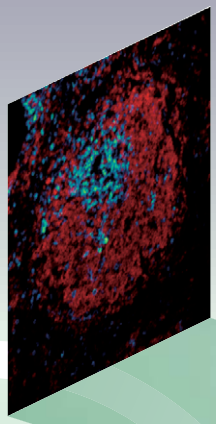
GLOBAL COE Center of Excellence AT CHIBA UNIVERSITY
Global Center for Education and Research in Immune System Regulation and Treatment

Chiba University 60th

# News Letter

vol.2
2009.12

● 千葉大学グローバルCOEプログラム

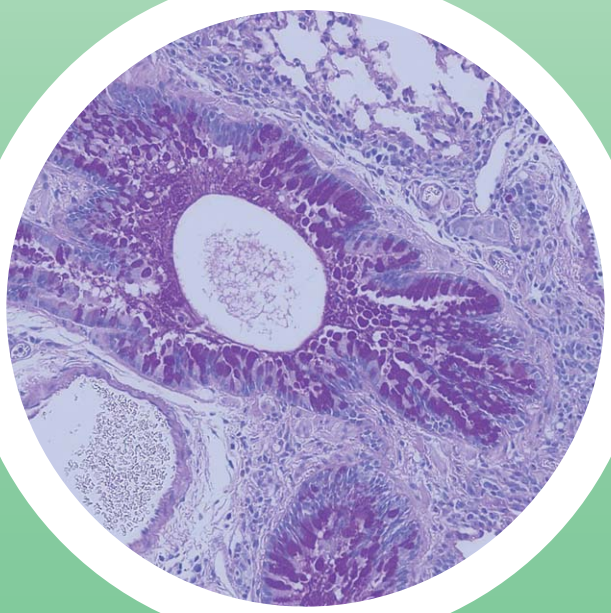


## 免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点

G-COE

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）。

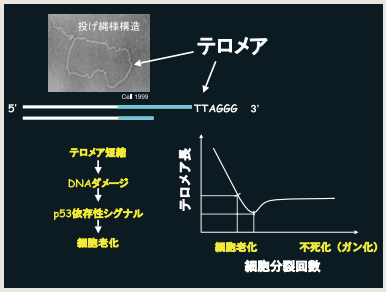



図1. テロメアと細胞老化

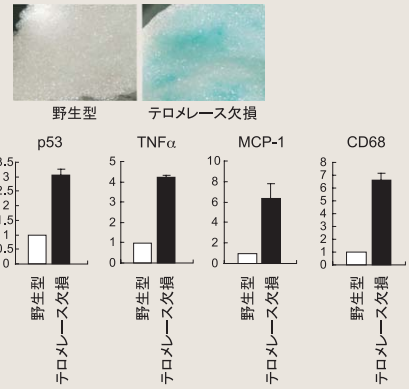



図2. テロメレース欠損マウスの脂肪の老化染色（上段）とreal time PCR（下段）

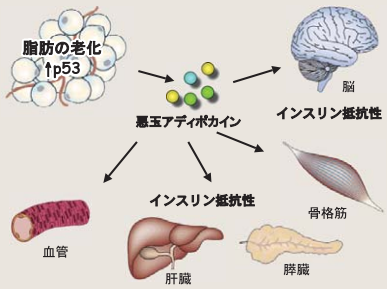



図3. 脂肪の老化とインスリン抵抗性

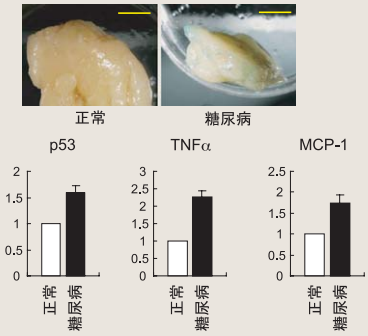



図4. 糖尿病患者の脂肪の老化染色（上段）とreal time PCR（下段）

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。

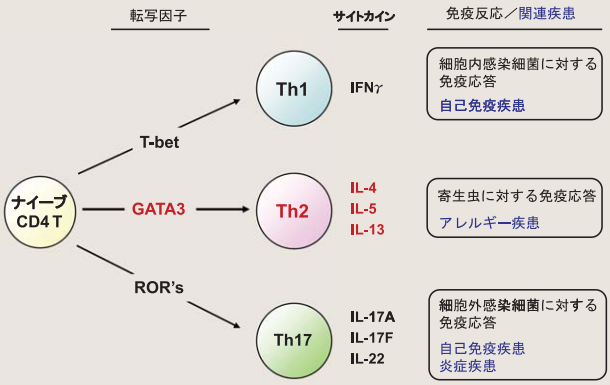



図1. ヘルパーT細胞サブセットの分化と機能

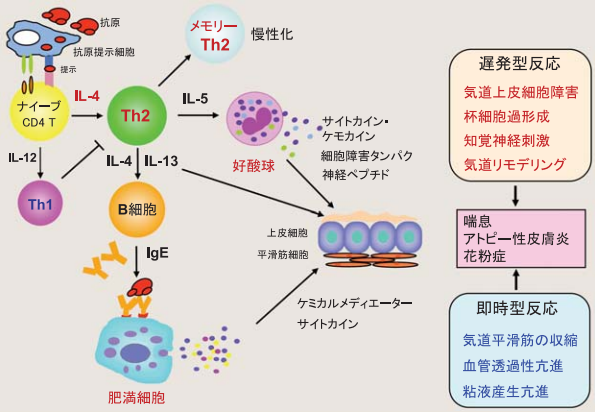



図2. アレルギー性炎症の発症メカニズム

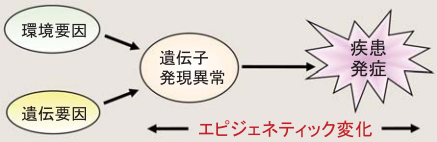



図3. アレルギー疾患などの多因子性疾患の発症機序

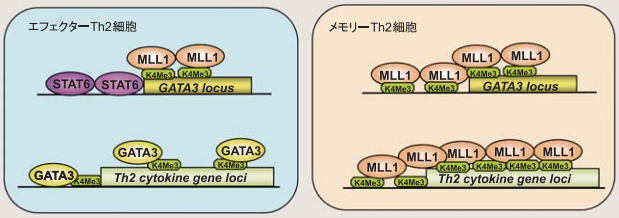



図4. エフェクターTh2細胞とメモリーTh2細胞における GATA3およびTh2サイトカイン発現誘導機構の違い

# 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

垣生 園子

**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）

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）

**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）

Rémy Bosselut

Stephen P Schoenberger

# 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」**

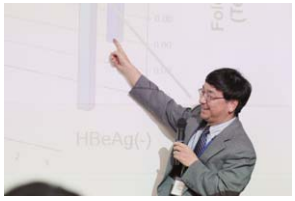
5月30日に第3回千葉グローバルCOEワークショップを開催した。今回はディスカッションツアー形式にし、前日のシンポジウム招待講演者の垣生先生、Schoenberger、Zamoyska、Bosselut、Campbellの先生方が本G-COEプログラムメンバーの各研究室を順番に訪れ、大学院生や助教の先生と活発なディスカッションを行った。少人数でのディスカッションは、参加者全員が議論に参加でき、とても実りの多いものであった。また、免疫発生学研究室では論文投稿直前の研究成果を紹介し、多くの意義あるコメント、将来的な研究の方向性の示唆などを得ることができた。

# 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、さらに全体の印象度など、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茜さん、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。



花澤　麻美

袁　　璡

伊狩　潤

鈴木　茜

荻田　純子

山崎　一樹

**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"**

# 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。本構では、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）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＞　8月11日（火）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＞　8月11日（火）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＞　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

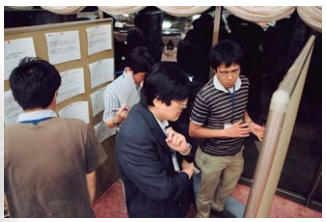
第1回目の千葉大学G-COEのリトリートが9月5−6日の日程で生命の森リゾート日本エアロビクスセンターを会場に開催された。参加者の多くは難治免疫関連疾患を対象とした基礎医学的研究や実際の臨床現場からの治療応用研究など多岐にわたって研究に従事されている若手研究者で、本リトリートにおいてそれぞれ研究内容についての発表と討議が行われた。

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。



# 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)

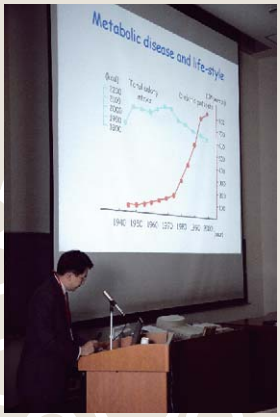
**Special lecture III**
James K. Liao (Brigham & Women's Hospital)

**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)



**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

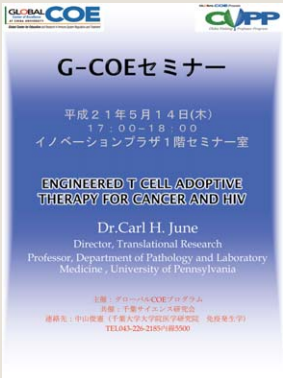
第3回千葉大学グローバルCOE国際シンポジウムが平成21年11月6日に開催されました。その主題は“Molecular Dynamics of Immune System Regulation”であり、今回も国内外から多くの有名な研究者が来学しました。特にケンブリッジ大学のK.G.C. Smith博士はSLE等の自己免疫疾患の成因としてのFc受容体と民族間較差やマラリア感染との関連について講演し、ハーバード大学医学部のD.T. Umetsu博士はA型肝炎感染が気管支喘息発症を抑制する機構について講演しました。また、ハーバード大学医学部のJ.K. Liao博士は肥満や日内リズムの障害がAkt/mTOR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。

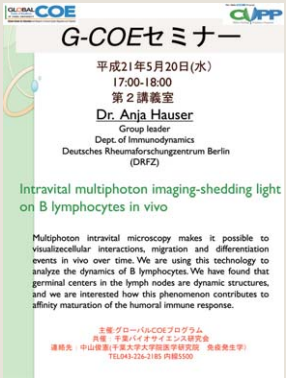
**本橋 新一郎**
免疫細胞医学・准教授

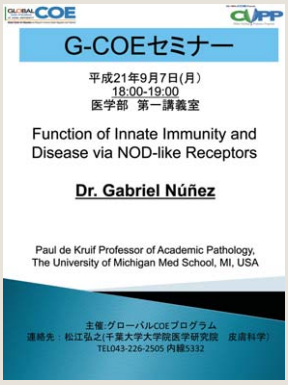
3回目を迎えたグローバルCOEシンポジウムは、発表・討論がすべて英語で行われる国際シンポジウムで、今回も海外からSpecial LectureをされたDr. Smith, Dr. UmetsuおよびDr. Liaoに加えて、国内の大学、研究所から招かれた14名の演者の講演が行われました。博士課程後期の学生も演者に含まれており、大学院教育にも重きを置くグローバルCOEらしいプログラムとなりました。今回の発表で興味深かったのは、衛生仮説（Hygiene hypothesis）の検証を試みたHarvard UniversityのProf. Umetsuの発表でした。HAV感染と気道アレルギーの代表的疾患である喘息の関係について科学的な検討を加えており、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。

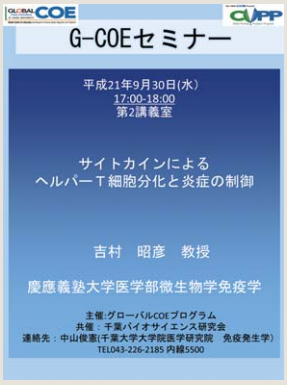
河野 陽一
医学部附属病院長

## G-COE Seminar

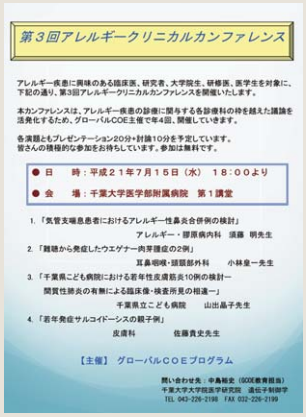


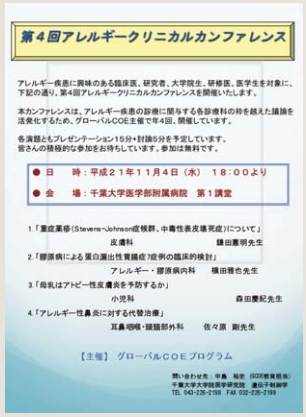





## Allergy Clinical Conference




## 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 |
| 新中須亮 | 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

| | | | |
|---|---|---|---|
| 袁　璡 | 細胞分子医学 | 篠塚 啓二 | 臨床分子生物学 |
| 伊狩 潤 | 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 |
| 呉　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

**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

## 今後のイベント情報

**シンポジウム　重粒子線治療と免疫　ーその可能性を探るー**
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々に感謝いたします。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