

T細胞が欠如あるいは不十分でも、ヒトB細胞はCD40からのシグナルを得てIgGタイプの抗体を産生しうることが判明した。

1. アポトーシス活性をもつ抗erbB-2抗体が認識するペプチドの決定:

がん治療に有用な抗体作製を目指して、細胞傷害性をもつ抗erbB-2の抗体作製を試みた。研究方法の項で記載した手法で、erbB-2の合成ペプチドをマウスに免疫したところ、その中の1ペプチドに対する抗体がSV22細胞のアポトーシスを強く誘導できた。このペプチドは、アポトーシス誘導可能なヒト型抗体作製に利用すべく、上述したヒト免疫系再構築マウスに免疫中である。

D. 考察

ヒト造血幹細胞は免疫不全マウス内で、B細胞には比較的容易に分化することを示した。さらにこれらB細胞は抗原刺激を受けた場合、ヘルパーT細胞からの補助シグナルを補充すると抗原特異的抗体を産生することを、世界ではじめて証明した。今年度の研究では、ヘルパーT細胞による補助シグナルとして、抗CD40抗体を利用して、抗原により活性化したB細胞にCD40からシグナルを入れることによって代替した。抗CD40抗体投与は経済的にも実験操作の上でも省けた方が望ましいので、今後は昨年度に開発したT細胞の分化系の拡張と改良を進める予定である。また、B細胞も通常マウスに比較して少ないので、CD4+移植数や頻度あるいはその後の処理によって、充分量の抗体を得られる工夫が実用に向けた抗体作製には必要と考える。一方、癌治療を目指したアポトーシス誘導可能なヒト型抗体の作製も、抗体が認識するエピトープペプチドがマウスの系で判明したことは、今後本研究で開発したヒト免疫系を再構築したマウスを用いて有用な抗体の獲得が期待される。また、同エピトープは将来ワクチ

ンとしての有用性もあり、同モデル動物での検討も可能となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Satoshi Nunomura, Takehito Sato, Sonoko Habu, Molecular Basis for Functional Maturation of Thymocytes: Increase in c-fos Translation with Positive Selection. J.Immunol., in press, 2000
- (2) Wataru Ise, Mamoru Totsuka, Rumi Takato, Satoshi Hachimura, Takehiko Sato, Akio Ametani, Ypshihiro Kumagai, Sonoko Habu, Shuichi Kaminogawa Primary response of naitive CD4+ T cells to amino acid- substited analogs of an antigenic peptide can show distinct activation patterns: Th1- and Th2-type cytokine secretion, and helper activity for antibody production without apparent cytokine secretion. FEBS Letters 465:28-33, 2000

2. 学会発表

(1) 佐藤健人(東海大・医・免疫)、布村聡、林啓太郎、佐竹正延、垣生園子「胸腺分化における転写因子AML1の役割」

Kyoto T Cell Conference 2000年

(2) 布村聡(東海大・医・免疫)、佐藤健人、垣生園子「ポジティブセレクションにおいてc-fos翻訳能と翻訳開始因子eIF-4Eの発現は相関する」Kyoto T Cell Conference 2000年

(3) 玉内秀一(北里大・医・微生物)

吉田由紀、佐藤健人、八村敏志、上野川修一、垣生園子「腫瘍特異的T細胞クローンアナジー誘導によるin vivo抗腫瘍効果の解析」第4回基盤的癌免疫研究会総会 2000年

(4) 餅田尚子(東海大・医・免疫)、吉田由紀、佐藤健人、榎垣伸彦、八木田秀雄、奥村康、垣生園子「胸腺細胞負の選択におけるTRAIL

の関与」第30回日本免疫学会総会 2000年

(5) 平松太一(桐蔭横浜大・人間科学工学センター)、黒沢大、齊藤哲也、熊沢善博、佐藤健人、垣生園子、小寺洋、廣戸三佐雄、松島瑞子、稲田祐二、西村裕之「ポリエチレングリコール修飾抗原による抗原

特異的免疫寛容誘導」第30回日本免疫学会総会 2000年

(6) 矢島俊樹(名大・医・病態研・生体防御)、西村仁志、佐藤健人、垣生園子、桑野博行、吉開泰信「IL-15依存性メモリータイプCD8T細胞のTh1誘導における橋渡しの役割」第30回日本免疫学会総会 2000年

(7) 布村聡(東海大・医・免疫)、佐藤健人、林啓太郎、佐竹正延、垣生園子「転写因子AML1は胸腺ポジティブセレクションに伴う機能的成熟に重要である」

第30回日本免疫学会総会 2000年

(8) 11月14日~16日 亀谷美恵(東海大・医・免疫)、片野いくみ、佐藤健人、垣生園子「特異抗原産生におけるIL-4の抑制作用—TCR-Tgマウスによる解析—」

第30回日本免疫学会総会 2000年

(9) 佐藤千春(東海大・医・免疫)、佐藤健人、垣生園子「胸腺ストローマ細胞の膜上分子はDP細胞のSP細胞への移行1. Takehito Sato, Satoshi Numomura, Chiharu Sato, Katsuto Hozumi, Yoshihiro Kumagai, Takashi Nishimura, Tak W.Mak, Kenji kishimura and Sonoko Habu, CD45 can act as a negative fegulator for the transition from early to late CD+ CD 8+thymocytes. Int. Immunol., 11:89-97 1999

4. 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Increased T cell autoreactivity in the absence of CD40-CD40 ligand interactions: A role of CD40 in regulatory T cell development. J. Immunol. 166: 353-360	2001		Atsushi Kumanogoh, Xiaosong Wang, Ihnsook Lee, Chie Watanabe, Masahito Kamanaka, Wei Shi, Kanji Yoshida, Takehito Sato, Sonoko Habu, Misako Itoh, Noriko Sakaguchi, Shimon Sakaguchi Hitoshi Kikutani
Oral immunization with size-purified microsphere beads as a vehicle selectively induces systemic tolerance and sensitization Vaccine 19: 579-588	2001		Yoichi Matsunaga, Yoshio Wakatsuki, Yasuhiko Tabata, hideo Kawasaki, Takashi Usui, masaru Yoshida, Toshiyuki Itoh, Sonoko Habu and Toru Kita
Diminution of the AML1 transcription factor function causes differential effects on the fates of CD4 and CD8 single-positive T cells J. Immunol. 165:6816-6824	2001		Keitaro Hayashi, Waka Natsume, Toshio Watanabe, Natsumi Abe, Naomi Iwai, Hitoshi Okada, Yoshiaki Ito, Masahide Asano, Yoichiro Iwakura, Sonoko, Habu, Yousuke Takahama Masanobu Satake
Dietary nucleotides can up-regulate antigen-specific Th 1 immune IgE responses in mice. Int Arch Allergy Immunol 122:33-41	2000		Shinya Nagafuchi, Satoshi Hachimura, Mamoru Totsuka, Takeshi Takahashi, Masao Goto, Takaji

<p>Molecular Basis for Functional Maturation of Thymocytes: Increase in c-fos Translation with Positive Selection. J.Immunol., 164:5590-5595</p>	<p>2000</p>	<p>Yajima, Tamotsu Kuwata, Sonoko Habu Shuichi Kaminogawa Satoshi Nunomura, Takehito Sato, Sonoko Habu,</p>
<p>Immune Tolerance Induced by Polyethylene Glycol-Conjugate of Protein Antigen: Clonal Deletion of Antigen-specific Th Cells in the Thymus. J. Biomaterials Science, Polymer Edition. in press,</p>	<p>2000</p>	<p>Tetsuya Saito, Yoshihiro Kumagai, Taichi Hiramatsu, Masaru Kurosawa, Takehito Sato, Sonoko Habu, Kenichi Mitsui, Yoh Kodera, Misao Hiroto, Ayako Matsushima, Yuji Inada, Hiroyuki Nishimura</p>
<p>Primary response of native CD4+ T cells to amino acid- substituted analogs of an antigenic peptide can show distinct activation patterns: Th1- and Th2-type cytokine secretion, and helper activity for antibody production without apparent cytokine secretion. FEBS Letters 465:28-33</p>	<p>2000</p>	<p>Wataru Ise, Mamoru Totsuka, Rumi Takato, Satoshi Hachimura, Takehiko Sato, Akio Ametani, Yoshihiro Kumagai, Sonoko Habu, Shuichi Kaminogawa</p>
<p>Establishment of efficient teaggregation culture system for gene transfection into immature t cells by retroviral vectors. in press, Immunol. Lett.71:61-66</p>	<p>2000</p>	<p>Katsuto Hozumi, Ryo Ohtsuka, Daisuke Suzuki, Kiyoshi Ando, Mamoru Ito, Takashi Nishimura, Matthias Merkenschlager Sonoko Habu</p>
<p>Serum IgE response model using allergen-specific T cell receptor transgenic mice. J. Allergy Clin. Immunol. 105:788-795</p>	<p>2000</p>	<p>Kan Shida, Satoshi Hachimura, Akio Ametani, Mina Ishimori, Mei Ling,</p>

Entamoeba histolytica: Bacterial expression of a human monoclonal antibody which inhibits in vitro adherence of trophozoites. Exp Parasitol 2000 96:52-56.	2000	Masaki Hashiguchi, Sonoko Habu and Shuichi Kaminogawa. Cheng XJ, Ihara S, Takekoshi M, Tachibana H
Bacterial expression of a human monoclonal antibody that inhibits in vitro adherence of Entamoeba histolytica trophozoites. Arch Med Res 2000 31(4 Suppl):S311-2	2000	Cheng XJ, Watanabe K, Ihara S, Takekoshi M, Tachibana H.
Reconstruction of Fab antibody from Epstein-Barr virus-transformed, monoclonal anti-i cold agglutinin-producing cell line, GL-2. Biochim Biophys Acta in press.	2000	Nagatsuka Y, Takekoshi M, Maeda F, Ihara S, Ono Y.
Protection of hamsters from amebic liver abscess formation by immunization with the 150- and 170-kDa surface antigens of Entamoeba histolytica.	2001	Cheng, X.-J. and Tachibana, H.
High prevalence of infection with Entamoeba dispar, but not E. histolytica, in captive macaques.	2001	Tachibana, H., Cheng, X.-J., Kobayashi, S., Matsubayashi, N., Gotoh, S. and Matsubayashi, K.
Serologic response to Blastocystis hominis infection in asymptomatic individuals.	2000	Kaneda, Y., Horiki, N., Cheng, X.-J., Tachibana, H. and Tsutsumi, Y.
Bacterial expression of a human monoclonal antibody that inhibits in vitro adherence of Entamoeba	2000	Cheng, X.-J., Watanabe, K., Ihara, S., Takekoshi M. and

histolytica trophozoites.			Tachibana, H.
Molecular cloning and characterization of peroxiredoxin from <i>Entamoeba moshkovskii</i>	2000		Cheng, X.-J. and Tachibana, H.
<i>Entamoeba dispar</i> , but not <i>E. histolytica</i> , detected in a colony of chimpanzees in Japan. <i>Parasitol. Res.</i> , 86: 537-541.	2000		Tachibana, H., Cheng, X.-J., Kobayashi, S., Fujita, Y. and Udono, T.
<i>Entamoeba histolytica</i> : Bacterial expression of a human monoclonal antibody which inhibits in vitro adherence of trophozoites. <i>Exp. Parasitol.</i> , 96: 52-56.	2000		Cheng, X.-J., Ihara, S., Takekoshi, M. and Tachibana, H.
<i>Entamoeba dispar</i> : Cloning and characterization of peroxiredoxin genes. <i>Experimental Parasitology</i> , 94: 51-55.	2000		Tachibana, H. and Cheng, X.-J.
Asymptomatic cyst passers of <i>Entamoeba histolytica</i> but not <i>Entamoeba dispar</i> in institutions for the mentally retarded in Japan. <i>Parasitology International</i> , 48: in press.	2000		Tachibana, H., Kobayashi, S., Nagakura, K., Kaneda, Y. and Takeuchi, T.

CD45 can act as a negative regulator for the transition from early to late CD4⁺ CD8⁺ thymocytes.

Sato T, Nunomura S, Sato C, Hozumi K, Kumagai Y, Nishimura T, Mak TW, Kishihara K, Habu S

Int Immunol 1999 Jan;11(1):89-97

20000494

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。