

厚生科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

免疫系の老化をターゲットにした細胞療法に関する研究

平成13年度 総括研究報告書

主任研究者 中山俊憲

平成14年4月

目次

I. 総括研究報告書

免疫系の老化をターゲットにした細胞療法に関する研究 —1

中山 俊 憲

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 —————11

III. 研究成果の刊行物・別刷 —————13

免疫系の老化をターゲットにした細胞療法に関する研究

主任研究者 中山 俊憲 千葉大学大学院医学研究院・教授

免疫系の老化は、T細胞の機能異常が最も顕著にみられ、加齢に伴って病原微生物に対するT細胞依存性の免疫反応が効率よく誘導できなくなる。事実、65歳以上の剖検時での直接の死因の第一位は感染症である(厚生省)。T細胞が効率よく病原微生物に対して免疫反応を起こすためには、異なったリンホカインを産生するTh1またはTh2タイプのメモリーT細胞にバランスよく機能分化する必要がある。我々は、これまでに老化マウスではTh2細胞の分化が障害を受けていることを報告してきた。また、最近、我々の研究室で発見された新しいリンパ球分画NKT細胞は、元々数が少ないために解析が遅れていたが、Th1/Th2細胞の分化調節に重大な役割を果たしていることが分かった。また、感染免疫、自己免疫疾患の発症抑制、ガン免疫などにも重要であることも明らかになった。このNKT細胞は加齢とともに激減し、60才以上のヒトでは、ほとんど検出できない。また、いくつかの自己免疫疾患の患者やがん患者でもその数は、激減している。1997年にこの細胞のみを特異的に活性化させる糖脂質(α -GalCer)が我々の施設で発見され、これを用いてヒトのNKT細胞をin vitroで培養し、現在のところ2週間で100倍程度に増殖させることが可能になった。

本研究では、免疫系の老化に伴うT細胞及びNKT細胞依存性の免疫能の低下を防止することを目的とし、老化とともに激減するNKT細胞に焦点をあてた細胞療法に関する基盤研究を行う。まず、自己のNKT細胞をin vitroで増やして細胞移入する、または活性化した樹状細胞に糖脂質(α -GalCer)をパルスして移入し、生体内のNKT細胞を効率よく増殖させる、などの手法に関する基礎研究を行う。NKT細胞に焦点を当てた細胞療法に関する臨床研究計画は、千葉大学医学部の倫理委員会で承認されている。米国FDAの細胞治療指針に従った細胞調整を行って、Phase Iに相当する研究を平成13年度から開始した。13年度末までに3例のPhase I相当の臨床研究が行われた。Phase Iということで、最初の対象はがん患者であるが、その成果を基に免疫系の老化をターゲットとした細胞療法の基礎を3年間で完成させる計画である。

A. 研究目的

平成12年までの3年間の厚生科学研究費（長寿科学）などを用いた研究で、加齢にともなって見られる免疫不全はT細胞の機能不全、特にTh2細胞の分化の低下がその原因になっていることを、マウスの動物モデルと用いた研究で明らかにした。その後、ヒトの細胞での解析を始めるとともに、細胞治療によって加齢にともなって見られるT細胞の機能不全を改善できないかどうかについて、研究を開始した。最近、我々の研究室で発見された新しいリンパ球分画NKT細胞は、元々数が少ないために解析が遅れていたが、Th1/Th2細胞の分化調節、感染免疫、自己免疫疾患の発症抑制、ガン免疫などに重要な役割を果たしていることが分かってきた。このNKT細胞は加齢とともに激減し、60才以上のヒトでは、ほとんど検出できない。また、いくつかの自己免疫疾患の患者やがん患者でもその数は、激減している。1997年にこの細胞のみを特異的に活性化させる糖脂質(α -GalCer)が我々の施設で発見され、これを用いてヒトのNKT細胞も*in vitro*で培養すると増殖や活性化が誘導できる。本申請研究では、免疫系の老化に伴うT細胞及びNKT細胞依存性の免疫能の低下を改善することを目ざして、老化とともに激減するNKT細胞に焦点をあてた細胞療法に関する基盤研究を行う。

我々の計画している方法は、自己の末梢血リンパ球中のNKT細胞を用い、*in vitro*で培養、増殖させた後体内に戻したり、自己の樹状細胞を*in vitro*で糖脂質(α -GalCer)によって活性化させた後に体内に戻すため、

GVHや拒絶反応などの心配はない。 α -GalCer単独投与のPhaseIの臨床治験は海外において行われており、今のところ毒性は非常に低いことが分かっている。我々の施設では、細胞調整は無菌室を用いて日常的に行っており、NKT細胞療法のプロトコール樹立には、これまで行ってきたLAK療法での経験が十分参考になる。さらに、今回は米国FDAの細胞治療指針に従って細胞調整することを目指している。また、LAK療法を行っているとき患者さんは風邪もひかないことが、経験的に分かっている。自己のリンパ球を用いた細胞療法は、補助療法として上手く使えば、特に高齢者での感染症予防、根治手術のあとの微小転移などをターゲットにしたがんの治療などに効力を発揮し、国民の保健医療のニーズに大いに貢献すると考えられる。

B. 研究方法

1) ヒトの末梢血から単核球を調整し、 α -GalCerとIL-2を用いてNKT細胞を培養する手法を確立する目的で、無血清培地を用いて、臨床グレードの α -GalCerとIL-2(イムネース)でいろいろな患者さんからのサンプルで培養を行い、NKT細胞数を計測した。大量培養はフラスコでの培養が今のところ最も優れているが、バッグによる方法の検討も開始した。また、樹状細胞の培養にIL-4を加える必要があるかどうかについて、なくても α -GalCerの抗原提示能に関しては問題ないという結果が得られているが、GM-CSFも海外の製品で臨床グレードのものが入手できることがわかり、これを用いて

研究を行っている。

2) ヒトでの細胞治療の PhaseI (有害事象の有無の検討) のレベル 1 (5×10^7)、レベル 2 (2.5×10^8)、レベル 3 (1×10^9) を計画しており、13 年度はレベル 1 の 3 例がおわった。細胞は計 4 回投与(2 ヶ月間)し、その後 3 週間の経過観察をした。また、米国 FDA の細胞治療指針に従った、細胞治療の標準的プロトコールの作成も目指している。

3) 実際に α -GalCer パルス樹状細胞を移入した場合、生体内での活性化 NKT 細胞の検出法について、検討した。ヒトの NKT 細胞は TCRV α 24/V β 11 陽性の細胞をフローサイトメトリーで検出した。細胞移入後に数の増減をモニターした。また、in vitro で活性化させたあとのサイトカイン産生能 (IFN γ mRNA) の検出法はすでに確立しており、single cell sorting と single cell PCR 法で検討した。

倫理面への配慮

動物実験は千葉大学の実験動物委員会の定める規定を遵守して行う。ガン患者での NKT 細胞の細胞移入 (千葉大学大学院医学研究院胸部外科学、藤沢武彦教授との共同研究) はすでに千葉大学医学部で倫理委員会の承認を得ている。免疫系の老化をターゲットにした細胞療法に関する研究計画は、具体的なプロトコールが確立した後、千葉大学医学部での倫理委員会に申請する予定である。

C. 研究結果

1) 移入細胞の調整と機能評価についての実験

現在までに、ヒトの末梢血中の NKT 細胞を用いて in vitro で無血清培地中で培養し、2 週間で約 100 倍の細胞が得られている。この培養 NKT 細胞は抗腫瘍活性を維持していることが、in vitro の腫瘍細胞をターゲットにした細胞傷害解析系で明らかになった。これまでの 20 例以上の肺癌患者さんのサンプルでどれも大体同じであった。また、末梢血の単核球を用いて in vitro で臨床グレードの GM-CSF と IL-2 とともに培養し、1 週間後に糖脂質 α -GalCer をパルスすればマウス及びヒトの NKT 細胞を活性化出来ることが分かった。これについても、これまでの 3 例の肺癌患者のサンプル (それぞれ各 4 回) で、多少の優劣はあるものの有意な活性の検出が、増殖反応と Yac 細胞を用いた細胞傷害機能誘導の実験系で明らかになった。移入樹状細胞の機能評価にマウスの NKT 細胞が利用できることもわかった。これまでの 3 例の肺癌患者の、毎週のサンプル合計 12 回の結果も満足できるものであった。今後も、サンプルを増やして検討する予定である。

2) 13 年度の臨床研究

13 年度は、PhaseI に相当する臨床研究を、3 例行った。細胞は 5×10^7 (計 4 回) という小量から始め、2 ヶ月の投与期間とその後 3 週間の経過観察では特に重篤な副作用は出ていない。米国 FDA の細胞治療指針に従った、細胞治療の標準的プロトコールの樹立のために、たとえばデータマネージャーを指定して調整の各 step の状況をすべて記録に残すといった実験手法をとっており、おのおののステップは全て記録に残してい

る。

3) 体内での NKT 細胞の活性化の検討

合計 4 回の細胞移入の後に、末梢血中の NKT 細胞の数をモニターしたが、多少の増減はあるものの特に投与に関連して NKT 細胞の数が増えたり、減ったりすることはなかった。機能についても、有意な変化は見られなかった。これは、移入細胞の数が非常に少ないことによるものと考えられ、今後のレベル 2 (2.5×10^8)、レベル 3 (1×10^9)の結果が待たれる。

D. 考察

NKT 細胞に関する研究では、NKT 細胞の発見・腫瘍免疫分野での重要性など我々のグループは、世界に先駆けてマウス及びヒトでの研究成果を報告してきた経験がある。NKT 細胞を特異的に活性化させる物質は現在のところ α -GalCer しか見つかっていない。NKT 細胞数が加齢とともに激減することが、我々のヒトでの解析から明らかになり、自己のリンパ球を *in vitro* で増やし体内に戻してやる細胞療法によって高齢者での感染症やがんの補助療法に使うことは出来ないか。こういった視点で、NKT 細胞をターゲットにした細胞療法の基礎研究を行っている施設は我々のほかに報告はない。すでに、いくつかの実験（無血清培地を用いた細胞の培養条件の確立、GMP レベルでの細胞調整システムの確立、移入細胞の活性の評価方法、生体内での NKT 細胞の活性化及び数の評価など）は進んでおり、かなりのデータが集積されてきた。これからは、大量培養への移行など、より実部分的な基盤となる実験を行う必要がある。

今後、必要となる実験として次の様なものを考えている。

(I) 加齢に伴う NKT 細胞依存性の免疫能の

実験動物を用いた研究

1) 老齢マウスの NKT 細胞の機能が正常なのか低下しているのかについて、NKT 細胞特異的なリガンドである α -GalCer で刺激した後に、single cell PCR 法を使ってサイトカイン産生能 (IFN γ mRNA) を指標にして検索する。single cell PCR 法の条件設定は終わっている。ヒトのサンプルでも同様の研究を行う。数は減っているものの、機能の面でどうか明らかにする。

2) 細胞移入の実験を老齢マウスに行う。細胞数、タイミング、回数、投与経路など条件設定を行う。移入細胞には、Ly5.1 のマーカーをもっている B6 マウスの細胞や、CFSE といった細胞標識色素を用いて移入細胞の動きを追う。一部論文投稿中。平成 14 年度も詳細な検討を続ける。

3) メラノーマの肝転移実験モデル、肝炎モデルなど NKT 細胞が大きな役割を果たしていると考えられる実験系を使って、若齢マウスと同じ免疫反応が再現できるかどうか検討する。

14 年度は特に 3) の実験を中心に行う。ヒトでの細胞治療を視野に入れて、マウスでの基礎実験を進める。

(II) 細胞移入のための細胞調整システムの確立

1) ヒトの末梢血から単核球を調整し、 α -GalCer と IL-2 を用いて培養する実験系を確立する。無血清培地を用いて、治験グレードの α -GalCer と臨床グレードの IL-2 (イムネース) で培養し、NKT

細胞数にして1週間で約 100 倍の増殖が可能になった。大量培養はフラスコでの培養が今のところ最も優れているが、今後バッグによる方法の検討をすすめる。また、樹状細胞の培養に IL-4 を加える必要があるかどうかについて、現在のところ、なくても α -GalCer の抗原提示能に関しては問題ないという結果が得られているが、さらに詳しい検討を行う。大量培養とともに、常に高い質の細胞調整ができるシステムを目指す。

2) 実際に NKT 細胞や α -GalCer パルス樹状細胞を大量 {レベル 2 (2.5×10^8)、レベル 3 (1×10^9)} 移入した場合、生体内での活性化 NKT 細胞の検出法について、検討する。ヒトの NKT 細胞は TCRV α 24/V β 11 陽性の細胞をフローサイトメトリーで検出する。細胞移入後に数の増減をモニターする。また、*in vitro* で活性化させたあとのサイトカイン産生能 (IFN γ mRNA) の検出はすでに確立している、single cell sorting と single cell PCR 法で検討する。

3) ヒトでの細胞治療の Phase I のレベル 1 (5×10^7)、レベル 2 (2.5×10^8)、レベル 3 (1×10^9) を計画しており、14 年度はレベル 2,3 を 3 例ずつ完成させる予定である。細胞は計 4 回投与(2 ヶ月間)し、その後 3 週間の経過観察をすることになっている。米国 FDA の細胞治療指針に従って、細胞治療の標準的プロトコルの作成を目指した研究に力を入れ

る。

E. 結論

今年度の研究で、人の細胞を *in vitro* で培養し、本人に戻すための手順などの基礎研究が大きく進んだと考えている。いつも同じ活性の細胞の調整ができたこと、増殖効率が一定して細胞数の予測が可能になったこと、調整細胞の機能の評価を適切に行うことなど、一連の細胞調整手法の樹立についての検討がだいたい終わった。こういった細胞療法についても、Phase I に相当する臨床研究を行う必要があり、現在のところ移入細胞の数が非常に少ないためもあるが、特記する重大な有害事象は検出されていない。以上の成果をふまえ、次年度からは、Phase I のレベル 2 (2.5×10^8)、レベル 3 (1×10^9) の臨床研究をすすめ、細胞治療の基盤を樹立することを目指す。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 発表論文

1. Shimizu, C., Kawamoto, H., Yamashita, M., Kimura, M., Kondo, E., Kaneko, Y., Okada, S., Tokuhisa T., Yokoyama, M., Taniguchi, M., Katsura, Y., and Nakayama, T.: Progression of T cell lineage restriction in the earliest subpopulation of murine adult thymus visualized by the expression of *Ick*

- proximal promoter activity. Int. Immunol. 13:105-117 (2001).
2. Kawakami, K., Kinjo, Y., Yara, S., Koguchi, Y., Uezu, K., Nakayama, T., Taniguchi, M., and Saito, A.: Activation of V α 14⁺ natural killer T cells by α -galactosylceramide results in development of Th1 response and local host resistance in mice infected with cryptococcus neoformans. Infect Immune. 69:213-220 (2001).
 3. Shin, T., Nakayama, T., Akutsu, Y., Motohashi, S., Shibata, Y., Harada, M., Kamada, N., Shimizu, C., Shimizu, E., Saito, T., Ochiai, T., and Taniguchi, M.: Inhibition of tumor metastasis by adoptive cell transfer of IL-12-activated V α 14 NKT cells. Int. J. of Cancer 91:523-528 (2001).
 4. Seino, K., Muramoto, K., Yanagisawa, K., Oyama, K., Takada, Y., Kakuta, S., Iwakura, Y., Van Kaer, L., Takeda, K., Nakayama, T., Taniguchi, M., Bashuda, H., Yagita, H., Okumura, K., and Fukao, K.: Requirement for NKT cells in the induction of allograft tolerance. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:2577-2581 (2001).
 5. Kamada, N., Iijima, H., Kimura, K., Harada, M., Shimizu, E., Motohashi, S., Kawanó, T., Shinkai, H., Nakayama, T., Sakai, T., Brossay, L., Kronenberg, M., and Taniguchi, M.: Crucial amino acid residues of mouse CD1d for glycolipid ligand presentation to V α 14 NKT cells. Int. Immunol. 13:853-861 (2001).
 6. Yamasaki, M., Sasho, T., Moriya, H., Kanno, M., Harada, M., Kamada, N., Shimizu, E., Nakayama, T., and Taniguchi, M.: Extrathymic development of V α 11 T cells in placenta during pregnancy and their possible physiological role. J. Immunol. 166:7244-7249 (2001).
 7. Kimura, M., Koseki, Y., Yamashita, M., Watanabe, N., Shimizu, C., Katsumoto, T., Kitamura, T., Taniguchi M., Koseki, H., and Nakayama, T.: Regulation of Th2 cell differentiation by *mel-18*, a mammalian polycomb group gene. Immunity 15:275-287 (2001).
 8. Sharif, S., Arreaza, G. A., Zucker, P., Mi, Q.-S., Sondhi, J., Naidenko, O. V., Kronenberg, M., Koezuka, Y., Delovitch, T. L., Gombert, J.-M., Leite-de-Moraes, M., Gouarin, C., Zhu, R., Hameg, A., Nakayama, T., Taniguchi, M., Lepault, F., Lehuen, A., Bach, J.-F., and Herbelin, A.: Activation of natural killer T cells by α -galactosylceramide treatment prevents the onset and recurrence of autoimmune Type 1 diabetes. Nature Medicine 7:1057-

1062 (2001).

9. Kawakami, K., Kinjo, Y., Uezu, K., Yara, S., Miyagi, K., Koguchi, Y., Nakayama, T., Taniguchi, M., and Saito, A.: Monocyte chemoattractant protein-1-dependent increase of V α 14 NKT cells in lungs and their roles in Th1 response and host defense in cryptococcal infection. *J. Immunol.* 167:6525-6532 (2001).
10. Nakayama, T., Kasprovicz, D. J., Yamashita, M., Schubert, L. A., Gillard, G., Kimura, M., Didierlaurent, A., Koseki, H., and Ziegler, S. F.: The generation of mature, single-positive thymocytes *in vitro* is dysregulated by CD69 blockade or overexpression. *J. Immunol.* 168:87-94 (2002).
11. Duthie, M. S., Wleklinski-Lee, M., Smith, S., Nakayama, T., Taniguchi, M., and Kahn, S. J.: During *Trypanosoma cruzi* infection CD1d-restricted NK T cells limit parasitemia and augment the antibody response to a glycoposphoinositol-modified surface protein. *Infection and Immunity* 70:36-48 (2002).
12. Suto, A., Nakajima, H., Ikeda, K., Kubo, S., Nakayama, T., Taniguchi, M., Saito, Y., and Iwamoto, I.: CD4⁺ CD25⁺ T-cell development is regulated by at least 2 distinct mechanisms. *Blood* 99:555-560 (2002).
13. Gonzalez-Aseguinolaza, G., Van Kaer, L., Bergmann, C. C., Wilson, J. M., Schmieg, J., Kronenberg, M., Nakayama, T., Taniguchi, M., Koezuka, Y., and Tsuji, M.: NKT cell ligand α -galactosylceramide enhances protective immunity induced by malaria vaccines. *J. Exp. Med.* in press.
14. Akutsu, Y., Nakayama, T., Harada, M., Kawano, T., Motohashi, S., Shimizu, E., Ito, T., Kamada, N., Saito, T., Matsubara, H., Miyazawa, Y., Ochiai, T., Taniguchi, M.: Expansion of lung V α 14 NKT cells by administration of α -galactosylceramide-pulsed dendritic cells. *Jpn. J. Can. Res.* In press.

2. 学会発表

1. Nakayama, T., Yamashita, M.: TCR - Induced calcineurin activation regulates Th2 cell development by modifying the IL-4 receptor signaling complex. FASEB meeting 2001. March 31-April 4, Orlando

2. Kimura, M., Taniguchi, M., Nakayama, T.: Regulation of Th2 cell

- differentiation by a mechanism involving mel-18, a mammalian polycomb group gene. FASEB meeting 2001. March 31-April 4, Orlando
3. Harada, M., Kamada, N., Kronenberg, M., Nakayama, T., Taniguchi, M.: Regulation of V α 14 NKT cell-mediated cytotoxicity by a glycolipid ligand/CD1d complex on target cells. FASEB meeting 2001. March 31-April 4, Orlando
4. 中山俊憲 感染免疫とアレルギー 第13回日本アレルギー学会春季臨床大会 2001年 5月10日 横浜
5. 本橋新一郎、中山俊憲、真柄久美子、谷口克、藤澤武彦 原発性肺癌患者末梢血中及び肺組織中 NKT 細胞数と機能 基盤的がん免疫研究会 2001年 7月 三重
6. Nakayama, T., Kasproicz, D., Ziegler, S.: The generation of mature, single-positive thymocytes *in vivo* is dysregulated by CD69 blockade or overexpression. 11th International congress of Immunology 2001. July 22-27, Stockholm
7. Asai, K., Kimura, M., Yamashita, M., Toraya, T., Nakayama, T., Hachimura, S., Kaminogawa, S.: Analysis of T cell signaling reveals a novel type of T cell hyporesponsiveness in oral tolerance. 11th International congress of Immunology 2001. July 22-27, Stockholm
8. Yamashita, M., Nakayama, T.: Erk/MAPK- and STAT6-dependent histone H3 acetylation on the nucleosomes associated with IL-4 and IL-13. 11th International congress of Immunology 2001. July 22-27, Stockholm
9. Shimizu, C., Yamashita, M., Taniguchi, M., Nakayama, T.: Age-related alteration in the Th1/Th2 cell differentiation. 11th International congress of Immunology 2001. July 22-27, Stockholm
10. Kikkawa, E., Taniguchi, M., Nakayama, T.: Functional maturation of developing CD4 single positive thymocytes. 11th International congress of Immunology 2001. July 22-27, Stockholm
11. Kinjo, Y., Kawakami, K., Yara, S., Uezu, K., Koguchi, Y., Nakayama, T., Taniguchi, M., Saito, A.: V α 14⁺ NKT cells play an important role in the host defence to *cryptococcus neoformans* infection through inducing Th1 response. 11th

International congress of Immunology
2001. July 22-27, Stockholm

12. Suzuki, K., Segawa, Y., Itokazu, Y.,
Saito, T., Yamashita, Y., Nakayama,
T.: Concanavalin A-induced
calcineurin activation regulates
development of hepatitis related
with cytokines expressions involving
LECT2. 2nd International Conference
on Hepatic & Splanchnic Circulation
Health & Disease, Dunedin 2001.
August 24-26, New Zealand

13. 本橋新一郎、中山俊憲、真柄久美子、
谷口克、藤澤武彦 原発性肺癌患者末
梢血中及び肺組織中 NKT 細胞数と機能
日本がん学会 2001年 9月 横浜

14. 鎌田徹、山下政克、谷口克、中山俊憲
SHP-1 欠損マウスにおける気管支喘息の亢
進 第 51 回日本アレルギー学会総会
2001年 10月 29-31日 福岡

15. 中山俊憲、山下政克 T 細胞活性化シ
グナルによる Th2 細胞分化制御 第 51
回日本アレルギー学会総会シンポジウ
ム 2001年 10月 29-31日 福岡

16. 清水千織、山下政克、鎌田徹、谷口克、
中山俊憲 Th1/Th2 細胞分化における
加齢の影響 第 31 回日本免疫学会総
会 2001年 12月 11-13日 大阪

18. 鎌田徹、山下政克、清水千織、柴田陽

一、村田薫、谷口克、中山俊憲 SHP-
1 の Th2 依存性 I 型アレルギー反応に
おける関与 第 31 回日本免疫学会総
会 2001年 12月 11-13日 大阪

19. 木村元子、勝本拓夫、渡辺直熙、谷口
克、古関明彦、中山俊憲 哺乳類ポリ
コーム群遺伝子 mel-18 による Th2 細
胞への分化の調節 第 31 回日本免疫
学会総会 2001年 12月 11-13日 大
阪

20. 山下政克、鵜飼磨貴、菅谷薫子、中山
俊憲 Erk/MAPK カスケードによる Th2
細胞分化と IL-4、IL-13 遺伝子座ヒス
トンアセチル化の制御 第 31 回日本
免疫学会総会 2001年 12月 11-13日
大阪

21. 原田通成、伊藤俊広、小池順造、三國
修、中山俊憲、谷口克 CD1d 分子を介
した V α 14NKT 細胞の傷害抑制に関わる
120kD タンパク質の解析 第 31 回日本
免疫学会総会 2001年 12月 11-13日
大阪

22. 石森直樹、中井之人、岩渕和也、藤井
聡、綿野敬子、三島鉄也、中山俊憲、
谷口克、KAER Luc Van、小野江和則 動
脈硬化病巣進展における NKT 細胞の役
割 第 31 回日本免疫学会総会 2001
年 12月 11-13日 大阪

13. 小林誠一郎、金子佳賢、中山俊憲、谷
口克 非寛解サルコイドーシス患者に

における $V\alpha 24$ NKT 細胞の減少および
IFN- γ の産生抑制 第 31 回日本免疫学
会総会 2001 年 12 月 11-13 日 大阪

の T 細胞シグナル伝達の解析 第 31
回日本免疫学会総会 2001 年 12 月
11-13 日 大阪

14. 川上和義、金城雄樹、上江洲香織、屋
良さとみ、宮城一也、高口善信、中山
俊憲、谷口克、齋藤厚 クリプトコッ
カス感染による $V\alpha 14$ *NKT 細胞の肺内
集積と感染防御における役割 第 31
回日本免疫学会総会 2001 年 12 月
11-13 日 大阪

19. 斉藤武、山下政克、中山俊憲、鈴木和
男 Con A 誘導の肝炎におけるカルシ
ニューリンに関連する LECT2 をはじめ
とするサイトカインの発現 第 31 回
日本免疫学会総会 2001 年 12 月 11-13
日 大阪

15. 宮城一也、川上和義、金城雄樹、上江
洲香織、屋良さとみ、高口善信、中山
俊憲、谷口克、齋藤厚 クリプトコッ
カス感染による $V\alpha 14$ *NKT 細胞の肺内
集積における MCP-1 の役割 第 31 回
日本免疫学会総会 2001 年 12 月 11-13
日 大阪

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし。

2. 実用新案登録
特になし。

16. 須藤明、中島裕史、池田啓、久保秀一、
中山俊憲、谷口克、岩本逸夫、齋藤康
CD4*CD25*T 細胞分化発達機構の解明
第 31 回日本免疫学会総会 2001 年 12
月 11-13 日 大阪

17. 浅井和美、木村元子、虎谷輝正、山下
政克、中山俊憲、八村敏志、上野川修
一 異なる二つのシグナル伝達系によ
り制御される経口免疫寛容の T 細胞低
応答性 第 31 回日本免疫学会総会
2001 年 12 月 11-13 日 大阪

18. 虎谷輝正、浅井和美、中山俊憲、八村
敏志、上野川修一 経口免疫寛容特有

別紙 5

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Shimizu, C., Kawamoto, H., Yamashita, M., Kimura, M., Kondo, E., Kaneko, Y., Okada, S., Tokuhisa T., Yokoyama, M., Taniguchi, M., Katsura, Y., and Nakayama, T.	Progression of T cell lineage restriction in the earliest subpopulation of murine adult thymus visualized by the expression of <i>lck</i> proximal promoter activity.	<i>Int. Immunol.</i>	13	105-117	2001
Kawakami, K., Kinjo, Y., Yara, S., Koguchi, Y., Uezu, K., Nakayama, T., Taniguchi, M., and Saito, A.	Activation of V α 14 ⁺ natural killer T cells by α -galactosylceramide results in development of Th1 response and local host resistance in mice infected with cryptococcus neoformans.	<i>Infect Immune.</i>	69	213-220	2001
Shin, T., Nakayama, T., Akiyama, M., Motohashi, S., Shibata, Y., Harada, N., Shimizu, E., Saito, T., Ochiai, T., and Taniguchi, M.	Inhibition of tumor metastasis by adoptive cell transfer of IL-12-activated V α 14 NKT cells.	<i>Int. J. of Cancer</i>	91	523-528	2001
Seino, K., Muramoto, K., Yanagisawa, K., Oyama, K., Takada, Y., Kakuta, S., Iwakura, Y., Van Kaer, L., Takeda, K., Nakayama, T., Taniguchi, M., Bashuda, H., Yagita, H., Okumura, K., and Fukao, K.	Requirement for NKT cells in the induction of allograft tolerance	<i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i>	98	2577-2581	2001
Kamada, N., Iijima, H., Kimura, M., Harada, M., Shimizu, E., Motohashi, S., Kawano, T., Shinkai, H., Nakayama, T., Sakai, T., Brossay, L., Kronenberg, M., and Taniguchi, M.	Crucial amino acid residues of mouse CD1d for glycolipid ligand presentation to V α 14 NKT cells.	<i>Int. Immunol.</i>	13	853-861	2001
Yamasaki, M., Sasho, T., Hara, H., Kanno, M., Harada, M., Kamada, N., Shimizu, E., Nakayama, T., and Taniguchi, M.	Extrathymic development of V α 11 T cells in placenta during pregnancy and their possible physiological role.	<i>J. Immunol.</i>	166	7244-7249	2001

Kimura, M., Koseki, Y., Yamashita, M., Watanabe, N., Shimizu, C., Katsumoto, T., Kitamura, T., Taniguchi, M., Koseki, H., and Nakayama, T.	Regulation of Th2 cell differentiation by <i>mel-18</i> , a mammalian polycomb group gene. 15:275-287	<i>Immunity</i>	15	275-287	2001
Sharif, S., Arreaza, G. A., Zucker, P., Mi, Q-S., Sondhi, J., Naidenko, O. V., Kronenberg, M., Koezuka, Y., Delovitch, T. L., Gombert, J.-M., Leite-de-Moraes, M., Gouarin, C., Zhu, R., Hameg, A., Nakayama, T., Taniguchi, M., Lepault, F., Lehuen, A., Bach, J.-F., and Herbelin, A.:	Activation of natural killer T cells by α -galactosylceramide treatment prevents the onset and recurrence of autoimmune Type 1 diabetes.	<i>Nature Medicine</i>	7	1057-1062	2001
Kawakami, K., Kinjo, Y., Uezu, K., Yara, S., Miyagi, K., Koguchi, Y., Nakayama, T., Taniguchi, M., and Saito, A.	Monocyte chemoattractant protein-1-dependent increase of V α 14 NKT cells in lungs and their roles in Th1 response and host defense in cryptococcal infection.	<i>J. Immunol.</i>	167	6525-6532	2001
Nakayama, T., Kasproicz, D. J., Yamashita, M., Schubert, L. A., Gillard, G., Kimura, M., Didierlaurent, A., Koseki, H., and Ziegler, S. F.	The generation of mature, single-positive thymocytes <i>in vitro</i> is dysregulated by CD69 blockade or overexpression.	<i>J. Immunol.</i>	168	87-94	2002
Duthie, M. S., Wlekinski-Lee, M., Smith, S., Nakayama, T., Taniguchi, M., and Kahn, S. J.	During <i>Trypanosoma cruzi</i> infection CD1d-restricted NK T cells limit parasitemia and augment the antibody response to a glycosphosphoinositol-modified surface protein.	<i>Infection and Immunity</i>	70	36-48	2002
Suto, A., Nakajima, H., Ikeda, K., Kubo, S., Nakayama, T., Taniguchi, M., Saito, Y., and Iwamoto, I.	CD4 ⁺ CD25 ⁺ T-cell development is regulated by at least 2 distinct mechanisms.	<i>Blood</i>	99	555-560	2002
Gonzalez-Aseguinolaza, G., Van Kaer, L., Bergmann, C. C., Wilson, J. M., Schmieg, J., Kronenberg, M., Nakayama, T., Taniguchi, M., Koezuka, Y., and Tsuji, M.	NKT cell ligand α -galactosylceramide enhances protective immunity induced by malaria vaccines.	<i>J. Exp. Med.</i>			In press.
Akutsu, Y., Nakayama, T., Harada, M., Kawano, T., Motohashi, S., Shimizu, E., Ito, T., Kamada, N., Saito, T., Matsubara, H., Miyazawa, Y., Ochiai, T., Taniguchi, M.	Expansion of lung Va14 NKT cells by administration of α -galactosylceramide-pulsed dendritic cells.	<i>Jpn. J. Can. Res.</i>			In press

20010270

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。