340.

87. Okuda T, Norioka M, Shitara Y, Horie T. Multiple mechanisms underlying troglitazone-induced mitochondrial permeability transition. ***Toxicol Appl Pharmacol***. 2010; 248(3): 242-248. Oku.

88. Ono H, Funabashi N, Uehara M, Yajima R, Kataoka A, Ueda M, Miyauchi H, Daimon M, Takaoka H, Komuro I. Comprehensive evaluation of characteristics of left ventricular myocardium in a subject with non-coronary arterial cardiac dysfunction through segment by segment analysis using various diagnostic modalities. ***Int J Cardiol***. 2010; 145(1): 95-100.

89. 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***. 2010; 207: 2943-2506.

90. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T, Terai M, Honda A, Takeuchi T, Shibuta S, Suenaga T, Suzuki H, Higashi K, Yasukawa K, Suzuki Y, Sasago K, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Saji T, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Kishi F, Ouchi K, Sato Y, Newburger JW, Baker AL, Shulman ST, Rowley AH, Yashiro M, Nakamura Y, Wakui K, Fukushima Y, Fujino A, Tsunoda T, Kawasaki T, Hata A, Nakamura Y, Tanaka T. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. ***Hum Mol Genet***. 2010; 19: 2898-2906.

91. Osaki Y, Maehara Y, Sato M, Hoshino A, Yamamoto K, Nagao T, Suzuki K, Kawachi S. Analysis of cytokines in broncho-alveolar lavage fluids of patients with ARDS: Increase of IL-6, G-CSF, MCP-1, MIP-1β. ***JJSICM(Journal of Japanese Society of Intensive Care Med***. 2010; 17: 179-184. Osa.

92. Oshima K, Yamazaki K, Nakajima Y, Kobayashi A, Kato T, Ohara O, Agematsu K. A case of familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for the pyrin variant L110P-E148Q/M680I in Japan. ***Mod Rheumatol***. 2010: 20(2); 193-195.

93. Otaki J.M, Hatano M, Matayoshi R, Tokuhisa T, Yamamoto H. The proto-oncogene BCL6 promotes survival of olfactory sensory neurons. ***Dev Neurobiol***. 2010; 70(6): 424-435.

94. Owada T, Watanabe N, Oki M, Oya Y, Saito Y, Saito T, Iwamoto I, Murphy TL, Murphy KM, Nakajima H. Activation-induced accumulation of B and T lymphocyte attenuator at the immunological synapse. in CD4+ T cells. ***J Leukoc Biol***. 2010; 87: 425-432.

95. Owada T, Watanabe N, Oki M, Oya Y, Saito Y, Saito T, Iwamoto I, Murphy TL, Murphy KM, Nakajima H. Activation-induced accumulation of B and T lymphocyte attenuator at the immunological synapse in CD4+ T

論 文

cells. ***J Leukoc Biol***. 2010; 87(3): 425-432.

96. Ritchie SA, Heath D, Yamazaki Y, Grimmalt B, Kavianpour A, Krenitsky K, Elshoni H, Takemasa I, Miyake M, Sekimoto M, Monden M, Tomonaga T, Matsubara H, Sogawa K, Matsushita K, Nomura F, Goodenowe DB. Reduction of novel circulating long-chain fatty acids in colorectal cancer patients is independent of tumor burden and correlates with age. ***BMC Gastroenterol***. 2010; 10: 140. Rit.

97. Ritchie SA, Ahiahonu PW, Jayasinghe D, Heath D, Liu J, Lu Y, Jin W, Kavianpour A, Yamazaki Y, Khan AM, Hossain M, Su-Myat KK, Wood PL, Krenitsky K, Takemasa I, Miyake M, Sekimoto M, Monden M, Matsubara H, Nomura F, Goodenowe DB. Reduced levels of hydroxylated, polyunsaturated ultra long-chain fatty acids in the serum of colorectal cancer patients: implications for early screening and detection. ***BMC Med***. 2010; 8: 13. Rit.

98. Saito Y, Kitamura H, Hijikata A, Tomizawa-Murasawa M, Tanaka S, Takagi S, Uchida N, Suzuki N, Sone A, Najima Y, Ozawa H, Wake A, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Ishikawa F. Identification of therapeutic targets for quiescent, chemotherapy-resistant human leukemia stem cells. ***Sci Transl Med***. 2010; 2: 17, 17ra, 19.

99. Saito K, Kobayashi K, Mizuno Y, Furihata T, Chiba K. Constitutive androstane/active receptor is a target of retinoic acid receptor in humans. ***Biochem Pharmacol***. 2010; 80: 129-135.

100. Saito K, Kobayashi K, Mizuno Y, Fukuchi Y, Furihata T, Chiba K. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARa) agonists induce constitutive androstane receptor (CAR) and cytochrome P450 2B in rat primary hepatocytes. ***Drug Metab Pharmacokinet***. 2010; 25(1): 108-111.

101. Sakuma K, Kasamatsu A, Yamatoji M, Yamano Y, Fushimi K, Iyoda M, Ogoshi K, Shinozuka K, Ogawara K, Shiiba M, Tanzawa H, Uzawa K. Expression status of Zic family member 2 as a prognostic marker for oral squamous cell carcinoma. ***J Cancer Res Clin Oncol***. 2010; 136(4): 553-559.

102. Sano E, Li W, Yuki H, Liu X, Furihata T, Kobayashi K, Chiba K, Neya S, Hoshino T. Mechanism of the decrease in catalytic activity of human cytochrome P450 2C9 polymorphic variants investigated by computational analysis. ***J Comput Chem***. 2010; 31: 2746-2758.

103. Satoh A, Shuto K, Okazumi S, Ohira G, Natsume T, Hayano K, Narushima K, Saito H, Ohta T, Nabeya Y, Yanagawa N, Matsubara H. Role of Perfusion CT in Assessing Tumor Blood Flow and Malignancy Level of Gastric Cancer. ***Dig Surg***. 2010; 27(4): 253-260.

104. Sawada T, Minamino T, Fu HY, Asai M, Okuda K, Isomura T, Yamazaki S, Asano Y, Okada KI, Tsukamoto O, Sanada S, Asanuma H, Asakura M, Takashima S, Kitakaze M, Komuro I. X-box binding protein 1 regulates brain natriuretic peptide through a novel AP1/CRE-like element in cardiomyocytes. ***J Mol Cell Cardiol***. 2010; 48(6): 1280-1289.

105. Sekine S, Yano K, Saeki J, Hashimoto N, Fuwa T, Horie, T. Oxidative stress is a triggering factor for LPS-induced Mrp2 internalization in the cryopreserved rat and human liver slices. ***Biochem Biophys Res Commun***. 2010; 399(2): 279-285. Sek.

106. Sekine T, Daimon M, Hasegawa R, Toyoda T, Kawata T, Funabashi N, Komuro I. The impact of sleep deprivation on the coronary circulation. ***Int J Cardiol***. 2010; 144(2): 266-267.

107. Shiiba M, Nomura H, Shinozuka K, Saito K, Kouzu Y, Kasamatsu A, Sakamoto Y, Murano A, Ono K, Ogawara K, Uzawa K, Tanzawa H. Down-regulated expression of SERPIN genes located on chromosome 18q21 in oral squamous cell carcinomas. ***Oncol Rep***. 2010; 24(1): 241-249.

108. Shimoyama T, Hiraoka S, Takemoto M, Koshizaka M, Tokuyama H, Tokuyama T, Watanabe A, Fujimoto M, Kawamura H, Sato S, Tsurutani Y, Saito Y, Perbal B, Koseki H, Yokote K. CCN3 Inhibits Neointimal Hyperplasia Through Modulation of Smooth Muscle Cell Growth and Migration. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol***. 2010; 30: 675-682.

109. Shimizu I, Minamino T, Toko H, Okada S, Ikeda H, Yasuda N, Tateno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Koh GY, Akazawa H, Shiojima I, Kahn CR, Abel ED, Komuro I. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. ***J Clin Invest***. 2010; 20(5): 1506-1514.

110. Shimizu I, Iguchi N, Watanabe H, Umemura J, Tobaru T, Asano R, Misu K, Nagayama M, Aikawa M, Funabashi N, Komuro I, Sumiyoshi T. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance as a novel technique to predict cardiac events in dilated cardiomyopathy patients. ***Int J Cardiol***. 2010; 142(3): 224-229.

111. Shiozaki M, Tashiro T, Koshino H, Nakagawa R, Inoue S, Shigeura T, Watarai H, Taniguchi M, Mori K. Synthesis and biological activity of ester and ether analogues of α-galactosylceramide (KRN7000). ***Carbohydrate Research***. 2010; 345(12): 1663-1684.

112. Suyama M, Harrington E.D, Vinokourova S, von Knebel Doeberitz M, Ohara O, Bork P. A network of conserved co-occurring motifs for the regulation of alternative splicing. ***Nucleic Acids Res***. 2010; 38(22): 7916-7926.

113. Suzuki Y, Takeda Y, Sato D, Kanaguchi Y, Tanaka Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Ozaki S, Horikoshi S, Tomino Y. Clinicoepidemiological manifestations of RPGN and ANCA-associated vasculitides: an 11-year retrospective hospital-based study in Japan. ***Mod Rheumatol***. 2010; 1: 54-62. Suz.

114. Suzuki S, Tanaka T, Poyurovsky MV, Nagano H, Mayama T, Ohkubo S, Lokshin M, Hosokawa H, Nakayama T, Suzuki Y, Sugano S, Sato E, Nagao T, Yokote K, Tatsuno I, Prives C. Phosphate-activated glutaminase (GLS2), a p53-inducible regulator of glutamine metabolism and reactive oxygen species. ***Proc Natl Acad Sci USA***. 2010; 107: 7461-7466.

115. Suzuki A, Iwamura C, Shinoda K, Tumes J.D, Kimura Y.M, 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***. 2010; 184(8): 4510-4520.

116. Suzuki M, Wada H, Yoshino M, Tian L, Shigematsu H, Suzuki H, Alaa M, Tamura H, Fujiwara T, Nagato K, Motohashi S, Moriya Y, Hoshino H, Yoshida S, Shibuya K, Hiroshima K, Nakatani Y, Yoshino I. Molecular Characterization of Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Related Non-Small Cell Lung Cancer Through Aberrant Methylation and Alterations of EGFR Signaling. ***Ann Surg Oncol***. 2010; 3: 878-888.

117. Takatani T, Matsuo K, Kinoshita K, Takatani R, Minagawa M, Kohno Y. A novel missense mutation in the AVPR2 gene of a Japanese infant with nephrogenic diabetes insipidus. ***J Pediatr Endocrinol Metab***. 2010; 23(4): 415-418. Tak.

118. Takaoka H, Takano H, Nakagawa K, Kobayashi Y, Hiroshima K, Komuro I. Buerger's disease-like vasculitis associated with Kimura's disease. ***Int J Cardiol***. 2010; 140(2): e23-26.

119. Takahashi K, Oharaseki T, Nagi-Miura N, Ohno N, Ishida-Okawara A, Yamada H, Kaneshiro Y, Naoe N, Suzuki K. Administration of human immunoglobulin inhibited development of vasculitis in a murine model of vasculitis induced with CAWS, Candida albicans water soluble fraction. ***Modern Reumatololy***. 2010; 20(2): 160-167.

120. Takahashi M, Bujo H, Jiang M, Noike H, Saito Y, Shirai K. Enhanced circulating soluble LR11 in patients with coronary organic stenosis. ***Atherosclerosis***. 2010; 210(2): 581-584.

121. Tanimoto K, Yoshikawa K, Obata T, Ikehira H, Shiraishi T, Watanabe K, Saga T, Mizoe J, Kamada T, Kato A, Miyazaki M. Role of glucose metabolism and cellularity for tumor malignancy evaluation using FDG-PET/CT and MRI. ***Nucl Med Commun***. 2010; 31(6): 604-609.

122. Taniguchi M, Tashiro T, Dashtsoodol N, Hongo N, Watarai H. The specialized iNKT cell system recognizes glycolipid antigens and bridges the innate and acquired immune systems with potential applications for cancer therapy. ***Int Immunol***. 2010; 22(1): 1-6.

123. Tashiro T, Sekine-Kondo E, Shigeura T, Nakagawa R, Inoue S, Omori-Miyake M, Chiba T, Hongo N, Fujii SI, Shimizu K, Yoshiga Y, Sumida T, Mori K, Watarai H, Taniguchi M. Induction of Th1-biased cytokine production by α-carba-GalCer, a neoglycolipid ligand for NKT cells. ***Int Immunol***. 2010; 22(4): 319-328.

124. Togawa Y, Nakamura Y, Kamada N, Kambe N, Takahashi Y, Matsue H. Melanoma in association with acquired melanocytic nevus in Japan. ***A review of cases in the literature***. 2010; 49(12): 1362-1367.

125. Tokoyoda K, Hauser A. E, Nakayama T, Radbruch A. Organization of immunological memory by bone marrow stroma. ***Nat Rev Immunol***. 2010; 10: 193-200.

126. Tomiita M, Takei S, Kuwada N, Nonaka Y, Saito K, Shimojo N, Kohno Y. Efficacy and safety of orally administered pilocarpine hydrochloride for patients with juvenile-onset Sjögren's syndrome. ***Modern Immunol***. 2010; 20(5): 486-490. Tom.

127. Tomizawa K, Nagao T, Kusunoki R, Saiga K, Oshima M, Kobayashi K, Nakayama T, Tanokura M, Suzuki K. Reduction of MPO-ANCA epitopes in

SCG/Kj mice by 15-Deoxyspergualin treatment restricted by IgG2b associated with crescentic glomerulonephritis. ***Rheumatology***. 2010; 49(7): 1245-1256.

128. Tsuge I, Kondo Y, Nakajima Y, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Oshima K, Ohara O, Hatanaka M, Kitano E, Kitamura H, Urisu A. Hyper IgM syndrome and complement Clq deficiency in an individual with systemic lupus erythematosus-like disease. ***Clin Exp Rheumatol***. 2010; 28(4): 558-560.

129. Uesato M, Nabeya Y, Akai T, Inoue M, Watanabe Y, Kawahira H, Mamiya T, Ohta Y, Motojima R, Kagaya A, Muto Y, Hayashi H, Matsubara H. Salivary amylase activity is useful for assessing perioperative stress in response to pain in patients undergoing endoscopic submucosal dessection of gastric tumors under deep sedation. ***Gastric Cancer***. 2010; 13(2): 84-89.

130. Undarmaa S, Mashimo Y, Hattori S, Shimojo N, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Kohno Y, Okamoto Y, Hirota T, Tamari M, Hata A, Suzuki Y. Replication of genetic association studies in asthma and related phenotypes. ***J Hum Genet***. 2010; 55(6): 342-349. Und.

131. Unoki-Kubota H, Yamagishi S, Takeuchi M, Bujo H, Saito Y. Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation end product (AGE) formation ameliorates insulin resistance in obese, type 2 diabetic mice. ***Protein Pept Lett***. 2010; 17(9): 1177-1181.

132. Usui A, Akutsu Y, Sakata H, Yoneyama Y, Kano M, Ikeda N, Matsubara H. Case2. A resected case of multiple esophageal cancers accompanied by hypopharyngeal cancer. ***Esophagus***. 2010; 7(2): 132-136.

133. Watanabe A, Matsumoto K, Igari H, Uesato M, Yoshida S, Nakamura Y, Morita K, Shibuya K, Matsubara H, Yoshino I, Kamei K. Comparison between concentrations of amphotericin B in infected lung lesion and in uninfected lung tissue in a patient treated with liposomal amphotericin B (AmBisome). ***Int J Infect Dis***. 2010; 14: Supplementary3, e220-e223.

134. Watarai H, Fujii SI, Yamada D, Rybouchkin A, Sakata S, Nagata Y, Iida-Kobayashi M, Sekine-Kondo E, Shimizu K, Shozaki Y, Sharif J, Matsuda M, Mochiduki S, Hasegawa T, Kitahara G, Endo TA, Toyoda T, Ohara O, Harigaya KI, Koseki H, Taniguchi M. Murine induced pluripotent stem cells can be derived from and differentiate into natural killer T cells. ***J Clin Invest***. 2010; 120(7): 2610-2618.

135. Watarai H, Rybouchkin A, Hongo N, Nagata Y, Sakata S, Sekine E, Dashtsoodol N, Tashiro T, Fujii SI, Shimizu K, Mori K, Masuda K, Kawamoto H, Koseki H, Taniguchi M. Generation of functional NKT cells in vitro from embryonic stem cells bearing rearranged invariant Vα14-Jα18 TCRα gene. ***Blood***. 2010; 115(2): 230-237.

136. Wei L, Vahedi G, Sun HW, Watford WT, Takatori H, Ramos HL, Takahashi H, Liang J, Gutierrez-Cruz G, Zang C, Peng W, O'Shea JJ, Kanno Y. Discrete roles of STAT4 and STAT6 transcription factors in tuning epigenetic modifications and transcription during T helper cell differentiation. ***Immunity***. 2010; 32(6): 840-851.

137. Xiao Z, He L, Takemoto M, Jalanko H, Chan GC, Storm DR, Betsholtz C, Tryggvason K, Patrakka J. Glomerular Podocytes Express Type 1 Adenylate Cyclase: Inactivation Results in Susceptibility to Proteinuria. ***Nephron Exp Nephrol***. 2010; 24, 118, e39-e48.

138. Yamamoto N, Baba M, Nakajima M, Kamada T, Tsujii H. Particle therapy—carbon ion radiotherapy for non-small cell lung cancer. ***Nippon Rinsho***. 2010; 68(6): 1040-1044.

139. Yamano Y, Uzawa K, Saito K, Nakashima D, Kasamatsu A, Koike H, Kouzu Y, Shinozuka K, Nakatani K, Negoro K, Fujita S, Tanzawa H. Identification of cisplatin-resistance related genes in head and neck squamous cell carcinoma. ***Int J Cancer***. 2010; 126(2): 437-439.

140. Yamatoji M, Kasamatsu A, Yamano Y, Sakuma K, Ogoshi K, Iyoda M, Shinozuka K, Ogawara K, Takiguchi Y, Shiiba M, Tanzawa H, Uzawa K. State of homeobox A10 expression as a putative prognostic marker for oral squamous cell carcinoma. ***Oncol Rep***. 2010; 23(1): 61-67.

141. Yanagi T, Kamada T, Tsuji H, Imai R, Serizawa I, Tsujii H. Dose-volume histogram and dose-surface histogram analysis for skin reactions to carbon ion radiotherapy for bone and soft tissue sarcoma. ***Radiotherapy and Oncology***. 2010; 95(1): 60-65.

142. Yano K, Sekine S, Nemoto K, Fuwa T, Horie T. The effect of dimerumic acid on LPS-induced downregulation of Mrp2 in the rat. ***Biochem Pharmacol***. 2010; 80(4): 533-539. Yan.

143. Yao J, Huang T, Fang X, Chi Y, Zhu Y, Matsue, H, Kitamura M. Disruption of gap junctions attenuates aminoglycoside-elicited renal tubular cell injury. ***Britishi Jornal of Pharmacology***. 2010; 160(8): 2055-2068.

144. Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, Low SK, Krischek B, Auburger G, Simon M, Krex D, Arlier Z, Nayak N, Ruigrok YM, Niemelä M, Tajima A, von und zu Fraunberg M, Dóczi T, Wirjatijasa F, Hata A, Blasco J, Oszvald A, Kasuya H, Zilani G, Schoch B, Singh P, Stüer C, Risselada R, Beck J, Sola T, Ricciardi F, Aromaa A, Illig T, Schreiber S, van Duijn CM, van den Berg LH, Perret C, Proust C, Roder C, Ozturk AK, Gaál E, Berg D, Geisen C, Friedrich CM, Summers P, Frangi AF, State MW, Wichmann HE, Breteler MM, Wijmenga C, Mane S, Peltonen L, Elio V, Sturkenboom MC, Lawford P, Byrne J, Macho J, Sandalcioglu EI, Meyer B, Raabe A, Steinmetz H, Rüfenacht D, Jääskeläinen JE, Hernesniemi J, Rinkel GJ, Zembutsu H, Inoue I, Palotie A, Cambien F, Nakamura Y, Lifton RP, Günel M. Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. ***Nat Genet***. 2010; 42: 420-425.

145. Yonekura S, Okamoto Y, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T, Nakano A, Kudou F, Honda K, Hoshioka A, Shimojo N, Kohno Y. Sublingual immjunotherapy with house dust mite extract for house dust-mite allergic rhinititis in children. ***Allergol Int***. 2010; 59(4): 381-388. Yon.

146. Yoshida N, Funabashi N, Uehara M, Yajima R, Kataoka A, Ueda M, Takaoka H, Komuro I. Differentiation of diagnosis and prognoses of non-coronary arterial primary myocardial diseases with left ventricular focal myocardial thinning evaluated by multislice computed tomography. ***Int J Cardiol***. 2010; 145(2): 277-281.

147. Yoshida M, Oh H. Stem Cell Engineering for Cardiac Tissue Regeneration. ***Cardiology***. 2010; 115(3): 191-193.

2011

1. Aizawa Y, Sakata Y, Mano T, Takeda Y, Ohtani T, Tamaki S, Omori Y, Tsukamoto Y, Hirayama A, Komuro I, Yamamoto K. Transition from asymptomatic diastolic dysfunction to heart failure with preserved ejection fraction. ***Circ J***. 2011; 75: 596-602.

2. Akutsu Y, Hanari N, Mori M, Yoneyama Y, Ikeda N, Komatsu-Akimoto A, Yusup G, Endo S, Miyazawa Y, Matsubara H. COX2 expression predicts resistance to chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. ***Ann Surg Oncol***. 2011; 18(10): 2946-2951.

3. Akutsu Y, Matsubara H. The significance of lymph node status as a prognostic factor for esophageal cancer. ***Surg Today***. 2011; 41(9): 1190-1195.

4. Akutsu Y, Matsubara H, Kano M, Usui A, Yoneyama Y, Ikeda N, Komatsu A, Yusup G. Correlation between gp96 expression and the surgical outcome in patients with esophageal squamous cell carcinoma. ***Ann Surg Oncol***. 2011; 18(3): 832-837.

5. Aoyagi T, Yamamoto N, Hatta M, Tanno D, Miyazato A, Ishii K, Suzuki K, Nakayama T, Taniguchi M, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku M, Kawakami K. Activation of pulmonary invariant NKT cells lead to exacerbation of acute lung injury caused by lipopolysaccharide through local production of IFN-γ and TNF-α by Gr-1+ monocytes. ***Int Immunol***. 2011; 23(2): 97-108.

6. Aoyagi Y, Kuroda M, Asada S, Bujo H, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Ishii I, Aso M, Saito Y. Fibrin glue increases the cell survival and the transduced gene product secretion of the ceiling culture-derived adipocytes transplanted in mice. ***Exp Mol Med***. 2011; 43(3): 161-167.

7. Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, Shimada H, Kazama T, Matsubara H. Apparent Diffusion Coefficient Values Measured by Diffusion-Weighted Imaging Predict Chemoradiotherapeutic Effect for Advanced Esophageal Cancer. ***Dig Surg***. 2011; 28(4): 252-257.

8. Aoyagi T, Yamamoto N, Hatta M, Tanno D, Miyazato A, Ishii K, Suzuki K, Nakayama T, Taniguchi M, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku M, Kawakami K. Activation of pulmonary invariant NKT cells leads to exacerbation of acute lung injury caused by LPS through local production of IFN-γ and TNF-α by Gr-1+ monocytes. ***Int Immunol***. 2011; 23(2): 97-108.

9. Asada A, Kuroda M, Aoyagi Y, Bujo H, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Ishii I, Aso M, Saito Y. Disturbed apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in fish-eye disease are improved by the lecithin: cholesterol acyltransferase produced by gene-transduced adipocytes *in vitro*. ***Mol Genet Metab***. 2011; 102(2): 229-231.

10. Asada S, Kuroda M, Aoyagi Y, Fukaya Y, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Aso M, Okamoto Y, Nakayama T, Saito Y, Bujo H. Ceiling culture-derived proliferative adipocytes retain high adipogenic potential suitable for use as a

論 文

vehicle for gene transduction therapy. ***Am J Physiol Cell Physiol***. 2011; 301(1): C181-C185.

11. Asai E, Wada T, Sakakibara Y, Toga A, Toma T, Shimizu T, Nampoothiri S, Imai K, Nonoyama S, Morio T, Muramatsu H, Kamachi Y, Ohara O, Yachie A. Analysis of mutations and recombination activity in RAG-deficient patients. ***Clin Immunol***. 2011; 138(2): 172-177.

12. Hasegawa A, Mizoe JE, Tsujii H, Kamada T, Jingu K, Iwadate Y, Nakazato Y, Matsutani M, Takakura K. Experience with carbon ion radiotherapy for WHO Grade 2 diffuse astrocytomas. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys***. 2012; 83(1): 100-106.

13. Dobashi S, Sugane T, Mori S, Asakura H, Yamamoto N, Kumagai M, Kandatsu S, Baba M. Intrafractional Respiratory Motion for Charged Particle Lung Therapy with Immobilization Assessed by Four-Dimensional Computed Tomography. ***Journal of Radiation Research***. 2011; 52(1): 96-102.

14. Ebata R, Abe J, Yasukawa K, Hamada H, Higashi K, Suwazono Y, Saito H, Terai M, Kohno Y. Increased production of vascular endothelial growth factor-d and lymphangiogenesis in acute Kawasaki disease. ***Circ J***. 2011; 75(6): 1455-1562.

15. Endo Y, Iwamura C, Kuwahara M, Suzuki A, Sugaya K, Tumes J. D, 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***. 2011; 35(5): 733-745.

16. Fang X, Huang T, Zhu Y, Yan Q, Chi Y, Jiang JX, Wang P, Matsue H, Kitamura M, Yao J. Connexin43 hemichannels contribute to cadmium-induced oxidative stress and cellinjury. ***Antioxidants & Redox Signaling***. 2011; 14(12): 2427-2439.

17. Fujii H, Ato M, Takahashi Y, Otake K, Hashimoto S, Kaji T, Tsunetsugu-Yokota Y, Fujita M, Adachi A, Nakayama T, Taniguchi M, Koyasu S, Takemori T. HIV-1 Nef impairs multiple T-cell functions in antigen-specific immune response in mice. ***Int Immunol***. 2011; 23(7): 433-441.

18. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DR, Scott DG, Hashimoto H, Nunoi H. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. ***Rheumatology (Oxford)***. 2011; 50(10): 1916-1920.

19. Fujimura T, Yonekura S, Horiguchi S, Taniguchi Y, Saito A, Yasueda H, Inamine A, Nakayama T, Takemori T, Taniguchi M, Sakaguchi M, 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***. 2011; 139(1): 65-74.

20. Furuya H, Kawachi S, Shigematsu M, Suzuki K, Watanabe T. Clinical factors associated with severity in hospitalized children infected with avian influenza (H5N1). ***Environ Health Prev Med***. 2011; 16: 64-68.

21. Fuse M, Nohata N, Kojima S, Sakamoto S, Chiyomaru T, Kawakami K, Enokida H, Nakagawa M, Naya Y, Ichikawa T, Seki N. Restoration of miR-145 expression suppresses cell proliferation, migration and invasion in prostate cancer by targeting FSCN1. ***International Journal of Oncology***. 2011; 38(4): 1093-1101.

22. Hanada H, Mugii S, Okubo M, Maeda I, Kuwayama K, Hidaka Y, Kitazume-Taneike R, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Yuasa-Kawase M, Nakatani K, Tsubakio-Yamamoto K, Masuda D, Ohama T, Matsuyama A, Ishigami M, Nishida M, Komuro I, Yamashita S. Establishment of chemiluminescence enzyme immunoassay for apolipoprotein B-48 and its clinical applications for evaluation of impaired chylomicron remnant metabolism. ***Clin Chim Acta***. 2011; 413: 160-165.

23. Hara M, Mizote I, Nakaoka Y, Tanaka H, Asano Y, Sakata Y, Komuro I. A case of non-cardiogenic acute pulmonary edema in a patient with POEMS syndrome-associated pulmonary arterial hypertension. ***Ann Hematol***. 2011; 90: 489-490.

24. Hara M, Mizuno H, Mizote I, Nakatani D, Asano Y, Sakata Y, Nanto S, Komuro I. Clinical impact of off-label cardiac resynchronization therapy in end-stage heart failure patients on continuous intravenous inotrope. ***Clin Cardiol***. 2011; 34: 714-720.

25. Hasegawa H, Takano H, Narumi H, Ohtsuka M, Mizuguchi T, Namiki T, Kobayashi Y, Komuro I. Effects of telmisartan and losartan on cardiovascular protection in Japanese hypertensive patients. ***Hypertens Res***. 2011; 34: 1179-1184.

26. Hashimoto T, Sakata Y, Fukushima K, Maeda T, Arita Y, Shioyama W, Nakaoka Y, Hori Y, Morii E, Aozasa K, Kanakura Y, Yamauchi-Takihara K, Komuro I. Pulmonary arterial hypertension associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. ***Intern Med***. 2011; 50: 119-124.

27. Hattori S, Shimojo N, Mashimo T, Inoue Y, Ono Y, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A, Suzuki Y. Relationship between RANTES polymorphisms and respiratory syncytial virus bronchiolitis in a Japanese infant population. ***Jpn J Infect Dis***. 2011; 64(3): 242-245.

28. Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. ***J Hum Genet***. 2011; 56: 110-124.

29. Hayashi T, Kawashima S, Nomura H, Itoh H, Watanabe H, Ohrui T, Yokote K, Sone H, Hattori Y, Yoshizumi M, Ina K, Kubota K. Age, gender, insulin and blood glucose control status alter the risk of ischemic heart disease and stroke among elderly diabetic patients. ***Cardiovascular Diabetology***. 2011; 10(86).

30. Higashi T, Shimojo N, Suzuki S, Nakaya M, Takagi R, Hashimoto K, Kohno Y, Matsushita M. CoA concentration in mothers' milk predicts the atopic dermatitis-inducing potential in a cohort of Japanese infants. ***Int Immunol***. 2011; 23: 741-749.

31. Hirasaki Y, Iwamura C, Yamashita M, Ito T, Kitajima M, Shinoda K, Namiki T, Terasawa K, Nakayama T. Repressor of GATA negatively regulates murine contact hypersensitivity through the inhibition of type-2 allergic responses. ***Clin Immunol***. 2011; 139: 267-276.

32. Hirata H, Arima M, Fukushima Y, Honda K, Sugiyama K, Tokuhisa T, Fukuda T. Over-expression of the LTC(4) synthase gene in mice reproduces human aspirin-induced asthma. ***Clin Exp Allergy***. 2011; 41: 1133-1142.

33. Hisamitsu M, Okamoto Y, Chazono H, Yonekura S, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T, Terada N, Konno A, Matsuno Y, Todaka E, Mori C. The Influence of Environmental Exposure to Formaldehyde in Nasal Mucosa of Medical Students during Cadaver Dissection. ***Allergol Int***. 2011; 60(3): 373-379.

34. Hiwasa T, Utsumi T, Yasuraoka M, Hanamura N, Shimada H, Nakajima H, Kitagawa M, Iwadate Y, Goto K, Takeda A, Ohtsuka K, Ariga H, Takiguchi M. Functional similarity of anticancer drugs by MTT bioassay. ***J Cancer Sci Ther***. 2011; 3: 250-255.

35. Hori Y, Tada H, Nakamura K, Naito S, Nakata Y, Goto K, Imamoto J, Yokokawa M, Tanaka Y, Funabashi N, Aonuma K, Komuro I, Taniguchi K, Oshima S. Presence of structural heart disease and left ventricular dysfunction predict hospitalizations for new-onset heart failure after right ventricular apical pacing. ***Europace***. 2011; 13: 230-236.

36. Horikoshi T, Motoori K, Ueda T, Shimofusa R, Hanazawa T, Okamoto Y, Ito H. Head and neck MRI of Kimura disease. ***Br J Radiol***. 2011; 84: 1005, 800-804.

37. Horiuchi S, Onodera A, Hosokawa H, Watanabe Y, Tanaka T, Sugano S, Suzuki Y, Nakayama T. Genome-wide analysis reveals unique regulation of transcription of Th2-specific genes by GATA3. ***J Immunol***. 2011; 186: 6378-6389.

38. Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, Kobayashi M, Ohara O, Hara T. Clinical and Host Genetic Characteristics of Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases in Japan. ***J Clin Immunol***. 2011; 31(3): 309-314.

39. Hoshino A, Ishii G, Ito T, Aoyagi K, Ohtaki Y, Nagai K, Sasaki H, Ochiai A. Podoplanin-positive fibroblasts enhance lung adenocarcinoma tumor formation. ***Cancer Res***. 2011; 71(14): 4769-4779.

40. Hoshino I, Fukunaga T, Sugamoto Y, Muto Y, Maruyama T, Kimura M, Iino M, Eguchi M, Matsubara H. Long-term survival after resection of paraaortic lymph node metastasis that developed 6 years after the esophagectomy. ***Esophagus***. 2011; 8(4): 273-276.

41. Hoshino I, Maruyama T, Fukunaga T, Matsubara H. Intussusceptions associated with an ileal duplication cyst. ***Intern Med***. 2011; 50(11): 1255.

42. Igari H, Watanabe A, Chiba H, Shoji K, Segawa S, Nakamura Y, Watanabe M, Suzuki K, Sato T. Effectiveness and safety of pandemic

influenza A (H1N1) 2009 vaccine in healthcare workers at a university hospital in Japan. ***Jpn J Infect Dis***. 2011; 64(3): 177-182.

43. Iida K, Suzuki K, Yokota M, Nakagomi D, Wakashin H, Iwata A, Kawashima H, Takatori H, Nakajima H. STAT4 is required for IFN-β-induced MCP-1 mRNA expression in murine mast cells. ***Int Arch Allergy Immunol***. 2011; 155: 71-76.

44. Imai R, Kamada T, Sugahara S, Tsuji H, Tsujii H. Carbon ion radiotherapy for sacral chordoma. ***British Journal of Radiology***. 2011; 84: S48-S53.

45. Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Tateno K, Okada S, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Ito T, Zechner R, Komuro I, Kobayashi Y, Minamino T. p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. ***Cell Metabolism***. 2011; 15(1): 51-64.

46. Ishiwada N, Honda Y, Tanaka J, Hishiki H, Kohno Y. Anti-polyribosylribitol phosphate antibody in pediatric patients with Haemophilus influenzae type b invasive disease. ***J Infect Chemother***. 2011; 17(3): 397-400.

47. Ito M, Kitamura H, Kikuguchi C, Hase K, Ohno H, Ohara O. SP600125 inhibits cap-dependent translation independently of the c-Jun N-terminal kinase pathway. ***Cell Struct Funct***. 2011; 36(1): 27-33.

48. Iwakura T, Mohri T, Hamatani T, Obana M, Yamashita T, Maeda M, Katakami N, Kaneto H, Oka T, Komuro I, Azuma J, Nakayama H, Fujio Y. STAT3/Pim-1 signaling pathway plays a crucial role in endothelial differentiation of cardiac resident Sca-1+ cells both in vitro and in vivo. ***J Mol Cell Cardiol***. 2011; 51: 207-214.

49. Iwasawa MT, Togawa Y, Kamada N, Kambe N, Matsue H, Yazawa K, Yaguchi T, Mikami Y. Lymphocutaneous type of Nocardiosis caused by Nocardia vinacea in a patient with polymyositis. ***Mycopathologia***. 2011; 172(1): 47-53.

50. Iwasawa S, Yamano Y, Takiguchi Y, Tanzawa H, Tatsumi K, Uzawa K. Upregulation of thioredoxin reductase 1 in human oral squamous cell carcinoma. ***Oncol Rep***. 2011; 25(3): 637-644.

51. Jingu K, Kishimoto R, Mizoe JE, Hasegawa A, Bessho H, Tsuji H, Kamada T, Yamada S, Tsujii H. Malignant mucosal melanoma treated with carbon ion radiotherapy with concurrent chemotherapy: prognostic value of pretreatment apparent diffusion coefficient (ADC). ***Radiother Oncol***. 2011; 98(1): 68-73.

52. Jingu K, Tsujii H, Mizoe J, Hasegawa A, Bessho H, Takagi R, Morikawa T, Tonogi M, Tsuji H, Kamada T, Yamada S. Carbon ion Radiation Therapy Improves the Prognosis of Unresectable Adult Bone and Soft Tissue Sarcoma of the Head and Neck. ***International Journal of Radiation Oncology Biology Physics***. 2011; 82(5): 2125-2131.

53. Kadohira T, Kobayashi Y, Iwata Y, Kitahara H, Komuro I. Coronary Artery Endothelial Dysfunction Associated With Sleep Apnea. ***Angiology***. 2011; 62: 397-400.

54. Kagaya A, Shimada H, Shiratori T, Kuboshima M, Nakashima-Fujita K, Yasuraoka M, Nishimori T, Kurei S, Hachiya T, Murakami A, Tamura Y, Nomura F, Ochiai T, Matsubara H, Takiguchi M, Hiwasa T. Identification of a novel SEREX antigen family, ECSA, in esophageal squamous cell carcinoma. ***Proteome Science***. 2011; 9(1): 31.

55. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y, Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. ***J Hum Genet***. 2011; 56: 34-40.

56. Kamimura D, Ohtani T, Sakata Y, Mano T, Takeda Y, Tamaki S, Omori Y, Tsukamoto Y, Furutani K, Komiyama Y, Yoshika M, Takahashi H, Matsuda T, Baba A, Umemura S, Miwa T, Komuro I, Yamamoto K, Motohashi S, Iwama A, Nakayama T. Ca2+ entry mode of Na+/Ca2+ exchanger as a new therapeutic target for heart failure with preserved ejection fraction. ***Eur Heart J***. 2011.

57. Kataoka A, Funabashi N, Takahashi A, Yajima R, Takahashi M, Uehara M, Takaoka H, Saito M, Yamaguchi C, Lee K, Nomura F, Komuro I. Quantitative evaluation of left atrial volumes and ejection fraction by 320-slice computed-tomography in comparison with three- and two-dimensional echocardiography: A single-center retrospective-study in 22 subjects. ***Int J Cardiol***. 2011; 153: 47-54.

58. Kataoka A, Funabashi N, Yajima R, Takahashi M, Takahashi A, Saito M, Yamaguchi C, Imaeda T, Lee K, Komuro I. Differentiation of pseudodyskinesis of inferior left ventricular wall from inferior myocardial infarction by assessment of regional myocardial strain using two-dimensional speckle tracking echocardiography. ***Int J Cardiol***. 2011; 152: 362-368.

59. Kataoka A, Takano H, Imaeda T, Lee K, Ueda M, Funabashi N, Oda S, Komuro I, Kobayashi Y. A case of fulminant myocarditis ultimately diagnosed by tenascin C staining. ***Int J Cardiol***. 2011.

60. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Ikezawa Z, Kondo N, Tamaki K, Kouro O. Japanese guideline for atopic dermatitis. ***Allergol Int***. 2011; 60(2): 205-220.

61. Kawachi S, Matsushita T, Sato T, Nunoi H, Noguchi H, Ota S, Kanemoto N, Nakatani K, Nishiguchi T, Yuge A, Imamura H, Kitajima H, Narahara K, Suzuki K, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T. Multicenter prospective evaluation of a novel rapid immunochromatographic diagnostic kit specifically detecting influenza A H1N1 2009 virus. ***J Clin Virol***. 2011; 51: 68-72.

62. Kawaguchi T, Tsukamoto S, Ohwada C, Takeuchi M, Muto T, Tanaka S, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Sakaida E, Shimizu N, Yokote K, Iseki T, Imadome K, Nakaseko C. Successful treatment with rituximab and donor lymphocyte infusions for fulminant EBV-associated lymphoproliferative disorder that developed 14 years after unrelated BMT. ***Bone Marrow Transplant***. 2011; 26(12): 1583-1585.

63. Kawahira H, Miura F, Saigo K, Matsunaga A, Natsume T, Akai T, Horibe D, Suzuki K, Nabeya Y, Hayashi H, Miyauchi H, Shuto K, Asano T, Matsubara H. Survival predictors of patients with primary duodenal adenocarcinoma. ***Int Surg***. 2011; 96(2): 111-116.

64. Kawakubo M, Funabashi N, Takahashi M, Sueishi M, Motoyoshi Y, Mikata T, Uchida I, Asakawa T, Takahashi R, Takamatsu M, Matsuoka Y, Minegishi M, Naga H, Yajima R, Kataoka A, Lee K, Komuro I. Relationship of natriuretic peptide and transthoracic echocardiographic findings in 135 subjects with muscular dystrophy. ***Int J Cardiol***. 2011; 145: 506-514.

65. Kimura A, Kambe N, Satoh T, Togawa Y, Suehiro K, Matsue H. Follicular keratosis and bullous formation are typical signs of extragenital lichen sclerosis. ***Journal of Dermatology***. 2011; 38(8): 834-836.

66. Kinoshita K, Minagawa M, Takatani T, Takatani R, Ohashi M, Kohno Y. Establishment of diagnosis by bisulfite-treated methylation-specific PCR method and analysis of clinical characteristics of pseudohypoparathyroidism type 1b. ***Endocr J***. 2011; 58(10): 879-887.

67. Kitahara H, Kobayashi Y, Iwata Y, Fujimoto Y, Komuro I. Effect of pioglitazone on endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. ***Am J Cardiol***. 2011; 108: 214-219.

68. Kitajima M, Ito T, Tumes J.D, Endo Y, Onodera A, Hashimoto K, Motohashi S, Yamashita M, Nishimura T, Ziegler F.S, Nakayama T. Memory type 2 helper T cells induce long-lasting anti-tumor immunity by activating natural killer cells. ***Cancer Res***. 2011; 71(14): 4790-4798.

69. Kitajima M, Lee H.-C, Nakayama T, Ziegler S.F. TSLP enhances the function of helper type 2 cells. ***Eur J Immunol***. 2011; 41: 1862-1871.

70. Kitamura A, Matsushita K, Takiguchi Y, Shimada H, Tada Y, Yamanaka M, Hiroshima K, Tagawa M, Tomonaga T, Matsubara H, Inoue M, Hasegawa M, Sato Y, Levens D, Tatsumi K, Nomura F. Synergistic effect of non-transmissible Sendai virus vector encoding the c-myc suppressor FUSE-binding protein-interacting repressor plus cisplatin in the treatment of malignant pleural mesothelioma. ***Cancer Sci***. 2011; 102(7): 1366-1373.

71. Kobayashi N, Odaka K, Uehara T, Imanaka-Yoshida K, Kato Y, Oyama H, Tadokoro H, Akizawa H, Tanada S, Hiroe M, Fukumura T, Komuro I, Arano Y, Yoshida T, Irie T. Toward in vivo imaging of heart disease using a radiolabeled single-chain Fv fragment targeting tenascin-C. ***Anal Chem***. 2011; 83: 9123-9130.

72. Koga S, Ikeda K, Nakagomi D, Mori M, Kuwabara S, Nakajima H. A case of neuromyelitis optica with positive anti-Ro (SS-A) antibody presenting with intractable hiccup and nausea. ***Modern Rheumatol***. 2011.

73. Koizumi M, Saga T, Inubushi M, Fukumura T, Yoshikawa K, Yamamoto N, Nakajima M, Sugane T, Baba M. Uptake Decrease of Proliferative PET Tracer 18FLT in Bone Marrow after Carbon Ion Therapy in Lung Cancer. ***Mol Imaging Biol***. 2011; 13(3): 577-582.

74. Kudo K, Funabashi N, Uehara M, Murayama T, Yajima R, Hayakawa N, Ueda M, Takaoka H, Komuro I. Reversible left ventricular wall thickening during recovery procedure in takotsubo cardiomyopathy demonstrated by multislice computed tomography. ***Int J Cardiol***. 2011; 149(3): e39, 99.

論 文

75. Kuramoto Y, Yamada T, Tamaki S, Okuyama Y, Morita T, Furukawa Y, Tanaka K, Iwasaki Y, Yasui T, Ueda H, Okada T, Kawasaki M, Levy WC, Komuro I, Fukunami M. Usefulness of Cardiac Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging to Improve Prognostic Power of Seattle Heart Failure Model in Patients With Chronic Heart Failure. ***Am J Cardiol***. 2011; 107: 1185-1190.

76. Kuroda M, Aoyagi Y, Asada S, Bujo H, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Ishii I, Machida K, Matsumoto F, Satoh K, Aso M, and Saito Y. Ceiling culture-derived proliferative adipocytes are a possible delivery vehicle for enzyme replacement therapy in lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. ***The Open Gene Ther J***. 2011; 4: 1-10.

77. Kuroda M, Bujo H, Aso M, Saito Y. Adipocytes as a vehicle for ex vivo gene therapy: Novel replacement therapy for diabetes and other metabolic diseases. ***J Diabet Invest***. 2011; 2(5): 333-340.

78. Kurokawa J, Nagano H, Ohara O, Kubota N, Kadowaki T, Arai S, Miyazaki T. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) is required for obesity-associated recruitment of inflammatory macrophages into adipose tissue. ***Proc Natl Acad Sci U S A***. 2011; 108(29): 12072-12077.

79. Kurosaki M, Horiguchi S, Yamasaki K, Uchida Y, Motohashi S, Nakayama T, Sugimoto A, Okamoto Y. Migration and immunological reaction after the administration of αGalCer-pulsed antigen-presenting cells into the submucosa of patients with head and neck cancer. ***Cancer Immunol Immunother***. 2011; 60(2): 207-215.

80. Kurotobi T, Iwakura K, Inoue K, Kimura R, Tosyoshima Y, Ito N, Mizuno H, Shimada Y, Kinoh N, Fujii K, Nanto S, Komuro I. Electrophysiological features of atrial tachyarrhythmias after the creation of a left atrial roof line during catheter ablation of atrial fibrillation. ***Int Heart J***. 2011; 52: 92-97.

81. Kurotobi T, Iwakura K, Inoue K, Kimura R, Toyoshima Y, Ito N, Mizuno H, Shimada Y, Fujii K, Nanto S, Komuro I. The significance of the shape of the left atrial roof as a novel index for determining the electrophysiological and structural characteristics in patients with atrial fibrillation. ***Europace***. 2011; 803-808.

82. Kurotobi T, Shimada Y, Kino N, Iwakura K, Inoue K, Kimura R, Tosyoshima Y, Mizuno H, Okuyama Y, Fujii K, Nanto S, Komuro I. Local Coronary Flow is Associated with an Unsuccessful Complete Block line at the Mitral Isthmus in Patients with Atrial Fibrillation. ***Circ Arrhythm Electrophysiol***. 2011; 4: 838-843.

83. Kutschera S, Weber H, Weick A, De Smet F, Genove G, Takemoto M, Prahst C, Riedel M, Mikelis C, Baulande S, Champseix C, Kummerer P, Conseiller E, Multon MC, Heroult M, Bicknell R, Carmeliet P, Betsholtz C, Augustin HG. Differential endothelial transcriptomics identifies semaphorin 3G as a vascular class 3 semaphorin. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol***. 2011; 1: 151-159.

84. Li X, Isono K, Yamada D, Endo TA, Endoh M, Shinga J, Mizutani-Koseki Y, Otte AP, Casanova M, Kitamura H, Kamijo T, Sharif J, Ohara O, Toyada T, Bernstein BE, Brockdorff N, Koseki H. Mammalian polycomb-like Pcl2/Mtf2 is a novel regulatory component of PRC2 that can differentially modulate polycomb activity both at the Hox gene cluster and at Cdkn2a genes. ***Mol Cell Biol***. 2011; 31(2): 351-364.

85. Masuda D, Sakai N, Sugimoto T, Kitazume-Taneike R, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M, Ishigami M, Masuda Y, Matsuyama A, Komuro I, Yamashita S. Fasting Serum Apolipoprotein B-48 Can be a Marker of Postprandial Hyperlipidemia. ***J Atheroscler Thromb***. 2011; 18: 1062-1070.

86. Masuda M, Inoue K, Iwakura K, Okamura A, Koyama Y, Kimura R, Toyoshima Y, Ito N, Komuro I, Fujii K. The Impact of Atrial Fibrillation Ablation on Left Atrial Function: Association with Baseline Left Atrial Function. ***Pacing Clin Electrophysiol***. 2011.

87. Masuya H, Makita Y, Kobayashi N, Nishikata K, Yoshida Y, Mochizuki Y, Doi K, Takatsuki T, Waki K, Tanaka N, Ishii M, Matsushima A, Takahashi S, Hijikata A, Kozaki K, Furuichi T, Kawaji H, Wakana S, Nakamura Y, Yoshiki A, Murata T, Fukami-Kobayashi K, Mohan S, Ohara O, Hayashizaki Y, Mizoguchi R, Obata Y, Toyoda T. The RIKEN integrated database of mammals. ***Nucleic Acids Res***. 2011; 39: D861-D870.

88. Matsuda R, Enokida H, Chiyomaru T, Kikkawa N, Sugimoto T, Kawakami K, Tatarano S, Yoshino H, Toki K, Uchida Y, Kawahara K, Nishiyama K, Seki N, Nakagawa M. LY6K is a novel molecular target in bladder cancer on basis of integrate genome-wide profiling. ***Br J Cancer***. 2011; 104(2): 376-386.

89. Minamiguchi H, Nanto S, Onishi T, Watanabe T, Uematsu M, Komuro I. Low atrial septal pacing with dual-chamber pacemakers reduces atrial fibrillation in sick sinus syndrome. ***J Cardiol***. 2011; 57: 223-230.

90. Minamiguchi H, Nanto S, Onishi T, Watanabe T, Uematsu M, Komuro I. Low atrial septal pacing with dual-chamber pacemakers reduces atrial fibrillation in sick sinus syndrome. ***J Cardiol***. 2011; 57: 223-230.

91. Miura F, Sano K, Amano H, Toyota N, Wada K, Kadowaki S, Shibuya M, Maeno S, Takada T, Hayano K, Matsubara H. Is spleen-preserving distal pancreatectomy with excision of the splenic artery and vein feasible? ***Surgery***. 2011; 150(3): 572.

92. Miyazaki S, Funabashi N, Nagai T, Uehara M, Kataoka A, Takaoka H, Ueda M, Komuro I. Cardiac sarcoidosis complicated with atrioventricular block and wall thinning, edema and fibrosis in left ventricle: Confirmed recovery to normal sinus rhythm and visualization of edema improvement by administration of predonisolone. ***Int J Cardiol***. 2011; 150(1): e974.

93. Mori K, Kanematsu N, Asakura H, Gregory S, Kumagai M, Dobashi S, Nakajima M, Yamamoto N, Kandatsu S, Baba M. Four-dimensional Lung Treatment Planning in Layer-stacking Carbon Ion Beam Treatment: Comparison. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys***. 2011; 80(2): 597-607.

94. Mori S, Yamamoto N, Nakajima M, Baba M. Changes in Chest Wall Thickness during Four-dimensional CT in Particle Lung Treatment Planning. ***British Journal of Radiology***. 2011; 84: 1004. e158-160.

95. Motomura Y, Kitamura H, Hijikata A, Matsunaga Y, Matsumoto K, Inoue H, Atarashi K, Hori S, Watarai H, Zhu J, Taniguchi M, Kubo M. The transcription factor E4BP4 regulates the production of IL-10 and IL-13 in CD4+ T cells. ***Nat Immunol***. 2011; 12(5): 450-459.

96. Murakami K, Akutsu Y, Miyazawa Y, Shuto K, Shiratori T, Uesato M, Hoshino I, Aoki T, Matsubara H. A case of small-cell esophageal cancer with chronic renal failure undergoing hemodialysis safely treated with cisplatin and etoposide. ***Esophagus***. 2011; 8(3): 209-215.

97. Muratsu J, Hara M, Mizote I, Asano Y, Sakata Y, Saito S, Matsumiya G, Sawa Y, Komuro I. The impact of cardiac resynchronization therapy in an end-stage heart failure patient with a left ventricular assist device as a bridge to recovery. A case report. ***Int Heart J***. 2011; 52: 246-247.

98. Murphy SH, Suzuki K, Downes M, Welch GL, De Jesus P, Miraglia LJ, Orth AP, Chanda SK, Evans RM, Verma IM. Tumor suppressor protein (p)53, is a regulator of NF-κB repression by the glucocorticoid receptor. ***Proc Natl Acad Sci U S A***. 2011; 108: 17117-17122.

99. Mutallip M, Nohata N, Hanazawa T, Kikkawa N, Horiguchi S, Fujimura L, Kawakami K, Chiyomaru T, Enokida H, Nakagawa M, Okamoto Y, Seki N. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) suppresses cell apoptosis and its regulation by miR-133α in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). ***Int J Mol Med***. 2011; 27(3): 345-352.

100. Muto T, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tanaka S, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Ohwada C, Sakaida E, Shimizu N, Yokote K, Iseki T, Nakaseko C. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole for Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. ***Bone Marrow Transplant***. 2011; 46(12): 1573-1575.

101. Muto Y, Matsubara H, Tanizawa T, Nabeya Y, Kawahira H, Akai T, Hoshino I, Hayashi H. Rapid diagnosis of micrometastasis of gastric cancer using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. ***Oncol Rep***. 2011; 26(4): 789-794.

102. Nabeya Y, Suzuki T, Furuya A, Koide N, Ookoshi M, Takiguchi M, Ochiai T, Matsubara H, Hiwasa T. Calpain regulates thymidylate synthase-5-fluoro-dUMP complex levels associated with response to 5-fluorouracil in gastric cancer cells. ***Cancer Sci***. 2011; 102(8): 1509-1515.

103. Nagao T, Suzuki K, Utsunomiya K, Matsumura M, Saiga K, Wang P.-C, Minamitani H, Aratani Y, Nakayama T, Suzuki K. Direct activation of glomerular endothelial cells by anti-moesin activity of anti-myeloperoxidase antibody. ***Nephrol Dial Transplant***. 2011; 26: 2752-2760.

104. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, Okada S, Kobayashi M, Agematsu K, Takada H, Mitsuiki N, Oshima K, Ohara O, Suri D, Rawat A, Singh S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Reichenbach J, Seger R, Ariga T, Hara T, Miyawaki T, 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(1): 223-225.

105. Nakamura K, Funabashi N, Uehara M, Ueda M, Murayama T, Takaoka H, Komuro I. Left atrial wall thickness in paroxysmal atrial fibrillation by

multislice-CT is initial marker of structural remodeling and predictor of transition from paroxysmal to chronic form. ***Int J Cardiol***. 2011; 148(2): 139 -147.

106. Nakano M, Kambe N, Satoh T, Togawa Y, Kamada N, Matsue H. Dermoscopy of keratosis follicularis squamosa. ***Dermatology Reports***. 2011; 3: e26.

107. Nakaseko C, Ozawa S, Sakaida E, Sakai M, Kanda Y, Oshima K, Kurokawa M, Takahashi S, Ooi J, Shimizu T, Yokota A, Yoshiba F, Fujimaki K, Kanamori H, Sakai R, Saitoh T, Sakura T, Maruta A, Sakamaki H and Okamoto S. Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. ***Int J Hematol***. 2011; 93(3): 375-382.

108. Nakata Z, Nagae M, Yasui N, Bujo H, Nogi T, Takagi J. Crystallization and preliminary crystallographic analysis of human LR11 Vps10p domain. ***Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun***. 2011; 67, pt1, 129-132.

109. Nakatani K, Sugimoto T, Masuda D, Okano R, Oya T, Monden Y, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nishida M, Ishigami M, Komuro I, Yamashita S. Serum apolipoprotein B-48 levels are correlated with carotid intima-media thickness in subjects with normal serum triglyceride levels. ***Atherosclerosis***. 2011; 218: 226-232.

110. Narumi H, Takano H, Shindo S, Fujita M, Mizuma H, Kuwabara Y, Komuro I. Effects of valsartan and amlodipine on cardiorenal protection in Japanese hypertensive patients: the Valsartan Amlodipine Randomized Trial. ***Hypertens Res***. 2011; 34: 62-69.

111. Natsume T, Kawahira H, Hayashi H, Nabeya Y, Akai T, Horibe D, Shuto K, Akutsu Y, Matsushita K, Nomura F, Matsubara H. Low peritoneal and systemic inflammatory response after laparoscopy-assisted gastrectomy compared to open gastrectomy. ***Hepato-Gastroenterol***. 2011; 58(106): 659-662.

112. Natsume T, Shuto K, Yanagawa N, Akai T, Kawahira H, Hayashi H, Matsubara H. The classification of anatomic variations in the perigastric vessels by dual-phase CT to reduce intraoperative bleeding during laparoscopic gastrectomy. ***Surg Endosc***. 2011; 25(5): 1420-1424.

113. Nishida Y, Kamada T, Imai R, Tukushi S, Yamada Y, Sugiura H, Shido Y, Wasa J, Ishiguro N. Clinical outcome of sacral Chordoma with Carbon Ion Radiotherapy Compared with Surgery. ***International Journal of Radiation Oncology Biology Physics***. 2011; 79(1): 105-116.

114. Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang M-J, Kwon J-W, Hong S-J, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Iwai N, Tomoike H, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K. Genome-wide Association Study Identifies HLA-DP as a Susceptibility Gene for Pediatric Asthma in Asian Population. ***PLoS Genetics***. 2011; 7(7): e1002170.

115. Nohata N, Hanazawa T, Kikkawa N, Muradil M, Sakurai D, Fujimura L, Kawakami K, Chiyomaru T, Yoshino H, Enokida H, Nakagawa M, Okamoto Y, Seki N. Tumor suppressive microRNA-375 regulates oncogene AEG-1/MTDH in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). ***J Hum Genet***. 2011; 56(8): 595-601.

116. Nohata N, Hanazawa T, Kikkawa N, Mutallip M, Fujimura L, Yoshino H, Kawakami K, Chiyomaru T, Enokida H, Nakagawa M, Okamoto Y, Seki N. Caveolin-1 mediates tumor cell migration and invasion and its regulation by miR-133a in head and neck squamous cell carcinoma. ***Int J Oncol***. 2011; 38(1): 209-217.

117. Nohata N, Hanazawa T, Kikkawa N, Sakurai D, Fujimura L, Chiyomaru T, Kawakami K, Yoshino H, Enokida H, Nakagawa M, Katayama A, Harabuchi Y, Okamoto Y, Seki N. Tumour suppressive microRNA-874 regulates novel cancer networks in maxillary sinus squamous cell carcinoma. ***Br J Cancer***. 2011; 105(6): 833-841.

118. Nohata N, Sone Y, Hanazawa T, Fuse M, Kikkawa N, Yoshino H, Chiyomaru T, Kawakami K, Enokida H, Nakagawa M, Shozu M, Okamoto Y, Seki N. miR-1 as a tumor suppressive microRNA targeting TAGLN2 in head and neck squamous cell carcinoma. ***Oncotarget***. 2011; 2(1-2): 29-42.

119. Nohata N, Hanazawa T, Kikkawa N, Sakurai D, Sasaki K, Chiyomaru T, Kawakami K, Yoshino H, Enokida H, Nakagawa M, Okamoto Y and Seki N. Identification of novel molecular targets regulated by tumor suppressive miR-1/miR-133a in maxillary sinus squamous cell carcinoma. ***Int J Oncol***. 2011; 39(5): 1099-1107.

120. Nomura S, Funabashi N, Sekiguchi Y, Masuda S, Kuwabara S, Misawa S, Daimon M, Uehara M, Miyaiuchi H, Komuro I, Kobayashi Y. Dilated cardiomyopathy with centronuclear myopathy in a young male. ***Int J Cardiol***. 2011; 150: 213-216.

121. Nomura S, Funabashi N, Tsubura M, Uehara M, Shiina Y, Daimon M, Tateno K, Nagai T, Komuro I. Cardiac sarcoidosis evaluated by multimodality imaging. ***Int J Cardiol***. 2011; 150(2): e81-84.

122. Nomura S, Taki F, Tamagaki K, Futatsuyama M, Nishihara S, Anzai H, Nishi Y, Takao N, Hayashida N, Komatsu Y. Renal outcome of contrast-induced nephropathy after coronary angiography in patients with chronic kidney disease. ***Int J Cardiol***. 2011; 146(2): 295-296.

123. Odaka K, Aoki I, Moriya J, Tateno K, Tadokoro H, Kershaw J, Minamino T, Irie T, Fukumura T, Komuro I, Saga T. *In vivo* tracking of transplanted mononuclear cells using manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). ***PLoS One***. 2011; 6e25487.

124. Ogimura E, Sekine S, Horie T. Bile salt export pump inhibitors are associated with bile acid-dependent drug-induced toxicity in sandwich-cultured hepatocytes. ***Biochem Biohphys Res Commun***. 2011; 416: 313-317.

125. Ogoshi K, Kasamatsu A, Iyoda M, Sakuma K, Yamatoji M, Sakamoto Y, Ogawara K, Shiiba M, Tanzawa H, Uzawa K. Dickkopf-1 in human oral cancer. ***Int J Oncol***. 2011; 39(2): 329-336.

126. Ohta H, Miyashita E, Hirata I, Matsumura R, Yoshida H, Hashii Y, Higashiura T, Yasumi T, Murata Y, Heike T, Yang X, Kanegane H, Ohara O, Ozono K. Hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning from a family haploidentical donor in an infant with familial hemophagocytic lymphohistocytosis. ***Int J Hematol***. 2011; 94(3): 285-290.

127. 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 CD8α+ dendritic cells. ***J Immunol***. 2011; 186(1): 255-263.

128. Okamoto Y, Fujikawa A, Kurosaki M, Yamasaki K, Sakurai D, Horiguchi S, Nakayama T. Nasal submucosal administration of antigen-presenting cells induces effective immunological responses in cancer immunotherapy. ***Adv Otorhinolaryngol***. 2011; 72: 149-152.

129. Okano H, Isono Y, Tanaka H, Ishihara Y, Matsusaki S, Aoki M, Sase T, Saitou T, Mukai K, Nishimura A, Takemoto M, Yokote K. Primary liver tumor associated with Werner syndrome (adult progeria). ***Hepatol Res***. 2011; 41: 1260-1265.

130. Oki M, Watanabe N, Owada T, Oya Y, Ikeda K, Saito Y, Matsumura R, Seto Y, Iwamoto I, Nakajima H. A functional polymorphism in B and T lymphocyte attenuator is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis. ***Clin Dev Immunol***. 2011.

131. Okura Y, Yamada M, Kobayashi I, Santisteban I, Arredondo-Santisteban G, Kato Z, Iguchi A, Yoshida M, Ohara O, Nakagawa N, Imai K, Hershfield MS, Ariga T, Okura Y, Yamada M, Kobayashi I, Santisteban I, Arredondo-Santisteban G, Kato Z, Iguchi A, Yoshida M, Ohara O, Nakagawa N, Imai K, Hershfield MS, Ariga T. ADA-SCID with 'WAZA-ARI' mutations that synergistically abolished ADA protein stability. ***Br J Haematol***. 2011; 153(5): 675-676.

132. Ono M, Tsuda H, Shimizu C, Yamamoto S, Shibata T, Yamamoto H, Hirata T, Yonemori K, Ando M, Tamura K, Katsumata N, Kinoshita T, Takiguchi Y, Tanzawa H, Fujiwara Y. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. ***Breast Cancer Res Treat***. 2011.

133. Oomachi K, Ogata K, Sugawara T, Hagiwara A, Hata A, Yamamoto S. Evaluation of contrast visual acuity in patients with retinitis pigmentosa. ***Clin Ophthalmol***. 2011; 5: 1459-1463.

134. Oshima Y, Kinouchi K, Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Bokuda K, Narita T, Kurosawa H, Sun-Wada GH, Wada Y, Yamada T, Takemoto M, Saleem MA, Quaggin SE, Itoh H. Prorenin receptor is essential for normal podocyte structure and function. ***J Am Soc Nephrol***. 2011; 22: 2203-2212.

135. Oya Y, Watanabe N, Owada T, Oki M, Ikeda K, Suto A, Kagami S-I, Hirose K, Kishimoto T, Nakajima H. Lack of B and T lymphocyte attenuator exacerbates autoimmune disorders and induces Fas-independent liver injury in MRL-lpr/lpr mice. ***Int Immunol***. 2011; 23: 335-344.

136. Ozawa S, Tachimori Y, Baba H, Fujishiro M, Matsubara H, Numasaki H, Oyama T, Shinoda M, Takeuchi H, Tanaka O, Teshima T, Udagawa H, Uno T,J.P. Barron. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in

論 文

Japan, 2003. ***Esophagus***. 2011; 8(1): 9-29.

137. Phung TT, Luong ST, Kawachi S, Nunoi H, Nguyen LT, Nakayama T, Suzuki K. IL-12 and myeloperoxidase (MPO) in Vietnamese children with acute respiratory distress syndrome and induced avian influenza (H5N1) infection. ***J Infect***. 2011; 62: 104-108.

138. Phung TT, Sugamata R, Uno K, Aratani Y, Ozato K, Kawachi S, Nguyen LT, Nakayama T, Suzuki K. Key role of RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), nonstructural protein1 and myeloperoxidase in cytokine storm induced by influenza virus PR-8(A/H1N1) infection in A549 bronchial epithelial cells. ***Microbiol Immunol***. 2011; 55(12): 874-884.

139. Phung T.T.B, Luong S.T, Kawachi S, Nunoi H, Nguyen L.T, Nakayama T, Suzuki K. Key factor cytokines and myeloperoxidase (MPO) in Vietnamese children with acute respiratory distress syndrome and induced avian influenza (H5N1) infection. ***J Infect***. 2011.

140. Raju R, Nanjappa V, Balakrishnan L, Radhakrishnan A, Thomas JK, Sharma J, Tian M, Palapetta SM, Subbannayya T, Sekhar NR, Muthusamy B, Goel R, Subbannayya Y, Telikicherla D, Bhattacharjee M, Pinto SM, Syed N, Srikanth MS, Sathe GJ, Ahmad S, Chavan SN, Kumar GS, Marimuthu A, Prasad TS, Harsha HC, Rahiman BA, Ohara O, Bader GD, Sujatha Mohan S, Schiemann WP, Pandey A. NetSlim: high-confidence curated signaling maps. ***Database (Oxford)***. 2011; bar032.

141. Saeki J, Sekine S, Horie, T. LPS-induced dissociation of multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2) and radixin is associated with Mrp2 selective internalization in rats. ***Biochem Pharmacol***. 2011; 81(1): 178-184.

142. Sasaki K, Yoshida A, Nakata Y, Mizote I, Sakata Y, Komuro I. A case of thyroid storm with multiple organ failure effectively treated with plasma exchange. ***Intern Med***. 2011; 50: 2801-2805.

143. Sato H, Minagawa M, Sasaki N, Sugihara S, Kazukawa I, Minamitani K, Wataki K, Konda S, Inomata H, Sanayama K, Kohno Y. Comparison of methimazole and propylthiouracil in the management of children and adolescents with Graves' disease: efficacy and adverse reactions during initial treatment and long-term outcome. ***J Pediatr Endocrinol Metab***. 2011; 24(5-6): 257-263.

144. Sekin S, Ito K, Saeki J, Horie Y. Interaction of Mrp2 with radixin causes reversible canalicular Mrp2 localization induced by intracellular redox status. ***Biochim. Biophys. Acta***. 2011; 1812(11): 1427-1434.

145. Seto T, Yoshitake M, Ogasawara T, Ikari J, Sakamoto A, Hatano M, Hirata H, Fukuda T, Kuriyama T, Tatsumi K, Tokuhisa T, Arima, M. Bcl6 in pulmonary epithelium coordinately controls the expression of the CC-type chemokine genes and attenuates allergic airway inflammation. ***Clin Exp Allergy***. 2011; 41: 1568-1578.

146. Shibuya K, Misawa S, Horikoshi T, Kanai K, Isose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Noto Y, Fujimaki Y, Nakaseko C, Kuwabara S. Detection of Bone Lesions by CT in POEMS Syndrome. ***Intern Med***. 2011; 50(13): 1393-1396.

147. Shimada T, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Watanabe E, Abe R, Nakada TA, Tateishi Y, Otani S, Hirasawa H, Tokuhisa T, Uno H. Outcome prediction in sepsis combined use of genetic polymorphisms - A study in Japanese population. ***Cytokine***. 2011; 54: 79-84.

148. Shiozaki M, Iso H, Ohira T, Nakatani D, Shimizu M, Sakata Y, Komuro I, Sato H. Longitudinal Risk of Cardiovascular Events in Relation to Depression Symptoms After Discharge Among Survivors of Myocardial Infarction. ***Circ J***. 2011; 75: 2878-2884.

149. Suzuki H, Terai M, Hamada H, Honda T, Suenaga T, Takeuchi T, Yoshikawa N, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S, Miyashita R, Onouchi Y, Sasago K, Suzuki Y, Hata A. Cyclosporin A Treatment for Kawasaki Disease Refractory to Initial and Additional Intravenous Immunoglobulin. ***Pediatr Infect Dis J***. 2011; 30(10): 871-876.

150. Suzuki K, Murphy SH, Xia Y, Yokota M, Nakagomi D, Liu F, Verma IM, Nakajima H. Tumor suppressor p53 functions as a negative regulator in IgE-mediated mast cell activation. ***Plos One***. 2011; 6: e25412.

151. Suzuki K, Matsubara H. Recent advances in p53 research and cancer treatment. ***J Biomed Biotechnol***. 2011; 978312.

152. Takada-Watanabe A, Yokote K, Takemoto M, Fujimoto M, Irisuna H, Honjo S, Futami K, Furuichi Y, Saito Y. A case of Werner syndrome without metabolic abnormality: Implications for the early pathophysiology. ***Geriatrics and Gerontology International***. 2011; 12: 140-146.

153. Takagi H, Fukaya T, Eizumi K, Sato Y, Sato K, Shibazaki A, Otsuka H, Hijikata A, Watanabe T, Ohara O, Kaisho T, Malissen B, Sato K. Plasmacytoid dendritic cells are crucial for the initiation of inflammation and T cell immunity *in vivo*. ***Immunity***. 2011; 35(6): 958-971.

154. Takahashi A, Funabashi N, Kataoka A, Yajima R, Takahashi M, Uehara M, Takaoka H, Saito M, Yamaguchi C, Lee K, Komuro I, Nomura F. Quantitative evaluation of right atrial volume and right atrial emptying fraction by 320-slice computed tomography compared with three-dimensional echocardiography. ***Int J Cardiol***. 2011; 146: 96-99.

155. 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***. 2011; 128(5): 1067-1076.

156. Takahashi K, Oharaseki T, Nagao T, Yokouchi Y, Yamada H, Nagi-Miura N, Ohno N, Saji T, Okazaki T, Suzuki K. Mizoribine provides effective treatment of sequential histological change of arteritis and reduction of inflammatory cytokines and chemokines in an animal model of Kawasaki disease. ***Pediatric Rheumatol***. 2011; 9: 30-39.

157. Takahashi K, Hirose K, Kawashima S, Niwa Y, Wakashin H, Iwata A, Tokoyoda K, Renauld J.-C, 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***. 2011; 128(5): 1067-1776.

158. Kato T, Tsuda A, Uesaka M, Fujimori A, Kamada T, Tsujii H, Okayasu R. *In vitro* characterization of cells derived from chordoma cell line U-CH1 following treatment with X-rays, heavy ions and chemotherapeutic drugs. ***Radiation Oncology***. 2011; 6(1) 116.

159. Takano H, Hasegawa H, Narumi H, Shindo S, Mizuma H, Kuwabara Y, Kobayashi Y, Komuro I. Effects of valsartan and amlodipine on home blood pressure and cardiovascular events in Japanese hypertensive patients: a subanalysis of the VART. ***J Hum Hypertens***. 2011.

160. Takaoka H, Ishibashi I, Uehara M, Rubin GD, Komuro I, Funabashi N. Comparison of image characteristics of plaques in culprit coronary arteries by 64 slice CT and intravascular ultrasound in acute coronary syndromes. ***Int J Cardiol***. 2011.

161. Takatani T, Minagawa M, Takatani R, Kinoshita K, Kohno Y. AMP-activated protein kinase attenuates Wnt/β-catenin signaling in human osteoblastic Saos-2 cells. ***Mol Cell Endocrinol***. 2011; 6(339): 114-119.

162. Takeda Y, Nakaseko C, Tanaka H, Takeuchi M, Yui M, Saraya A, Miyagi S, Ohwada C, Sakaida E, Yamaguchi N, Yokote K, Hennighausen L, Iwama A. Direct activation of Stat5 by TEL-Lyn fusion protein promotes induction of myeloproliferative disease with myelofibrosis. ***Br J Haematol***. 2011; 153(5): 589-598.

163. Takeda Y, Sakata Y, Mano T, Ohtani T, Kamimura D, Tamaki S, Omori Y, Tsukamoto Y, Aizawa Y, Komuro I, Yamamoto K. Competing risks of heart failure with preserved ejection fraction in diabetic patients. ***Eur J Heart Fail***. 2011; 13: 664-669.

164. Takeda Y, Sakata Y, Mano T, Ohtani T, Tamaki S, Omori Y, Tsukamoto Y, Aizawa Y, Komuro I, Yamamoto K. Diabetic retinopathy is associated with impaired left ventricular relaxation. ***J Card Fail***. 2011; 17: 556-560.

165. Tamori Y, Takahashi T, Nakajima S, Nishimoto Y, Ohno K, Takemoto M, Yokote K, Tsutsumi M. A case of Werner syndrome with compound heterozygous mutations of WRN gene. ***The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine***. 2011; 100: 1642-1644.

166. Tanaka A, Sakurai K, Kaneko K, Ogino J, Yagui K, Ishikawa K, Ishibashi T, Matsumoto T, Yokote K, Saito Y. The role of the HIF-binding site in the induction of aquaporin-1 mRNA expression by hypoxia. ***DNA Cell Biol***. 2011; 30(8): 539-544.

167. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, Nishikomori R, Morimoto T, Kambe N, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, de Saint Basile G, Neven B, van Gijn M, Frenkel J, Arostegui JI, Yagüe J, Merino R, Ibañez M, Pontillo A, Takada H, Imagawa T, Kawai T, Yasumi T, Nakahata T, Heike T. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome patients: The results of an international multicenter collaborative study. ***Arthritis Rheum***. 2011; 63(11): 3625-3632.

168. Tanaka T, Arai M, Wu S, Kanda T, Miyauchi H, Imazeki F, Matsubara H, Yokosuka O. Epigenetic silencing of microRNA-373 plays an important role in regulating cell proliferation in colon cancer. ***Oncol Rep***. 2011; 26(5): 1329-1335.

169. Taneike M, Mizote I, Morita T, Watanabe T, Hikoso S, Yamaguchi O, Takeda T, Oka T, Tamai T, Oyabu J, Murakawa T, Nakayama H, Nishida K, Takeda J, Mochizuki N, Komuro I, Otsu K. Calpain protects the heart from hemodynamic stress. ***J Biol Chem***. 2011; 286: 32170-32177.

170. Tanii H, Shitara Y, Horie T. Population pharmacokinetic analysis of letrozole in Japanese postmenopausal women. ***Eur J Clin Pharmacol***. 2011; 67(10): 1017-1025.

171. Tsukamoto S, Takeuchi M, Kawajiri C, Tanaka S, Nagao Y, Sugita Y, Yamazaki A, Kawaguchi T, Muto T, Sakai S, Takeda Y, Ohwada C, Sakaida E, Shimizu N, Yokote K, Iseki T, Nakaseko C. Posterior reversible encephalopathy syndrome in an adult patient with acute lymphoblastic leukemia after remission induction chemotherapy. ***Int J Hematol***. 2011.

172. Tsurutani Y, Fujimoto M, Takemoto M, Irisuna H, Koshizaka M, Onishi S, Ishikawa T, Mezawa M, He P, Honjo S, Maezawa Y, Saito Y, Yokote K. The roles of transforming growth factor-β and Smad3 signaling in adipocyte differentiation and obesity. ***Biochem Biophys Res Commun***. 2011; 407: 68-73.

173. Tsuyusaki J, Kuroda F, Kasuya Y, Ishizaki S, Yamauchi K, Sugimoto H, Kono T, Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K. Cigarette smoke-induced pulmonary inflammation is attenuated in CD69-deficient mice. ***J Recept Sig Transduct Res***. 2011; 31(6): 434-439.

174. Ueda H, Yamada T, Masuda M, Okuyama Y, Morita T, Furukawa Y, Koji T, Iwasaki Y, Okada T, Kawasaki M, Kuramoto Y, Naito T, Fujimoto T, Komuro I, Fukunami M. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy by Bolus Injection of Sodium Bicarbonate in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Emergent Coronary Procedures. ***Am J Cardiol***. 2011; 107: 1163-1167.

175. Uehara M, Funabashi N, Miyagi J, Suzuki M, Sekine T, Takaoka H, Takahashi K, Komuro I. Comparison of three techniques for evaluation of de novo asymptomatic pulmonary arterial thrombosis following deep vein thrombosis in total knee arthroplasty. ***Int J Cardiol***. 2011; 148(1): 11-16.

176. Uehara M, Funabashi N, Ueda M, Murayama T, Takaoka H, Sawada K, Kasahara T, Yanagawa N, Komuro I. Quality of coronary arterial 320-slice computed tomography images compared with 16-slice computed tomography images in subjects with chronic atrial fibrillation. ***Int J Cardiol***. 2011; 149: e90-93.

177. Uehara M, Funabashi N, Ueda M, Murayama T, Takaoka H, Sawada K, Kasahara T, Yanagawa N, Komuro I. Quality of coronary arterial 320-slice computed tomography images in subjects with chronic atrial fibrillation compared with normal sinus rhythm. ***Int J Cardiol***. 2011; 150(1): 65-70.

178. Uehara M, Tanabe N, Funabashi N, Takaoka H, Ikari J, Toyama S, Shimizu H, Hoshino S, Sugiura T, Saito M, Kawata N, Matsuura Y, Kuriyama T, Tatsumi K, Komuro I. Detailed distribution of acute pulmonary thromboemboli: Direct evidence for reduction of acquisition length and radiation dose for triple rule-out CT angiography. ***Int J Cardiol***. 2011; 147(2): 234-238.

179. Uesato M, Nabeya Y, Miyazaki S, Aoki T, Akai T, Shuto K, Tanizawa T, Miyazaki M, Matsubara H. Postoperative recurrence of an IPMN of the pancreas with a fistula to the stomach. ***World J Gastrointest Endosc***. 2011; 2(10): 349-351.

180. Usui N, Takeshita A, Nakaseko C, Ohwada C, Dobashi N, Fujita H, Kiyoi H, Kobayashi Y, Miyazaki Y, Ohtake S, Miyawaki S, Ohno R, Naoe T, Ohnishi K. Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult AML -JALSG-AML206 study. ***Cancer Sci***. 2011; 102(7): 1358-1365.

181. Uzawa K, Ishigami T, Fushimi K, Kawata T, Shinozuka K, Kasamatsu A, Sakamoto Y, Ogawara K, Shiiba M, Bukawa H, Ito H, Tanzawa H. Targeting fibroblast growth factor receptor 3 enhances radiosensitivity in human squamous cancer cells. ***Oncogene***. 2011; 30(43): 4447-4452.

182. Wu X, Zou Y, Zhou Q, Huang L, Gong H, Sun A, Tateno K, Katsube K, Radtke F, Ge J, Minamino T, Komuro I. Role of Jagged1 in arterial lesions after vascular injury. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol***. 2011; 31: 2000-2006.

183. Wu D, Matsushita K, Matsubara H, Nomura F, Tomonaga T. An alternative splicing isoform of eukaryotic initiation factor 4H promotes tumorigenesis in vivo and is a potential therapeutic target for human cancer. ***Int J Cancer***. 2011; 128(5): 1018-1030.

184. Cui X, Oonishi K, Tsujii H, Yasuda T, Matsumoto Y, Furusawa Y, Akashi M, Kamada T, Okuyasu R. Effects of carbon ion beam on putative colon cancer stem cells and its comparison with X-rays. ***Cancer Res***. 2011; 71(10): 3676-3687.

185. Yajima R, Kataoka A, Takahashi A, Uehara M, Saito M, Yamaguchi C, Lee K, Komuro I, Funabashi N. Distinguishing focal fibrotic lesions and non-fibrotic lesions in hypertrophic cardiomyopathy by assessment of regional myocardial strain using two-dimensional speckle tracking echocardiography: Comparison with multislice CT. ***Int J Cardiol***. 2011.

186. Yamamoto M, Hata A. A Commentary on For what am I participating? The need for communication after receiving consent from biobanking project participants: experience in Japan. ***J Hum Genet***. 2011; 56: 405.

187. Yamamoto R, Akazawa H, Fujihara H, Ozasa Y, Yasuda N, Ito K, Kudo Y, Qin Y, Ueta Y, Komuro I. Angiotensin II type 1 receptor signaling regulates feeding behavior through anorexigenic corticotropin-releasing hormone in hypothalamus. ***J Biol Chem***. 2011; 286: 21458-21465.

188. Yamano Y, Shiiba M, Negoro K, Nakatani K, Kasamatsu A, Yamatoji M, Sakuma K, Ogoshi K, Iyoda M, Shinozuka K, Yokoe H, Wada T, Fujita S, Iwasawa S, Takiguchi Y, Tanzawa H, Uzawa K. Antitumor activity of satraplatin in cisplatin-resistant oral squamous cell carcinoma cells. ***Head Neck***. 2011; 33(3): 309-317.

189. Yamasaki K, Horiguchi S, Kurosaki M, Kunii N, Nagato K, Hanaoka H, Shimizu N, Ueno N, Yamamoto S, Taniguchi M, Motohashi S, Nakayama T, Okamoto Y. Induction of NKT cell-specific immune responses in cancer tissues after NKT cell-targeted adoptive immunotherapy. ***Clin Immunol***. 2011; 138(3): 255-265.

190. Yamashita T, Iwakura T, Matsui K, Kawaguchi H, Obana M, Hayama A, Maeda M, Izumi Y, Komuro I, Ohsugi Y, Fujimoto M, Naka T, Kishimoto T, Nakayama H, Fujio Y. IL-6-mediated Th17 differentiation through RORγt is essential for the initiation of experimental autoimmune myocarditis. ***Cardiovasc Res***. 2011; 91: 640-648.

191. Yamashita J, Iwamura C, Sasaki T, Mitsumori K, Ohshima K, Hada K, Hara N, Takahashi M, Kaneshiro Y, Tanaka H, Kaneko K, Nakayama T. ApolipoproteinA-II suppressed concanavalin A-induced hepatitis via the inhibition of CD4 T cell function. ***J Immunol***. 2011; 186(6): 3410-3420.

192. Yamauch K, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Ishizaki S, Matsunaga H, Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K. Attenuation of lung inflammation and fibrosis in CD69-deficient mice after intratracheal bleomycin. ***Respir Res***. 2011; 12: 131.

193. Yamazaki D, Tabara Y, Kita S, Hanada H, Komazaki S, Naitou D, Mishima A, Nishi M, Yamamura H, Yamamoto S, Kakizawa S, Miyachi H, Yamamoto S, Miyata T, Kawano Y, Kamide K, Ogihara T, Hata A, Umemura S, Soma M, Takahashi N, Imaizumi Y, Miki T, Iwamoto T, Takeshima H. TRIC-A channels in vascular smooth muscle contribute to blood pressure maintenance. ***Cell Metabolism***. 2011; 14(2): 231-241.

194. Yasuno K, Bakircioğlu M, Low SK, Bilgüvar K, Gaál E, Ruigrok YM, Niemelä M, Hata A, Bijlenga P, Kasuya H, Jääskeläinen JE, Krex D, Auburger G, Simon M, Krischek B, Ozturk AK, Mane S, Rinkel GJ, Steinmetz H, Hernesniemi J, Schaller K, Zembutsu H, Inoue I, Palotie A, Cambien F, Nakamura Y, Lifton RP, Günel M. Common variant near the endothelin receptor type A (EDNRA) gene is associated with intracranial aneurysm risk. ***Proc Natl Acad Sci U S A***. 2011; 108(49): 19707-19712.

195. Yokoe H, Yamano Y, Ogawara K, Nomura H, Nakatsuru M, Sakamoto Y, Kasamatsu A, Shiiba M, Uzawa K, Takiguchi Y, Tanzawa H. Convenient selective intra-arterial continuous infusion chemotherapy via the superior thyroid artery for oral cancer. ***Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery***. 2011; 23(2): 63-68.

196. Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. ***Expert Rev Cardiovasc Therapy***. 2011; 9(5): 555-562.

197. Yonekura S, Okamoto Y, Yamasaki K, Horiguchi S, Hanazawa T, Matsune S, Kurono Y, Yamada T, Fujieda S, Okano M, Okubo K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Ten-Cha (Rubus suavissimus) on house dust mite allergic rhinitis. ***Auris Nasus Larynx***. 2011; 38(5): 600-607.

198. Yoshida N, Kitayama D, Arima M, Sakamoto A, Inamine A, Takano H, Hatano M, Koike T, Tokuhisa T. CXCR4 expression on activated B cells is down-regulated by CD63 and IL-21. ***J Immunol***. 2011; 186: 2800-2808.

論 文

199. Yuasa-Kawase M, Masuda D, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Nakatani K, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Matsuyama A, Nishida M, Ishigami M, Kawamoto T, Komuro I, Yamashita S. Patients with CD36 Deficiency Are Associated with Enhanced Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. ***J Atheroscler Thromb***. 2011.

200. Zou Y, Li J, Ma H, Jiang H, Yuan J, Gong H, Liang Y, Guan A, Wu J, Li L, Zhou N, Niu Y, Sun A, Nakai A, Wang P, Takano H, Komuro I, Ge J. Heat shock transcription factor 1 protects heart after pressure overload through promoting myocardial angiogenesis in male mice. ***J Mol Cell Cardiol***. 2011; 51: 821-829.

201. Zou Y, Liang Y, Gong H, Zhou N, Ma H, Guan A, Sun A, Wang P, Niu Y, Jiang H, Takano H, Toko H, Yao A, Takeshima H, Akazawa H, Shiojima I, Wang Y, Komuro I, Ge J. Ryanodine Receptor Type 2 Is Required for the Development of Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy. ***Hypertension***. 2011; 58: 1099-1110.

2012

1. Akanuma N, Hoshino I, Akutsu Y, Shuto K, Shiratori T, Kono T, Uesato M, Sato A, Isozaki Y, Maruyama T, Takeshita N, Matsubara H. Primary esophageal adenocarcinoma arising from heterotopic gastric mucosa: report of a case. ***Surg Today***. 2012; in press.

2. Akutsu Y, Kono T, Uesato M, Hoshino I, Murakami K, Fujishiro T, Imanishi S, Endo S, Toyozumi T, Matsubara H. Are Additional Trace Elements Necessary in Total Parenteral Nutrition for Patients with Esophageal Cancer Receiving Cisplatin-Based Chemotherapy? ***Biol Trace Elem Res***. 2012; in press.

3. Akutsu Y, Shuto K, Kono T, Uesato M, Hoshino I, Shiratori T, Miyazawa Y, Isozaki Y, Akanuma N, Matsubara H. A Phase I/II Study of Second-Line Chemotherapy with Fractionated Docetaxel and Nedaplatin for 5-FU/Cisplatin-Resistant Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ***Hepatogastroenterology***. 2012: 59(119); in press

4. Akutsu Y, Shuto K, Kono T, Uesato M, Hoshino I, Shiratori T, Isozaki Y, Akanuma N, Uno T, Matsubara H. The number of pathologic lymph nodes involved is still a significant prognostic factor even after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. ***J Surg Oncol***. 2012: 105(8): 756-760.

5. Akutsu Y, Uesato M, Shuto K, Kono T, Hoshino I, Horibe D, Sazuka T, Takeshita N, Maruyama T, Isozaki Y, Akanuma N, Matsubara H. The Overall Prevalence of Metastasis in T1 Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Analysis of 295 Patients. ***Ann Surg***. 2012; in press

6. Akutsu Y, Yasuda S, Nagata M, Izumi Y, Okazumi S, Shimada H, Nakatani Y, Tsujii H, Kamada T, Yamada S, Matsubara H. A phase I/II clinical trial of preoperative short-course carbon-ion radiotherapy for patients with aquamous cell carcinoma of the esophagus. ***J Surg Oncol***. 2012; 105(8): 750-755

7. Alexopoulos P, Guo LH, Tsolakidou A, Kratzer M, Grimmer T, Westerteicher C, Jiang M, Bujo H, Diehl-Schmid J, Kurz A, Perneczky R. Interrelations between CSF Soluble AβPPβ, Amyloid-β 1-42, SORL1, and Tau Levels in Alzheimer's Disease. ***J Alzheimers Dis***. 2012; 28(3): 543-552.

8. Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, Hayano K, Satoh A, Saitoh H, Shimada H, Nabeya Y, Kazama T, Matsubara H. Apparent diffusion coefficient correlation with oesophageal tumour stroma and angiogenesis. ***Eur Radiol***. 2012; 22(6): 1172-1177

9. Aoyagi Y, Kuroda M, Asada S, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Aso M, Okamoto Y, Nakayama T, Saito Y, Bujo H. Fibrin glue is a candidate scaffold for long-term therapeutic protein expression in spontaneously differentiated adipocytes *in vitro*. ***Exp Cell Res***. 2012; 318(1): 8-15.

10. Arai H, Ishibashi S, Bujo H, Hayashi T, Yokoyama S, Oikawa S, Kobayashi J, Shirai K, Ota T, Yamashita S, Gotoda T, Harada-Shiba M, Sone H, Eto M, Suzuki H, Yamada N. Management of Type IIb Dyslipidemia. ***Atheroscler Thromb***. 2012; 19(2): 105-114.

11 Ashinuma H, Takiguchi Y, Kitazono S, Kitazono-Saitoh M, Kitamura A, Chiba T, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, Tatsumi K. Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines. ***Oncol Rep***. 2012; 28(1): 8-14.

12. Inamine A, Sakurai D, Horiguchi S, Yonekura S, Hanazawa T, Hosakawa H, Matuura-Suzuki A, Nakayama T, Okamoto Y. Sublingual administration of Lactobacillus paracasei KW3110 inhibits Th2-dependent allergic responses via upregulation of PD-L2 on dendritic cells. ***Clin Immunol***. 2012; 143(2): 170-179.

13. Endo M, Fujii K, Sugita K, Saito K, Kohno Y, Miyashita T. Nationwide survey of nevoid basal cell carcinoma syndrome in Japan revealing the low frequency of basal cell carcinoma. ***Am J Med Genet A***. 2012; 158A(2): 351-357.

14. Endoh M, Endo TA, Endoh T, Isono K, Sharif J, Ohara O, Toyoda T, Ito T, Eskeland R, Bickmore WA, Vidal M, Bernstein BE, Koseki H. Histone H2A Mono-Ubiquitination Is a Crucial Step to Mediate PRC1-Dependent Repression of Developmental Genes to Maintain ES Cell Identity. ***PLoS Genet***. 2012; in press.

15. Fujii K, Matsuo K, Takatani T, Uchikawa H, Kohno Y. Multiple cavitations in posterior reversible leukoencephalopathy syndrome associated with hemolytic-uremic syndrome. ***Brain Dev***. 2012; 34: 318-321.

16. Fujii K, Suyama M, Chiba K, Okunushi T, Oikawa J, Kohno Y. Acute disseminated encephalomyelitis associated with 2009 H1N1 influenza vaccine. ***Pediatr Int***. 2012; 54: 539-541.

17. Fujii K, Tanabe Y, Uchikawa H, Omata T, Kohno Y. 14-3-3 proteins, particularly of the epsilon isoform, are detectable in cerebrospinal fluids of cerebellar diseases in children. ***Brain Dev***. 2012; in press.

18. Fujimori Y, Sato T, Hayata T, Nagao T, Nakayama M, Nakayama T, Sugamata R, Suzuki K. Novel anti-viral characters of nanosized copper(I) iodide particles showing inactivation activity against 2009 pandeminc H1N1 influenza virus. ***Applied Environ Microbiol***. 2012; 78(4): 951-955.

19. Fukaya T, Murakami R, Takagi H, Sato K, Sato Y, Otsuka H, Ohno M, Hijikata A, Ohara O, Hikida M, Malissen B, Sato K. Conditional ablation of CD205+ conventional dendritic cells impacts the regulation of T-cell immunity and homeostasis in vivo. ***Proc Natl Acad Sci U S A***. 2012; 109(28): 11288-11293.

20. Fukaya Y, Kuroda M, Aoyagi Y, Asada S, Kubota Y, Okamoto Y, Nakayama T, Saito Y, Satoh K, Bujo H. Platelet-rich plasma inhibits the apoptosis of highly adipogenic homogeneous preadipocytes in an in vitro culture system. ***Exp Mol Med***. 2012; 44(5): 330-339.

21. Fukushima N, Matsuura K, Akazawa H, Honda A, Nagai T, Takahashi T, Seki A, Murasaki KM, Shimizu T, Okano T, Hagiwara N, Komuro I. A crucial role of activin A-mediated growth hormone suppression in mouse and human heart failure. ***PLoS One***. 2012; 6e27901.

22. Fuse M, Kojima S, Enokida H, Chiyomaru T, Yoshino H, Nohata N, Kinoshita T, Sakamoto S, Naya Y, Nakagawa M, Ichikawa T, Seki N. Tumor suppressive microRNAs (miR-222 and miR-31) regulate molecular pathways based on microRNA expression signature in prostate cancer. ***J Hum Genet***. 2012; in press.

23. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Sone H, Suzuki H, Yamada N. Diagnosis and Management of Type I and Type V Hyperlipoproteinemia. ***J Atheroscler Thromb***. 2012; 19(1): 1-12.

24. Guo LH, Westerteicher C, Wang XH, Kratzer M, Tsolakidou A, Jiang M, Grimmer T, Laws SM, Alexopoulos P, Bujo H, Kurz A, Perneczky R. SORL1 genetic variants and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. ***Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci***. 2012; in press.

25. Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, Okada T, Ohta T, Bujo H, Watanabe M, Wakarsuki A, Yamashita S. Multicenter Study to Determine the Diagnosis Criteria of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Japan. ***J Atheroscler Thromb***.2012: in press.

26. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, Nohara A, Bujo H, Yokote K, Wakatsuki A, Ishibashi S, Yamashita S. Guidelines for the Management of Familial Hypercholesterolemia. ***J Atheroscler Thromb***. 2012; in press.

27. Harada R, Isobe K, Watanabe M, Kobayashi H, Horikoshi T, Motoori K, Hanazawa T, Okamoto Y, Ito H, Uno T. The incidence and significance of retropharyngeal lymph node metastases in hypopharyngeal cancer. ***Jpn J Clin Oncol***. 2012; 42(9): 794-799.

28. Hasegawa H, Takano H, Kameda Y, Kubota A, Kobayashi Y, Komuro I. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan, or losartan to candesartan on morning hypertension. ***Clin Exp Hypertens***. 2012; 34(2): 86-91.

29. Hayano K, Miura F, Amano H, Toyota N, Wada K, Kato K, Sano K,

Takeshita K, Aoyagi T, Shuto K, Matsubara H, Asano T, Takada T. Correlation of apparent diffusion coefficient measured by diffusion-weighted MRI and clinicopathologic features in pancreatic cancer patients. ***J Hepatobiliary Pancreat Sci***. 2012; in press.

30. Hayashi D, Tamura A, Tanaka H, Yamazaki Y, Watanabe S, Suzuki K, Suzuki K, Sentani K, Yasui W, Rakugi H, IsakaY, Tsukita S. Defiency of claudin-18 causes paracellular H+ leakage, up-regulation of interleukin-1 β, and atrophic gastritis in mice. ***Gastroenterology***. 2012; 142(2): 292-304.

31. Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi J, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). ***Hum Genet***. 2012; 131: 99-110.

32. Hidaka H, Seki N, Yoshino H, Yamasaki T, Yamada Y, Nohata N, Fuse M, Nakagawa M, Enokida H. Tumor suppressive microRNA-1285 regulates novel molecular targets: aberrant expression and functional significance in renal cell carcinoma. ***Oncotarget***. 2012; 1: 44-57.

33. Hori T, Jin L, Fujii A, Furihata T, Nagahara Y, Chiba K, Hosokawa M. Dexamethasone-mediated transcriptional regulation of rat carboxylesterase 2 gene. ***Xenobiotica***. 2012; 42(7): 614-623.

34. Hori T, Ohnishi H, Teramoto T, Tsubouchi K, Naiki T, Hirose Y, Ohara O, Seishima M, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. Autosomal-Dominant Chronic Mucocutaneous Candidiasis with STAT1-Mutation can be Complicated with Chronic Active Hepatitis and Hypothyroidism. ***J Clin Immunol***. 2012.

35. Hoshino I, Matsubara H. MicroRNAs in cancer diagnosis and therapy: from bench to bedside. ***Surg Today***. 2012; in press.

36. Iikura M, Furihata T, Mizuguchi M, Nagai M, Ikeda M, Kato N, Tsubota A, Chiba K. ENT1, a ribavirin transporter, plays a pivotal role in antiviral efficacy of ribavirin in a hepatitis C virus replication cell system. ***Anitimicrob Agents Chemother***. 2012; 56(39): 1407-1413.

37. Ikeda N, Akutsu Y, Shuto K, Tohma T, Matsubara H. Tracheal compression by the gastric tube in esophageal cancer with ankylosing spondylitis and an analysis of the mediastinal condition in 84 cases of esophagectomy: report a case. ***Surg Today***. 2012; in press.

38. Inamine A, Sakurai D, Horiguchi S, Yonekura S, Hanazawa T, Hosokawa H, Matuura-Suzuki A, Nakayama T, Okamoto Y. Sublingual administration of Lactobacillus paracasei KW3110 inhibits Th2-dependent allergic responses via upregulation of PD-L2 on dendritic cells. ***Clin Immunol***. 2012; 143(2): 170-179.

39. Inoue Y, Kawaguchi Y, Shimojo N, Yamaguchi K, Morita Y, Nakano T, Arima T, Tomiita M, Kohno Y. A case of infantile Takayasu arteritis with a p.D382E NOD2 mutation: An unusual phenotype of Blau syndrome/early-onset sarcoidosis. ***Modern Rheumatology***. 2012; in press.

40. Inoue Y, Ochiai H, Hishiki T, Shimojo N, Yoshida H, Kohno Y. Food Allergy after Cord Blood Stem Cell Transplantation with Tacrolimus Therapy in Two Patients Who Developed Veno-Occlusive Disease. ***Allergol Int***. 2012: 61(3): 497-499.

41. Inoue H, Mashimo Y, Funamizu M, Yonekura S, Horiguchi S, Shimojo N, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A, Suzuki Y. Association of the MMP9 gene with childhood cedar pollen sensitization and pollinosis. ***J Hum Genet***. 2012: 57(3): 176-183.

42. Ishiwada N, Takada N, Okunushi T, Hishiki H, Katano H, Nakajima N, Kohno Y. Rhabdomyolysis associated with influenza A/H1N1 2009 infection in a pediatric patient. ***Pediatr Int***. 2012; 54(5): 724-726.

43. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Akakura K, Suzuki H, Shimazaki J, Tsujii H. Carbon-ion radiation therapy for prostate cancer. ***Int J Urol***. 2012; 19(4): 296-305.

44. Ishiwata J, Kasamatsu A, Sakuma K, Iyoda M, Yamatoji M, Usukura K, Ishige S, Shimizu T, Yamano Y, Ogawara K, Shiiba M, Tanzawa H, Uzawa K. State of heat shock factor 1 expression as a putative diagnostic marker for oral squamous cell carcinoma. ***Int J Oncol***. 2012; 40(1): 47-52.

45. Ishizaki S, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Matsunaga H, Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K. Role of CD69 in acute lung injury. ***Life Sciences***. 2012; 90(17-18): 657-665.

46. Isozaki Y, Hoshino I, Nohata N, Kinoshita T, Akutsu Y, Hanari N, Mori M, Yoneyama Y, Akanuma N, Takeshita N, Maruyama T, Seki N, Nishino N, Yoshida M, Matsubara H. Identification of novel molecular targets regulated by tumor suppressive miR-375 induced by histone acetylation in esophageal squamous cell carcinoma. ***Int J Oncol***. 2012; 41(3): 985-994.

47. Iwamura C, Shinoda K, Endo Y, Watanabe Y, Tumes D.J, Motohashi S, Kawahara K, Kinjo Y, Nakayama T. Regulation of memory CD4 T-cell pool size and function by natural killer T cells *in vivo*. ***Proc Natl Acad Sci U S A***. 2012; 109(42): 16992-16997.

48. Iwasawa MT, Togawa Y, Akita F, Kambe N, Matsue H, Yaguchi T, Nishimura K. Kerion celsi due to Arthroderma incurvatum infection in a Sri Lankan child: species identification and analysis of area-dependent genetic polymorphism. ***Med Mycol***. 2012; 50(7): 690-698.

49. Iwashita M, Sakoda H, Kushiyama A, Fujishiro M, Ohno H, Nakatsu Y, Fukushima T, Kumamoto S, Tsuchiya Y, Kikuchi T, Kurihara H, Akazawa H, Komuro I, Kamata H, Nishimura F, Asano T. Valsartan, independently of AT1 receptor or PPARγ, suppresses LPS-induced macrophage activation and improves insulin resistance in cocultured adipocytes. ***Am J Physiol Endocrinol Metab***. 2012; 302: E 286-296.

50. Iwata A, Ikeda K, Hirose K, Takatori H, Takahashi K, Suzuki Y, Tanaka S, Suto A, Nakajima H. Pre-dinner administration increases the efficacy of proton pump inhibitors on refractory GERD symptoms in connective tissue disease patients. ***Mod Rheumatol***. 2012; in press.

51. Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, Kawai T, Saito MK, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, Yasumi T, Nakahata T, Heike T, Nishikomori R, Ohara O. Detection of Base Substitution-Type Somatic Mosaicism of the NLRP3 Gene with >99.9% Statistical Confidence by Massively Parallel Sequencing. ***DNA Res***. 2012; 19(2): 143-152.

52. Kaji T, Ishige A, Hikida M, Taka J, Hijikata A, Kubo M, Nagashima T, Takahashi Y, Kurosaki T, Okada M, Ohara O, Rajewsky K, Takemori T. Distinct cellular pathways select germline-encoded and somatically mutated antibodies into immunological memory. ***J Exp Med***. 2012; in press.

53. Kajiwara T, Matsushita K, Itoga S, Tamura M, Tanaka N, Tomonaga T, Matsubara H, Shimada H, Habara Y, Matsuo M, Nomura F. SAP155-mediated c-myc suppressor FBP-interacting repressor splicing variants are activated in colon cancer tissues. ***Cancer Sci***. 2012; in press.

54. Kamada T. Clinical evidence of particle beam therapy (carbon). ***Int J Clin Oncol***. 2012; 17(2): 85-88.

55. Kameda Y, Hasegawa H, Kubota A, Tadokoro H, Kobayashi Y, Komuro I, Takano H. Effects of pitavastatin on pressure overload-induced heart failure in mice. ***Circ J***. 2012; 76(5): 1159-1168.

56. Kamemura N, Tada H, Shimojo N, Morita Y, Kohno Y, Ichioka T, Suzuki K, Kubota K, Hiyoshi M, Kido H. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. ***J Allergy Clin Immunol***. 2012; 130(1): 113-121.

57. Kanai K, Sawai S, Sogawa K, Mori M, Misawa S, Shibuya K, Isose S, Fujimaki Y, Sekiguchi Y, Nasu S, Nakaseko C, Takano S, Yoshitomi H, Miyazaki M, Nomura F, Kuwabara S. Markedly upregulated interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. ***Neurology***. 2012; 79(6): 575-582.

58. Kasamatsu A, Shiiba M, Nakashima D, Shimada K, Higo M, Ishigami T, Ishige S, Ogawara K, Tanzawa H, Uzawa K. Epithelioid myoepithelioma of the hard palate. ***Oral Maxillofac Surg***. 2012; in press.

59. Kasamatsu A, Iyoda M, Usukura K, Sakamoto Y, Ogawara K, Shiiba M, Tanzawa H, Uzawa K. Gibberellic acid induces α-amylase expression in adipose-derived stem cells. ***Int J Mol Med***. 2012; 30(2): 243-247.

60. Katada K, Tomonaga T, Satoh M, Matsushita K, Tonoike Y, Kodera Y, Hanazawa T, Nomura F, Okamoto Y. Plectin promotes migration and invasion of cancer cells and is a novel prognostic marker for head and neck squamous cell carcinoma. ***J Proteomics***. 2012; 75(6): 1803-1815.

61. Kawahira H, Hayashi H, Natsume T, Akai T, Uesato M, Horibe D, Mori M, Hanari N, Aoyama H, Nabeya Y, Shuto K, Matsubara H. Surgical Advantages of Gastric SMTs by Laparoscopy and Endoscopy Cooperative Surgery. ***Hepatogastroenterology***. 2012; 59(114): 415-417.

62. Kawakami K, Enokida H, Chiyomaru T, Tatarano S, Yoshino H, Kagara I, Gotanda T, Tachiwada T, Nishiyama K, Nohata N, Seki N, Nakagawa M. The functional significance of miR-1 and miR-133a in renal cell carcinoma. ***Eur J Cancer***. 2012; 48(6): 827-836.

63. Kawashima S, Hirose K, Iwata A, Takahashi T, Ohkubo A, Tamachi T, Ikeda K Kagami S, Nakajima H. β-glucan curdlan induces IL-10-producing CD4+ T cells and inhibits allergic airway inflammation. ***J Immunol***. 2012; in press.

論 文

64. Kazato Y, Fujii K, Oba H, Hino M, Ochiai H, Uchikawa H, Kohno Y. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with brain parenchymal hemorrhage. ***Brain Dev***. 2012; 34(8): 696-699.

65. Kidoya H, Kunii N, Naito H, Muramatsu T, Okamoto Y, Nakayama T, Takakura N. The apelin/APJ system induces maturation of the tumor vasculature and improves the efficiency of immune therapy. ***Oncogene***. 2012; 31(27): 3254-3264.

66. Kinoshita T, Hanazawa T, Nohata N, Okamoto Y, Seki N. The functional significance of microRNA-375 in human squamous cell carcinoma: aberrant expression and effects on cancer pathways. ***J Hum Genet***. 2012; 57(9): 556-563.

67. Kinoshita T, Nohata N, Yoshino H, Hanazawa T, Kikkawa N, Fujimura L, Chiyomaru T, Kawakami K, Enokida H, Nakagawa M, Okamoto Y, Seki N. microRNA-375 regulates lactate dehydrogenase B in maxillary sinus squamous cell carcinoma. ***Int J Oncol***. 2012; 40(1): 185-193.

68. Kinoshita T, Nohata N, Watanabe-Takano H, Yoshino H, Hidaka H, Fujimura L, Fuse M, Yamasaki T, Enokida H, Nakagawa M, Hanazawa T, Okamoto Y, Seki N. Actin-related protein 2/3 complex subunit 5 (ARPC5) contributes to cell migration and invasion and is directly regulated by tumor-suppressive microRNA-133a in head and neck squamous cell carcinoma. ***Int J Oncol***. 2012; 40(6): 1770-1778.

69. Kinoshita T, Nohata N, Fuse M, Hanazawa T, Kikkawa N, Fujimura L, Watanabe-Takano H, Yamada Y, Yoshino H, Enokida H, Nakagawa M, Okamoto Y, Seki N. Tumor suppressive microRNA-133a regulates novel targets: moesin contributes to cancer cell proliferation and invasion in head and neck squamous cell carcinoma. ***Biochem Biophys Res Commun***. 2012; 418(2): 378-383.

70. Kinoshita T, Nohata N, Yoshino H, Hanazawa T, Kikkawa N, Fujimura L, Chiyomaru T, Kawakami K, Enokida H, Nakagawa M, Okamoto Y, Seki N. Tumor suppressive microRNA-375 regulates lactate dehydrogenase B in maxillary sinus squamous cell carcinoma. ***Int J Oncol***. 2012; 40(1): 185-193.

71. Kitamoto T, Takemoto M, Fujimoto M, Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, Ishibashi R, Kobayashi K, Kawamura H, Yokote K. Sitagliptin successfully ameliorates glycemic control in a Werner's syndrome with diabetes mellitus. ***Diabetes Care***. 2012; in press.

72. Kitazono-Saitoh M, Takiguchi Y, Kitazono S, Ashinuma H, Kitamura A, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Tagawa M, Tatsumi K. Interaction and cross-resistance of cisplatin and pemetrexed in malignant pleural mesothelioma cell lines. ***Oncol Rep***. 2012; 28(1): 33-40.

73. Kojima S, Chiyomaru T, Kawakami K, Yoshino H, Enokida H, Nohata N, Fuse M, Ichikawa T, Naya Y, Nakagawa M, Seki N. Tumour suppressors miR-1 and miR-133a target the oncogenic function of purine nucleoside phosphorylase (PNP) in prostate cancer. ***Br J Cancer***. 2012; 106(2): 405-413.

74. Koga S, Ishiwada N, Honda(Takahashi) Y, Okunushi T, Hishiki H, Ouchi K, Kohno Y. A case of meningoencephalitis associated with macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae infection. ***Pediatr Int***. 2012; 54(5): 724-726.

75. Kono K, Iinuma H, Akutsu Y, Tanaka H, Hayashi N, Uchikado Y, Noguchi T, Fujii H, Okinaka K, Fukushima R, Matsubara H, Ohira M, Baba H, Natsugoe S, Kitano S, Takeda K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakamura Y. Multicenter, phase II clinical trial of cancer vaccination for advanced esophageal cancer with three peptides derived from novel cancer-testis antigens. ***J Transl Med***. 2012; 10(1): 141.

76. Kosaki R, Nagao K, Kameyama K, Suzuki M, Fujii K, Miyashita T. Heterozygous tandem duplication within the PTCH1 gene results in nevoid basal cell carcinoma syndrome. ***Am J Med Genet***. 2012; 158A: 1724-1728.

77. Koshio O, Nagao T, Mabuchi A, Ono Y, Suzuki K. Apoptotic signaling in endothelial cells with neutrophil activation. ***Mol Cell Biochem***. 2012; 363(1-2): 269-280.

78. Koshizaka M, Takemoto M, Sato S, Tokuyama H, Fujimoto M, Okabe E, Ishibashi R, Ishikawa T, Tsurutani Y, Onishi S, Mezawa M, He P, Honjo S, Ueda S, Saito Y, Yokote K. An Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Prevents Renal Injury via Inhibition of the Notch Pathway in Ins2 Akita Diabetic Mice. ***Exp Diabetes Res***. 2012; in press.

79. Kuwahara M, Yamashita M, Shinoda K, Tofukuji S, Onodera A, Shinnakasu R, Motohashi S, Hosokawa H, Tume D, Iwamura C, Lefebvre V, Nakayama T. The transcription factor Sox4 is a downstream target of TGF-β signaling and suppresses GATA3-induced TH2 cell differentiation. ***Nat Immunol***. 2012; 13(8): 778-786.

80. Lavial F, Bessonnard S, Ohnishi Y, Tsumura A, Chandrashekran A, Fenwick M, Tomaz R.A, Hosokawa H, Nakayama T, Chambers I, Hiiragi T, Chazaud C, Azuara V. Bmi1 facilitates primitive endoderm formation by stabilizing Gata6 during early mouse development. ***Genes Dev***. 2012; 26(13): 1445-1458.

81. Li K, Yao J, Shi L, Sawada N, Chi Y, Yan Q, Matsue H, Kitamura M, Takeda M. Reciprocal regulation between proinflammatory cytokine-induced inducible NO synthase (iNOS) and connexin43 in bladder smooth muscle cells. ***J Biol Chem***. 2012; 286(48): 41552-41562.

82. Ma H, Gong H, Chen Z, Liang Y, Yuan J, Zhang G, Wu J, Ye Y, Yang C, Nakai A, Komuro I, Ge J, Zou Y. Association of Stat3 with HSF1 plays a critical role in G-CSF-induced cardio-protection against ischemia/reperfusion injury. ***J Mol Cell Cardiol***. 2012

83. Matsushita K, Kajiwara T, Tamura M, Satoh M, Tanaka N, Tomonaga T, Matsubara H, Shimada H, Yoshimoto R, Ito A, Kubo S, Natsume T, Levens D, Yoshida M, Nomura F. SAP155-Mediated Splicing of FUSE-Binding Protein-Interacting Repressor Serves as a Molecular Switch for c-myc Gene Expression. ***Mol Cancer Res***. 2012; 10(6): 787-799.

84. Matsumoto T, Sakurai K, Tanaka A, Ishibashi T, Tachibana K, Ishikawa K, Yokote K. The anti-ulcer agent, irsogladine, increases insulin secretion by MIN6 cells. ***Eur J Pharmacol***. 2012; 685: 213-217.

85. Mezawa M, Takemoto M, Onishi S, Ishibashi R, Ishikawa T, Yamaga M, Fujimoto M, Okabe E, He P, Kobayashi K, Yokote K. The reduced form of coenzyme Q10 improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. ***BioFactors***. 2012; in press.

86. Miura F, Sano K, Amano H, Watanabe T, Takada T, Matsubara H. Gallbladder cancer involving the extrahepatic bile duct. ***Ann Surg***. 2012; 255(6): e20.

87. Miyasaka T, Aoyagi T, Uchiyama B, Oishi K, Nakayama T, Kinjo Y, Miyazaki Y, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku M, Kawakami K. A possible relationship of natural killer T cells with humoral immune response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in clinical settings. ***Vaccine***. 2012; 39(22): 3304-3310.

88. Mizoe J, Hasegawa A, Jingu K, Takagi R, Bessho H, Morikawa T, Tonogi M, Tsuji H, Kamada T, Tsujii H, Okamoto Y. Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer. ***Radiother Oncol***. 2012; 103(1): 32-37.

89. Mizuno T, Sakai H, Nishikomori R, Oshima K, Ohara O, Hata I, Shigematsu Y, Ishige T, Tamura K, Arakawa H. Novel mutations of MVK gene in Japanese family members affected with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. ***Rheumatol Int***. 2012; in press.

90. Mohammadzadeh I, Yeganeh M, Aghamohammadi A, Parvaneh N, Behniafard N, Abolhassani H, Tabassomi F, Hemmat M, Kanegane H, Miyawaki T, Ohara O, Rezaei N. Severe primary antibody deficiency due to a novel mutation of micro heavy chain. ***J Investig Allergol Clin Immunol***. 2012; 22(1): 78-79.

91. Mori S, Shibayama K, Tanimoto K, Kumagai M, Matsuzaki Y, Furukawa T, Inaniwa T, Shirai T, Noda K, Tsuji H, Kamada T. First clinical experience in carbon-ion scanning beam therapy: retrospective analysis of patient positional accuracy. ***J Radiat Res***. 2012; 53(5): 760-768.

92. Moriya Y, Nohata N, Kinoshita T, Mutallip M, Okamoto T, Yoshida S, Suzuki M, Yoshino I, Seki N. Tumor suppressive microRNA-133a regulates novel molecular networks in lung squamous cell carcinoma. ***J Hum Genet***. 2012; 57(1): 38-45.

93. Nagai M, Furihata T, Matsumoto S, Ishii S, Motohashi S, Yoshino I, Ugajin M, Miyajima A, Matsumoto S, Chiba K. Identification of a new organic anion transporting polypeptide 1B3 mRNA isoform primarily expressed in human cancerous tissues and cells. ***Biochem Biophys Res Commun***. 2012; 418(4): 818-823.

94. Nagato K, Motohashi S, Ishibashi F, Okita K, Yamasaki K, Moriya Y, Hoshino H, Yoshida S, Hanaoka H, Fuji S, Taniguchi M, Yoshino I, Nakayama T. Accumulation of activated invariant natural killer T cells in the tumor microenvironment after α-Galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells. ***Clin Immunol***. 2012; 32(5): 1071-1081.

95. Naito AT, Sumida T, Nomura S, Liu ML, Higo T, Nakagawa A, Okada K, Sakai T, Hashimoto A, Hara Y, Shimizu I, Zhu W, Toko H, Katada A, Akazawa H, Oka T, Lee JK, Minamino T, Nagai T, Walsh K, Kikuchi A, Matsumoto M, Botto M, Shiojima I, Komuro I. Complement c1q activates canonical wnt signaling and promotes aging-related phenotypes. ***Cell Metab***. 2012; 149(6): 1298-1313.

96. Nakagomi D, Ikeda K, Kawashima H, Kobayashi Y, Suto A, Nakajima H. Bucillamine-induced yellow nail in Japanese patients with rheumatoid arthritis: two case reports and a review of 33 reported cases. ***Rheumatol Int***. 2012; in press.

97. Nakagomi D, Suzuki K, Hosokawa J, Kobayashi T, Suto A, Takatori H, Watanabe N, Matsue H, Shimada S, Nakajima H. B and T lymphocyte attenuator expressed on CD8+ T cells inhibits contact hypersensitivity reaction. ***J Invest Dermatol***. 2012; in press.

98. Nakamura Y, Franchi L, Kambe N, Meng G, Strober W, Nunez G. Critical Role for Mast Cells in Interleukin-1b-Driven Skin Inflammation Associated with an Activating Mutation in the Nlrp3 Protein. ***Immunity***. 2012; 37: 85-95.

99. Nakano T, Shimojo N, Okamoto Y, Ebisawa M, Kurihara K, Hoshioka A, Yamaguchi K, Ito K, Fujisawa T, Kameda M, Suehiro Y, Ogura H, Shibata R, Suzuki S, Takahashi Y, Ikeda I, Kohno Y. The use of complementary and alternative medicine by pediatric food-allergic patients in Japan. ***Int Arch Allergy Immunol***. 2012; 159(4): 410-415.

100. Nakaoka H, Kanegane H, Taneichi H, Miya K, Yang X, Nomura K, Takezaki S, Yamada M, Ohara O, Kamae C, Imai K, Nonoyama S, Wada T, Yachie A, Hershfield MS, Ariga T, Miyawaki T. Delayed onset adenosine deaminase deficiency associated with acute disseminated encephalomyelitis. ***Int J Hematol***. 2012; 95(6): 692-696.

101. Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Stanier P, Copp AJ, Greene ND, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans. ***Hum Mol Genet***. 2012; 21(7): 1496-1503.

102. Nohata N, Hanazawa T, Enokida H, Seki N. microRNA-1/133a and microRNA-206/133b clusters: dysregulation and functional roles in human cancers. ***Oncotarget***. 2012; 3(1): 9-21.

103. Obul J, Itoga S, Abliz M, Sato K, Ishige T, Utsuno E, Matsushita K, Matsubara H, Nomura F. High-resolution melting analyses for gene scanning of APC, MLH1, MSH2, and MSH6 associated with hereditary colorectal cancer. ***Genet Test Mol Biomarkers***. 2012; 16(5): 406-411.

104. Oga E.F, Sekine S, Shitara Y, Horie T. Potential P-glycoprotein-mediated drug-drug interactions of antimalarial agents in Caco-2 cells. ***Am J Trop Med Hyg***. 2012; 87(1): 64-69.

105. Oga EF, Sekine S, Shitara Y, Horie T. P-glycoprotein mediated efflux in Caco-2 cell monolayers: The influence of herbals on digitoxin trnsport. ***J Ethnopharmacol***. 2012; in press.

106. Ohnishi K, Nakaseko C, Takeuchi J, Fujisawa S, Nagai T, Yamazaki H, Tauchi T, Imai K, Mori N, Yagasaki F, Akiyama H, Maeda Y, Usui N, Saburi Y, Ishida T, Kosugi H, Miyamura K, Miyazaki Y, Handa H, Yokota A, Matsumoto K, Fujimaki K, Matsui T, Kiyoi H, Miyawaki S, Ohtake S, Ohno R, Naoe T. Excellent long-term outcomes of imatinib therapy in newly diagnosed Japanese patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase: Analysis of the mean daily doses and blood levels of imatinib in the JALSG CML202 study. ***Cancer Sci***. 2012; 103(6): 1071-1078.

107. Ohnuki H, Inoue H, Takemori N, Nakayama H, Sakaue T, Fukuda S, Miwa D, Nishiwaki E, Hatano M, Tokuhisa T, Endo Y, Nos M, Higashiyama S. BAZF, a novel component of cullin3-based E3 ligase complex, mediates VEGFR and Notch cross-signalling in angiogenesis. ***Blood 2***. 2012; 119: 2688-2698.

108. Okabe E, Takemoto M, Onishi S, Ishikawa T, Ishibashi R, He P, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Yokote K.J. Incidence and characteristics of metabolic disorders and vascular complications in individuals with Werner syndrome in Japan. ***J Am Geriatr Soc***. 2012; 60: 997-998.

109. Okada S, Yokoyama M, Toko H, Tateno K, Moriya J, Shimizu I, Nojima A, Ito T, Yoshida Y, Kobayashi Y, Katagiri H, Minamino T, Komuro I. Brain-Derived Neurotrophic Factor Protects Against Cardiac Dysfunction After Myocardial Infarction via a Central Nervous System-Mediated Pathway. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol***. 2012; 32(8): 1902-1909.

110. Okamoto N, Hayashi S, Masui A, Kosaki R, Oguri I, Hasegawa T, Imoto I, Makita Y, Hata A, Moriyama K, Inazawa J. Deletion at chromosome 10p11.23-p12.1 defines characteristic phenotypes with marked midface retrusion. ***J Hum Genet***. 2012; 57(3): 191-196.

111. Omata T, Fujii K, Tanabe Y, Arai H, Motojima T. ADEM: The time until diagnosis and its subsequent course in children. ***J Child Neurol***. 2012; in press.

112. Onishi S, Takemoto M, Ishikawa T, Okabe E, RIshibashi R, He P, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Yokote K. Japanese diabetic patients with Werner syndrome exhibit high incidence of cancer. ***Acta Diabetol***. 2012; in press.

113. Ono K, Shiiba M, Yoshizaki M, Ogawara K, Ishihara T, Yonemori Y, Oide T, Uzawa K, Nakatani Y, Tanzawa H. Immunoglobulin G4-Related Sclerosing Inflammatory Pseudotumors Presenting in the Oral Cavity. ***J Oral Maxillofac Surg***. 2012; 70(7): 1593-1598.

114. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, Honda T, Suzuki H, Suenaga T, Takeuchi T, Yoshikawa N, Suzuki Y, Yasukawa K, Ebata R, Higashi K, Saji T, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Ouchi K, Kishi F, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Sato Y, Honda A, Kobayashi H, Sato J, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S, Miyashita R, Murata Y, Sasago K, Takahashi A, Kamatani N, Kubo M, Tsunoda T, Hata A, Nakamura Y, Tanaka T; Japan Kawasaki Disease Genome Consortium, Abe J, Kobayashi T, Arakawa H, Ichida F, Nomura Y, Miura M, Ikeda K, Hara T, Fukazawa R, Ogawa S, Hamaoka K; US Kawasaki Disease Genetics Consortium, Newburger JW, Baker AL, Rowley AH, Shulman ST, Melish ME, Mason WH, Takahashi M, Tremoulet AH. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. ***Nat Genet***. 2012; 44: 517-521.

115. Oshima K, Kanda Y, Nanya Y, Tanaka M, Nakaseko C, Yano S, Fujisawa S, Fujita H, Yokota A, Takahashi S, Kanamori H, Okamoto S for the Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with mildly reduced renal function as defined based on creatinine clearance before transplantation. ***Ann Hematol***. 2012; in press.

116. Onouchi Y, Suzuki Y, Suzuki H, Terai M, Yasukawa K, Hamada H, Suenaga T, Honda T, Honda A, Kobayashi H, Takeuchi T, Yoshikawa N, Sato J, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S, Miyashita R, Murata Y, Ebata R, Higashi K, Ozaki K, Sasago K, Tanaka T, Hata A. ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease. ***Pharmacogenomics J***. 2012; in press.

117. Ota R, Iwasawa M.T, Ohkusu K, Kambe N, Matsue H. Maximum growth temperature test for cutaneous Mycobacterium chelonae predicts the efficacy of thermal therapy. ***J Dermatol***. 2012; 39(2): 205-206.

118. Ouchida R, Mori H, Has K, Takatsu H, Kurosaki T, Tokuhisa T, Ohno H, Wang Ji-Yang. Critical role of the IgM Fc receptor in IgM homeostasis, B cell survival, and humoral immune responses. ***Proc Natl Acad Sci USA***. 2012; 109: 2699-2706.

119. Radulovic K, Manta C, Rossini V, Holzmann K, Kestler H.A, Wegenka U.M, Nakayama T, Niess J. H. CD69 regulates type I IFN-induced tolerogenic signals to mucosal CD4 T cells that attenuate their colitogenic potential. ***J Immunol***. 2012; 188(4): 2001-2013.

120. Saito Y, Kagami S-I, Kawashima S, Takahashi K, Ikeda K, Hirose K, Oshitari T, Yamamoto S, Okamoto Y, Nakajima H. Roles of CRTH2+ CD4+ T cells in IgG4-related lacrimal gland enlargement. ***Int Arch Allergy Immunol***. 2012; 158: 42-46.

121. Saito K, Katsuno T, Nakagawa T, Saito M, Sazuka S, Sato T, Matsumura T, Arai M, Miyauchi H, Matsubara H, Yokosuka O. Predictive factors of response to intravenous ciclosporin in severe ulcerative colitis: the development of a novel prediction formula. ***Aliment Pharmacol Ther***. 2012; 36(8): 744-754.

122. Sakai S, Nakaseko C, Takeuchi M, Ohwada C, Shimizu N, Tsukamoto S, Kawaguchi T, Jiang M, Sato Y, Ebinuma H, Yokote K, Iwama A, Fukamachi I, Schneider WJ, Saito Y, Bujo H. Circulating soluble LR11/SorLA levels are highly increased and ameliorated by chemotherapy in acute leukemias. ***Clinica Chimica Acta***. 2012; 413(19-20): 1542-1548.

123. Sakai H, Okafuji I, Nishikomori R, Abe J, Izawa K, Kambe N, Yasumi T, Nakahata T, Heike T. The CD40-CD40L axis and IFN-γ play critical roles in Langhans giant cell formation. ***Int Immunol***. 2012; 24: 5-15.

124. Sakamoto Y, Baba T, Kouzu Y, Koike H, Kasamatsu A, Ogawara K, Shiiba M, Uzawa K, Tanzawa H. A case of an epidermoid cyst arising in the maxillary sinus. ***J Oral Maxillofac Surg***. 2012; in press.

125. Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Hara M, Sumitsuji S, Kawano S, Iwakura K, Hamasaki T, Sato H, Nanto S, Hori M, Komuro I. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. ***J Cardiol***. 2012;

論 文

59: 14-21.

126. Satoh M, Andoh Y, Clingan S.C, Ogura H, Fujii S, Nakayama T, Taniguchi M, Hirata N, Ishimori N, Tsutsui H, Onoe K, Iwabuchi K. Type II NKT cells stimulate diet-induced obesity by mediating adipose tissue inflammation, steatohepatitis and insulin resistance. ***PLoS ONE***. 2012; 7(2): e30568.

127. Sazuka S, Takahashi Y, Kawaguchi T, Sato T, Nakagawa T, Furuya Y, Saito M, Saito K, Katsuno T, Nakaseko C, Yokosuka O. Endoscopic findings of small-intestinal Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoproliferative disorder. ***Endoscopy***. 2012; E30-E31.

128. Sazuka S, Takahashi Y, Sato T, Nakagawa T, Furuya Y, Saito M, Saito K, Kawaguchi T, Nakaseko C, Katsuno T, Yokosuka O. Endoscopic findings of small intestinal EBV-associated T-cell lymphoproliferative disorder. ***Endoscopy***. 2012; E30-E31.

129. Sekine S, Mitsuki K, Ito K, Kugioka S, Horie T. Sustained intrahepatic glutathione depletion causes proteasomal degradation of multidrug resistance-associated protein 2 in rat liver. ***Biochim Biophys Acta***. 2012; 1822(6): 980-987.

130. Shigeta A, Tad Y, Wang J.Y, Ishizaki S, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Kasahara Y, Iesato K, Tanabe N, Takiguchi Y, Sakamoto A, Tokuhisa T, Shibuya K, Hiroshima K, West J, Tatsumi K. CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema. ***Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol***. 2012; 303(2): L141-151.

131. Shiiba M, Ishige S, Saito Y, Shimizu T, Minakawa Y, Kasamatsu A, Ogawara K, Uzawa K, Tanzawa H. Down-regulated expression of family with sequence similarity 3, member B (FAM3B), in oral squamous cell carcinoma. ***Oral Science International***. 2012; 9(1): 9-16.

132. Shimazaki J, Tsuji H, Ishikawa H, Kamada T, Harada M, Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Tsujii H. Biochemical failure after carbon ion radiotherapy for prostate cancer. ***Anticancer Res***. 2012; 32(8): 3267-3274.

133. Shimizu N, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Sugita Y, Yokote K, Iseki T, Isose S, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S, Nakaseko C. Mobilization of peripheral blood stem cells in poor mobilizers with POEMS syndrome using G-CSF with plerixafor. ***Bone Marrow Transplant***. 2012; in press.

134. Shimizu N, Nakaseko C, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Tanaka S, Muto T, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Yokote K, Iseki T, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S. Factors associated with the efficiency of peripheral blood stem cell harvest in patients with POEMS syndrome undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. ***Bone Marrow Transplant***. 2012; in press.

135. Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Tateno K, Okada S, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Ito T, Zechner R, Komuro I, Kobayashi Y, Minamino T. p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. ***Cell Metab***. 2012; 15(1): 51-64.

136. Shinoda K, Tokoyoda K, Hanazawa A, Hayashizaki K, Zehentmeier S, Hosokawa H, Iwamura C, Koseki H, Tumes J.D, Radbruch A, Nakayama T. Type II membrane protein CD69 regulates the formation of resting T-helper memory. ***Proc Natl Acad Sci U S A***. 2012; 109(19): 7409-7414.

137. Shiohama T, Fujii K, Hayashi M, Hishiki T, Suyama M, Mizuochi H, Uchikawa H, Yoshida S, Yoshida H, Kohno Y. Phrenic nerve palsy associated with birth trauma - Case reports and a literature review. ***Brain Dev***. 2012; in press.

138. Shitara Y, Takeuchi K, Nagamatsu Y, Wada S, Sugiyama Y, Horie T. Long-lasting inhibitory effects of cyclosporin A, but not tacrolimus, on OATP1B1- and OATP1B3-mediated uptake. ***Drug Metab Pharmacokinet***. 2012; 27(4): 368-378.

139. Sobirin MA, Kinugawa S, Takahashi M, Fukushima A, Homma T, Ono T, Hirabayashi K, Suga T, Azalia P, Takada S, Taniguchi M, Nakayama T, Ishimori N, Iwabuchi K, Tsutsui H. Activation of natural killer T cells ameliorates postinfarct cardiac remodeling and failure in mice. ***Circ Res***. 2012: 111(8): 1037-1047.

140. Sugamata R, Dobashi H, Nagao T, Yamamoto K, Nakajima N, Sato Y, Aratani Y, Oshima M, Sata T, Kobayashi K, Kawachi S, Nakayama T, Suzuki K. The contribution of neutrophil-derived myeloperoxidase in the early phase of fulminant acute respiratory distress syndrome induced by influenza virus infection. ***Microbiol Immunol***. 2012; 56(3): 171-182.

141. Suganami A, Toyota T, Okazaki S, Saito K, Miyamoto K, Akutsu Y, Kawahira H, Aoki A, Muraki Y, Madono T, Hayashi H, Matsubara H, Omatsu T, Shirasawa H, Tamura Y. Preparation and characterization of phospholipid-conjugated indocyanine green as a near-infrared probe. ***Bioorg Med Chem Lett***. 2012; in press.

142. Suri D, Singh S, Rawat A, Gupta A, Kamae C, Honma K, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Oshima K, Mitsuiki N, Ohara O, Bilhou-Nabera C, Proust A, Ahluwalia J, Dogra S, Saikia B, Minz RW, Sehgal S. Clinical profile and genetic basis of Wiskott-Aldrich syndrome at Chandigarh, North India. ***Asian Pac J Allergy Immunol***. 2012; 30(1): 71-78.

143. Suzuki M, Hatsuse H, Nagao K, Takayama Y, Kameyama K, Kabasawa Y, Omura K, Yoshida M, Fujii K, Miyashita T. Selective haploinsufficiency of longer isoforms of PTCH1 protein can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome. ***J Hum Genet***. 2012; 57: 422-426.

144. Takagi S, Saito Y, Hijikata A, Tanaka S, Watanabe T, Hasegawa T, Mochizuki S, Kunisawa J, Kiyono H, Koseki H, Ohara O, Saito T, Taniguchi S, Shultz LD, Ishikawa F. Membrane-bound human SCF/KL promotes in vivo human hematopoietic engraftment and myeloid differentiation. ***Blood***. 2012; 119(12): 2768-2777.

145. Takahashi M, Bujo H, Shiba T, Jiang M, Maeno T, Shirai K. Enhanced Circulating Soluble LR11 in Patients With Diabetic Retinopathy. ***Am J Ophthalmol***. 2012; 154(1): 187-192.

146. Takahashi Y, Fujii K, Yoshida A, Morisaki H, Kohno Y, Morisaki T. Artery Tortuosity Syndrome Exhibiting Early-onset Emphysema with Novel Compound Heterozygous SLC2A10 Mutations. ***American Journal of Medical Genetics***. 2012; in press.

147. Takeshita N, Mori M, Kano M, Hoshino I, Akutsu Y, Hanari N, Yoneyama Y, Ikeda N, Isozaki Y, Maruyama T, Akanuma N, Miyazawa Y, Matsubara H. miR-203 inhibits the migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma by regulating LASP1. ***Int J Oncol***. 2012; in press.

148. Takeuchi M, Nakaseko C, Ohwada C, Sato Y, Ohashi K, Kakihana K, Mori T, Aisa Y, Kanda Y, Takahashi S, Yokota A, Kawaguchi T, Saitoh T, Hatsumi N, Taguchi J, Takasaki H, Kanamori H, Maruta A, Sakamaki H, and Okamoto S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary and secondary myelofibrosis: a retrospective, multicenter study of the Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). ***J Hematopoietic Cell Transplant***. 2012; in press.

149. Takeuchi K, Umeki Y, Matsumoto N, Yamamoto K, Yoshida M, Suzuki K, Aratani Y. Severe neutrophil-mediated lung inflammation in myeloperoxidase-deficient mice exposed to zymosan. ***Inflammation Res***. 2012; 6(13): 197-205.

150. Takezaki S, Yamada M, Kato M, Park MJ, Maruyama K, Yamazaki Y, Chida N, Ohara O, Kobayashi I, Ariga T. Chronic Mucocutaneous Candidiasis Caused by a Gain-of-Function Mutation in the STAT1 DNA-Binding Domain. ***J Immunol***. 2012; 189(3): 1521-1526.

151. Tanaka J, Ishiwada N, Wada A, Chang B, Hishiki H, Kurosaki T, Kohno Y. Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in Streptococcus pneumoniae isolates in Japan. ***Epidemiol Infect***. 2012; 140.

152. Tanaka H, Ohwada C, Hashimoto S, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Takagi T, Ohshima K, Nakaseko C. Leukemic presentation of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma in a patient with myelodysplastic syndrome. ***Intern Med***. 2012; 51(2): 199-203.

153. Tanaka T, Takahashi K, Yamane M, Tomida S, Nakamura S, Oshima K, Niwa A, Nishikomori R, Kambe N, Hara H, Mitsuyama M, Morone N, Heuser JE, Yamamoto T, Watanabe A, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Asaka I, Heike T, Yamanaka S, Nakahata T, Saito MK. Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic mosaicism and drug discovery. ***Blood***. 2012; 120: 1299-1308.

154. Tanaka T, Sugaya S, Kita K, Arai M, Kanda T, Fujii K, Imazeki F, Sugita K, Yokosuka O, Suzuki N. Inhibition of cell viability by human IFN-β is mediated by microRNA-431. ***Int J Oncol***. 2012; 40: 1470-1476.

155. Tashiro T, Shigeura T, Watarai H, Taniguchi M, Mori K. RCAI-84, 91, and 105-108, ureido and thioureido analogs of KRN7000: Their synthesis and bioactivity for mouse lymphocytes to produce Th1-biased cytokines. ***Bioorg Med Chem***. 2012; 20: 4540-4548.

156. Tatarano S, Chiyomaru T, Kawakami K, Enokida H, Yoshino H, Hidaka H, Nohata N, Yamasaki T, Gotanda T, Tachiwada T, Seki N, Nakagawa M. Novel oncogenic function of mesoderm development candidate 1

(MESDC1) and its regulation by MiR-574-3p in baldder cancer cell lines. ***Int J Oncol***. 2012; 40(4): 951-959.

157. Tofukuji S, Kuwahara M, Suzuki J, Ohara O, Nakayama T, Yamashita M. Identification of a new pathway for Th1 cell development induced by cooperative stimulation with IL-4 and TGFβ. ***J Immunol***. 2012; 188(10): 4846-4857.

158. Tsubota A, Shimada N, Yoshizawa K, Agata R, Furihata T, Yumoto Y, Abe H, Ika M, Namiki Y, Chiba K, Fujise K, Tada T, Aizawa Y. Contoribution of ribavirin transporter gene polymorphism to treatment response in peginterferon plus ribavirin therapy for HCV genotype 1b patients. ***Liver Int***. 2012; 32(5): 826-836.

159. Tsukamoto S, Takeuchi M, Kawajiri C, Tanaka S, Nagao Y, Sugita Y, Yamazaki A, Kawaguchi T, Muto T, Sakai S, Takeda Y, Ohwada C, Sakaida E, Shimizu N, Yokote K, Iseki T, Nakaseko C. Posterior reversible encephalopathy syndrome in an adult patient with acute lymphoblastic leukemia after remission induction chemotherapy. ***Int J Hematol***. 2012; 95(2): 204-208.

160. Tsutsuki H, Yahiro K, Suzuki K, Suto A, Ogura K, Nagasawa S, Ihara H, Shimizu T, Nakajima H, Moss J, Noda M. Subtilase cytotoxin suppresses nitric oxide production by macrophages through inhibition of NF-κB activation. ***Infect Immunol***. 2012; 80: 3939-3951.

161. Uchibori K, Kasamatsu A, Sunaga M, Yokota S, Sakurada T, Kobayashi E, Yoshikawa M, Uzawa K, Ueda S, Tanzawa H, Sato N. Establishment and characterization of two 5-fluorouracil-resistant hepatocellular carcinoma cell lines. ***Int J Oncol***. 2012; 40(4): 1005-1010.

162. Uchiyama R, Hasegawa H, Kameda Y, Ueda K, Kobayashi Y, Komuro I, Takano H. Role of regulatory T cells in atheroprotective effects of granulocyte colony-stimulating factor. ***J Mol Cell Cardiol***. 2012; 52(5): 1038-1047.

163. Uehara E, Shiiba M, Shinozuka K, Saito K, Kouzu Y, Koike H, Kasamatsu A, Sakamoto Y, Ogawara K, Uzawa K, Tanzawa H. Upregulated expression of ADAM12 is associated with progression of oral squamous cell carcinoma. ***Int J Oncol***. 2012; 40(5): 1414-1422.

164. Uekusa Y, Inamine A, Yonekura S, Horiguchi S, Fujimura T, Sakurai D, Yamamoto H, Hanazawa T, Okamoto Y. Immunological parameters with the development of allergics rhinitis: A preliminary prospective study. ***Am J Rhinol Alleg***. 2012; 26(2): 92-96.

165. Usui A, Akutsu Y, Kano M, Shuto K, Sakata H, Yoneyama Y, Ikeda N, Oide T, Matsubara H. Diffusely infiltrative squamous cell carcinoma of the esophagus presenting diagnostic difficulty: report of a case. ***Surg Today***. 2012; in press.

166. Usui A, Hoshino I, Akutsu Y, Sakata H, Nishimori T, Murakami K, Kano M, Shuto K, Matsubara H. The molecular role of Fra-1 and its prognostic significance in human esophageal squamous cell carcinoma. ***Cancer***. 2012; 118(13): 3387-3396.

167. Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohyashiki K, Nakaseko C, Kawaguchi T, Tanaka H, Miyamura K, Miyazaki Y, Okamoto S, Oritani K, Okada M, Usui N, Nagai T, Amagasaki T, Wanajo A, Naoe T. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study. ***Int J Hematol***. 2012; 95(4): 409-419.

168. Wakabayashi S, Togawa Y, Yoneyama K, Suehiro K, Kambe N, Matsue H. Dramatic Clinical Response of Relapsed Metastatic Extramammary Paget's Disease to Trastuzumab Monotherapy. ***Case Reports in Dermatological Medicine***. 2012; Article ID.

169. Watanabe M, Nakajima S, Ohnuki K, Ogawa S, Yamashita M, Nakayama T, Murakami Y, Tanabe K, Abe R. The transcription factor AP-1 is involved in ICOS gene expression downstream of TCR/CD28 signaling and cytokine receptor signaling. ***Eur. J. Immunol***. 2012; 42(7): 1850-1862.

170. Watarai H, Yamada D, Fujii S, Taniguchi M, Koseki H. Induced pluripotency as a potential path towards iNKT cell-mediated cancer immunotherapy. ***Int J Hematol***. 2012; 95: 624-631.

171. Watarai H, Sekine-Kondo E, Shigeura T, Motomura Y, Yasuda T, Satoh R, Yoshida H, Kubo M, Kawamoto H, Koseki H, Taniguchi M. Development and Function of Invariant Natural Killer T cells Producing TH2- and TH17-cytokines. ***PLoS Biology***. 2012; 10(2): e1001255.

172. Yamaide F, Undarmaa S, Mashimo Y, Shimojo N, Arima T, Morita Y, Hirota T, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Sato K, Suzuki S, Nishimuta T, Watanabe H, Hoshioka A, Tomiita M, Yamaide A, Watanabe M, Okamoto Y, Kohno Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y. Association study of matrix metalloproteinase-12 gene polymorphisms and asthma in a Japanese population. ***Int Arch Allergy Immunol***. 2012; in press.

173. Yamamoto H, Yonekura S, Sakurai D, Inamine A, Sakurai T, Iinuma T, Horiguchi S, Okamoto Y. Comparison of nasal steroid with anti-histamine in prophylactic treatment against pollinosis using an environmental challenge chamber. ***Allergy and Asthma Proceeding***. 2012; 33(5): 397-403.

174. Yamasaki T, Seki N, Yamada Y, Yoshino H, Hidaka H, Chiyomaru T, Nohata N, Kinoshita T, Nakagawa M, Enokida H. Tumor suppressive microRNA-138 contributes to cell migration and invasion through its targeting of vimentin in renal cell carcinoma. ***Int J Oncol***. 2012; 41(3): 805-817.

175. Yamasaki T, Yoshino H, Enokida H, Hidaka H, Chiyomaru T, Nohata N, Kinoshita T, Fuse M, Seki N, Nakagawa M. Novel molecular targets regulated by tumor suppressors microRNA-1 and microRNA-133a in bladder cancer. ***Int J Oncol***. 2012; 40(6): 1821-1830.

176. 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, Nakayama T. Murine Schnurri-2 controls Natural Killer cell function and lymphoma development. ***Leuk Lymphoma***. 2012; 53(3): 479-486.

177. Yamatoji M, Kasamatsu A, Kouzu Y, Koike H, Sakamoto Y, Ogawara K, Shiiba M, Tanzawa H, Uzawa K. Dermatopontin: A potential predictor for metastasis of human oral cancer. ***Int J Cancer***. 2012; 130(12): 2903-2911.

178. Yasuda N, Akazawa H, Ito K, Shimizu I, Kudo-Sakamoto Y, Yabumoto C, Yano M, Yamamoto R, Ozasa Y, Minamino T, Naito AT, Oka T, Shiojima I, Tamura K, Umemura S, Nemer M, Komuro I. Agonist-Independent Constitutive Activity of Angiotensin II Receptor Promotes Cardiac Remodeling in Mice. ***Hypertension***. 2012.

179. Yonekura S, Okamoto Y, Shimojo N, Yamamoto H, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T, Inoue Y, Arima T, Tomiita M, Kohno Y. The onset of allergic rhinitis in Japanese atopic children: A preliminary prospective study. ***Acta Otolaryngol***. 2012; in press.

180. Yamada Y, Sawai S, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Mori M, Moriya J, Sogawa K, Yamamoto H, Beppu M, Taniguchi J, Nakaseko C, Nomura F, Kuwabara S. Multiple angiogenetic factors are upregulated in POEMS syndrome. ***Ann Hematol***. 2012; in press.

181. Yoh K, Morito N, Ojima M, Shibuya K, Yamashita Y, Morishima Y, Ishii Y, Kusakabe M, Nishikii H, Fujita A, Matsunaga E, Okamura M, Hamada M, Suto A, Nakajima H, Shibuya A, Yamagata K, Takahashi S. Overexpression of RORγt under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice. ***Eur J Immunol***. 2012; 42(8): 1999-2009.

182. Yokota A, Ozawa S, Tsuji M, Akiyama H, Ohshima K, Kanda Y, Takahashi S, Mori T, Nakaseko C, Onoda M, Kishi K, Doki N, Aotsuka N, Kanamori H, Maruta A, Sakamaki H, Okamoto S. Secondary solid tumors aftger allogenic stem cell transplantation in Japan. ***Bone Marrow Transplant***. 2012; 47(1): 95-100.

183. Yokoyama S, Yamashita S, Ishibashi S, Sone H, Oikawa S, Shirai K, Ohta T, Bujo H, Kobayashi J, Arai H, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Gotoda T, Suzuki H, Yamada N. Background to discuss guidelines for control of plasma HDL-cholesterol in Japan. ***J Atheroscler Thromb***. 2012; 19(3): 207-212.

184. Yonekura S, Okamoto Y, Shimojo N, Yamamoto H, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T, Inoue Y, Arima T, Tomiita M, Kohno Y. The onset of allergic rhinitis in Japanese atopic children: A preliminary prospective study. ***Acta Otolaryngol***. 2012; 132(9): 981-987.

185. Yonekura S, Okamoto Y, Horiguchi S, Sakurai D, Chazono H, Hanazawa T, Okawa T, Aoki S, Konno A. Effects of aging on the natural history of seasonal allergic rhinitis in middle-aged subjects in South chiba, Japan. ***Int Arch Allergy Immunol***. 2012; 157(1): 73-80.

186. Yoshino H, Enokida H, Kawakami K, Chiyomaru T, Tatarano S, Hidaka H, Yamasaki T, Gotanda T, Tachiwada T, Nohata N, Nishiyama K, Seki N, Nakagawa M. Tumor suppressive microRNA-1 mediated novel apoptosis pathways through direct inhibition of splicing factor arginine/serine-rich 9 (SRSF9/SRp30c) in bladder cancer. ***Biochem Biophys Res Commun***. 2012; 417(1): 588-593.

国際会議発表

2008

Speakers	Title
Bujo H, Takahashi M, Jiang M, Ohwaki K, Noike H, Schneider WJ, Saito Y, Shirai K.	Circulating levels of soluble form of LR11, a novel migration regulator of intimal SMC, are increased in subjects with coronary stenosis.
Nakayama T.	Initiation and maintenance of Th2 cell identity: Regulation by Polycomb and Trithorax group molecules.
Nakayama T.	Bmi1 regulates memory Th2 cell survival via repression of the Noxa gene.
Kambe N, Nakamura Y, Okafuji I, Nishikomori R, Kanazawa N, Matsue H.	A case of early-onset sarcoidosis who showed spontaneous regression of his clinical manifestations but inherited skin eruption to his baby: What should we call this systemic inflammatory granulomatosis associated with NOD2 mutation?
Taniguchi M.	Identification of IL-17RB+ NKT cells preferentially producing IL-13 as a novel subset responsible for development of AHR.
Shimizu A, Kambe N, Togowa Y, Kamada N, Ohki K, Tomiita M, Matsue H.	A case of idiopathic thrombocytopenic purpura suggesting an initial manifestation of systemic lupus erythematosus.
Kambe N, Ma F, Nakahata T.	Direct development of primate connective tissue-type mast cells from immature state of $CD34^{+}$ hemangioblastic progenitors, independently from the development pathway of mucosal-type mast cells.
Nakamura Y, Kambe N, Matsue H.	Cryopyrin-associated IL-1β secretion in mast cells and a role played by mast cells in autoinflammatory disorders.
Motohashi S, Nagato K, Fujiwara T, Taniguchi M, Nakayama T.	Phase I/II study of αGalCer-pulsed dendritic cell in patients with advanced or recurrent non-small cell lung cancer.
Kamada T.	Carbon Ion Radiotherapy for Bone and Soft Tissue Sarcomas.
Jiang M, Motomura K, Bujo H, Saito Y.	Deficiency of LR11, an urokinase receptor signal enhancer, accelerates adiposity in mice through the acceleration of adipocyte differentiation.
Kitamura H, Ito M, Yuasa T, Kikuguchi C, Hijikata A, Ohara O.	Genome-wide characterization of transcripts translationally regulated by bacterial LPS.
Fushimi K, Uzawa K, Ishigami T, Saito K, Shimada K, Murano A, Nakatsuru M, Ogawara K, Shiiba M, Tanzawa H.	Identification of Genes Related to Radioresistance of Oral Cancer.
Shiiba M, Ishigami T, Nomura H, Fushimi K, Yamano Y, Shinozuka K, Sakamoto Y, Ono K, Ogawara K, Bukawa H, Yokoe H, Uzawa K, Tanzawa H.	Clinical Observations of Postoperative Delirium After Surgery for Oral Carcinoma.
Shinozuka K, Uzawa K, Kato Y, Ono K, Hayashi Y, Koike H, Higo M, Yokoe H, Tanzawa H.	Overexpression of Septin1 in Oral Carcinoma.
Yamano Y, Uzawa K, Nomura H, Nakashima D, Kouzu Y, Endo Y, Kawasaki K, Watanabe T, Bukawa H, Tanzawa H.	Grp94 as a Target in Human Oral Carcinogenesis.
Hata A, Onouchi Y.	A possible personalized medicine with a functional polymorphism in ITPKC to prevent coronary artery complications in Kawasaki disease.
Ito K, Akazawa H, Tamagawa M, Ogawa W, Kasuga M, Nakaya H, Komuro I.	PDK-1 is required for β-adrenergic response and cell survival in the hearts.
Tateno K, Moriya K, Miura K, Minamino T, Komuro I.	In-situ Activation of Constituent Platelets Enhance the Therapeutic Capacity of Peripheral Blood Mononuclear Cell Implantation.
Toko H, Kayama Y, Takahashi H, Minamino T, Komuro I.	Activation of CaMKIIdelta is Critically Involved in Mutated Cardiac Alpha-Actin Induced Dilated Cardiomyopathy.
Uchiyama R, Takano H, Ueda K, Niitsuma Y, Hasegawa H, Komuro I.	Erythropoietin promotes angiogenesis and prevents heart failure after myocardial infarction.
Yoshida M, Shiojima I, Komuro I.	Pitavastatin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity through anti-oxidant effect.
Komuro I.	A Novel Cardiomyocyte Differentiation.
Yasuda H, Suzuki K.	Preparedness of Influenza in the commuter towns of Tokyo; Analysis of model cities; Analysis of model cities and a metaphor model.
Nakayama T.	Regulation of memory Th2 cell survival and function by the Polycomb group and Trithorax group gene products.
Okamoto Y.	Present situation and treatment of allergic rhinitis.
Komuro I.	Myocardial and Vascular Rebirth.
Kamada T.	Carbon Ion Radiotherapy for Unresectable Primary Bone Sarcoma of the Spine.
Keerthikumar S, Raju R, Kandaswamy K, Hijikata A, Ramabadran S, Balakrishnan L, Ahmed M, Rani S, Selvan LD, Somanathan DS, Ray S, Bhattacharjee M, Gollapudi S, Ohara O, Pandey A, Mohan S.	Primary Immunodeficiency disease database: A discovery tool for the genomics research.
Tsujii H.	Carbon Ion RT at NIRS: Clinical protocols and fractionation regimen.
Tsujii H.	Current indications for proton and carbon ion RT, Part III: Sarcoma.
Saito K, Imai MA, Uzawa K, Ogawara K, Tanzawa H, Shirasawa H.	Oncolytic Activity of Sindbis Virus for Oral Cancer Cells.
Sakuma K, Uzawa K, Ishigami T, Sakamoto Y, Ogawara K, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Tanzawa H.	Enhancement of Radiation Sensitivity in oral Squamous Cell Carcinoma by Inhibition of ICAM2.
Yamatoji M, Uzawa K, Ono K, Ogawara K, Onda T, Shibahara T, Nakajima D, Saito K, Kasamatsu A, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Tanzawa H.	Gelsolin-like Actin-Capping Protein(CapG) may Serve as Useful Target to Identify and Treat Patients with Advanced Oral Squamous-Cell Carcinoma.
Yasuda H, Suzuki K.	Preparedness of Influenza in the commuter towns of Tokyo; Analysis of model cities; Analysis of model cities and a metaphor model.
Bujo H, Saito Y.	Mechanisms by which fat cells become villains.
Ono Y, Nakamura Y, Kambe N, Kamada N, Matuse H.	A case of psoriasis-like eczematous drug eruption due to etanercept.

	Meeting	City	Country	Month・Year
	American College of Cardiology Scientific Sessions	Chicago	U.S.A.	Apr.08
	Allergy Symposium Program La Jolla Institute for Allergy and Immunology (LIAI)	San Diego	U.S.A.	Apr.08
	Experimental Biology 2008	San Diego	U.S.A.	Apr.08
	V International Congress on Familial Mediterranean Fever and Systemic Autoinflammatory Diseases	Rome	Itary	Apr.08
	Collegium Internationale Allergologicum 2008	Curacau	Netherland	May.08
	2nd International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus	Kyoto	Japan	May.08
	International Investigative Dermatology 2008	Kyoto	Japan	May.08
	International Investigative Dermatology 2008	Kyoto	Japan	May.08
	2008 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting	Chicago	U.S.A.	May.08
	44th ASCO Annual Meeting	Chicago	U.S.A	May.08
	American Diabetes Association 68th Scientific Sessions	San Francisco	U.S.A.	Jun.08
	33rd FEBS Congress and 11th IUBMB Conference	Athens	Greece	Jun.08
	The IADR 86th General Session & Exhibition	Toronto	Canada	Jul.08
	The IADR 86th General Session & Exhibition	Toronto	Canada	Jul.08
	The IADR 86th General Session & Exhibition	Toronto	Canada	Jul.08
	The IADR 86th General Session & Exhibition	Toronto	Canada	Jul.08
	The 2008 EAUHGS Symposium	Sapporo	Japan	Jul.08
	5th Annual Symposium of the American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences	Keystone	U.S.A.	Jul.08
	5th Annual Symposium of the American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences	Keystone	U.S.A.	Jul.08
	5th Annual Symposium of the American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences	Keystone	U.S.A.	Jul.08
	5th Annual Symposium of the American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences	Keystone	U.S.A	Jul.08
	5th Annual Symposium of the American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences	Keystone	U.S.A.	Jul.08
	Hearts of Japan	San Diego	U.S.A.	Aug.08
	The second China-Japan Colloquium of mathematical biology	Okayama	Japan	Aug.08
	Immunochemistry & Immunobiology	Oxford	U.K.	Aug.08
	Confence in Dalian Developing Area	Dalian	China	Aug.08
	Stems of the Heart	Boston	U.S.A.	Sep.08
	ASTRO The 50th Annual Meeting	Boston	U.S.A	Sep.08
	Human Genome Meeting (HGM2008)	Hyderabad	India	Sep.08
	Radiotherapy with proton and Ions ESTRO	Heidelberg	Germany	Oct.08
	Radiotherapy with proton and Ions ESTRO	Heidelberg	Germany	Oct.08
	The 13th World Congress on Advances in Oncology and 11th International Symposium on Molecular Medicine	Creta	Greece	Oct.08
	The 13th World Congress on Advances in Oncology and 12th International Symposium on Molecular Medicine	Creta	Greece	Oct.08
	The 13th World Congress on Advances in Oncology and 11th International Symposium on Molecular Medicine	Creta	Greece	Oct.08
	The NIMS 2008 Conference & The 4th East Asia SIAM Conference	Daejeon	Korea	Oct.08
	US-Japan medical joint cooperation program meeting	Hanoi	Vietnam	Oct.08
	The 10th China-Japan Joint Meeting of Dermatology	Hangzhou	China	Oct.08

国際会議発表

2008

Speakers	Title
Taniguchi M.	Role of NKT cell in innate and acquired immunity.
Kamada T.	Carbon Ion Radiotherapy at NIRS.
Ito K, Akazawa H, Tamagawa M, Ogawa W, Kasuga M, Nakaya H, Komuro I.	PDK1 plays crucial roles in beta-adrenergic response and cell survival in the heart.
Moriya J, Minamino T, Tateno K, Orimo M, Miyauchi H, Okada S, Shimizu I, Nojima A, Yokoyama M, Komuro I.	Semaphorin3E is a Novel Angiogenic Regulator.
Bujo H, Jiang M, Motomura K, Ohwaki K, Yamazaki H, Saito Y.	sLR11, an enhancer of intimal smooth muscle cell migration, inhibits fat accumulation in mice as a novel adipogenesis regulator.
Hattori S, Mashimo Y, Funamizu M, Shimojo N, Okamoto Y, Kohono Y, Hata A, Suzuki Y.	CD14 -550C/T polymorphism modifies the effect of daycare attendance on total and specific IgE levels in children.
Kamada T.	Carbon Ion Radiotherapy for Sacral Chordoma.
Suzuki K.	Xiamen University Medical School.
Nakayama T.	Combination therapy of In vitro expanded natural killer T cells and αGalactosylceramide pulsed APCs in patients with recurrent head and neck carcinoma.
Suzuki K.	Imaging of Vasculitis.
Suzuki K.	Steering Meeting on EUVAS/EULAR.
Moriya J, Minamino T, Komuro I.	A pathological role of Semaphorin3E/PlexinD1 in impaired angiogenesis of diabetes.
Ohara O.	Symposium for PID in Asia.

2009

Speakers	Title
Motohashi S.	Activation of tumor infitrating Vα24 NKT cells after preoperative α-Galactosylceramide-pulsed dendritic cell treatment.
Nakayama T.	Regulation of memory Th1/Th2 cell survival and function by the Polycomb group and Trithorax group gene products.
Okamoto Y, Kunii N, Horiguchi S, Uchida T, Sakurai D, Motohashi S, Taniguchi M, Nakayama T.	Immunotherapy of nasal submucosal injection of α-Galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells or with combination of intra-arterial infusion of activated natural killer T cells in patients with head and neck squamous cell cancer.
Terashima A, Watarai H, Inoue S, Sekine E, Nakagawa R, Hase K, Iwamura C, Nakajima H, Nakayama T, Taniguchi M.	A novel subset of mouse NKT cells bearing the IL-17 receptor B contributes to the development of airway hyperreactivity.
Tokushisa T, Sakamoto A, Arima M, Hatano M.	Possible roles for Bcl6 in differentiation of germinal center B cells.
Aratani Y, Suzuki K.	Phagocyte NADPH-oxidase deficiency promotes zymosan-induced acute lung inflammation.
Chang He T, Nagao T, Nakayama K, Suzuki K.	Modulation of endothelial cell functions by intravenous immunoglobulin in vitro.
Furutani M, Kameoka Y, Takahashi K, Aratani Y, Nagi-Miura N, Ohno N, Nagao T, Suzuki K.	Synthetic polyclonal immunoglobulin.
Hirahashi J, Kawahata K, Hishikawa K, Fujita T, Arita M, Nagao T, Suzuki K, Nakakuki M, Saiga K.	Dietary enrichment with eicosapentanoic acid (EPA) prevents antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis.
Kameoka Y, Furutani M, Suzuki K.	Evaluation of variety of artificial poly-clonal γ-globulin.
Kawachi S, Nunoi H, Suzuki K.	Treatment of severe ARDS (including H5N1-FARDS) with IVIg -From the Cases of NHP-Hanoi-.
Kobayashi S, Suzuki K, Fujimoto S.	New consensus, definition, classification and system for diagnosis of vasculitis from EULAR and ACR meeting held in Zurich.
Muso E, et al.	IVIg therapy for MPO-ANCA positive MPA-For further effort to establish the evidence in Japan-.
Ohno N, Suzuki K.	Analysis of Cytokine Production by PBMC in Vitor Stimulated with Solid Phase IVIg.
Suzuki K.	Immunomodulatory therapy for vasculitis with synthetic IVIG.
Tomizawa K, Nagao T, Osahima M, Kobayashi K, Suzuki K.	Decreased of Risk Epitpies of MPO-ANCA with Remission: Preliminary Analysis.
Uno K, Mso E, Ihara T, Suzuki K.	Comparison of plasma cytokine/chemokine levels and IFN-α production capacity amongst healthy subjects, MPO-ANCA nephritis patients, and IgA nephritis patients.
Nakayama T.	Regulation of memory Th1/Th2 cell survival and function by the Polycomb group and Trithorax group gene products.
Suzuki K.	Preparedness for the spread of influenza: Prohibition of Traffic, school closure, and vaccination of children in the commuter towns of Tokyo.
Bujo H.	Oxidized LDL and atherosclerosis; Expected role of probucol.
Suzuki K.	Clinical pictures and risk parameters of avian influenza (H5N1) infection in Vietnam.
Shimojo N, Inoue Y, Suzuki Y, Kohno Y.	Association of RANTES Promoter Gene Polymorphisms with Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in The Japanese Population.
Maehara Y, Kawachi S, Nagao T, Todaka R, Jun Z, Oshima M, Suzuki K.	Cytokines and chemokines in the early phase of mice ventilator-induced lung injury model in mice.
Kamada T, Sugahara S, Tsuji H, Serizawa I, Imai R, Okada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy in Bone and Soft Tissue Sarcomas.
Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy: Clinical Study the Japanese Way.

	Meeting	City	Country	Month・Year
	Japan-German Immunology Seminar 2008 Immune Regulation in Health and Disease	Fukuoka	Japan	Nov.08
	1st National Innovation Forum for Medicine 2008	Berlin	Germany	Nov.08
	American heart association Scientific Sessions 2008	New Orleans, Louisiana	U.S.A.	Nov.08
	American heart association Scientific Sessions 2008	New Orleans, Louisiana	U.S.A.	Nov.08
	American Heart Association Scientific Sessions 2008	New Orieans	U.S.A.	Nov.08
	Annual meeting of ASHG	Philadelphia	U.S.A.	Nov.08
	14th Annual Meeting of the Connective Tissue Oncology Society	London	U.K.	Nov.08
	Xiamen University Medical School Meeting	Xiamen	China	Nov.08
	The Second International Cell Therapy Conference Present and Future of Cell Therapy	Seoul	Korea	Nov.08
	2nd Intenational Symposium for Bioimaging in Queenstown	Queenstown	New Zealand	Nov.08
	Steering Meeting on EUVAS/EULAR	Zurich	Switzerland	Dec.08
	The 6th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology	Kanazawa	Japan	Dec.08
	PIDJ network: DNA Analysis	Yokohama	Japan	Dec.08

	Meeting	City	Country	Month・Year
	The 1st Chiba University G-COE Symposium	Tokyo	Japan	Jan.09
	The 1st Chiba University G-COE Symposium	Tokyo	Japan	Jan.09
	The 1st Chiba University G-COE Symposium	Tokyo	Japan	Jan.09
	The 1st Chiba University G-COE Symposium	Tokyo	Japan	Jan.09
	The 1st Chiba University G-COE Symposium	Tokyo	Japan	Jan.09
	International Forum on Inflammation-2009, IVIg treatment and development of synthetic IgG	Tokyo	Japan	Jan.09
	International Forum on Inflammation-2009, IVIg treatment and development of synthetic IgG	Tokyo	Japan	Jan.09
	International Forum on Inflammation-2009, IVIg treatment and development of synthetic IgG	Tokyo	Japan	Jan.09
	International Forum on Inflammation-2009, IVIg treatment and development of synthetic IgG	Tokyo	Japan	Jan.09
	International Forum on Inflammation-2009, IVIg treatment and development of synthetic IgG	Tokyo	Japan	Jan.09
	International Forum on Inflammation-2009, IVIg treatment and development of synthetic IgG	Tokyo	Japan	Jan.09
	International Forum on Inflammation-2009, IVIg treatment and development of synthetic IgG	Tokyo	Japan	Jan.09
	International Forum on Inflammation-2009, IVIg treatment and development of synthetic IgG	Tokyo	Japan	Jan.09
	International Forum on Inflammation-2009, IVIg treatment and development of synthetic IgG	Tokyo	Japan	Jan.09
	International Forum on Inflammation-2009, IVIg treatment and development of synthetic IgG	Tokyo	Japan	Jan.09
	2009 International Symposium-Nutritional, Medical and Social Sciences for Children-	Tokushima	Japan	Jan.09
	International Symposium Infectious Diseases	Tokyo	Japan	Feb.09
	PICASSO investigator meeting	Seoul	Korea	Mar.09
	Infectious Diseases Workshop Modeling	Murramarang	Australia	Mar.09
	American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 2009	Washington DC	U.S.A.	Mar.09
	2009 International Anesthesia Research Society Annual Meeting	San Diego	U.S.A.	Mar.09
	NIRS-ETOILE Joint Symposium 2009 on Carbon Ion Radiotherapy	Lyon	France	Mar.09
	NIRS-ETOILE Joint Symposium 2009 on Carbon Ion Radiotherapy	Lyon	France	Mar.09

国際会議発表

2009 Speakers	Title
Taniguchi M.	Case study: Establishing a translational platform for development of novel therapeutics to allergy in Japan.
Dashtsoodol N, Watarai H, Sakata S, Taniguchi M.	NKT precursor cells in adult thymus.
Kunii N, Motohashi S, Yamamoto H, Okita K, Nagato K, Horiguchi S, Taniguchi M, Okamoto Y, Nakayama T.	Combination therapy of activated NKT cells and αGalCer-pulsed antigen presenting cells in patients with recurrent head and neck cancer.
Motohashi S, Nagato K, Yoshino I, Taniguchi M, Nakayama T.	A Phase I-II study of αGalCer-pulsed antigen presenting cells in patients with advanced or recurrent non-small cell lung cancer.
Nakayama T.	iNKT cell based immunotherapy for cancer.
Tashiro T, Inoue S, Chiba T, Kakimoto K, Omori-Miyake M, Nakagawa R, Fujii S, Shimizu K, Hirokawa T, Watarai H, Mori K, Taniguchi M.	Newly synthesized glycolipids potentiate to produce large amount of IFN-γ in vivo.
Terashima A, Watarai H, Inoue S, Sekine E, Nakagawa R, Hase K, Iwamura C, Watarai H, Nakayama T, Taniguchi M.	Novel NKT cell subset bearing IL-17RB is responsible for induction of AHR.
Watarai H, Iida M, Sakata S, Nagata Y, Dashtsoodol N, Sekine E, Inoue S, Hongo N, Fujii S, Shimizu S, Kawamoto H, Koseki H, Taniguchi M.	Generation of NKT cells with desired function from embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells.
Watarai H, Nagata Y, Sakata S, Rybouchkin A, Koseki H, Fujii S, Dashtsoodol N, Taniguchi M.	Generation of NKT cells in vitro from Cloned ES cell line.
Sakuma K, Uzawa K, Nomura H, Ogoshi K, Kato Y, Koike H, Ono K, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Tanzawa H.	Overexpression and Altered Subcellular Localization of ATG16L1 in Squamous cell Carcinoma.
Yamano Y, Uzawa K, Shinozuka K, Fushimi K, Ishigami T, Kouzu Y, Higo M, Iyoda M, Ogawara K, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Tanzawa H.	Decreased Expression of CEACAM1 in Oral Squamous Cell Carcinoma.
Yamatoji M, Uzawa K, Onda T, Shibahara T, Nakajima D, Saito K, Kasamatsu A, Sakamoto Y, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Tanzawa H.	LIN-7C/VELI3/MALS-3 is an Essential Component in Metastasis of Oral Cancer.
Suzuki K, Hamano Y.	Role of the 'Man-1' cluster gene region on chromosome-1 in response in MPO-ANCA vasculitis genetic dissection of vasculitis, MPO-ANCA production, and related traits in scg/kj mice.
Suzuki K.	Myeloperoxidase and the heart.
Tomizawa K, Nagao T, Saiga K, Oshima M, Kobayashi K, Nakayama T, Tanokura M, Suzuki K.	Association of risk epitopes of MPO-ANCA with renal failure in SCG/Kj mice showing crescentic glomerulonephritis.
Kamada T.	The past, present, and future of carbon ion radiotherapy at NIRS-HIMAC.
Kohno Y.	Factors Related with Atopic Dermatitis in Early Childhood: a Birth Cohort Study.
Nakayama T, Hirahara K, Yamashita M.	ROG, repressor of GATA, regulates Th2-driven allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness.
Hijikata A, Raju R, Keerthikumar S, Ramabadran S, Balakrishnan L, Pandey A, Mohan S, Ohara O.	Mutation@A Glance: A New Bioinformatics Tool for Mutation Analusis in Primary Immunodeficiency Diseases.
Imai K, Nonoyama S, Oshima K, Kanegane H, Miyawaki T, Ohara O, Takemori T, Hara T.	Primary Immunodeficiency Database Network in Japan.
Keerthikumar S, Ramabadran S, Raju R, Balakrishnan L, Hijikata A, Pandey A, Ohara O, Mohan S.	RAPID: Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases An Integrated Informational Platform.
Furutani M, Kameoka Y, Takahashi K, Aratani Y, Nagi-Miura N, Ohno N, Nagao T, Suzuki K.	Synthetic polyclonal immunoglobulin.
Iwasawa M, Miyakawa T, Takahashi Y, Inafuku K, Matsue H, Nishimura K.	Chromoblastomycosis and subcutaneous phaeohyphomycosis caused by Exophiala bergeri and E. Xenobiotica in immunocompromised patients.
Bujo H.	Translational research started from two pathological cells - intimal smooth muscle cell and abdominal adipocyte.
Yoshida N, Sakamoto A, Kitayama D, Arima M, Hatano M, Koike T, Tokuhisa T.	IL-4 and IL-21 inversely regulate CXCR4 expression on activated B cells.
Bujo H, Jiang M, Ohwaki K, Saito Y.	Circulating sLR11, essential for the angiotensin II-induced intimal smooth muscle cell migration, is a biomarker of carotid atherosclerosis.
Fujimoto S, Kobayashi S, Suzuki K.	Incidence and clinical phenotype of ANCA-associated renal vasculitis: comparison between Japan and the UK.
Hirahashi J, Kuwahara K, Arita M, Nagao T, Suzuki K, Hishikawa K, Fujita T.	Dietary enrichment with eicosapentanoic acd (EPA) prevents anti-neutrophils cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculiits.
Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, Tamura N, Yamanishi Y, Fukatsu A, Watts RA, Scott DG, Jayne DR, Suzuki K, Hashimoto H.	A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan and Europe.
Muso E, Joh K, Ihara T, Iwasaki Y, Komiya T, Suzuki K.	Specific cytokines and chemokines as the predictor of clinical and pathological activity and chronicity in patients with ANCA-ANCA-positive MPA.
Oharaseki T, Yokouchi Y, Wakayama M, Ihara F, Yamada H, Suzuki K, Naoe S, Takahashi K.	Histopathology of late-stage arteritis in murine systemic vasculitis induced by polysaccharide of Candida albicans, as animal model of Kawasaki disease.
Suzuki K, Tomizawa K, Nagao T, Kobayashi S, Muso E, Yumura W, Sasaki T, Hotta O, Harabuchi Y, Homma S, Yamanishi Y, Lund, Sweden and Copenhagen, DenmarkNishii M, Jayne D, Rasmussen N, Nakayama T, Hashimoto H.	Japan-UK-EU Project Members. Risk Epitopes of MPO-ANCA in Patients with MPA in Japan.

	Meeting	City	Country	Month・Year
	Biomedical Asia 2009-Translatioonal Research Asia Summit	Singapore	Singapore	Mar.09
	The 5th International Symposium on CD1/NKT Cells	Kamakura	Japan	Mar.09
	The 5th International Symposium on CD1/NKT Cells	Kamakura	Japan	Mar.09
	The 5th International Symposium on CD1/NKT Cells	Kamakura	Japan	Mar.09
	The 5th International Symposium on CD1/NKT Cells	Kamakura	Japan	Mar.09
	The 5th International Symposium on CD1/NKT Cells	Kamakura	Japan	Mar.09
	The 5th International Symposium on CD1/NKT Cells	Kamakura	Japan	Mar.09
	The 5th International Symposium on CD1/NKT Cells	Kamakura	Japan	Mar.09
	IADR/AADR/CADR 87th General Session and Exhibition	Miami	U.S.A.	Apr.09
	IADR/AADR/CADR 87th General Session and Exhibition	Miami	U.S.A.	Apr.09
	IADR/AADR/CADR 87th General Session and Exhibition	Miami	U.S.A.	Apr.09
	6th International Human Peroxidase Meeting	Chapel Hill, North Carolina	U.S.A.	Apr.09
	Myeloperoxidase and the heart, 6th International Human Peroxidase Meeting	Chapel Hill, North Carolina	U.S.A.	Apr.09
	6th International Human Peroxidase Meeting	Chapel Hill, North Carolina	U.S.A.	Apr.09
	ESF-EMBO Symposium Spatio-Temporal Radiation Biology: Transdisciplinary Advances for Biomedical Applications	Sant Feliu de Guixols	Spain	May.09
	2009 KAAACI-KAPARD Joint Congress	Seoul	Korea	May.09
	96th Annual Meeting the American Association of Immunologists Immunology 2009	Seattle	U.S.A.	May.09
	Keystone Symposia Human Immunology and Immunodeficiencies	Beijing	China	May.09
	Keystone Symposia Human Immunology and Immunodeficiencies	Beijing	China	May.09
	Keystone Symposia Human Immunology and Immunodeficiencies	Beijing	China	May.09
	International Forum on Inflammation-2009, IVIg treatment and development of synthetic IgG	Tokyo	Japan	May.09
	International Society for Human and Animal Mycology 2009	Tokyo	Japan	May.09
	University of Cambridge Addenbrooke's Hospital IMS Seminar	Cambridge	U.K.	May.09
	Kyoto T cell conference 2009	Kyoto	Japan	Jun.09
	American Diabetes Association 69th Scientific Sessions	New Orieans	U.S.A.	Jun.09
	14th International Vasculitis and ANCA Workshop	Lund, Sweden and Copenhagen	Denmark	Jun.09
	14th International Vasculitis and ANCA Workshop	Lund, Sweden and Copenhagen	Denmark	Jun.09
	14th International Vasculitis and ANCA Workshop	Lund, Sweden and Copenhagen	Denmark	Jun.09
	14th International Vasculitis and ANCA Workshop	Lund, Sweden and Copenhagen	Denmark	Jun.09
	14th International Vasculitis and ANCA Workshop	Lund, Sweden and Copenhagen	Denmark	Jun.09
	14th International Vasculitis and ANCA Workshop	Lund, Sweden and Copenhagen	Denmark	Jun.09

国際会議発表

2009 Speakers	Title
Suzuki K.	Lecture on Epitope of MPO-ANCA in Workshop-I: Epitope specificity.
Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, Yamada H, Mamada H, Naoe S, Saji T, Ohno N, Suzuki K.	Effect of anti-TNF-α medicaments in mice vasculitis model caused by Candida albicans water soluble fraction.
Tomizawa K, Nagao T, Saiga K, Oshima M, Kobayashi K, Nakayama T, Tanokura M, Suzuki K.	Risk Epitopes of MPO-ANCA in SCG/Kj mice.
Uno K, Muso E, Ito-Ihara T, Yagi K, Fujita S, Suzuki K.	Comparison of plasma cytokine/chemokine levels and IFN-α production capacity amongst healthy subjects, patients with MPO-ANCA positive MPA, and IgA nephritis.
Bujo H, Jiang M, Ohwaki K, Schneider WJ, Saito Y.	LR11, a novel circulating marker of carotid atherosclerosis, is essential for angiotensin II -induced intimal smooth muscle cell migration.
Kazuki Y, Abe S, Takiguchi M, Hoshiya H, Kajitani N, Yoshino T, Oshima T, Tomizuka K, Aueviriyavit S, Kobayashi K, Chiba K, Oshimura M.	HUMANIZED P450 MOUSE:(1) CONSTRUCTION OF HUMANIZED MODEL MICE CONTAINING THE CYP3A CLUSTER FOR DRUG SCREENING.
Aueviriyavit S, Kobayashi K, Wataanbe M, Kameyama N, Kazuki Y, Oshimura M, Chiba K.	HUMANIZED P450 MOUSE:(2) FUNCTIONAL EXPRESSION OF HUMAN CYP3A ISOFORMS IN CYP3A-HACNICE AND THEIR APPLICATION IN DRUG-DRUG INTERACTION STUDY VIA MECHANISM-BASED INACTIVATION.
Kobayashi K, Tkagi S, Ohtsuki T, Yoshida A, Ishibashi M, Chiba K.	A compound in fetal bovine serum modulates the activation of pregnane X receptor.
Nakajima H.	Th2 cells, Th17 cells, and allergic inflammation.
Kamada T.	Carbon Ion Radiotherapy - Chiba Experience.
Kanazawa N, Nishiyama M, Li H-J, Okafuji I, Kambe N, Furukawa F.	Long-term ICAM-1 expression on PMA-activated THP-1 cells harboring disease-associated NOD2 mutations.
Iyoda M, Uzawa K, Sakuma K, Yamano Y, Sakamoto Y, Ogawara K, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Tanzawa H.	Overexpression of RHAMM in Oral Squamous Cell Carcinoma.
Nakajima H.	Th2, Th17, and allergic inflammation.
Ogoshi K, Uzawa K, Yamatoji M, Kasamatsu A, Negoro K, Wada T, Fujita S, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Tanzawa H.	Cross-resistance of platinum derivatives in H-1R, a cisplatin-resistant cell line.
Shiiba M, Fushimi K, Shinozuka K, Sakamoto Y, Ono K, Ogawara K, Bukawa H, Yokoe H, Uzawa K, Tanzawa H.	Clinical Characteristics of Oral Carcinomas with Multiple Primary Malignancies 2.
Shinozuka K, Uzawa K, Fushimi K, Saito K, Ono K, Ogawara K, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, Tanzawa H.	Overexpression of NRG1 Correlating to Cisplatin-Resistance in Oral Squamous Cell Carcinoma.
Satoh T, Kambe N, Nakamura Y, Kanazawa N, Matsue H.	The clinical difference in early-onset sarcoidosis between father and his baby with same NOD2 mutation.
Toko H.	ER Stress-Response Transcription Factor ATF6 Plays a Critical Role in Maintaining Cardiac Function under Physiological and Pathological Conditions.
Yoshida M, Shiojima I, Ikeda H, Komuro I.	Pitavastatin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity through the inhibition of oxidative stress-DNA damage-ATM-p53 pathway.
Motohashi S, Nagato K, Taniguchi M, Nakayama T, Yoshino I.	α-Galactosylceramide-pulsed antigen presenting cell treatment in patients with advanced NSCLC.
Yamamoto N, Baba M, Nakajima M, Miyamoto T, Kandatsu S, Yoshikawa K, Mizoe J, Kamada T, Tsujii H.	Serial radiographic changes on CT for long survivors after carbon ion radiotherapy in non-small cell lung cancer.
Baba M, Yamamoto N, Nakajima M, Yoshikawa K, Imai R, Matsufuji N, Minohara S, Miyamoto T, Tsuji H, Kamada T, Mizoe J, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy in Hypofraction Regimen for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer.
Kamada T.	Carbon Ion Radiotherapy: Clinical study.
Kamada T.	Carbon Ion Radiotherapy in Bone and soft Tissue Sarcomas.
Yamada S, Shinoto M, Yasuda S, Imada H, Katou H, Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, Baba M, Mizoe J, Yoshikawa K, Kandatsu S, Ochiai T.	Carbon Ion Therapy for Patients with Locally Recurrent Rectal Cancer.
Nakayama T.	Development of new immunotherapy for cancer: iNKT cell-based immunotherapy.
Taniguchi M.	NKT cells bridging innate and acquired immunity.
Taniguchi M.	IL-17RB+ NKT subset responsible for development of AHR.
Taniguchi M.	Islet transplantation.
Inamine A, Okawa T, Horiguchi S, Okamoto Y.	DC stimulated by Lactobacillus paracasei KW3110, inhibits local inflammation of allergic rhinitis.
Taniguchi M.	A novel subset of mouse NKT cells bearing the IL-17 receptor B responds to IL-25 and contributes to airway hyperreactivity.
Yoshino M, Suzuki M, Moriya Y, Hoshino H, Motohashi S, Yoshida S, Shibuya K, Yoshino I.	Promoter hypermethylation of p16 and Wif-1 genes as an independent prognostic marker in stage IA non-small cell lung cancers.
Toubaru S, Yoshikawa K, Ohashi S, Hasebe M, Ishikawa H, Sagou K, Tamura K, Tanimoto K, Kandatsu S, Baba M, Fukumura T, Saga T, Kawaguchi K, Tsujii H.	Usefulness of C-11 methionine PET/CT for predicting recurrence, metastasis and prognosis of patients with lung cancer treated by carbon ion radiotherapy.
Hamano Y, Yumura W, Kusano E, Suzuki K.	Genetic dissection of leukocytosis related to spontaneously occurring crescentic glomerulonephritis in a model of SCG/Kj mice.
Ohara O.	From transcriptome analysis to immunogenomics
Nakajima H, Wakashin H, Hirose K.	Role of IL-23-Th17 cell axis in Th2 cell-mediated allergic airway inflammation
Kamada T.	Impact of Carbon Ion Radiotherapy on Outcome in Unresectable High-grade Osteosarcoma of the Trunk.

	Meeting	City	Country	Month・Year
	14th International Vasculitis and ANCA Workshop	Lund, Sweden and Copenhagen	Denmark	Jun.09
	14th International Vasculitis and ANCA Workshop	Lund, Sweden and Copenhagen	Denmark	Jun.09
	14th International Vasculitis and ANCA Workshop	Lund, Sweden and Copenhagen	Denmark	Jun.09
	14th International Vasculitis and ANCA Workshop	Lund, Sweden and Copenhagen	Denmark	Jun.09
	15th International Symposium on Atherosclerosis	Boston	U.S.A.	Jun.09
	16th International Conference on Cytochrome P450	Okinawa	Japan	Jun.09
	16th International Conference on Cytochrome P450	Okinawa	Japan	Jun.09
	16th International Conference on Cytochrome P450	Okinawa	Japan	Jun.09
	RCAI international summer program 2009	Yokohama	Japan	Jul.09
	Heavy Ions in Therapy and Space Symposium 2009	Köln	Germany	Jul.09
	The 9th World Congress on Inflammation	Tokyo	Japan	Jul.09
	Second World Congress of International Academic of Oral Oncology	Toronto	Canada	Jul.09
	6th BIENNIAL INTERNATIONAL SYMPOSIUM “EOSINOPHILS 2009” of the International Eosinophil Society	Bruges	Belgium	Jul.09
	Second World Congress of International Academic of Oral Oncology	Toronto	Canada	Jul.09
	Second World Congress of International Academic of Oral Oncology	Toronto	Canada	Jul.09
	Second World Congress of International Academic of Oral Oncology	Toronto	Canada	Jul.09
	The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatological Association and Australasian College of Dermatologists	Sapporo	Japan	Jul.09
	6th Annual Symposium of the American Heart Association’s Council on Basic Cardiovascular Sciences	Las Vegas	U.S.A.	Jul.09
	Basic Cardiocascular Science 2009	Las Vegas	U.S.A.	Jul.09
	13th World Conference on Lung Cancer	San Francisco	U.S.A.	Jul.09
	13th World Conference on Lung Cancer 13th World Conference on Lung Cancer	San Francisco	U.S.A.	Aug.09
	NIRS-IMP Joint Symposium on Carbon Ion Therapy	Lánzhōu	China	Aug.09
	NIRS-IMP Joint Symposium on Carbon Ion Therapy	Lánzhōu	China	Aug.09
	NIRS-IMP Joint Symposium on Carbon Ion Therapy	Lánzhōu	China	Aug.09
	NIRS-IMP Joint Symposium on Carbon Ion Therapy	Lánzhōu	China	Aug.09
	Thailand Research Expo 2009	Bangkok	Thailand	Aug.09
	University of Palermo	Palermo	Italy	Sep.09
	University of Palermo	Palermo	Italy	Sep.09
	University of Palermo	Palermo	Italy	Sep.09
	Satellite Symposium of the European Congress of Immunology 2009	Berlin	Germany	Sep.09
	European Congress on Immunology (ECI) 2009	Berlin	Germany	Sep.09
	13th World Conference on Lung Cancer	San Francisco	U.S.A.	Sep.09
	The 2009 EANM Congress	Barcelona	Spain	Oct.09
	The American Society of Nephrology The 42nd Annual Meeting and Scientific Exposition	San Diego	U.S.A.	Oct.09
	US-Japan International Cancer Systems Biology Meeting	Yokohama	Japan	Oct.09
	International symposium: Eosinophil‚ other inflammatory cells and molecules in allergy.	Akita	Japan	Oct.09
	The 51st ASTRO Annual Meeting	Chicago	U.S.A.	Nov.09

国際会議発表

2009 Speakers	Title
Ohara O.	From transcriptome analysis to immunogenomics: current status and future direction
Tokuhisa T, Sakamoto A, Arima M, Hatano M.	Roles for Bcl6 in differentiation of germinal center B cells
Nakajima H.	IL-23-Th17 cell axis enhances Th2-cell-mediated allergic airway inflammation in mice
Komuro I.	The Third International Conference on Cell Therapy(IRICT)
Tateno K, Minamino T, Komuro I.	Notch Signaling in Intrinsic Stem Cell is a Prerequisite for Therapeutic Angiogenesis
Ohara O.	Functional genomics focused on immune systems
Komuro I.	Zhongshan Lecture
Fujimura T, Yonekura S, Horiguchi, Sakaguchi M, Okamoto Y.	IL10+Foxp3+ cells in CD25+CD4+ leukocytes are available as therapeutic biomarker for sublingual immunotherapy against Japanese cedar pollinosis.
Komuro I.	SIRIC International Forum 2009: Theme: Imaging for Shedding light to Atherosclerosis
Kamada T.	KIDS workshop 2009 in NIRS IAEA NIRS Joint Workshop & NIRS Symposium on Radiation Protection for Children

2010 Speakers	Title
Nakayama T.	Dual negative regulation of GATA3 function by Sox4. Adaptive and Innate Immune Responses to Neglected Tropical Diseases Conference.
Hamano Y, Yumura W, Kusano E, Nagao T, Suzuki K.	Genetic dissection of aberrant T cell activation related to the pathogenesis of ANCA related systemic vasculitis in a model of SCG/Kj mice.
Nagao T, Aratani Y, Nakayama T, Suzuki K.	Development of murine crescentic glomerulonephritis model using anti-MPO and anti-LAMP-2 antibodies.
Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, Yamada H, Mamada H, Miura NN, Ohno N, Murata H, Naoe S, Suzuki K.	CAWS-induced murine vasculitis and Kawasaki disease.
Muso E, Uno K, Iwasaki Y, Tateishi Y, Komiya T, Ihara T, Suzuki K.	IVIg therapy for acute phase MPO-ANCA positive systemic vasculitis—New horizon of therapy with evidence of Suppresive effect on acute cytokine and chemokine storm.
Suzuki K.	Role of Neutrophils and Myeloperoxidase in Severe Lung Injury in Mice with A/H1N1 (PR-8) and Patients with Avian Flu (H5N1).
Suzuki K, Sugamata R, Nagao T, Tomizawa H, Yamamoto K, Nakajima N, Sato Y, Aratani Y, Todaka R, Oshima M, Sata T, Kobayashi K, Kawachi S, Phung T. T. B, Nguyen L, Nakayama T.	Role of neutrophils and myeloperoxidase in severe lung injury in mice with influenza A/H1N1 (PR-8) and in patients with avian flu (H5N1).
Hasegawa A, Nakayama T.	Real-time cellular imaging of T lymphocyte migration in a mouse asthma model.
Ohara O.	Exploration of PID-causative mutations: An Japan model and the future direction
Kikkawa N.	MicroRNA expression signature in hypopharyngeal squamous cell carcinoma (HSCC): miR-489 inhibits cell proliferation by targeting PTPN11.
Nakajima H, Wakashin H, Hirose K, Iwamoto I.	Th2 cells, Th17 cell, and allergic airway inflammation.
Komuro I.	2010 Angiotensin Gordon Conference.
Sugamata R, Nagao T, Dobashi H, Tomizawa K, Yamamoto K, Nakajima N, Sato Y, Aratani Y, Todaka R, Oshima M, Sata T, Kobayashi K, Kawachi S, Nakayama T, Suzuki K.	Role of neutrophils and myeloperoxidase in lung injury induced by influenza A/H1N1 (PR-8) infection in mice.
Fujikawa A, Okamoto Y.	Nasal submucosal administration of antigen-presenting cells induces effective immunological responses in immunotherapy.
Okamoto Y.	Early intervention for allergic rhinitis.
Tadashi Kamada.	Carbon ion radiotherapy for bone and soft tissue sarcomas.
Takatani T, Saitoh T, Nishii Y, Minamaitani K, Minagawa M, Nishioka T, Yasuda T, Fukumoto S, Kohno Y.	Development of tertiary hyperparathyroidism in patients with X-linked hypophosphatemic vitamin D resistant rickets: Contribution of high FGF23 level before treatment.
Nobata N.	MicroRNA expression signatures in hypopharyngeal squamous cell carcinoma (HSCC): miR-489 inhibits cell proliferation by targeting PTPN11.
Fujii K, Miyashita T, Endo M, Uchikawa H, Kohno Y	Germline and somatic PTCH1 mutations in Japanese basal cell nevus syndrome.
Endo M, Fujii K, Miyashita T, Uchikawa H, Tanabe R, Yamada Y, Kohno Y.	Clinical manifestations in Japanese Gorlin syndrome patients.
Kanazawa N, Nishiyama M, Li HJ, Okafuji I, Kambe N, Furukawa F.	2010 Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology.
Kamada T, Tsujii H.	Recent and Long Term Clinical Results in Carbon Ion Radiotherapy at NIRS-HIMAC.
Kamada T, Imai R, Tsujii H.	Bone & soft tissue sarcomas.
Nakayama T.	iNKT cell-based immunotherapy for cancer.
Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy at the NIRS, HIMAC.
Shimojo N, Arima T, Suzuki S, Matsumoto K, Kohno Y.	Impairment of Toll like receptor signaling in cord blood mononuclear cells of children who later develop atopic eczema.

	Meeting	City	Country	Month・Year
	The 3rd Chiba University Global COE symposium "Molecule Dynamics of Immune System"	Chiba	Japan	Nov.09
	LAH 50th Symposium	Stanford	U.S.A	Nov.09
	The 2009 Fall Conference of The Korean Association of Immunologists	Seoul	Korea	Nov.09
	Long-Term Outcome of Therapeutic Neovascularization Using Peripheral Blood Mononuclear Cells for Limb Ischemia	Seoul	Korea	Nov.09
	Scientific Session 2010 American Heart Association	Orlando	U.S.A	Nov.09
	World Allergy Congress Argentina 2009	Buenos Aires	Argentina	Dec.09
	The Role of Statin in the Treatment of Heart Failure	Shanghai	China	Dec.09
	The XXI World Allergy congress	Buenos Aires	Argentina	Dec.09
	Senescenec as a cause of atherosclerosis and therapeutic angiogenesis using peripheral blood mononuclear cells	Seoul	Korea	Dec.09
	Plans for Radiotherapy	Chiba	Japan	Dec.09

	Meeting	City	Country	Month・Year
	US-JAPAN Joint Immunology Board&Parastic Disease Panel Conference	San Diego	U.S.A	Jan.10
	Inflammation Program	Chiba	Japan	Jan.10
	Inflammation Program	Chiba	Japan	Jan.10
	Inflammation Program	Chiba	Japan	Jan.10
	Inflammation Program	Chiba	Japan	Jan.10
	Phagocyte Imaging joint with 3th International Symposium for Bioimaging. 3rd International Symposium on Bioimaging	Okazaki	Japan	Jan.10
	3rd International Bioimaging Symposium	Okazaki	Japan	Jan.10
	3rd International Bioimaging Symposium	Okazaki	Japan	Jan.10
	The 2nd Symposium for PID in Asia	Kisarazu	Japan	Feb.10
	Cancer genomics, epigenetics, and the development of novel therapeutics 2010	Waikoloa	U.S.A.	Feb.10
	1st Chiba-Uppsala Academia joint Workshop	Chiba	Japan	Feb.10
	Molecular & Therapeutic implications of stretch-sensing by the AT1R	California	U.S.A.	Feb.10
	Annual scientific meeting of the European Society for Clinical Investigation	Bari	Italy	Feb.10
	39th meeting of Korean Rhinologic Society	Daejeon	Korea	Mar.10
	39th meeting of Korean Rhinologic Society	Daejeon	Korea	Mar.10
	II NISR-CNAO Joint Symposium on Hadrontherapy	Pavia	Italy	Mar.10
	14th International Congress of Endocrinology	Kyoto	Japan	Mar.10
	101st American Cancer Society	Washington DC	U.S.A	Apr.10
	11th International Child Neurology Congress	Cairo	Egypt	May.10
	11th International Child Neurology Congress	Cairo	Egypt	May.10
	Long-term ICAM-1 and transient PDGF-B expression on PMA-activated THP-1 cells harboring early-onset sarcoidosis/Blau syndrome-associated NOD2 mutations.	Atlanta	U.S.A	May.10
	49th Annual Meeting of the Particle Therapy Co-Operative Group	Maebashi	Japan	May.10
	49th Annual Meeting of the Particle Therapy Co-Operative Group	Chiba	Japan	May.10
	Corporate Thursday Clinical Immunology Society	Philadelphia	U.S.A	May.10
	From cancer biology to photon and carbon ion radiation therapy; A Joint Symposium of NIRS, CSU and U.C.	Colorado	U.S.A	May.10
	Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2010	London	UK	Jun.10

国際会議発表

2010 Speakers	Title
Suzuki K, Kobayashi S, Fujimoto S, Hirahashi J.	Discussion in DCVAS.
Suyama K, Suzuki S, Tanaka T, Terano T, Yokote K, Prives C, Tatsuno I.	Interactive Life Style Intervention Program by Monitoring the Internet-Based Acquisition of Daily Physical Data with Highly Functional Pedometer and Weighing Machine in Japanese Male Patients with Metabolic Syndrome.
Suzuki S, Tanaka T, Suyama K, Yokote K, Prives C, Tatsuno I.	Phosphate Activated Glutaminase (GLS2), a Novel p53-Inducible Regulator of Glutamine Metabolism and Reactive Oxygen Species.
Yasuda H, Yoshizawa N, Matsumoto M, Kawachi S, Suzuki K.	Transmission of Pandemic H1N1 Influenza in Japan in 2009: Simulated Measures and Post-Analysis.
Taniguchi M.	Discovery of NKT cells with adjuvant activity and their clinical application in patients with advanced lung cancer.
Tachibana K, Sakurai K, Yokoh H, Ishibashi T, Tanaka. A, Ishikawa K, Yokote K.	Mutation (P1195L) of the insulin receptor attenuates oxidative stress and apoptosis in pancreatic β-cells induced by high fat diet.
Okamoto Y.	Allergic rhinitis-comparison of the practical guideline for management of allergic rhinitis in Japan with ARIA
Inamine A, Horiguchi S, Yonekura S, Hanazawa T, Hosokawa H, Matuura-Suzuki A, Nakayama T, Okamoto Y.	Sublingual administration of Lactobacillus paracasei KW3110 inhibits Th2-dependent allergic responses via the up-regulation of PD-L2 on dendritic cells.
Yamada Y, Tomiita M, Ichimoto K, Nakano T, Morita Y, Arima T, Shimojo N, Kohno Y, Kawaguchi S, Hashimoto Y, Kanazawa M.	The first Japanese case of Protracted Febril Myalgia Syndrome (PFMS): a form of myalgia associated with Familial Mediterranean Fever (FMF).
Tomiita M, Saito K, Shimojo N, Kohno Y.	Serum IgG4 levels in juvenile onset Sgren'syndrome-Is there any "systemic IgG4-related diseases" patients in pediatric age?
Ito K.	Cardiac Mast Cells Cause Atrial Fibrillation in Angitensin II-infused Hearts.
Sumida T, Naito A, Nagai T, Shiojima I, Komuro I.	Activation of β-catenin signaling by macrophage-derived MMP-9 is critical for AngII-induced vascular remodeling.
Akutsu Y, Shuto K, Shiratori T, Uesato M, Kano M, Usui A, Ochiai T, Matsubara H.	Evaluation of neoadjuvant chemoradiation therapy for esophageal cancer.
Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy at NIRS-HIMAC.
Morita Y, Shimojo N, Ohnishi H, Kawamoto M, Matsui E, Kondo N, Kohno Y.	Relationship between development of eczema and the content of the cytokines in breast milk.
Inamine A, Sakamoto A, Yoshida N, Arima M, Ikari J, Hatano M, Okamoto Y, Tokuhisa T.	IL-21 is essential for Long-lived Plasma Cell differentiation.
Taniguch M, Fujii S, Motohashi S, Nakayama T.	NKT cell-targeted adjuvant cell therapy-from basic to clinic.
Ohara O.	What is "Systems Immunology" for?
Watanabe N, Oya Y, Ikeda K, Suto A, Kagami S, Hirose K, Kishimoto T, Nakajima H.	Lack of B and T lymphocyte attenuator exacerbates autoimmune disorders and induces Fas-independent liver injury in MRL-lpr/lpr mice.
Kawashima S, Hirose K, Takahashi K, Wakashin H, Suto A, Kagami S, Iwamoto I, Nakajima H.	dectin-1 signaling instructs dendritic cells to induce the development of IL-10-producing CD4+ T cells by ICOS- and TGF-β-dependent mechanisms.
Nishiyama M, Li HJ, Okafuji I, Kambe N, Furukawa F, Kanazawa N.	Long-term ICAM-1 and transient PDGF-B expression on PMA-activated THP-1 cells harboring early-onset sarcoidosis/Blau syndrome-associated NOD2 mutations.
Thuy T.B, Phung, San T. Luong, Kawach S, Nunoi H, Liem T. Nguyen, Nakayama T, Suzuki K.	Key cytokines/chemokines in acute respiratory distress syndrome with avian influenza (H5N1) infection in Vietnamese children.
Sugamata R, Nagao T, Dobashi H, Yamamoto K, Tomizawa K, Nakajima N, Sato Y, Aratani Y, Zou J, Todaka R, Oshima M, Tetsutaro S, Kobayashi K, Kawachi S, Nakayama T, Suzuki K.	Investigation of pathogenic mechanism of influenza pneumonia and therapeutic approach involved in MPO function with novel macrolides.
Shiga Y, Tomizawa T, Nagao T, Sugamata R, Kawachi S, Nakayama T, Suzuki K.	Risk cytokines/chemokines in the early phase of diffuse alveolar damage (DAD) of the ventilator induced lung injury (VILI) in mice.
Mabuchi A, Ishiwata T, Tanaka Y, Kakiuchi T, Suzuki K, Wheatley A.M.	Role of F4/80+Mac-1high cells in Con A induced hepatitis.
Suzuki K, Nagao T, Aratani Y, Wang P, Nakayama T, Suzuki K.	Mechanism of neutrophil extracellular traps formation by anti-myeloperoxidase antibodies.
Nagao T, Suzuki K, Aratani Y, Wang P, Nakayama T, Suzuki K.	Murine crescentic glomerulonephritis model using anti-MPO and anti-LAMP2 antibodies.
Kusunoki R, Nagao T, Iwamura C, Kobayashi S, Yumura W, Nakayama T, Suzuki K.	Treatments for MPO-ANCA-associated vasculitis in SCG/Kj mouse.
Bujo H.	Novel gene therapy using the autologous preadipocyte transplantation for the patients with LCAT deficiency.
Taniguchi M.	NKT cell-targeted adjuvant cell therapy-from basic to clinic.
Yoshida N, Sakamoto A, Kitayama D, Arima M, Hatano M, Koike T, Tokuhisa T.	IL-4 and IL-21 inversely regulate CXCR4 expression on activated B cells.
Ikari J, Fujimura L, Sakamoto A, Hatano M, Tatsumi T, Tokuhisa T, Arima A.	The role of PHF11 in activation of murine B cells.
Pan J, Sakamoto A, Yamashita K, Kohno M, Arima M, Hatano M, Tokuhisa T.	A role of Bcl6 in differentiation of memory precursor CD8 T cells.
Inamine A, Sakamoto A, Yoshida N, Arima M, Okamoto Y, Tokuhisa T.	IL-21 is essential for Long-lived Plasma Cell differentiation.
Sakamoto A, Pan J, Kohno M, Arima M, Hatano M, Tokuhisa T.	Role of Bcl6 in the generation and maintenance of follicular helper T cells.
Arima M, Ikari J, Sakamoto A, Hatano M, Tokuhisa T.	A critical role of the intron enhancer element of the IL-4 gene in Th2 cytokine expression.
Ikeda N, Akutsu Y, Shuto K, Shiratori T, Uesato M, Miyazawa Y, Sakata H, Yoneyama Y, Usui A, Kano M, Akimoto A, Matsubara H.	Significance of expression of HMGB1 in esophageal squamous cell carcinoma.

	Meeting	City	Country	Month・Year
	EUVAS Meeting	Parma	Italy	Jun.10
	The Endocrine Society 92nd Annual Meeting & Expo	San Diego	U.S.A	Jun.10
	The Endocrine Society 92nd Annual Meeting & Expo	San Diego	U.S.A	Jun.10
	Applied Mathematics International Conference 2010 (AMIC2010) & The 6th EASIAM Conference June	KualaLumpur	Malaysia	Jun.10
	Second International Conference-Current Advances in Microbiology‚ Immunology and Allergology	Ulaanbaatar	Mongol	Jun.10
	American Diabetes Association 70th Scientific Sessions	Orlando	U.S.A	Jun.10
	20th Congress of International Japan/North Asia	Tokyo	Japan	Jul.10
	7th International Symposium on Tonsils and Mucosal Barriers of the Upper Airways	Asahikawa	Japan	Jul.10
	14th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology	Hong Kong	China	Jul.10
	14th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology	Hong Kong	China	Jul.10
	Basic Cardiovascular Sciences Conference 2010	California	U.S.A	Jul.10
	Basic Cardiovascular Sciences 2010	Rancho Mirage, CA	U.S.A	Jul.10
	12th World Congress of the ISDE	Kagoshima	Japan	Aug.10
	21st International Conference on the Application of Accelerators in Research & Industry	Texas	U.S.A	Aug.10
	14th INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress of Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress of Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress of Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress of Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress of Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress of Immunology.	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress of Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress of Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	Risk cytokines/chemokines in the early phase of diffuse alveolar damage (DAD) of the ventilator induced lung injury (VILI) in mice.	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress of Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress of Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress of Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress of Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	Amsterdam University Academic Medical Center (AMC) Vascular Medicine Symposium	Amsterdam	Netherlands	Aug.10
	the 14th International Congress of Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress for Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress for Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress for Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress for Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress for Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	14th International Congress for Immunology	Kobe	Japan	Aug.10
	12th World Congress of the ISDE	Kagoshima	Japan	Sep.10

国際会議発表

2010 Speakers	Title
Kano M, Hoshino I, Akutsu Y, Usui A, Ikeda N, Miyazawa Y, Matsubara H.	Comparison between DWIBS positive nodes and negative of esophageal squamous cell cancer with histological findings and postoperative outcome.
Kono T, Shuto K, Shiratori T, Akutsu Y, Uesato M, Matsubara H.	Can standardized uptake value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography(FDG-PET) predict the outcome of esophageal cancer?
Saito H, Shuto K, Ota T, Sato A, Toma T, Natsume T, Ohira G, Kono T, Uesato M, Akutsu Y, Okazumi S, Matsubara H.	Long-term survival after resection of a solitary postoperative adrenal metastasis from esophageal adenocarcinoma: a case report.
Kawahira H, Shuto K, Akutsu Y, Uesato M, Shiratori T, Ochiai T, Matsubara H.	A case report: reconstructed gastric tube recurrence after radical esophagectomy for esophageal squamous cell cancer.
Akutsu Y, Shuto K, Uesato M, Kono T, Hayashi H, Matsubara H.	Novel technique of the laparoscopic surgery for achalasia.
Saito H, Shuto K, Ota T, Sato A, Narushima K, Aoyagi T, Hayano K, Tohma T, Natsume T, Ohira G, Kono T, Matsubara H.	Depth assessment of superficial esophageal cancer based on high-barium double-contrast esophagography with flat panel X-ray detector.
Sato A, Akutsu Y, Shuto K, Uesato M, Miyazawa Y, Shiratori T, Matsubara H.	Primary small cell carcinoma of the esophagus: report of 5 cases and review of the literature.
Kano M, Hoshino I, Akutsu Y, Usui A, Ikeda N, Miyazawa Y, Matsubara H.	miR-145, miR-133a and miR-133b: tumor suppressive miRNAs target FSCN1 in esophageal squamous cell carcinoma.
Shuto K, Saito H, Kono T, Ohira G, Natsume T, Toma T, Sato A, Ota T, Uesato M, Akutsu Y, Matsubara H.	Preoperative N-staging of esophageal squamous cell cancer by DWIBS in comparison with PET.
Shuto K, Okazumi S, Kono T, Ohira G, Natsume T, Tohma T, Sato A, Ota T, Saito H, Uesato M, Akutsu Y, Matsubara H, Yanagawa N.	Enhanced pattern of metastatic node of esophafeal cancer by thin-section MDCT image.
Hayano K, Shuto K, Kono T, Ohira G, Natsume T, Tohma T, Saito H, Matsubara H.	The usefulness of Perfusion CT to predict response to CRT and survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma,
Akutsu Y, Komatsu A, G. Yusup, Ikeda N, Usui A, Kano M, Sakata H, Yoneyama Y, Ochiai T, Matsubara H.	Novel cancer vaccine, gp96, for esophageal squamous cell carcinoma.
Nishiyama M, Li HJ, Okafuji I, Kambe N, Furukawa F, Kanazawa N.	Long-term ICAM-1 and transient PDGF-B expression on PMA-activated THP-1 cells harboring early-onset sarcoidosis/Blau syndrome-associated NOD2 mutations.
Satoh T, Kambe N, Saito M, Nishikomori R, Matsue H.	Enhanced NF-κB activation after the stimulation with NLRP3 activator correlates with disease activities in cryopyin-associated periodic syndrome.
Kishida S, Furihata T, Kamiichi A, Ohta Y, Saito K, Chiba K.	HIBMEC/KYAS, A NEWLY IMMORTALIZED HUMAN BRAIN MICROVASCULAR ENDOTHELIAL CELL LIME, IS A PROMISING TOOL FOR AN IN VITRO BLOOD-BRAIN BARRIER MODEL.
Ishii S, Furihata T, Iikura M, Fukuchi Y, Hashizume M, Nagai N, Chiba K.	CHARACTERIZATION OF THE NOVEL TISSUE-SPECIFIC PROMOTER OF THE SLC29A1 GENE.
Furihata T, Fukuchi Y, Iikura M, Hashizume M, Chiba K.	HUMAN HEPATIC RIVABIRIN TRASPORTER MOLECULAR CHARACTERIZATION AND EXPRESSION PROFILE IN HEPATOCYTES.
Yoshida A, Kobayashi K, Ejiri Y, Takagi S, Mimura H, Hosoda M, Chiba K.	INDUCED EXPESSIONS AND ACTIVITIES OF DRUG-METABOLIZING ENZYMES IN THE HUMAN HEPATOCELLULAR CARCINOMA CELL LINE CULTURED ON THE MICRO-SPACE CELL CULTURE PLATES.
Tsukazaki Y, Nishi M, Senda N, Yasuhiro K, Kubo K, Kobayashi K, Chiba K, Yamada S, Kokji T, Takahashi M, Igarashi H, Oshimura M.	HUMANIZED CYP3A MICE: (3) METABOLISM OF CYP3A4 SUBSTRATES DETECTED BY LC/MS SYSTEM.
Kazuki Y, Abe S, Takiguchi M, Hoshiya H, Kajitani N, Yoshino T, Takehara S, Ishihara C, Kubo K, Oshima T, Tomizuka K, Aueviyavit S, Kobayashi K, Chiba K, Tsukazaki Y, Senda N, Oshimura M.	HUMANIZED CYP3A MICE: (1) CONSTRUCTION OF HUMANIZED MODEL MICE CONTAINING THE CYP3A CLUSTER FOR DRUG SCREENING.
Nagai M, Furihata T, Matsumoto S, Ishii S, Chiba K.	A NOVEL MRNA SPLICING ISOFORM IS A REAL CANCER-TYPE ORGANIC ANION TRANPORTING POLYPEPTIDE 1B3 MRNA.
Iikura M, Furihata T, Ikeda M, Kato N, Chiba K.	RIBAVIRIN UPTAKE SYSTEMS ARE REQUIGED FOR THE ANTI-HEPATITIS C VIRUS ACTIVITY OF RIBAVIRIN.
Watanabe M, Aueviriyavit S, Kobayashi K, Iuchi N, Kazuki Y, Oshimura M, Chiba K.	HUMANIZED CYP3A MICE: (2) FUNCTIONAL EXPRESSION OF HUMAN CYP3A ISOFORMS IN CYP3A-HAC MICE AND INHIBITION OF CYP3A VIA MECHANISM, BASED INACTIVATION.
Nakayama T.	CD4 T cell memory controlled by Polycomb and Trithorax molecules.
Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy: Clinical Studies and Future Prospects
Kamada T, Imai R, Tsuji H, Imaizumi T, Matsunobu A, Okada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy in Bone and Soft Tissue Sarcomas
Satoh T, Kambe N, Matsue H.	Enhanced NF-κB activation with NLRP3 activator correlates with disease activities in cryopyin-associated periodic syndrome.
Yamasaki K, Katada K, Kikkawa N, Yonekura S, Okamoto Y.	Phase II study of Activated NKT Cells and α-GalCer-pulsed DCs in Patients with recurrent and operable Head and Neck Carcinoma.
Yonekura S, Yamasaki K, Katada K, Kikkawa N, Okamoto Y.	Present Situation of Allergic Rhinitis in Japan.
Matsubara H, Usui A, Akutsu Y, Hoshino I, Murakami K, Kano M.	Preoperative dental brushing can reduce the risk of postoperative pneumaonia in esophageal cancer patients.
Ohara O.	From transcriptome analysis to systems immunology.
Tsurutani Y, Fujimoto M, Takemoto M, Yokote K.	The role of TGF-β/Smad3 signaling in the pathogenesis of obese fat tissue.
Honda Y, Ishiwada N, Tanaka J, Hishiki H, Kohno Y.	Polyribosylribitol phosphate antibody of the pediatric patients with Haemophilus influenzae type b systemic infection.
Ishiwada N, Hishiki H, Tanaka J, Kurosaki T, Kohno Y.	The incidence of pediatric invasive Haemophilus influenzae diseases and invasive pneumococcal diseases in Chiba prefecture, Japan.

	Meeting	City	Country	Month・Year
	12th World Congress of the ISDE	Kagoshima	Japan	Sep.10
	12th World Congress of the ISDE	Kagoshima	Japan	Sep.10
	12th World Congress of the ISDE	Kagoshima	Japan	Sep.10
	12th World Congress of the ISDE	Kagoshima	Japan	Sep.10
	12th World Congress of the ISDE	Kagoshima	Japan	Sep.10
	12th World Congress of the ISDE	Kagoshima	Japan	Sep.10
	12th World Congress of the ISDE	Kagoshima	Japan	Sep.10
	12th World Congress of the ISDE	Kagoshima	Japan	Sep.10
	12th World Congress of the ISDE	Kagoshima	Japan	Sep.10
	12th World Congress of the ISDE	Kagoshima	Japan	Sep.10
	12th World Congress of the ISDE	Kagoshima	Japan	Sep.10
	Autoinflammation 2010	Amsterdam	Netherlands	Sep.10
	Autoinflammation 2010	Amsterdam	Netherlands	Sep.10
	9th Interntional ISSX Meeting	Istanbul	Turkey	Sep.10
	9th Interntional ISSX Meeting	Istanbul	Turkey	Sep.10
	9th Interntional ISSX Meeting	Istanbul	Turkey	Sep.10
	9th Interntional ISSX Meeting	Istanbul	Turkey	Sep.10
	9th Interntional ISSX Meeting	Istanbul	Turkey	Sep.10
	9th Interntional ISSX Meeting	Istanbul	Turkey	Sep.10
	9th Interntional ISSX Meeting	Istanbul	Turkey	Sep.10
	9th Interntional ISSX Meeting	Istanbul	Turkey	Sep.10
	The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity	Awaji	Japan	Sep.10
	The 4th Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy and KI-NIRS Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences	Stockholm	Sweden	Sep.10
	The 4th Japanese-European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy and KI-NIRS Joint Symposium on Ion-Radiation Sciences	Stockholm	Sweden	Sep.10
	40th Annual ESDR Meeting	Helsinki	Finland.	Sep.10
	13th KJ Joint Meeting of Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery	Seoul	Korea	Sep.10
	13th KJ Joint Meeting of Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery	Seoul	Korea	Sep.10
	18th China-Japan Joint Congress for Gastroenterological Surgery	Wuxi	China	Sep.10
	The 5th Indo-Japan International Symposium on Innovative Molecular Approaches in Global Health Research (IJS-2010)	Jaipur	India	Sep.10
	46th European association the study of diabetes annual meeting	Stockholm	Sweden	Sep.10
	The 5th Congress of Pediatric Infectious Diseases	Taipei	Taiwan	Sep.10
	The 5th Congress of Pediatric Infectious Diseases	Taipei	Taiwan	Sep.10

国際会議発表

2010

Speakers	Title
Taniguchi M.	iPS-derived NKT cells.
Inamine A, Horiguchi S, Yonekura S, Hanazawa T, Hosokawa H, Matuura-Suzuki A, Nakayama T, Okamoto Y.	Sublingual administration of Lactobacillus paracasei KW3110 inhibits Th2-dependent allergic responses via the up-regulation of PD-L2 on dendritic cells.
Taniguchi M.	iPS-derived NKT cells.
Okamoto Y, Fujikawa A, Inamine A.	Nasal submucosal administration of antigen-presenting cells indued effective immunological response in cancer immunotherapy.
Yoshikawa K, Ohashi S, Toubaru S, Hasebe M, Ishikawa H, Tamura K, Shinoto M, Yamada S, Kandatsu S, Shiraishi T, Tanimoto K, Fukumura T, Saga T, Kamada T.	A preliminary investigation of Cu-62-ATSM tumor hypoxia PET/CT imaging comparing with FDG PET/CT for pancreas cancer.
Yoshida T, Sugiyama T, Suzuki S, Nagano N, Imada E, Hashimoto N, Mayama T, Suyama K, Tanaka T, Yokote K, Sueishi M, Tatsuno I.	Prevalence of Symptomatic Vertebral Fractures in Premenopausal Women Newly Treated with High-Dose Glucocoriticoid.
Yokote K.	Inhibitory effect of CCN3 on arterial neointimal hyperplasia though modulation of smooth muscle cell growth migration.
Ando Y, Kamada T, Fuwa N, Sakurai H, Ogino T, Murayama S, Yamamoto K, Hishikawa Y, Murakami M, Nakano T.	How did the particle therapy grow in the Japanese radiation therapy.
Hasegawa A, Jingu K, Takagi R, Morikawa T, Mizoe J, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy For Malignant Head-and-Neck Tumors Invading the Skull Base.
Shinoto M, Yamada S, Yasuda S, Imada H, Kamada T, Tsujii H.	Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy for Lymph Node Recurrence from Resected Colorectal Cancer.
Kamada T, Imai R, Tsuji H, Imaizumi T, Tsujii H.	Carbon ion radiotherapy for primary malignant bone tumors of the sacrum.
Bujo H.	Dyslipidemia and cardiovascular disease.
Bujo H.	Dyslipidemia and cardiovascular disease.
Ogita M, Miyauchi K, Dohi T, Miyazaki T, Nakajima N, Yokoyama T, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Bujo H, Daida H.	Impact of Soluble LR11 on Target Lesion Revascularization After Coronary Intervention in Patients with Stable Coronary Artery Disease.
Imai R, Kamada T, Imaizumi T, Matsunobu A, Tsuji H.	Carbon ion radiotherapy for chondrosarcoma.
Ito K.	Cardiac Mast Cells Cause Atrial Fibrillation in Angitensin II-infused Hearts.
Sumida T, Naito A.T, Nagai T, Shiojima T, Komuro I.	Activation of β-catenin signaling by macrophage-derived factor is critical for Angiotensin II-induced vascular remodeling.
Akutsu Y, Matsubara H.	Fra-1 is an independent prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma and related to cell proliferation, migration and invasion in vitro.
Ishikawa T, Takemoto M, Akimoto Y, Yan K, Betsholtz C, Tryggvason K, Yokote K.	R3h–Domain Containing Like Protein Is a Novel Regulator of Glomerular Basement Membrane.
Ohwada C, Takeuchi M, Sakai S, Takeda Y, Abe&sbquo D, Shimizu N, Sakaida E, Kawaguchi T, Takubo K, Ebinuma H, Fukamachi I, Yokote K, Iwama A, Schneider WJ, Bujo H, Nakaseko C.	Prognostic Impact of a Novel Biomarker, Serum Soluble LR11 on Acute Leukemias.
Takeuchi M, Ohwada C, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Shimizu N, Sakaida E, Kawaguchi T, Takubo K, Ebinuma H, Fukamachi I, Yokote K, Iwama A, Schneider WJ, Bujo H, Nakaseko C.	LR11 is a novel surface marker for normal leukocytes and leukemia cells.
Tokuhisa T, Arima M, Sakamoto A, Hatano M.	Role for Bcl6 in differentiation of high affinity IgE B cells.
Sugamata R, Suzuki K.	The contribution of neutrophil-derived myeloperoxidase in the early phase of acute respiratory distress syndrome induced by influenza virus infection.
Sugamata R, Suzuki K.	Discussion in infectious diseases and vasclulitis.

2011

Speakers	Title
Taniguchi M.	iPS-Derived NKT Cells and their Adjuvant Effects.
Kamada T.	Carbon ion radiotherapy at NIRS-clinical protocols and fractionation regimen.
Nakayama T.	Epigenetic control of memory Th2 cell function via Polycomb and Trithorax molecules.
Suzuki K, Oharaseki T, Yamada H, Nagi-Miura N, Ohno N, Takahashi K.	Application of synthetic IgGs for IVIg Treatment in Kawasaki Disease.
Nakayama T.	Epigenetic control of memory Th2 cell function via Polycomb and Trithorax molecules.
Suzuki K, Iida K, Wakashin H, Yokota M, Nakajima H.	The Role of STAT4 in Mast Cells.
Oonishi K, Imada H, Yasuda S, Yamada S, Shinoto M, Kamada T, Yokosuka O.	Outcomes after short-course carbon ion radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma according to tumor size.
Imada H, Yasuda S, Oonishi K, Yamada S, Shinoto M, Kamada T, Yokosuka O.	Comparison of efficacy and safety of short-course carbon ion radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma depending on the histological differentiation.
Imada H, Yasuda S, Oonishi K, Yamada S, Shinoto M, Kamada T, Yokosuka O.	Comparison of efficacy and safety of short-course carbon ion radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma depending on the histological differentiation.
Kanoh M, Kameda N, Miyake Y, Yoshida M, Komoda S, Kawahira H, Natsume T, Hayashi H, Matsubara H.	First experience of laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity in our OR.

	Meeting	City	Country	Month・Year
	40th Annual Meeting of the German Society for Immunology	Leipzig	Germany	Sep.10
	The 10th International Symposium on Dendritic Cells	Lugano	Switzerland	Sep.10
	8th German-Japan Symposium	Cuxhaven	Germany	Sep.10
	7th International Symposium on Tonsils and Mucosal Barriers of the Upper Airways	Asahikawa	Japan	Oct.10
	The 2010 EANM Congress	Vienna	Austria	Oct.10
	The American Society for Bone and Mineral Research 2010 Annual Meeting	San Diego	U.S.A	Oct.10
	6th INTERNATIONAL CCN WORKSHOP	Northern Ireland	UK	Oct.10
	ASTRO 52nd Annual Meeting	San Diego	U.S.A	Oct.10
	ASTRO 52nd Annual Meeting	San Diego	U.S.A	Oct.10
	ASTRO 52nd Annual Meeting	San Diego	U.S.A	Oct.10
	ASTRO 52nd Annual Meeting	San Diego	U.S.A	Oct.10
	Ho Chi Minh City University of Medicine and Pharmacy Topic Course on dyslipidemia and diabetes	Ho Chi Minh City	Vietnam	Nov.10
	Vietnam Nutrition Association The 5th National Nutrition Scientific Conferenc	Ho Chi Minh City	Vietnam	Nov.10
	American Heart Association Scientific Sessions 2010	Orlando	U.S.A.	Nov.10
	CTOS 16th Annual Meeting	Paris	France	Nov.10
	American Heart Association Scientic Sessions 2010	Chicago	U.S.A	Nov.10
	AHA scientific sessions 2010	Chicago IL	U.S.A	Nov.10
	22nd EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targerts and Cancer Therapeutics	Berlin	Germany	Nov.10
	American Society of Nephrology Renal Week 2010	Denver	U.S.A	Nov.10
	The 52nd American Society of Hematology	Orlando	U.S.A	Dec.10
	The 52nd American Society of Hematology	Orlando	U.S.A	Dec.10
	5th Chiba University G-COE symposium	Chiba	Japan	Dec.10
	Seminar in NIAID	Bethesda	U.S.A	Dec.10
	VCRC meeting in Boston University Medical School	Boston	U.S.A	Dec.10

	Meeting	City	Country	Month・Year
	2011 Keystone Symposia on NK and NKT Cell Biology	Colorado	U.S.A	Jan.11
	First International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique	Kyoto	Japan	Feb.11
	40th Keystone Symposia	Banff	Canada	Feb.11
	10th International Kawasaki disease symposium	Kyoto	Japan	Feb.11
	Kenneth R. Wilske lecture series in science and medicine	Seattle	U.S.A	Feb.11
	14th International Congress of Immunology	Kobe	Japan	Feb.11
	The 21st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver	Bangkok	Thailand	Feb.11
	The 21st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver	Bangkok	Thailand	Feb.11
	The 21st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver	Bangkok	Thailand	Feb.11
	The IFSO-APC&JSSO Congress 2011	Hokkaido	Japan	Feb.11

国際会議発表

2011 Speakers	Title
Kawahira H, Kawamura I, Kodama M, Hayashi H, Natsume T, Akai T, Mori M, Miyazawa Y, Matsubara H.	Retrospective analysis from 99 Japanese cases of bariatric surgery at Chiba University Hospital.
Akutsu Y, Hanari N, Mori M, Yoneyama Y, Ikeda N, Komatsu-Akimoto A, Endo S, Miyazawa Y, Yusup G, Matsubara H.	COX2 expression predicts resistance to chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma.
Bujo H.	LR11, a novel biomarker for cardiovascular diseases.
Shimizu N, Nakaseko C, Takeuchi M, Ohwada C, Nishi K, Jiang M, Fukamachi I, Bujo H.	Soluble LR11, a modulator of G-CSF-mediated migration of HL-60 cells, is a potential circulating marker indicating the G-CSF-induced mobilization of hematopoietic stem cells.
Shimizu N, Nakaseko C, Takeuchi M, Ohwada C, Jiang M, Yokote K, Fukamachi I, Iseki T, Bujo H.	Soluble LR11, an inhibitor of SDF-1-mediated attachment of HL-60 cells, is a potential circulating marker indicating the G-CSF- induced mobilization of hematopoietic stem cells.
Arima T, Shimojo N, Nakano T, Morita Y, Suzuki S, Tomiita M, Kohno Y.	Presymptomatic differences of gene expression in cord blood mononuclear cells stimulated through Toll-like receptors in infants who have atopic dermatitis.
Ogoshi K, Uzawa K, Yamatoji M, Sakamoto Y, Koike H, Ogawara K, Shiiba M, Tanzawa H.	Aberrant expression of HOXA10 in oral squamous cell carcinoma.
Iyoda M, Uzawa K, Sakuma K, Kouzu Y, Kasamatsu A, Ogawara K, Shiiba M, Tanzawa H.	Identification of ZIC2 as a molecular target for oral cancer.
Suzuki K.	Host defense against Influenza (H5N1 and H1N1) infection.
Taniguchi M.	iPS-derived NKT cell with adjuvant activity.
Taniguchi M.	NKT cell-mediated adjuvant activity.
Nohata N.	miR-133a as a tumor suppressive microRNA targeting multiple oncogenes in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).
Kishida S, Furihata T, Sugiura H, Kamiichi A, Chiba K.	Ribavirin Metabolism By Purine Nucleoside Phosphorylase:Potential Implications For Ribavirin First-Pass Metabolism In Human Small Intestine.
Kamiichi A, Furihata T, Kishida S, Ohta Y, Saito K, Chiba K.	Functional Characterization And Differentiation Potential of Conditionally Immortalized Human Brain Microvascular Endothelial Cells.
Mizuguchi M, Furihata T, Iikura M, Chiba K.	The uptake transporters are required for ribavirin to exert its pharmacological action in the OR6 cells.
Nagai M, Firihata T, Matsumoto S, Ishii S, Chiba K.	Characterization of a cancer specific organic anion transporting polypeptide 1B3 mRNA splice isoform.
Tanaka S, Sashida G, Nakaseko C, Yokote K, Iwama A.	Ezh2 plays a critical role in the progression of acute leukemia mediated by MLL-AF9.
Yokote K.	Statin in treatment of metabolic syndrome.
Ohara O.	Integration of New Technologies for Accurate and Rapid Molecular Diagnosis of Primary Immunodeficiencies.
Ando Y, Kamada T, Fuwa N, Sakurai H, Ogino T, Murayama S, Yamamoto K, Hishikawa Y, Murakami M, Nakano T.	How did the particle therapy grow from 2002 to 2010 in Japan?; Current Status of Proton and Carbon Ion Radiotherapy.
Kusunoki R, Nagao T, Iwamura C, Kobayashi S, Yumura W, Nakayama T, Suzuki K.	Treatments for MPO-ANCA-associated vasculitis in SCG/Kj mouse.
Tomizawa K, Nagao T, Kusunoki R, Saiga K, Oshima M, Kobayashi K, Nakayama T, Tanokura M, Suzuki K.	Reduction of MPO-ANCA epitopes in SCG/Kj mice by 15-Deoxyspergualin treatment restricted by IgG2b associated with crescentic glomerulonephritis.
Suzuki K, Nagao T, Itabashi M, Sugamata R, Yamazaki Y, Yumura Y, Tsukita S, Wang P-C, Nakayama T, Suzuki K.	A novel anti-neutrophil antibody in serum of patients with MPO-ANCA associated vasculitis.
Nagao T, Suzuki K, Utsunomiya K, Matsumura M, Saiga K, Wang P-C, Minamitani H, Aratani Y, Nakayama T, Suzuki K.	Direct activation of glomerular endothelial cells by anti-moesin activity of anti-myeloperoxidase antibody.
Suzuki K.	Activities of Japanese vasculitis investigators.
Yamasaki K, Motohashi S, Nakayama T.	Induction of NKT Cell-Specific Immune Responses in Cancer Tissues after NKT Cell-Targeted Adoptive Immunotherapy.
Sugamata R, Dobashi H, Nagao T, Tomizawa K, Yamamoto K, Nakajima N, Sato Y, Aratani Y, Oshima M, Yamazak Y, Tsukita S, Sata T, Kobayashi K, Kawachi S, Nakayama T, Suzuki K.	Neutrophil-derived myeloperoxidase contribution in early phase of fulminant acute respiratory distress syndrome (FARDS) induced by influenza virus infection.
Bujo H.	Pharmacologic treatment for PAD in Japan, Cilostazol, and expected effects of lipid lowering drugs and probucol.
Nakayama T, Onodera A.	Epigenetic control of memory Th2 cell function via Polycomb and Trithorax molecules.
Kambe N.	Mastocytosis and mast cell development depending on Kit.
Kambe N, Nakamura Y.	Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome.
Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Suzuki Y, Takatori T, Suzuki S, Takabayashi K, Nakajima H.	The impact of ultrasonography on the classification of RA with 2010 ACR/EULAR criteria.
Komuro I.	Molecular mechanisms of diabetes and diabetic vasculopathy.
Yoshida T, Hirota Y, Yokoo H, Higuchi S, Sakuma I, Nagano H, Imada E, Hashimoto N, Suzuki S, Mayama T, Suyama K, Tanaka, Nakasa K, Yokote K, Tatsuno I.	Effective Treatment of Hypothyroidism with Intravenous Infusion of Levothyroxine in a Patient with Multidrug Resistance.
Inoue Y, Shimojo N, Suzuki Y, Nakano T, Morita Y, Arima T, Tomiita M, Kohno Y.	Serum levels of human chitinase-like protein YKL-39 but not YKL-40 was lower in childhood asthma.
Nakano T, Inoue Y, Shimojo N, Okamoto Y, Kohno Y.	The use of complementary and alternative medicine by pediatric patients with food allergy in Japan.
Nakano T, Inoue Y, Shimojo N, Okamoto Y, Kohno Y.	The use of complementary and alternative medicine by pesatric patients with food allergy in Japan.
Inoue Y, Shimojo N, Suzuki Y, Nakano T, Morita Y, Arima T, Tomiita M, Kohno Y.	Serum levels of human chitinase-like protein YKL-39 but not YKL-40 was lower in childhood asthma.

	Meeting	City	Country	Month・Year
	The IFSO-APC&JSSO Congress 2011	Hokkaido	Japan	Feb.11
	Society of surgical Oncology 64th Annual Cancer Symposium	Texas	U.S.A	Mar.11
	Amsterdam University Academic Medical Center (AMC) Vascular Medicine Symposium	Amsterdam	Holland	Mar.11
	Keystone Symposia - Stem cells, cancer and metastasis-	Kestone	U.S.A	Mar.11
	Cancer Stem Cell Symposia	Keystone	U.S.A	Mar.11
	14th International Congress of Immunology in Kobe. 2010.	Kobe	Japan	Mar.11
	The IADR 89th General Session & Exhibition	San Diego	U.S.A	Mar.11
	The IADR 89th General Session & Exhibition	San Diego	U.S.A	Mar.11
	14th International Congress of Immunology	Kobe	Japan	Mar.11
	World Immune regulation Meeting -V	Davos	Switzerland	Mar.11
	World Immune regulation Meeting -V	Davos	Switzerland	Mar.11
	102st AACR	Orlando	U.S.A	Apr.11
	4th ASIA PACIFIC REGIONAL MEETING OF ISSX(2011)	Tainan	Taiwan	Apr.11
	4th ASIA PACIFIC REGIONAL MEETING OF ISSX(2011)	Tainan	Taiwan	Apr.11
	4th ASIA PACIFIC REGIONAL MEETING OF ISSX(2011)	Tainan	Taiwan	Apr.11
	4th ASIA PACIFIC REGIONAL MEETING OF ISSX(2011)	Tainan	Taiwan	Apr.11
	Japanese Society of Hematology International Symposium	Nagasaki	Japan	Apr.11
	The Royal College of Physician of Thailand	Pattaya	Thailand	Apr.11
	The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research	Denver	U.S.A	Apr.11
	Particle Therapy Co-Operative Group Meeting 50	Philadelphia	U.S.A	May.11
	15th International Vasculitis and ANCA Workshop	Chapel Hill, NC	U.S.A	May.11
	15th International Vasculitis and ANCA Workshop	Chapel Hill, NC	U.S.A	May.11
	15th International Vasculitis and ANCA Workshop	Chapel Hill, NC	U.S.A	May.11
	15th International Vasculitis and ANCA Workshop	Chapel Hill, NC	U.S.A	May.11
	Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting - The Vasculitis Clinical Research Consortium (Vcrc) & The European Vasculitis Study Group	Chapel Hill, NC	U.S.A	May.11
	CIS 2011 Annual Meeting	Chicago	U.S.A	May.11
	7th International Peroxidase Meeting	Brussels	Belgium	May.11
	1st Joint APSAVD-PLAS-PSVM Athersclerotic Prophrral Arterial Disease Forum	Manila	Phillipine	May.11
	EUThyme-Rolduc Meeting	Leeuwenhorst	Netherland	May.11
	22nd World Conference of Dermatology 2011	Seoul	Korea	May.11
	22nd World Conference of Dermatology 2011	Seoul	Korea	May.11
	EULAR (European League Against Rheumatism) Congress 2011	London	UK	May.11
	SIRIC International Symposium 2011	Seoul	Korea	Jun.11
	The Endocrine Society 93nd Annual Meeting & Expo	Boston	U.S.A	Jun.11
	EAACI 2011	Istanbul	Turkey	Jun.11
	EAACI Congress 2011	Isutanbul	Turkey	Jun.11
	European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2011	Istanbul	Turkey	Jun.11
	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	Istanbul	Turkey	Jun.11

国際会議発表

2011 Speakers	Title
Shimojo N, Ochiai S, Kohono Y, Morita Y. Milk.	Cytokine/chemokine biomarkers associated with the development of eczema in infants at the age of 6 month.
Bujo H.	Circulating soluble LR11 -a novel molecule representing pathological immature cells-.
Bujo H.	Circulating soluble LR11 -a novel molecule representing pathological immature cells-.
Nakayama T, Onodera A.	Regulation of memory Th2 cell function and allergic airway inflammation via polycomb and trithorax molecules.
Nakayama T.	Epigenetic regulation of GATA3 expression and its target genes in Th2 cells.
Kamiichi A, Furihata T, Kishida S, Ohta Y, Saito K, Kawamatsu S, Chiba K.	Functional characterization and differentiation Potential of conditionally immortalized Human brain microvascular endothelia cells.
Ando Y, Tanikawa T, Mukai M, Kamada T, Uemura K, Tsukamoto N, Masuzawa T, Ohnuki K, Osada M, Seki M.	Synthesis of Overall Dose Distribution for Multiple Radiation Therapy by Nonlinear Registration Method.
Kuroda M, Asada S, Aoyagi Y, Tanaka S, Konno S, Tanio M, Aso M, Saito Y, Bujo H.	Proliferative Adipocytes as Therapeutic Gene Vehicle toward Sustained Protein Replacement Therapy.
Yokote K.	Pitavastatin: Eight years of successful lipid management.
Hanazawa T.	Identification of tumor suppressive microRNAs in maxillary sinus squamous cell carcinoma based on microRNA expression signature.
Yokoyama M.	Inhibition of endothelial senescence ameliorates insulin resistance of obese mice.
Sakurai K.	Effect of an α-glucosidase inhibitor acarbose on glucagon-like peptide-1 secretion and postprandial lipid profile.
Matsubara H.	Surgical Treatment of Esophageal Cancer: Present Aspects and New Trends.
Mori M, Akutsu Y, Hayashi H, Kawahira H, Hanari N, Sadahiro T, Oda S, Matsubara H.	A case of 100-year-old woman successfully treated for upside down stomach with laparoscopic surgery.
Ikeda N, Akutsu Y, Mori M, Hanari N, Komatsu A, Miyazawa Y, Matsubara H.	Expression of HMGB1 is associated with 5FU sensitivity in esophageal squamous cell carcinoma.
Shuto K, Kono T, Saito H, Hayano K, Imanishi S, Akutsu Y, Matsubara H.	Comparison between DWIBS and PET in preoperative N-staging of esophageal squamous cell cancer.
Shuto K, Saito H, Kono T, Shiratori T, Akutsu Y, Uesato M, Matsubara H.	DWIBS positive nodes and negative of esophageal squamous cell cancer and the difference of postoperative outcome.
Yoneyama Y, Miyauchi H, Ohira G, Tohma T, Kuboshima M, Akutsu Y, Hanari N, Matsubara H.	The efficacy of intraoperative irrigation and colonoscopy for obstructed left-sided colorectal cancer.
Miyauchi H, Matsubara H, Ohira G.	Is chemoradiotherapy for lower rectal carcinoma able to be a substitute for preventive lateral lymph node dissection ?
Akutsu Y, Hanari N, Mori M, Yoneyama Y, Ikeda N, Endo S, Komtasu-Akimoto A, Matsubara H.	COX2 expression predicts resistance to chemoradiotherapy in 499 esophageal squamous cell carcinoma.
Akutsu Y, Hanari N, Mori M, Gulbostan Yusup, Komatsu-Akimoto A, Ikeda N, Endo S, Matsubara H.	Correlation between gp96 expression and the surgical outcome in 498 patients with esophageal squamous cell carcinoma.
Natsume T, Shuto K, Aoyama H, Kawahira H, Akai T, Mori M, Hayashi H, Matsubara H.	Full scale volume-rendering and left lateral position CT improve the diagnosis of the pancreas invasion of gastric cancer.
Matsubara H.	Treatment of locally advanced esophageal cancer Salvage surgery after definitive chemo/radiation therapy.
Sai S, Oonishi K, Yamada S, Kamada T.	Effects of carbon ion and X-ray irradiation on pancreatic cancer stem cells.
Kambe N, Satoh T, Matsue H.	Peripheral CD14+ monocytes from early-onset sarcoidosis associated with NOD2 mutation do not show the molecular signature of NF-κ B signaling.
Satoh T, Kambe N, Matsue H.	Homopolymerization of ASC using FKBP12 chimeric protein induced rapid cell death accompanied with IL-1 β processing.
Kamada T.	Carbon Ion RT at NIRS: Clinical protocols and fractionation regimen.
Ishikawa T.	R3h–Domain Containing Like Protein Is a Novel Regulator of Glomerular Basement Membrane.
Hoshino I, Isozaki Y, Akutsu Y, Komatsu A, Hanari N, Mori M, Yoneyama Y, Ikeda N, Akanuma N, Maruyama T, Takeshita N, Wei Q, Yusup G, Matsubara H.	Antitumor effects of histone demethylase inhibition on esophageal squamous cell carcinoma.
Yokote K.	Studies on normal aging and progeric disorders.
Nakayama T.	NKT-Induced Antigen-Specific Memory Th2 Response.
Taniguchi M.	Early NKT Precursor.
Motohashi S, Ishibashi F, Taniguchi M, Yoshino I, Nakayama T.	NKT cell-based Immunotherapy for non-small cell lung cancer.
Horie T.	Antitumor drug (methotrexate) induced small intestinal toxicity.
Inoue Y, Yoshida M, Ando K, Hino M, Ochiai H, Nakano T, Morita Y, Arima T, Tomiita M, Shimojo N, Kohno Y.	Two cases of newly-onset post-cord blood stem cell transplantation food allergy.
Hasegawa A, Koto M, Takagi R, Morikawa T, Kamada K, Mizoe J, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Adenoid Cystic Carcinoma of the Head-and-Neck.
Onodera A, Horiuchi S, Hosokawa H, Watanabe Y, Suzuki Y, Nakayama T.	Genome-wide analysis reveals unique regulation of transcription of Th2-specific genes by GATA3.
Nohata N.	Tumor suppressive microRNA-1/-133a regulates multiple oncogenes in maxillary sinus squamous cell carcinoma.

	Meeting	City	Country	Month・Year
	European 30th Academy of Allergy and Clinical Immunology 2011	Istanbul	Turkey	Jun.11
	Medical University of Vienna Biocenter Symposium	Vienna	Austria	Jun.11
	Berlin Max-Delbr, ck-Center for Molecular Medicine symposium	Berlin	Germany	Jun.11
	30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2011	Istanbul	Turkey	Jun.11
	45th joint Working Conference on Immunology and Viral Diseases	Stanford, CA	U.S.A	Jun.11
	9th International Conference on Cerebral Vascular Biology (CVB2011) Leiden/The Netherlands	Leiden	Leiden/The Netherlands	Jun.11
	CARS2011 (25th International Congress and Exhibition)	Berlin	Germany	Jun.11
	American Society of Gene & Cell Therapy 14th annual meeting	Seattle	U.S.A	Jun.11
	European Atherosclerosis pre-symposium	Gothenburg	Sweden	Jun.11
	102nd AACR	Orlando	U.S.A	Jul.11
	Basic Cardiovascular Sciences 2011	New Orleans	U.S.A	Jul.11
	The 3rd Annual Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes	Beijing	China	Jul.11
	The third Symposium, Stomach Cancer: Diagnosis and Treatment	Ulaanbaatar	Mongolia	Aug.11
	International Surgical Week/ISW 2011	Yokohama	Japan	Aug.11
	International Surgical Week/ISW 2011	Yokohama	Japan	Aug.11
	International Surgical Week/ISW 2011	Yokohama	Japan	Aug.11
	International Surgical Week/ISW 2011	Yokohama	Japan	Aug.11
	International Surgical Week/ISW 2011	Yokohama	Japan	Aug.11
	International Surgical Week/ISW 2011	Yokohama	Japan	Aug.11
	International Surgical Week/ISW 2011	Yokohama	Japan	Aug.11
	International Surgical Week/ISW 2011	Yokohama	Japan	Aug.11
	International Surgical Week/ISW 2011	Yokohama	Japan	Aug.11
	The 4th Asian-Oceanic Pancreatic Association (AOPA)	Saishuu	Korea	Sep.11
	41th Annual ESDR Meeting	Barcelona	Spain	Sep.11
	41th Annual ESDR Meeting	Barcelona	Spain	Sep.11
	ESTRO Teaching Course on Protons and Ions	Paris	France	Sep.11
	EASD: European Association for the Study of Diabetes	Lisbon	Portugal	Sep.11
	8th International Symposium on Mineral Residual Cancer	Osaka	Japan	Sep.11
	Conference on Ageing Societies — a Japanese-Swedish Research Cooperation	Uppsala	Sweden	Sep.11
	6th International Symposium on CD1 and NKT cells	Chicago	U.S.A	Sep.11
	6th International Symposium on CD1 and NKT Cells	Chicago	U.S.A	Sep.11
	6th International Symposium on CD1 and NKT cells.	Chicago	U.S.A	Sep.11
	The 2nd International Conference on Gastroenterology	Prague	Czech Republic	Sep.11
	APAPARI 2011	Fukuoka	Japan	Sep.11
	ASTRO 53rd Annual Meeting	Maiami	U.S.A	Oct.11
	NCI Symposium on Chromosone Biology	Washington	U.S.A	Oct.11
	16th World Congress on Advances in Oncology and 14th International Symposium on Molecular Medicine	Rhodes	Greece	Oct.11

国際会議発表

2011 Speakers	Title
Hoshino I, Isozaki Y, Takeshita N, Akutsu Y, Komatsu A, Hanari N, Mori M, Yoneyama Y, Ikeda N, Akanuma N, Maruyama T, Wei Q, Yusup G, Seki N, Matsubara H.	microRNA expression profiling regulated by histone deacetylase inhibitor on esophageal squamous cell carcinoma.
Komuro I.	Harmful Effects of Excenssive Insulin Signaling in a Setting of Pressure Overload.
Tanimoto, Yoshikawa K, Shiraishi T, Inagaki E, Toubaru S, Ohashi S, Obata T, Saga T, Watanabe K, Tsuji H, Ando Y, Kamada T, Miyazaki M, et.al	PPre-surgery SUV and ADC as prognostic factor for outcome in pancreatic cancer.
Yoshikawa K, Ohashi S, Toubaru S, Hasebe M, Ishikawa H, Tamura K, Shinoto M, Yamada S, Kandatsu S, Shiraishi T, Tanimoto K, Fukumura T, Saga T, Kamada T.	Cu-62-ATSM hypoxic imaging of uterine cervical cancer and outcome of carbon ion radiotherapy.
Shiraishi T, Yoshikawa K, Fukumura A, Mizuno H, Tanimoto K, Ishii N, Inagaki E, Omatsu M, Ohashi S, Toubaru S, Kamada T, Ando Y, Tsuji H, Watanabe K, et al.	Experimental PET/CT study of imaging the small amount of positron emitters generated by carbon ion beam irradiation.
Toubaru S, Yoshikawa K, Ohashi S, Hasebe M, Ishikawa H, Sagou K, Tamura K, Tanimoto K, Kandatsu S, Mizoe J, Fukumura T, Saga T, Kawaguchi K, Kamada T.	Multivariate analyses for prognostic evaluation with C-11 methionine PET for head and neck adenoid cystic carcinoma treated by carbon ion radiotherapy.
Koto M, Hasegawa A, Takagi R, Fujikawa A, Morikawa N, Tsujii H, Kamada T.	Carbon Ion Radiotherapy for Skull Base and Paracervical Tumors.
Tsuji H, Mizoguchi N, Toyama S, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Prostate Cancer.
Yamada S, Shinoto M, Yasuda S, Imada H, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Patients with Locally Recurrent Rectal Cancer.
Shinoto M, Yamada S, Yasuda S, Imada H, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Pancreatic Cancer.
Imada H, Yasuda S, Yamada S, Shinoto M, Oonishi K, Endo S, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Liver Cancer.
Komuro I.	p53 inhibits angiogenesis .
Sakurai D.	Immunotherapy for Allergic Rhinitis; up-to-date findings.
Suzuki K.	Role of Myeloperoxidase in Vasculitis and Crescentic Glomerulonephritis.
Hanazawa T.	Tumor suppressive microRNA-1 and -133a regulates multiple oncogenes in maxillary sinus squamous cell carcinoma.
Hoshino I, Akutsu Y, Komatsu A, Hanari N, Mori M, Yoneyama Y, Ikeda N, Akanuma N, Isozaki Y, Maruyama T, Takeshita N, Qin Wei, Gulbostan Yusup, Suzuki T, Matusbara H.	Antitumor effects of histone demethylase inhibition on esophageal squamous cell carcinoma.
Hoshino I, Ikeda N, Akutsu Y, Komatsu A, Hanari N, Mori M, Yoneyama Y, Akanuma N, Isozaki Y, Maruyama T, Takeshita N, Qin Wei, Gulbostan Yusup, Matusbara H.	Expression of HMGB1 in esophageal squamous cell carcinoma.
Kawahira H, Hayashi H, Natsume T, Akai T, Hanari N, Mori M, Horibe D, Hayano K. Matsubara H.	A nove liver retraction avoiding post-surgical liver dysfunction.
Matsubara H, Akutsu Y, Shuto K, Shiratori T, Uesato M, Kohno T, Hanari N, Hoshino I, Miyazawa Y, Yasuda S, Yamada S, Kamata T.	Trial of new preoperative therapy for esophageal cancer.
Kawaguchi T.	Serum soluble LR11 is a promising novel biomarker for B cell lymphoma.
Yoshida Y.	Notch signaling regulates vascular endothelial cell senescence.
Yokoyama M.	Inhibition of endothelial senescence ameliorates insulin resistance of obese mice.
Yokote K.	Eight years of experience with pitavastatin.
Hanazawa T.	A clinical analysis of combination therapy of radiation and intra-arterial chemotherapy for stage III and IV maxillary sinus squamous cell carcinoma.
Hanazawa T.	Carbon Ion Radiotheapy.
Kamada T.	Overview of the Carbon Ion Radiotherapy at HIMAC.
Yamamoto N, Baba M, Nakajima M, Yoshikawa K, Matsufuji N, Minohara S, Tsuji H, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy in a Hypofraction Regimen for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer.
Hasegawa A, Koto M, Takagi R, Fujikawa A, Morikawa T, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Malignant Head-and-Neck Tumors.
Imai R, Kamada T, Tsuji H, Maruyama K, Matsumoto K, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Bone and Soft Tissue Sarcomas.
Yamamoto N, Baba M, Nakajima M, Yoshikawa K, Matsufuji N, Minohara S, Tsuji H, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy in a Hypofraction Regimen for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer.
Hasegawa A, Koto M, Takagi R, Fujikawa A, Morikawa T, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Skull Base and Head-and-Neck Tumors.
Tsuji H, Mizoguchi N, Toyama S, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Prostate Cancer Up-to-date results.
Yamada S, Shinoto M, Endo S, Yasuda S, Imada H, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Patients with Locally Recurrent Rectal Cancer and Carbon Ion Radiotherapy for Pancreatic Cancer.
Yasuda S, Imada H, Yamada S, Shinoto M, Oonishi K, Endo S, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Liver Cancer.
Imai R, Kamada T, Tsuji H, Maruyama K, Matsumoto K, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Bone and Soft Tissue Sarcomas.
Komuro I.	Molecular Mechanisms and Novel Treatments of Heart Failure.

	Meeting	City	Country	Month・Year
	21st World Congress of the International Association of Surgeons‚ Gastroenterologists and Oncologists/IASGO2011	Tokyo	Japan	Oct.11
	American Heart Association 2011	Orlando	U.S.A	Oct.11
	EANM Annual Congress 2011	Birmingham	England	Oct.11
	EANM Annual Congress 2011	Birmingham	England	Oct.11
	EANM Annual Congress 2011	Birmingham	England	Oct.11
	EANM Annual Congress 2011	Birmingham	England	Oct.11
	2nd NIRS-ETOILE Joint Symposium on Carbon Ion Therapy	Lyon	France	Oct.11
	2nd NIRS-ETOILE Joint Symposium on Carbon Ion Therapy	Lyon	France	Oct.11
	2nd NIRS-ETOILE Joint Symposium on Carbon Ion Therapy	Lyon	France	Oct.11
	2nd NIRS-ETOILE Joint Symposium on Carbon Ion Therapy	Lyon	France	Oct.11
	2nd NIRS-ETOILE Joint Symposium on Carbon Ion Therapy	Lyon	France	Oct.11
	The Second Pacific Symposium on Vascular Biology	Jeju Island	Korea	Oct.11
	Kyung Hee Internation Rhinology Symposium	Seoul	Korea	Nov.11
	American society of nephrology-2011 Kidney week	Philadelphia, PN	U.S.A	Nov.11
	11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery	Kobe	Japan	Nov.11
	21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists/IASGO2011	Tokyo	Japan	Nov.11
	21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists/IASGO2011	Tokyo	Japan	Nov.11
	21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists/IASGO2011	Tokyo	Japan	Nov.11
	21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists/IASGO2011	Tokyo	Japan	Nov.11
	The 53rd American Society of Hematology	San Diego	U.S.A	Nov.11
	American Heart Association Scientific Sessions 2011	Orlando	U.S.A	Nov.11
	American Heart Association Scientific Meeting 2011	Orlando	U.S.A	Nov.11
	The 27th Mexican Congress of Cardiology	Puerto Vallarta	Mexico	Nov.11
	14th International Rhinologic Society, 30th International Symposium Infection and Allergy of the Nose	Tokyo	Japan	Nov.11
	14th International Rhinologic Society, 30th International Symposium Infection and Allergy of the Nose	Tokyo	Japan	Nov.11
	2nd NIRS-ETOILE Joint Symposium on Carbon Ion Therapy	Lyon	France	Nov.11
	2nd NIRS-ETOILE Joint Symposium on Carbon Ion Therapy	Lyon	France	Nov.11
	2nd NIRS-ETOILE Joint Symposium on Carbon Ion Therapy	Lyon	France	Nov.11
	2nd NIRS-ETOILE Joint Symposium on Carbon Ion Therapy	Lyon	France	Nov.11
	Symposium of Carbon Ion Radiotherapy in Taipei	Taipei	Taiwan	Dec.11
	Symposium of Carbon Ion Radiotherapy in Taipei	Taipei	Taiwan	Dec.11
	Symposium of Carbon Ion Radiotherapy in Taipei	Taipei	Taiwan	Dec.11
	Symposium of Carbon Ion Radiotherapy in Taipei	Taipei	Taiwan	Dec.11
	Symposium of Carbon Ion Radiotherapy in Taipei	Taipei	Taiwan	Dec.11
	Symposium of Carbon Ion Radiotherapy in Taipei	Taipei	Taiwan	Dec.11
	The Korean Society of Cardiology	Daejeon	Korea	Dec.11

国際会議発表

2011

Speakers	Title
Inoue Y, Shimojo N, Suzuki Y, Nakano T, Morita Y, Arima T, Tomiita M, Kohno Y.	Serum Levels of Human Chitinase-Like Protein YKL-39 but Not YKL-40 Was Lower in Childhood Asthma.
Shimizu N, Nakaseko C, Takeuchi M, Ohwada C, Tsukamoto S, Kawaguchi T, Nishii K, Jiang M, Yokote K, Fukamachi I, Bujo H.	Soluble LR11/SorLA, a potential circulating marker indicating the G-CSF-induced mobilization of hematopoietic stem cells, is a modulator of G-CDF-mediated migtration of HL-60 cells.
Kawaguchi T, Ohwada C, Higashi M, Takeuchi M, Sakai S, Takeda Y, Shimizu N, Sakaida E, Takubo K, Ebinuma H, Fukamachi I, Tamaru J, Yokote K, Bujo H, Nakaseko C.	Serum soluble LR11 as a novel biomarker for B cell lymphoma.
Tanaka S.	Ezh2 plays a critical role in the progression of MLL-AF9-induced acute myeloid leukemia.
Shimizu N.	Soluble LR11, a potential circulating marker indicating the G-CSF-induced mobilization of hematopoietic stem cells, is a modulator of G-CSF-mediated migration of HL-60 cells.

2012

Speakers	Title
Furihata T, Nagai M, Ishii S, Matsumoto S, Motohashi S, Yoshino I, Chiba K.	A novel variant is a bona fide organic anion transporting polypeptide 1B3 in cancer cells.
Kishida S, Furihata T, Kamiichi A, Kawamatu S, Chiba K.	Establishment and functional characterization of a novel conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cell line.
Endo Y.	Eomesodermin controls IL-5 production in memory Th2 cells through the inhibition of GATA3 activity.
Okabe E.	Incidence and characteristics of metabolic disorders and vascular complications in Werner syndrome patients in Japan.
Taniguchi M.	Subsets of NKT cells.
Onouchi Y.	Genome-wide association study identified new susceptibility loci for Kawasaki disease -We have found milestones but still have far to go-.
Yoshida Y, Minamino T	Notch signaling positively regulates vascular endothelial cell senescence.
Oonishi K, Imada H, Yasuda S, Yamada S, Shinoto M, Endo E, Kamada T, Yokosuka O.	Efficacy and safety of short-course carbon ion radiotherapy for elderly hepatocellular carcinoma patients.
Watanabe K, Suzuki H, Haniu H, Numano F, Saitoh A, Uchiyama M, Bujo H.	Soluble LR 11: a novel biomarker for vascular lesion development late after Kawasaki disease.
Onishi K, Imada H, Yasuda S, Yamada S, Shinoto M, Endo S, Kamada T, Yokosuka O.	Efficacy and safety of short-course carbon ion radiotherapy for elderly hepatocellular carcinoma patients.
Ikeuchi T, Hirayama S, Miida T, Tokutake T, Yajima R, Jiang M, Bujo H, Nishizawa M.	Quantification of soluble LR11/SorLA in CSF and plasma of patients with Alzheimer disease
Yamamoto N, Baba M, Nakajima M, Yoshikawa K, Matsufuji N, Minohara S, Tsuji H, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Bone and Soft Tissue Sarcomas.
Tsuji H, Mizoguchi N, Toyama S, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Bone and Soft Tissue Sarcomas.
Yamada S, Shinoto M, Yasuda S, Imada H, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Bone and Soft Tissue Sarcomas.
Hasegawa A, Koto M, Takagi R, Fujikawa A, Morikawa T, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Bone and Soft Tissue Sarcomas.
Imai R, Kamada T, Tsuji H, Maruyama K, Matsumoto K, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Bone and Soft Tissue Sarcomas.
Shinoda K.	CD69 regulates the formation of resting T helper memory.
Okamoto Y.	Research and development of the new treatment against allergic rhinitis in Japan.
Onouchi Y, Ozaki K, Suzuki H, Terai M, Hata A, Tanaka T.	ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease.
Horie T.	Oxidative stress and Hepatotoxicity.
Kamada T.	arbon Ion RT at NIRS: Clinical protocols and fractionation regimen.
Ito T.	CDC42 and NFκB signaling contribute to pro-inflammatory phenotype of senescent endothelial cells.
Yokote K.	Lipid management guideline in Japan.
Taniguchi M.	NKT cell subsets and their function.
Ikeda K, Nakagomi D, Hosokawa J, Yamagata M, Nakajima H.	Optic neuropathy associated with Churg-Strauss syndrome: a report of two cases.
Hanazawa T.	microRNA-874 as a tumor suppressor in maxillary sinus squamous cell carcinoma based on microRNA expression signature.
Kinoshita T.	Molecular networks regulated by tumor suppressive microRNA-375 in head and neck squamous cell carcinoma.
Nohata N.	Molecular networks regulated by tumor suppressive microRNA-1 and microRNA-133a in head and neck squamous cell carcinoma.
Yokote K.	Cellular regulation in diabetic complications.
Okamoto Y.	Alternatie Medicine for allerge rhinitis.
Nohata N.	Identification of Novel Tumor Suppressive microRNAs, in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.
Nakayama T.	Pathogenic memory Th2 cells in airway inflammation.

	Meeting	City	Country	Month・Year
	WAC 2011	Cancun	Mexico	Dec.11
	The 53rd American Society of Hematology	San Diego	U.S.A	Dec.11
	The 53rd American Society of Hematology	San Diego	U.S.A	Dec.11
	The 53rd American Society of Hematology	San Diego	U.S.A	Dec.11
	The 53rd American Society of Hematology	San Diego	U.S.A	Dec.11

	Meeting	City	Country	Month・Year
	International Symposium on PPF of Molecular Pharmacokinetics	Tokyo	Japan	Jan.12
	International Symposium on PPF of Molecular Pharmacokinetics	Tokyo	Japan	Jan.12
	14th International Conference on Lymphocyte Activation and Immune Regulation	Newport Beach	U.S.A	Feb.12
	International Conference on Orphan Drugs and Rare Diseases	Tokyo	Japan	Feb.12
	The 4th Joint RCAI-LIAI Workshop Program	San Diego	U.S.A	Feb.12
	10th International Kawasaki Disease Symposium	Kyoto	Japan	Feb.12
	Gordon Research Conference Aging Biology of	Ventura	U.S.A	Feb.12
	The 22nd Congress of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver	Taipei	Taiwan	Feb.12
	The 10th International Kawasaki Disease Symposium	Kyoto	Japan	Feb.12
	The 22nd Congress of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver	Taipei	Taiwan	Feb.12
	Keystone Symposia - Apo, Alzheimer's and lipoprotein biology	Keystone	U.S.A	Feb.12
	NIRS-KFSHRC Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy and Radiation Emergency Medicine	Riyadh	Saudi Arabia	Feb.12
	NIRS-KFSHRC Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy and Radiation Emergency Medicine	Riyadh	Saudi Arabia	Feb.12
	NIRS-KFSHRC Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy and Radiation Emergency Medicine	Riyadh	Saudi Arabia	Feb.12
	NIRS-KFSHRC Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy and Radiation Emergency Medicine	Riyadh	Saudi Arabia	Feb.12
	NIRS-KFSHRC Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy and Radiation Emergency Medicine	Riyadh	Saudi Arabia	Feb.12
	14th International Conference on Lymphocyte Activation and Immune Regulation	NewPort Beach	U.S.A	Mar.12
	The 43rd Korea Otolaryngology meeting	Seoul	Korea	Mar.12
	Human Genome Meeting 2012	Sydney	Australia	Mar.12
	The 5th International Symposium for Future Technology Creating Better Human Health and Society	Okayama	Japan	Mar.12
	ESTRO Teaching Course on Protons and Ions	Uppsala	Sweden	Mar.12
	Keystone Symposia symposium:Molecular Basis of Vascular Inflammation and Atherosclerosis (C7)	Big Sky	U.S.A	Mar.12
	XVI International Symposium on Atherosclerosis	Sydney	Australia	Mar.12
	Meeting of the International PhD Program in Immunopharmacology	Palermo	Italy	Mar.12
	APVAS	Tokyo	Japan	Mar.12
	AACR2012	Chicago	U.S.A	Mar.12
	AACR2012	Chicago	U.S.A	Mar.12
	AACR2012	Chicago	U.S.A	Mar.12
	2012 Shanghai Symposium on Obesity and Diabetes	Shanghai	China	Apr.12
	The 14th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology/Head & Neck Surgey	Kyoto	Japan	Apr.12
	The 14th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology/Head & Neck Surgey	Kyoto	Japan	Apr.12
	Novo nordisk innovation summit Tokyo 2012 chronic inflammation and autoimmune diseases	Tokyo	Japan	Apr.12

国際会議発表

2012 Speakers	Title
Yamada S, Shinoto M, Endo S, Yasuda S, Imada H, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Patients with Locally Recurrent Rectal Cancer and Pancreatic Cancer.
Kamada T.	Current Status and Future Prospects for Carbon Ion Therapy World-wide.
Yamamoto N, Baba M, Nakajima M, Yoshikawa K, Matsufuji N, Minohara S, Tsuji H, Kamada T, Hirohiko Tsujii	Carbon Ion Radiotherapy in a Hypofraction Regimen for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer.
Tsuji H, Mizoguchi N, Toyama S, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for prostate cancer.
Yamada S, Shinoto M, Endo S, Terashima K, Yasuda S, Imada H, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Patients with Locally Recurrent Rectal Cancer.
Yamada S, Shinoto M, Terashima K, Yasuda S, Imada H, Kamada T, Tsujii H.	Carbon Ion Radiotherapy for Pancreatic Cancer.
Tanzawa H.	Targeting gene therapies enhance sensitivity in chemo- and/or radio-therapy of oral cancer.
Kamada T.	Carbon ion radiotherapy at NIRS-HIMAC.
Yokota M, Suzuki K, Tokoyoda K, Nakagomi D, Nakayama T, Kohsaka H, Iwamoto I, Nakajima H.	Crucial Roles of Mast Cells in a Murine Model of Polymyositis.
Takahashi K, Hirose K, Kawashima S, Niwa Y, Wakashin H, Iwata A, Nakajima H.	IL-22 Attenuates IL-25 production by lung epithelial cells and inhibits antigen-induced eosinophilic inflammation.
Koto M, Hasegawa A, Takagi R, Fujikawa A, Morikawa T, Tsujii H, Kamada T.	Risk factors for brain injury after carbon ion radiotherapy for skull base tumors.
Wakatuki M, Kato S, Ohno T, Karasawa K, Ando K, Kiyohara H, Nakano T, Kamada T, Syozu M.	Carbon ion Radiotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the uterine cervix.
Shinoto M, Yamada S, Yoshikawa K, Yasuda S, Imada H, Kamada T.	Role of FDG-PET as a predictor of distant failure in preoperative Carbon-ion radiotherapy for pancreatic cancer.
Kamiichi A, Furihata T, Nagai M, Matsumoto S, Ishii S, Motohashi S, Yoshino I, Chiba K.	A novel variant is a bona fide organic anion trasporting polypeptide 1B3 in cancer cells.
Karasawa K, Wakatuki M, Ando K, Kato S, Kiyohara H, Kamada T.	Carbon Ion Radiotherapy For Gynecological Melanoma.
Yamada S, Shinoto M, Terashima K, Yasuda S, Imada H, Kamada T, Tsujii H.	Shinichiro Mori: Pancreas / Rectum.
Sai S, Oonishi K, Yamada S, Kamada T.	Effects of Carbon Ion Beam on Pancreatic Cancer Stem-Like Cells In Vitro and In Vivo.
Kamada T.	Pencil Beam Scanning with Carbon Ion at NIRS-HIMAC.
Nagato K, Motohashi S, Nakayama T.	Accumulation of activated invariant NKT cells in the tumor microenvironment after α-galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells.
Ito T.	CDC42 and NFκB signaling contribute to pro-inflammatory phenotype of senescent endothelial cells.
Komuro I.	Angiogenesis and heart failure.
Sanayama Y, Ikeda K, Kagami S, Furuta S, Kashiwakuma D, Iwamoto I, Umibe T, Matsumura R, Sugiyama T, Sueishi M, Nawata Y, Hiraguri M, Saito Y, Kanari H, Nonaka K, Ohara O, Nakajima H.	Prediction of clinical response to tocilizumab therapy with comprehensive gene expression analysis of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis.
Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takahashi K, Yamagata M, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H.	Ultrasonographic assessment of synovitis improves the accuracy of 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict development of a methotrexate-requiring disease.
Shimojo N, Kumemura N, Morita Y, Tada H, Suzuki K, Takao I, Kohno Y, Kido H.	Allergen sensitization develops in utero:analysis of allergen-specific antibodies by ahighly-sensitive new allergen microarray.
Sai S, Oonishi K, Yamada S, Kamada T, et al.	Effects of Carbon Ion Beams on Liver Cancer Stem-Like Cells and Its Comparison with X-rays.
Shimojo N. Kumemura N, Morita Y, Tada H, Suzuki K, Takao I, Kohno Y, Kido H.	Allergen sensitization develops in utero:analysis of allergen-specific antibodies by ahighly-sensitive new allergen microarray.
Endo Y, Nakayama T.	Identification of pathogenic memory Th2 cells that produce IL-5 and regulate allergic airway inflammation.
Okamoto Y, Inamine A, Yonekura S.	Lactic acid bactera as an effective adjuvant with sublingual immunotherapy for allergic rhinitis.
Kamiichi A, Furihata T, Kishida S, Kawamatsu S, Chiba K.	ESTABLISHMENT OF NOVEL CONDITIONALLY IMMORTALIZED HUMAN ASTROCYTES:A PROMISING TOOL FOR DEVELOPMENT OF A NEW IN VITRO CO-CULTURE MODEL OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER
Kishida S, Furihata T, Kamiichi A, Kawamatsu S, Chiba K.	EXAMINATION OF TRANSCYTOTIC RECETOR GENES EXPRESSION IN A NEWLY-DEVELOPED CONDITIONALLY IMMORTALIZED HUMAN BRAIN MICROVASCULAR ENDOTHELIAL CELL LINE
Taniguchi M.	NKT Cell-mediated Adjuvant Activity on Antitumor Responses
Yoshida T.	Effective treatment of hypothyroidism with powdered medicine and its involvement of efflux transporter BCRP in a patient with multidrug resistance
Sakuma I.	An Adult Case of Fructose-1, 6-Bisphosphatase (FBPase) Deficiency with Novel Compound Heterozygous Mutations in FBP1 Gene.
Komuro I.	Wnts in development in other pathways“Complement C1q activates canonical Wnt signaling and Promotes aging-related phenotypes.
Mukai M, Ando Y, Okuda Y, Tsuji H, Kamada T.	Prototype of the Radiation Oncology Teaching Files System for Charged Particle Radiotherapy.
Horie T.	Reversible canalicular Mrp2 localization induced by intracellular redox status.
Nomiya T, Kawashiro S, Harada M, Sudo H, Ota I, Ichikawa M, Kuroda Y, Murakami M, Nemoto K, Tsuji H, Kamada T.	Analyses of inter- and intra-fractional target motion in the lung using respiratory gating device.

	Meeting	City	Country	Month・Year
	New Frontiers in Cancer Treatment	Colorado	U.S.A	Apr.12
	New Frontiers in Cancer Treatment	Colorado	U.S.A	Apr.12
	New Frontiers in Cancer Treatment	Colorado	U.S.A	Apr.12
	New Frontiers in Cancer Treatment	Colorado	U.S.A	Apr.12
	New Frontiers in Cancer Treatment	Colorado	U.S.A	Apr.12
	New Frontiers in Cancer Treatment	Colorado	U.S.A	Apr.12
	The 53rd Congress of the Korean Society of Oral and Maxillofacial Surgeons	Gangwon	Korea	Apr.12
	Clinical protocols and fractionation regimen, Department of radiation oncology grand rounds	New York	U.S.A	May.12
	AAI Annual Meetings 2012	Honolulu	U.S.A	May.12
	AAI Annual Meetings 2012	Honolulu	U.S.A	May.12
	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 31	Barcelona	Spain	May.12
	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 31	Barcelona	Spain	May.12
	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 31	Barcelona	Spain	May.12
	The 2nd Japan-China Symposium on Cancer Research	Chiba	Japan	May.12
	51st Annual Meeting of Particle Therapy Co-Operative Group	Seoul	Korea	May.12
	53rd Annual Meeting of Particle Therapy Co-Operative Group	Seoul	Korea	May.12
	52nd Annual Meeting of Particle Therapy Co-Operative Group	Seoul	Korea	May.12
	51st Annual Meeting of Particle Therapy Co-Operative Group	Seoul	Korea	May.12
	Clinical Immunology Society (CIS) Annual Meeting	Chicago	U.S.A	May.12
	41st Annual Meeting of The American Aging Association	Dallas	U.S.A	May.12
	17th International Vascular Biology Meeting	Wiesbaden	Germany	Jun.12
	EULAR congress 2012	Berlin	Germany	Jun.12
	EULAR congress 2012	Berlin	Germany	Jun.12
	EAACI2012	Geneva	Switzerland	Jun.12
	International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 10th Annual Meeting	Yokohama	Japan	Jun.12
	EAACI2012	Geneva	Switzerland	Jun.12
	European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012	Geneva	Switzerland	Jun.12
	24 ISIAN	Tolouse	France	Jun.12
	19th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations (MDO) and 12th European Regional ISSX Meeting	Noordwijk aan Zee	The Netherlands	Jun.12
	19th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations (MDO) and 12th European Regional ISSX Meeting	Noordwijk aan Zee	The Netherlands	Jun.12
	FOCIS2012	Vancouver	Canada	Jun.12
	ENDO2012	Houston	U.S.A	Jun.12
	ENDO2012	Houston	U.S.A	Jun.12
	EMBO Conference : 30 Years of Wnt Signalling	Egmond aan Zee	Netherlands	Jun.12
	CARS2012	Pisa	Italy	Jun.12
	The 3rd International Conference on Gastroenterology	Kos Island	Greece	Jul.12
	The 6th S. Takahashi Memorial Symposium & The 6th Japan-US Cancer Therapy international Joint Symposium	Hiroshima	Japan	Jul.12

国際会議発表

2012 Speakers	Title	
Nohata N.	Tumor suppressive microRNA-1 and microRNA-133a cluster regulating molecular targets in head and neck squamous cell carcinoma	
Akutsu Y, Mori M, Matsubaram H.	A novel Peptide Vaccine Therapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma.	
Ishibashi R.	Semaphorin3g regulates endothelial cell fenestration and the structure of podocyte foot processes	
Ishikawa T.	Investigation of the podocyte-secreted protein R3h domain containing-like in diabetic nephropathy	
Nakano T, Inoue Y, Shimojo N, Kohno Y.	Expression of hsa-mir15a, which is a candidate microRNA regulating VEGFA expression, is lower in CD4+ T cells in pediatric asthma patients	
Okazumi S, Shuto K, Matsubara H, Kato R.	Preoperative estimation of curative resection for advanced esophageal cancer with adjacent organ invasion after chemoradiation by qualitative response evaluation using 3D-volume rendered MD-CT.	
Okazumi S, Shuto K, Matsubara H, Kato R.	The cancer cell amont in lymph node metastasis of esophageal cancer evaluated by contrast enhanced MD-CT pattern or fdg-pet uptake and its clinical significance.	
Akutsu Y, Shuto K, Uesato M, Kono T, Hoshino I, Shiratori T, Isozaki Y, Akanuma N, Matsubara H.	The number of metastati lns is a significant prognostic factor for esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy.	
Akutsu Y, Yasuda S, Nagata M, Izumi Y, Okazumi S, Shimada H, Nakatani Y, Tsujii H, Kamada T, Yamada S, Matsubara H.	A phase I/II clinical trial of preoperative short-course carbon-ion radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus.	
Akutsu Y, Hanari N, Hoshino I, Kono T, Uesato M, Shuto K, Natsume T, Hayashi H, Mori M, Matsubara H.	The outcome of laparoscopic surgery with and without short gastric vessel division for achalasia.	
Hoshino I, Maruyama T, Akutsu Y, Komatsu A, Hanari N, Mori M, Yoneyama Y, Akanuma N, Isozaki Y, Takeshita N, Hayashi, H, Tamura Y, Toyota T, Matsubara H.	Staging laparoscopy with near-infrared flourescence imaging using synthesized indocyanine green liposomal derivative.	
Hoshino I, Akutsu Y, Komatsu A, Hanari N, Mori M, Yoneyama Y, Akanuma N, Isozaki Y, Maruyama T, Takeshita N, Matsubara H.	Antitumor effects of novel histone demethylase inhibitor on esophageal squamous cell carcinoma.	
Ohara O.	Integra1ve Medical Sciences at RIKEN RCAI: to understand the process of disease development	
Matsubara H.	Surgical treatment of gastric cancer: Current situation in Japan.	
Nishimori T, Miyauchi H, Suzuki K, Ohira G, Tohma T, Hanari N, Mori M, Matsubara H.	Preoperative chemoradiotherapy for advanced lower rectal cancer.	
Mori M, Hanari N, Horibe D, Gunji H, Kawahira H, Hayashi H, Matsubara H.	Current status of laparoscopic surgery for gastric submucosal tumors in our institution.	
Hanari N, Mori M, Horibe D, Gunji H, Kawahira H, Hayashi H, Matsubara H.	Intracorporeal reconstraction after laparoscopic distal gastrectomy and total gastrectomy for gastric cancer.	
Yokote K.	Familial hypercholesterolemia, model of care in Asian-Pacific region.	
Yokote K.	Lipid management guideline in A-P region.	
Motegi H.	1,5-anhydroglucitol is useful for an assessment of glycemic excursion and short-term improvement of glycemic control correlating with an evaluation by continuous glucose monitoring system.	

	Meeting	City	Country	Month・Year
	8th International Conference on Head and Neck Cancer	Toronto	U.S.A.	Jul.12
	Fourth Japanese-Mongolian International Cancer Joint Symposium	Ulaanbaatar	Mongolia	Sep.12
	48th EASD Annual Meeting	Berlin	Germany	Oct.12
	48th EASD Annual Meeting	Berlin	Germany	Oct.12
	29th Symposium of the Collegium Internationale Allergolgicum	Cheju	Korea	Oct.12
	13th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus	Venice	Italy	Oct.12
	13th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus	Venice	Italy	Oct.12
	13th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus	Venice	Italy	Oct.12
	13th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus	Venice	Italy	Oct.12
	13th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus	Venice	Italy	Oct.12
	13th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus	Venice	Italy	Oct.12
	13th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus	Venice	Italy	Oct.12
	Australia-Japan workshop on biomedical breakthroughs and systems biology	Tokyo	Japan	Oct.12
	19th China-Japan Joint Congress for Gastroenterological Surgery	Shanghai (Congress in print)	China	Oct.12
	19th China-Japan Joint Congress for Gastroenterological Surgery	Shanghai (Congress in print)	China	Oct.12
	19th China-Japan Joint Congress for Gastroenterological Surgery	Shanghai (Congress in print)	China	Oct.12
	19th China-Japan Joint Congress for Gastroenterological Surgery	Shanghai (Congress in print)	China	Oct.12
	8th Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease	Phuket	Thailand	Oct.12
	8th Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease	Phuket	Thailand	Oct.12
	8th Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease	Phuket	Thailand	Oct.12

編集後記

千葉大学グローバルCOEプログラム４年半の活動をまとめた最終報告書が完成しました。お寄せ頂いた原稿から、この４年半で実り多き活動が数多く行われていることが実感され、日々の活動に邁進されてきた事業推進担当者を始め、多くの関係の方々に深く感謝いたします。本プログラムは今年度で終了いたしますが、これまでに行ってきた「若手研究者育成」の種が今後大きく花開くことを祈念して、後書きにかえさせて頂きます。

本橋 新一郎

千葉大学グローバルCOEプログラム
Final Report 2008-2012

発　行　日：2013年4月30日

編集責任者：本橋新一郎

印　刷：瑞穂印刷株式会社

千葉大学グローバルCOEプログラム

〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1　Tel: 043-226-2515　Fax: 043-226-2503
e-mail: igaku-gcoejimu@office.chiba-u.jp　URL: http://www.isrt-gcoe-chiba.jp