

伝子の同定, 増田聖子, 千住 寛, 湯本英二,
藤井眞一郎, 橋本眞一, 松島綱治, 第 31 回
日本免疫学会総会・学術集会 (大阪), 2001
年 12 月 11~13 日

16) ヒト免疫系が示す腫瘍および微生物抗
原ペプチドへの交差反応性: 感染免疫と腫瘍
免疫の接点, 西村泰治, 文部科学省 がん研
究に係る特定領域研究 C 公開・合同シンポ
ジウム (東京), 2002 年 2 月 5~6 日

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

多発性硬化症寛解期における CD4⁺NKT 細胞の Th2 偏倚

分担研究者 山村 隆 国立精神・神経センター神経研究所 免疫研究部 部長

研究要旨 本研究では、中枢神経自己免疫疾患多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) の病態に NKT 細胞が調節細胞として関与する可能性を検証した。これまで自己免疫疾患で CD4⁺CD8⁻ (DN) NKT 細胞の数の減少、機能的 Th1 偏倚などが報告されている。しかし我々は今回、MS の寛解期に CD4⁺ NKT 細胞が IL-4 を大量に産生し Th2 に偏倚していることを示した。なお DN NKT 細胞の減少は著明であったが、明らかな Th1 偏倚は観察されなかった。MS 寛解期の NKT 細胞は全体として Th2 に偏倚し、MS の寛解維持に積極的な役割を果たしている可能性が推測された。

A. 研究目的

NKT 細胞は CD1d 拘束性に糖脂質 α -galactosylceramide (α -GC) を認識し、T 細胞抗原受容体には invariant V α 24J α Q 鎖を発現するユニークなリンパ球である。NKT 細胞は大量の IL-4 や IFN- γ を産生し、免疫調節に重要な役割を担うとされており、I 型糖尿病 (Wilson et al. Nature 391: 177, 1999) や全身性硬化症 (Sumida et al. J. Exp. Med. 182: 1163, 1995) などの自己免疫疾患の末梢血においてその減少が確認されている。我々は SSCP 法により、多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) の寛解期に NKT 細胞が著明に減少することを明らかにした (Illes et al. J. Immunol. 164: 4375, 2000)。しかし、これまでの研究は主に DN NKT 細胞に焦点が向けられ、CD4⁺ NKT 細胞は研究の対象となっていない。今回の研究の目的は、MS (寛解期、再発期) における末梢血 NKT 細胞を CD4⁺ NKT 細胞と CD4⁺ CD8⁻ (double negative, DN) NKT 細胞のサブタイプに分類、その数的・機能的変化を解析することである。CD4⁺ NKT 細胞が IL-4 産生能に優れることが最近報告されているが (Gumperz et al. J. Exp. Med. 195: 625, 2002; Lee et al. J. Exp. Med. 195: 637, 2002)、MS では CD4⁺ NKT がさらに高い IL-4 産生能を発揮することが明らかになった。

B. 研究方法

対象は再発寛解型 MS 患者 39 名 [寛解期 27 名 (男 10 女 17)、再発期 12 名 (男 3 女 9)]、および健常コントロール 15 名 (男 6 女 9) である。寛解期は 3 ヶ月以上自覚症状や理学所見の悪化を認めず、MRI 画像上造影効果を認めないことを判断基準とし、またステロイド剤、免疫抑制剤の投与されていない症例に限定した。

各検体より末梢血リンパ球分画内の NKT (V α 24⁺V β 11⁺)、CD4⁺ NKT、DN NKT 細胞頻度を Flow cytometry を用いて測定。また、CD1d-tetramer を用いて、末梢血中の CD1d 拘束性 T 細胞頻度を測定した (MS 寛解期、対照コントロール各 6 例)。NKT 細胞の機能解析のためには、 α -GC を用い in vitro にて NKT enriched culture を誘導し、培養開始 20~30 日目に cell sorter にて NKT 細胞を分取。 α -GC による再刺激により NKT 細胞の増殖反応 (methyl-³H 取り込み) を評価し、Dynabeads CD3/CD28 T cell expander 刺激によりサイトカイン (IL-4、IFN- γ) 産生能を評価した。

C. 研究結果

- 1) MS における末梢血 NKT 細胞の減少：
MS 寛解期において末梢血 DN NKT (V α 24⁺V β 11⁺) 細胞頻度 (MS : 0.007 \pm 0.002%、

Control: $0.065 \pm 0.026\%$ 、 $p < 0.005$)、 α -GC 刺激後 DN NKT 細胞頻度 (培養 7 日目、MS: $0.65 \pm 0.13\%$ 、Control: $4.12 \pm 1.81\%$ 、 $p < 0.01$) の減少を認めた。一方、末梢血 CD4 NKT 細胞頻度については有意な減少を認めなかった (MS: $0.005 \pm 0.002\%$ 、Control: $0.013 \pm 0.006\%$ 、 $p = 0.18$)。CD1d テトラマーを使った解析においても、MS 寛解期において CD1d 拘束性細胞の減少を認めた (MS : $0.076 \pm 0.046\%$ 、Control: $0.294 \pm 0.120\%$)。

2) α -GC 刺激に対する NKT 細胞の反応:

in vitro において α -GC の刺激で NKT 細胞は 200~300 倍に増加したが、MS 群と対照群でその増加率に相違は認めなかった。培養開始 7 日目に NKT 細胞頻度を測定、末梢血と同様に MS 寛解期における NKT 細胞の減少を認めた ($p < 0.005$)。DN NKT 細胞、CD4⁺ NKT 細胞ともに有意な減少を示したが、DN NKT 細胞の減少がより顕著であった (DN NKT; $p < 0.01$ 、CD4⁺ NKT; $p < 0.05$)。また、MS 症例において NKT 細胞は減少するものの、CD4⁺ NKT 細胞が DN NKT 細胞に比して相対的に優位となり、対照群との相違がより明瞭となった。in vitro にて増加した NKT 細胞は、 α -GC に特異的に反応し、末梢血と同様の機能を有すること確認した。

3) NKT 細胞のサイトカイン産生

培養開始後 20~30 日目に、セル・ソーターで CD4⁺ NKT 細胞および DN NKT 細胞を分離し、そのサイトカイン産生能を評価した。MS 群、対照群に関わらず、CD4⁺ NKT 細胞は DN NKT 細胞に比べて IL-4 をより多く産生するパターンを示した。MS 寛解期では DN NKT 細胞の IL-4、IFN- γ 産生が共に減少する傾向にあり、その一方、CD4⁺ NKT 細胞は IL-4 をより多く産生し ($p < 0.01$)、相対的に Th2 偏倚を示した。

D. 考察

過去の研究では、I 型糖尿病における DN

NKT 細胞減少とその Th1 偏倚の病態への関与が示されるなど、DN NKT 細胞の機能分析が中心になされてきた。今回我々は、CD4⁺ NKT 細胞の数的、機能的変化の解析を加えることにより、MS の寛解維持を説明し得る新たな知見を得た。すなわち、MS において見られる NKT 細胞の変化は、MS 病態を促進させるものではなく、むしろ病態の増悪に抑止的に働くような性質のものであると考えられる。

E. 結論

MS 寛解期では、DN NKT 細胞が減少し、そのサイトカイン産生も減少、一方、Th2 偏倚した CD4⁺ NKT 細胞が相対的優位の状態となることから、NKT 細胞全体のサイトカイン産生を Th1 から Th2 にシフトする免疫調節の役割として、CD4⁺ NKT 細胞が MS 寛解維持に重要である可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

a. 雑誌

- 1) Takahashi K. Miyake S. Kondo T. Terao K. Hatakenaka M. Hashimoto S. and Yamamura T. Natural killer type 2 (NK2) bias in remission of multiple sclerosis. J.Clin.Invest. 107:R23-R29, 2001
- 2) Miyamoto K. Miyake S. and Yamamura T. A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing TH2 bias of natural killer T cells. Nature 413:531-534, 2001
- 3) Maeda M. Lohwasser S. Yamamura T. and Takei F. Regulation of NKT cells by Ly49: analysis of primary NKT cells and generation of NKT cell line. J. Immunol. 167: 4180-4186, 2001
- 4) Miyamoto K. Oka N. Kawasaki T. Miyake S. Yamamura T. and Akiguchi I. New cyclooxygenase-2 inhibitors for treatment of experimental autoimmune neuritis. Muscle and Nerve 25:280-282, 2002

- 5) Gumperz J.E. Miyake S. Yamamura T. and Brenner M.B. CD1d tetramer staining reveals functionally distinct subsets of human CD1d-restricted NKT cells. *J.Exp.Med.*195:625-636, 2002
- 6) 山村 隆、高橋 和也: 多発性硬化症とNK細胞-NK2細胞による寛解維持機構. *医学のあゆみ* 198: 394-397, 2001
- 7) 山村 隆: 多発性硬化症の治療. 最近の動向. *脳と神経* 53: 703-794, 2001
- 8) 三宅 幸子、河野 直子、山村 隆: Cblファミリーによる免疫調節機構の解析. *神経免疫学* 9: 189-196, 2001
- 9) 三宅 幸子、宮本 勝一、山村 隆: NKT細胞の新規リガンドによる多発性硬化症モデルの抑制. *細胞工学* 20:1666-1667, 2001
- 10) 三宅 幸子、宮本 勝一、山村 隆: NKT細胞の新規リガンドによる多発性硬化症モデルの抑制. *実験医学* 20:76-78, 2001
- 11) 山村 隆: 多発性硬化症の動物モデル. - 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE). *Current Insights in Neurological Science* (印刷中) 2002
- 12) 三宅幸子、山村 隆: NKT細胞と実験的自己免疫性脳脊髄炎. *Mebio* (印刷中)、2002

b. 単行本

- 1) 山村 隆: 多発性硬化症. 先端医療シリーズ14「神経・筋疾患の最新医療」(杉田秀夫、福内靖男、柴崎浩監修), 先端医療技術研究所(東京), pp153-157, 2001
- 2) 宮本 勝一、山村 隆: 糖脂質によるNKT細胞活性化を介した実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の治療. 別冊・医学のあゆみ. 21世紀の神経免疫学, pp63-66, 2001
- 3) 山村 隆: 臓器特異的自己免疫病のNK/NKT細胞による調節. 別冊・医学のあゆみ、免疫疾患-state of arts (今西二郎、淀井淳司、湊長博、山本一彦編), 医歯薬出版、2002

2. 学会発表

a. 国際学会

- 1) Takahashi, K., S. Miyake, T. Kondo, K.Terao, M.

- Hatakenaka, S. Hashimoto, and T. Yamamura: Type 2 cytokine bias of natural killer cells defines remission of multiple sclerosis. *Experimental Biology* 2001, Orlando, Florida, April 3, 2001
- 2) Miyamaoto, K., S. Miyake, M. Schachner, and T. Yamamura: Higher susceptibility of heterozygous P0 knockout mice to P0-induced experimental autoimmune neuritis(EAN): Lower P0 expression in the thymus may be a cause. *Experimental Biology* 2001, Orlando, Florida, April 4, 2001
- 3) Takahashi, K., S. Miyake, T. Kondo, and T. Yamamura: Natural killer type 2 (NK2) bias in remission of multiple sclerosis. FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies) 1st Annual Meeting, Boston, USA, May 7, 2001
- 4) Takahashi, K., S. Miyake, T. Kondo, and T. Yamamura: NK type 2 bias in remission of multiple sclerosis: insights into the regulation of pathogenic autoimmune T cells. Vith International Congress of Neuroimmunology. Edinburgh, Scotland, UK, Sept 5, 2001
- 5) Araki, M., T. Kondo, Zs. Illes, and T. Yamamura: Differential changes of CD4+ versus CD4⁺CD8⁻ NKT cells in remission of multiple sclerosis. Vith International Congress of Neuroimmunology. Edinburgh, Scotland, UK, Sept 5, 2001
- 6) Miyake, S., K. Miyamoto, and T. Yamamura: A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing Th2 bias of natural killer T cells. The 7th International Workshop on antibodies and autoimmunity. Awaji Island, Sept 28, 2001

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
出願中 (糖脂質による自己免疫病治療)
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

| 著者名 | 論文題目 | 雑誌名 | 巻、頁、西暦 |
|---|---|--|-----------------------|
| Yamamoto K. | T cells and autoimmune diseases. | Allergy International. | 50: 1-4, 2001 |
| Iikura M. Yamaguchi M. Hirai K. Miyamasu M. Yamada H. Nakajima T. Fujisawa T. Chisei R. Morita Y. and Yamamoto K. | Regulation of surface Fc ϵ RI expression on human eosinophils by IL-4 and IgE. | Allergy. Immunol. | 124: 470-477, 2001 |
| Yoshimura C. Miyamasu M. Nagase H. Iikura M. Yamaguchi M. Kawanamai O. Morita Y. Iwata T. Yamamoto K. and Hirai K. | Glucocorticoids induce basophil apoptosis. | J. Allergy. Clin. Immunol. | 108: 201-220, 2001 |
| Kawasaki S. Takizawa H. Takami K. Desaki M. Okazaki H. Kasama T. Kobayashi K. Yamamoto K. Nakahara K. Tanaka M. Sagai M. and Ohtoshi T. | Benzene-extracted components are important for the major activity of diesel exhaust particles. | Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. | 24: 419-426, 2001 |
| Hagiwara K. Yamaguchi A. Tsuchiya N. Kitamura S. Iwadare J. Sahara R. Yamamoto K. and Tokunaga K. | Identification of genes upregulated in the inflamed colonic lesions of crohns disease. | Biochemical and biophysical research communications. | 283: 130-135, 2001 |
| Sakurai D. Yamaguchi A. Tsuchiya N. Yamamoto K. and Tokunaga K. | Expression of ID family genes in the synovia from patients with the rheumatoid arthritis. | Biochem. Biophys. Res. Comm. | 284: 436-442, 2001 |
| Yamada R. Tanaka T. Unoki K. Nagai T. Sawada T. Ohnishi Y. Tsunoda T. Yukioka M. Maeda A. Suzuki K. Tateishi H. Ochi T. Nakamura Y. and Yamamoto K. | Association between a single-nucleotide polymorphism in the promoter of the human interleukin-3 gene and rheumatoid arthritis in Japanese patients , and maximum-likelihood estimation of combinatorial effect that two genetic loci have on susceptibility to the disease. | Am. J. Hum. Genet. | 68: 674-685, 2001 |
| Itokazu N. Yamamoto K. Ouchi Y. and Cyong JC. | Establishment of L-3, 4-Dihydroxypheni lalaninde-induced pharmacological dementia model mouse. | Neuroscience Letters. | 305: 123-126, 2001 |
| Yamaguchi M. Chiba A. Yanagawa T. Mato T. Hirai K. Inoue T. Oya Y. Kusunoki S. Ito K. and Yamamoto K. | Guillain-Barre syndrome following herpes zoster in a patient with systemic sclerosis. | Mod. Rheumatol. | 11: 251-254, 2001 |
| Kawasaki S. Takizawa H. Yoneyama H. Nakayama T. Fujisawa R. Izumizaki M. Imai T. Yoshie O. Hommma I. Yamamoto K. and Matsushima K. | Intervention of thymus and activation-regulated chemokine attenuates the development of allergic airway inflammation and hyperrespsiveness in mice. | J. Immunol. | 166: 2055-2062, 2001 |
| Nagase H. Kudo K. Izumi S. Ohta K. Kobayashi N. Yamaguchi M. Matsushima K. Morita Y. Yamamoto K. and Hirai K. | Chemokine receptor expression profile of eosinophils at inflamed tissue sites: Dereased CCR3 and increased CXCR4 expression by lung eosinophils. | J. Allergy. Clin. Immunol. | 108: 563-569, 2001 |
| To Y. Dohi. M. Tanaka R. Sato A. Nakagome K. and Yamamoto K. | Early interleukin 4-dependent response can induce airway hyperreactivity before development of airway inflammation in a mouse model of asthma. | Lab. Invest. | 81: 1385-1396, 2001 |
| Setoguchi K. Misaki Y. Terauchi Y. Yamauchi T. Kawahata K. Kadowaki K. and Yamamoto K. | Peroxisome proliferator-activated receptor- γ haploinsufficiency enhances B cell proliferative responses and exacerbates experimentally induced arthritis. | J. Clin. Invest. | 108: 1667-1675, 2001. |
| Miyamasu M. Sekiya T. Ohta K. Ra C. Yoshie O. Yamamoto K. Tsuchiya N. Tokunaga K. and Hirai K. | Vaariations in the human CC chemokine eotaxin gene. | Genes and Immunol. | 2: 461-463, 2001 |
| Misaki Y. Ezaki I. Ariga T. Kawamura N. Sakiyama Y. and Yamamoto K. | Gane-transferred oligoclonal T cells predominantly persist in peripheral blood from an adenosine deaminase- deficient patient during gene therapy. | Molcular. Therapy. | 3: 24-27, 2001 |

| 著者名 | 論文題目 | 雑誌名 | 巻、頁、西暦 |
|--|--|--------------------------------|----------------------|
| Iikura M. Miyamasu M. Yamaguchi M. Kawasaki H. Matsushima K. Kitaura M. Morita Y. Yoshie O. Yamamoto K. and Hirai K. | Chemokine receptors in human basophils; Inducible expression of functional CXCR4. | J. Leukocyte. Biol. | 70: 113-120, 2001 |
| Yamaguchi M. Hirai K. Komiya A. Miyamasu M. Fukumoto Y. Teshima R. Ohta K. Morita Y. Galli SJ. Ra C. and Yamamoto K. | Regulation of mouse mast cell surface F ϵ RI expression by dexamethasone. | Int. Immunol. | 13: 843-851, 2001 |
| Yamaguchi M. Chiba A. Yanagawa T. Mato T. Hirai K. Inoue T. Oya Y. Kusunoki S. Ito K. and Yamamoto K. | Guillain-Barre syndrome following herpes zoster in a patient with systemic sclerosis. | Modern. Rheumatol. | |
| Nakajima T. Imanishi M. Yamamoto K. Cyong JC. and Hirai K. | Inhibitory effect of baicalein, a flavonoid in scutellaria root, on eotaxin production by human dermal fibroblasts. | Planta. Med. | 67: 132-135, 2001 |
| Matsui T. Yamamoto K. Nishioka K. and Kato T. | Autoantibodies to CTLA-4 enhance T cell proliferation. | J. Rheumatol. | 28: 220-221, 2001 |
| Matsui T. Otsuka M. Maenaka K. Furukawa H. Yabe T. Yamamoto K. Nishioka K. and Kato T. | Detection of autoantibodies to killer immunoglobulin-like receptors using recombinant fusion proteins for two killer immunoglobulin-like receptors in patients with systemic autoimmune diseases. | Arthritis Rheum. | 44: 384-388, 2001 |
| Yu X. Matsui T. Otsuka M. Sekine T. Yamamoto K. Nishoka K. and Kato T. | Anti-CD69 autoantibodies cross react with low density lipoprotein receptor-related protein 2 in systemic autoimmune diseases. | J. Immunol. | 166: 1360-1369, 2001 |
| Iikura M. Yamaguchi M. Hirai K. Suenaga A. Fujiwara T. Fujii T. Taketani Y. and Yamamoto K. | Streptomycin-induced anaphylactic shock during oocyte retrieval procedures for in vitro fertilization. | JACI. | in press |
| Kawahata K. Misaki Y. Yamaguchi M. Tsunekawa S. Setoguchi K. Miyazaki J. and Yamamoto K. | Peripheral tolerance to a nuclear autoantigen: dendritic cells expressing a nuclear autoantigen lead to persistent anergic state of CD4 autoreactive T cells after proliferation. : | J. Immunol. | in press |
| Sekiya T. Yamada H. Yamaguchi M. Yamamoto K. Ishii A. Yoshie O. Sano Y. Morita A. Matsushima K. and Hirai K. | Increased levels of a TH-type CC chemokine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) in serum and induced sputum of asthmatics. | Allergy. | in press |
| Hattori, H., M. Okano, T. Yoishino, T. Akagi, E. Nakayama, C. Saito, A. R. Satoskar, T. Ogawa, M. Azuma, K. Nishizaki. | Expression of costimulatory CD80/CD86- CD28/CD152 molecules in nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. | Clin. Exp. Allergy | 31: 1242-1249, 2001 |
| Nuriya, S., Enomoto, S., Azuma, M. | The role of CTLA-4 in murine contact hypersensitivity. | J. Invest. Dermatol. | 116: 764-768, 2001 |
| Ebata, T., S. Mogi, Y. Hata, J. Fujimoto, K. Okumura, M. Azuma. | Rapid induction of CD95 ligand and CD4 ⁺ T cell-mediated apoptosis by CD137 (4-1BB) costimulation. | Eur. J. Immunol. | 31: 1410-1416, 2001. |
| Nozawa, K., J. Ohata, J. Sakurai, H. Hashimoto, H. Yagita, K. Okumura, M. Azuma. | Preferential blockade of CD8 ⁺ T cell responses by administration of anti-CD137 ligand monoclonal antibody results in differential effect on development of murine acute chronic graft-vs-host diseases. | J. Immunol. | 167: 4981-4986, 2001 |
| Guo, Z., Wu, T., Kirchof, N., Mital, D., Williams, J. M., Azuma, M., Sutherland, D. E. R., Hering, B. J. | Immunotherapy with nondepleting anti-CD4 monoclonal antibodies but not CD28 antagonists protects islet graft in spontaneously diabetic NOD mice from autoimmune destruction and allogeneic and xenogeneic graft rejection. | Transplantation | 71: 1656-1665, 2001. |
| Okano, M., Azuma, M., Yoshino, T., Hattori, H., Nakada, M., Satoskar, AR., Harn, DA., Nakayama, E., Akagi, T., Nishizaki, K. | Differential role of CD80 and CD86 molecules in the induction and the effector phases of allergic rhinitis in mice. | Am. J. Respir. Crit. Care Med. | 164: 1501-1507, 2001 |

| 著者名 | 論文題目 | 雑誌名 | 巻、頁、西暦 |
|---|--|-----------------------------|----------------------|
| Iwakami, S-I., Y. Setoguchi, Y. Saijo, <u>M. Azuma</u> , Y. Fukuchi. | Replication-deficient adenovirus-mediated transfer of B7-1 (CD80) cDNA induced anti-tumour immunity in isolated human lung cancer. | Respirology | 6: 135-144, 2001 |
| Mogi, S., T. Ebata, <u>M. Azuma</u> . | The effect of recombinant CD80-Adenovirus and IL-12 on generation of autologous cytotoxic T lymphocytes in patients with oral squamous cell carcinoma. | Oral Disease. | in press |
| Ohata, J., J. Sakurai, K., Saito K. Tani, S. Asano, <u>M. Azuma</u> . | Differential graft-versus-leukemia effect by blockade of CD28 and CD40 costimulatory blockade after graft-versus-host disease prophylaxis. | Clin. Exp. Immunol. | in press |
| 大畑順子, 東みゆき | co-stimulation. | 分子細胞治療 | 2: 202-204, 2001 |
| 岡野光博, 東みゆき | CD80/CD86-CD28/CTLA4 分子と IgE 産生. | 喘息 | 14: 93-97, 2001 |
| 東みゆき | 破骨細胞分化と免疫細胞 | 口病誌 | 68: 221, 2001 |
| 岩井秀之, 東みゆき | 第3のT細胞共刺激分子としてのICOS/AILIM. | 臨床免疫 | 36: 344-350, 2001 |
| 津島文彦, 岩井秀之, 東みゆき | ICOS (inducible costimulator)と Th2 | アレルギー科 | 12: 291-297, 2001 |
| 大畑順子, 東みゆき | 免疫応答と共刺激(Costimulation). | 血液フロンティア | 11: 21-30, 2001 |
| 橋本博史, 吉木 敬, 鈴木和男, 徳永勝士, 有村義宏, 吉田雅治, 沼野藤夫, 安田慶秀, 中林公正, 小林茂人, 居石克夫他(計29名) | 厚生労働省厚生科学特定疾患・難治性血管炎に関する調査研究報告 | 日本臨床免疫学会誌 | 24: 336-346, 2001 |
| 橋本博史, 吉木 敬, 鈴木和男, 徳永勝士, 有村義宏, 吉田雅治, 沼野藤夫, 安田慶秀, 中林公正, 小林茂人, 居石克夫, 津坂憲政, 中島伸之, 重松 宏, 小林 靖, 由谷親夫, 能勢真人, 尾崎承一, 金井芳之, 濱野慶朋, 鈴木 登, 松岡康夫, 吉田俊治, 川崎富夫, 森下竜一, 東みゆき, 西村泰治, 稲葉 裕, 福原俊一. | | | |
| Nohara C, Akiba H, Nakajima A, Inoue A, Koh C-S, Ohshima H, Yagita H, Mizuno Y, Okumura K | Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis with anti-OX40 ligand monoclonal antibody: A critical role for OX40 ligand in migration, but not development, of pathogenic T cells. | J Immunol | 166: 2108-2115, 2001 |
| Sekiguchi Y, Ichikawa M, Inoue A, Itoh M, Koh C-S, | Brain-derived gangliosides suppress the chronic relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis in NOD mice induced with myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide. | J Neuroimmunol, | 116: 196-205, 2001 |
| Inaba Y, Ichikawa M, Inoue A, Itoh M, Kyogashima M, Sekiguchi Y, Nakamura S, Komiyama A, Koh C-S, | Plasma thrombin-antithrombin III complex is associated with the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. | J Neurol Sci, | 185: 89-93, 2001 |
| Yahikozawa H, Palma JP, Kang H-K, Dalcanto M, Koh C-S, Kim BS | Increased susceptibility of C57L/J male mice after castration and restoration of resistance by treatment with estrogen to Theiler's virus-induced demyelinating disease. | J Neuroimmunol, (submitted) | |
| Nishio J, Suzuki M, Miyasaka N, Kohsaka H. | Clonal biases of peripheral CD8 T cell repertoire directly reflect local inflammation in polymyositis. | J. Immunol. | 167: 4051-8, 2001. |
| Nakaseko, C., Miyatake, S., Iida, T., Abe, R., Saito, T. | CTLA-4 engagement delivers inhibitory signal upon T cell activation in the absence of its tyrosine motif in the cytoplasmic tail. | J. Exp. Med. | 190: 765-774, 1999 |

| 著者名 | 論文題目 | 雑誌名 | 巻、頁、西暦 |
|--|--|-----------------------|--------------------------|
| Watanabe, N., Akikusa, B., Park, S. Y., Ohno, H., Fossati, L., Vecchiotti, G., Gessner, J.E., Schmidt, R.E., Verbeek, J.S., Ryffel, B., Iwamoto, I., Izui, S., Saito, T. | Mast cells induce autoantibody-mediated vasculitis syndrome through Tumor Necrosis Factor production upon triggering Fcγ receptors. | Blood | 94: 3855-3863, 1999 |
| Iida, T., Ohno, H., Nakaseko, C., Sakuma, M., Takeda-Ezaki, M., Arase, H., Kominami, E., Fujisawa, T., Saito, T. | Regulation of cell surface expression of CTLA-4 by secretion of CTLA-4-containing lysosomes upon activation of CD4 ⁺ T cells | J. Immunol. | 165: 5062-5068, 2000 |
| Saeki Y, Ohshima S, Ishida T, Shima Y, Umeshita-Sasai M, Nishioka K, Yamaguchi N, Suemura S. | Remission of the renal involvement in a patient with primary Sjogren's syndrome (SS) after pulse high-dose corticosteroid infusion therapy. | Clin Rheum | 20 (3): 225-228, 2001 |
| Tanaka T, Katada Y, Higa S, Fujiwara H, Wang W, Saeki Y, Ohshima S, Okuda Y, Suemura M, Kishimoto T. | Enhancement of T helper 2 response in the absence of Interleukin (IL)-6; An inhibition of IL-4-mediated T helper 2 cell differentiation by IL-6. | Cytokine. | 13 (4): 193-201, 2001 |
| Segal NA, Toda Y, Huston J, Saeki Y, Shimizu M, Fuchs H, Shimaoka Y, Holcomb, R, McLean MJ. | Two configurations of static magnetic fields for treating rheumatoid arthritis of the knee: a double-blind clinical trial. | Arch Phys Med Rehabil | 82 (10): 1453-1460, 2001 |
| Yamaguchi T, Ohshima S, Tanaka T, Tsukada S, Matsushita M, Kohno S, Kanzaki T, Saeki Y. | Renal crisis due to intimal hyperplasia in a patient with mixed connective tissue disease (MCTD) with pulmonary hypertension. | Internal Medicine | 40 (12): 1250-1253, 2001 |
| Suganuma M, Okabe S, Kurusu M, Iida N, Ohshima S, Saeki Y, Kishimoto T, Fujiki H. | Discrete roles of cytokines, TNFα, IL-1, IL-6 in tumor promotion and cell transformation. | Int J Oncology | 20 (1): 131-6, 2002 |
| Ohshima S, Kobayashi H, Yamaguchi N, Nishioka K, U-Sasai M, Mima T, Nomura S, Kon S, Inobe M, Uede T, Saeki Y. | Expression of osteopontin (OPN) at sites of bone erosion in murine experimental arthritis model, collagen-induced arthritis (CIA): Possible involvement of OPN in bone destruction in arthritis. | Arthritis Rheum | in press |
| Kobayashi H, Ohshima S, Nishioka K, Yamaguchi N, U-Sasai M, Ishii T, Mima T, Kishimoto T, Kawase I, Saeki Y. | Antigen induced arthritis (AIA) can be transferred by bone marrow transplantation: The evidence that IL-6 is essential for the induction of AIA. | J Rheumatol | in press |
| Oishi Y, Sumida T, Sakamoto A, Kita Y, Kurasawa K, Nawata Y, Takabayashi K, Takahashi H, Yoshida S, Taniguchi M, Saito S, and Iwamoto I. | Selective reduction and recovery of invariant Vα24JαQ T cell receptor T cells in correlation with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. | J. Rheumatol. | 28: 275-283, 2001. |
| Akimoto T, Akama T, Saito M, Kono I, and Sumida T. | Anti-prothrombin autoantibodies in severe pre-eclampsia and abortion. | Am. J. Med. | 110: 188-191, 2001. |
| Keino H, Takeuchi M, Kojo S, Suzuki J, Sakai J-I, Nishioka K, Sumida T, and Usui M. | Identification of regulatory T cells among in vivo expanded ocular T cells in mice with experimental autoimmune uveoretinitis. | Clin. Exp. Immunol. | 124: 1-8, 2001. |
| Kojo S, Adachi Y, Keino H, Taniguchi M, and Sumida T. | Dysfunction of TCR AV24AJ18+ BV11+ double negative regulatory NKT cells in autoimmune diseases. | Arthritis Rheum. | 44: 1127-1138, 2001. |
| Tsutsumi A, Sasaki K, Wakamiya N, Ichikawa K, Atsumi T, Ohtani K, Suzuki Y, Koike T, and Sumida T. | Mannose binding lectin gene: polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. | Genes Immunity | 2: 99-104, 2001. |
| Kitagawa M, Nakamura H, Yoshino S, Suzuki H, Adachi Y, and Sumida T. | Interferon-γ enhances interleukin-12 production in rheumatoid synovial cells via CD40-CD154 dependent- and independent- pathways. | J. Rheumatol. | 28: 1764-1771, 2001. |

| 著者名 | 論文題目 | 雑誌名 | 巻、頁、西暦 |
|---|--|--|--------------------|
| Shimizutani N, Murata H, Kojo S, Adachi Y, Keino H, Tsuchida F, Sumida M, Kawamata M, <u>Sumida T</u> , and Matsuoka K. | Analysis of T cell receptor V β gene expression and clonality in bronchoalveolar fluid lymphocytes from a patient with chronic eosinophilic pneumonitis. | LUNG | 179: 31-41 2001. |
| Murata H, and <u>Sumida T</u> . | Quantitative analysis of fetal michirochimerism in Japanese women with systemic sclerosis. | Mod. Rheumatol. | 11: 259-260 2001. |
| Shimizudani N, Murata H, Keino H, Kojo S, Nakamura H, Morishima Y, Sakamoto T, Ohtsuka M, Sekisawa K, Sumida M, Sumida T, Matsuoka K. | Conserved CDR3 region of TCR BV gene in bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. | Clin. Exp. Immunol. | in press |
| Matsumoto I, and Sumida T. | B cells and immunoglobulins dependent mechanisms in rheumatoid arthritis. | Therapeutic Apheresis. | in press |
| 中尾眞二. | 再生不良性貧血,赤芽球癆. | 「看護のための最新医学講座-血液・造血器疾患」(日野原重明、井村裕夫、岩井郁子、北村聖監、北村聖編) 中山書店.東京 | p106-116, 2001 |
| 中尾眞二. | 再生不良性貧血患者へのインフォームド・コンセントの進め方. | 「インフォームド・コンセントガイドダンス-血液疾患診療編-」(月本一郎編) 先端医学社.東京 | p170-186, 2001 |
| 中尾眞二. | 再生不良性貧血. | 「免疫学辞典」第2版(大沢利昭、小山次郎、奥田研爾、矢田純一編) 東京化学同人.東京 | 2001 |
| 中尾眞二. | 再生不良性貧血. | 「アトラス対応血液病学ケーススタディ」(吉田彌太郎編) 医薬ジャーナル社.大阪 | p62-64, 2001 |
| 中尾眞二. | 再生不良性貧血. | 「専門医がすすめる最新処方128-こんな時この処方-」(酒井紀、早川弘一、猿田亨男、西崎統、小林祥泰) 総合医学社.東京 | pS218-219, 2002 |
| 中条達也,中尾眞二. | 再生不良性貧血におけるテロメア. | 「血液」(高久史麿、溝口秀昭、小宮山淳、坂田洋一、金倉謙編) 中外医学社.東京 | p50-58, 2002 |
| Wang H, Chuhjo T, Yamazaki H, Shiobara S, Teramura M, Mizoguchi H, and <u>Nakao S</u> . | Relative increase of granulocytes with a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype in aplastic anaemia patients: the high prevalence at diagnosis. | Eur J Haemaol. | 66: 200-205,2001 |
| Kondo Y, Shiobara S, and <u>Nakao S</u> . | Identification of T-cell clones showing expansion associated with graft-versus-leukemia effect on chronic myelogenous leukemia in vivo and in vitro. | Exp Hematol. | 29: 471-476,2001 |
| Kurashima K, Fujimura M, Myou S, Kasahara K, Tachibana H, Amemiya N, Ishiura Y, Onai N, Matsushima K, and <u>Nakao S</u> . | Effects of oral steroids on blood ccr3+ and ccr4+ t cells in patients with bronchial asthma. | Am J Respir Crit Care Med. | 164: 754-758, 2001 |

| 著者名 | 論文題目 | 雑誌名 | 巻、頁、西暦 |
|--|---|-----------------------------------|----------------------|
| Takami A. Chuhjo T. Feng X. Kondo Y. Yamauchi H. Yasue S. Shiobara S. and Nakao S. | Non-myeloablative stem cell transplantation for accelerated-phase chronic myeloid leukaemia: circumvention of graft rejection with donor leukocyte infusion early after transplantation. | Br J Haematol. | 115: 483-484, 2001 |
| Miura Y. Thoburn CJ. Bright EC. Sommer M. Lefell S. Ueda M. Nakao S. and Hess AD. | Characterization of the T-cell repertoire in autologous graft-versus-host disease (GVHD): evidence for the involvement of antigen-driven T-cell response in the development of autologous GVHD. | Blood. | 98: 868-876, 2001 |
| Myou S. Sano H. Fujimura M. Zhu X. Kurashima K. Kita T. Nakao S. Nonomura A. Shioya T. Kim KP. Munoz NM. Cho W. and Leff AR. | Inhibition of cytosolic PLA2 and lysophospholipid synthesis blocks antigen-induced eosinophil migration and airway hyperresponsiveness. | Nat Immunol. | 2 :145-149, 2001 |
| 西村泰治, 千住 寛, 宮坂信之, 鳥山 一, 浅川英男, 戸澤秀樹, | HLA の構造と機能, | 新版・臨床免疫学, 講談社(東京) | 2001年, pp55-62 |
| 西村泰治, 宮坂信之 | 免疫遺伝学 | 膠原病・リウマチ学, 膠原病・リウマチ疾患総論, 朝倉書店(東京) | 印刷中 |
| 西村泰治 | 組織適合性抗原, HLA ほか | 南山堂医学大辞典, 南山堂(東京) | 印刷中 |
| Yamada, K., Senju, S., Nakatsura, T., Murata, Y., Ishihara, M., Nakamura, S., Ohno, S., Negi, A., and Nishimura, Y. | Identification of a novel autoantigen UACA in patients with panuveitis. | Biochem. Biophys. Res. Comm. | 280:1169-1176, 2001 |
| Nakatsura, T., Senju, S., Yamada, K., Jyotsuka, T., Ogawa, M., and Nishimura, Y. | Gene cloning of immunogenic antigens over-expressed in pancreatic cancer. | Biochem. Biophys. Res. Comm. | 281: 936-944, 2001 |
| Maeda, A., Ohguro, H., Nabeta, Y., Hirohashi, Y., Sahara, H., Maeda, T., Wada, Y., Sato, T., Yun, C., Nishimura, Y., Kuroki, Y., Sato, N. | Identification of human antitumor cytotoxic T lymphocytes epitopes of recoverin, cancer-associated retinopathy antigen, to achieve a clinical better prognosis in a paraneoplastic syndrome. | Eur. J. Immunol. | 31: 563-572, 2001 |
| Minohara, M., Ochi, H., Matsushita, S., Irie, A., Nishimura, Y., and Kira, J-I. | Differences between T cell reactivities to major myelin protein-derived peptides in opticospinal and conventional forms of multiple sclerosis and healthy controls. | Tissue Antigens | 57: 447-456, 2001 |
| Nishimura, Y., Ito, H., Tabata, H., Fujii, S., Tokano, Y., Chen, Y-Z., Matsuda, I., Mitsuya, H., Kira, J-I., Hashimoto, H., Senju, S., and Matsushita, S. (review) | Molecular and cellular analyses of HLA class II - associated susceptibility to autoimmune diseases in the Japanese population. | Modern Rheumatology | 11: 103-112, 2001 |
| Inoue, R., Matsushita, S., Kaneko, H., Shinoda, S., Sakaguchi, H., Nishimura, Y. and Kondo, N. | Identification of β -lactoglobulin-derived peptides and class II HLA molecules recognized by T Cells from patients with milk allergy. | Clin. Exp. Immunol. | 31: 1126-1134, 2001 |
| Fujii, S.*, Uemura, Y.*, Iwai, L.K., Ando, M., Senju, S. and Nishimura, Y. (*equal contribution) | . Establishment of an expression cloning system for CD4 ⁺ T cell epitopes. | Biochem. Biophys. Res. Comm. | 284: 1140-1147, 2001 |
| Yamada, K., Senju, S., Shinohara, T., Nakatsura, T., Murata, Y., Ishihara, M., Nakamura, S., Ohno, S., Negi, A., and Nishimura, Y. | Humoral immune response directed against LEDGF in patients with VKH. | Immunol. Letters | 78: 161-168, 2001 |
| Kamata, T., Tieu, K. K., Irie, A., Springer, T. A., and Takada, Y. | Amino acid residues in the α I I b subunit that are critical for ligand binding to integrin α I I b β are clustered in the β -propeller model. | J. Biol. Chem. | In Press |

| 著者名 | 論文題目 | 雑誌名 | 巻、頁、西暦 |
|--|--|---|----------------------|
| Masuda, M., Senju, S., Fujii, S-I., Terasaki, Y., Takeya, M., Hashimoto, S-I., Matsushima, K., Yumoto, E., and Nishimura, Y. | Identification and immunocytochemical analysis of DCNP1, a dendritic cell-associated nuclear protein | Biochem. Biophys. Res. Comm. | 290: 1022-1029, 2001 |
| Kudo, H., Matsuoka, T., Mitsuya, H., Nishimura, Y., and Matsusita, S. | Cross-linking HLA-DR molecules on Th1 cells induces anaergy in association with increased level of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 | Immunol. Lts. | in press |
| Nakatsura, T., Senju, S., Ito, M., Nishimura, Y.*, and Itoh, K.* (*equal contribution); | Cellular and Humoral Immune Responses to A Human Pancreatic Cancer Antigen, CLP, Originally Defined by the SEREX Method | Eur. J. Immunol. | in press |
| 西村泰治 | MHCによるTリンパ球への抗原提示 | 特集:免疫学研究の最新動向, 学術月報 Vol.54 No.7 | pp685-689, 2001年 |
| 植村靖史, 西村泰治 | CLIP置換型インバリアント鎖遺伝子ライブラリーを用いた自己反応性CD4 ⁺ T細胞が認識する抗原ペプチドの多様性の解析 | 臨床免疫, 第37巻2号 | pp157-165, 2002年 |
| Takahashi K. Miyake S. Kondo T. Terao K. Hatakenaka M. Hashimoto S. and Yamamura T. | Natural killer type 2 (NK2) bias in remission of multiple sclerosis. | J. Clin. Invest. | 107: R23-R29, 2001 |
| Miyamoto K. Miyake S. and Yamamura T. | A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing TH2 bias of natural killer T cells. | Nature | 413 :531-534, 2001 |
| Maeda M. Lohwasser S. Yamamura T. and Takei F. | Regulation of NKT cells by Ly49: analysis of primary NKT cells and generation of NKT cell line. | J. Immunol. | 167: 4180-4186, 2001 |
| Miyamoto K. Oka N. Kawasaki T. Miyake S. Yamamura T. and Akiguchi I. | New cyclooxygenase-2 inhibitors for treatment of experimental autoimmune neuritis. | Muscle and Nerve | 25: 280-282,2002 |
| Guraperz J.E. Miyake S. Yamamura T. and Brenner M.B. | CD1d tetramer staining reveals functionally distinct subsets of human CD1d-restricted NKT cells. | J. Exp. Med. | 195: 625-636, 2002 |
| 山村 隆, 高橋和也 | 多発性硬化症とNK細胞-NK2細胞による寛解維持機構. | 医学のあゆみ | 198: 394-397, 2001 |
| 山村 隆 | 多発性硬化症の治療. 最近の動向. | 脳と神経 | 53: 703-794, 2001 |
| 三宅幸子, 河野直子, 山村 隆 | Cblファミリーによる免疫調節機構の解析 | 神経免疫学 | 9: 189-196, 2001 |
| 三宅幸子, 宮本勝一, 山村 隆 | NKT細胞の新規リガンドによる多発性硬化症モデルの抑制 | 細胞工学 | 20: 1666-1667, 2001 |
| 三宅幸子, 宮本勝一, 山村 隆 | NKT細胞の新規リガンドによる多発性硬化症モデルの抑制. | 実験医学 | 20: 76-78, 2001 |
| 山村 隆 | 多発性硬化症の動物モデル. -実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE). | Current Insights in Neurological Science | (印刷中) 2002 |
| 三宅幸子, 山村 隆 | NKT細胞と実験的自己免疫性脳脊髄炎. | Mebio | (印刷中) 2002 |
| 山村 隆 | 多発性硬化症. | 先端医療シリーズ 14「神経・筋疾患の最新医療」(杉田秀夫, 福内靖男, 柴崎浩監修), 先端医療技術研究所(東京) | pp153-157, 2001 |
| 宮本 勝一, 山村 隆 | 糖脂質による NKT 細胞活性化を介した実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の治療. | 別冊・医学のあゆみ. 21世紀の神経免疫学 | pp63-66, 2001 |
| 山村 隆 | 臓器特異的自己免疫病のNK/NKT細胞による調節. | 別冊・医学のあゆみ, 免疫疾患-state of arts (今西二郎, 淀井淳司, 湊長博, 山本一彦編), 医歯薬出版 | 2002 |

IV. 研究成果の刊行物・別刷

20010848

以降P.57～P134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。

V. 平成13年度構成員名簿

特定疾患対策のための免疫学的手法の開発に関する研究班

| 区 分 | 氏 名 | 所 属 | 職 名 |
|----------------------|-------------|--|----------|
| 主任研究者 | 山本一彦 | 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 アレルギーリウマチ学 | 教授 |
| 分担研究者 | 東みゆき | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 口腔機能再建学分子免疫分野 | 教授 |
| | 高昌星 | 信州大学医療技術短期大学部衛生技術学科 | 教授 |
| | 上阪等 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生体応答調節学 | 助教授 |
| | 斉藤隆 | 千葉大学大学院医学研究科遺伝子制御学 | 教授 |
| | 佐伯行彦 | 大阪大学大学院医学系研究科分子病態内科 | 助手 |
| | 住田孝之 | 筑波大学臨床医学系内科 | 教授 |
| | 中尾真二 | 金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学 | 教授 |
| | 西村泰治 山村隆 | 熊本大学大学院医学研究科免疫識別学 国立精神・神経センター神経研究所 免疫研究部 | 教授 部長 |
| (事務局) 経理事務連絡担当責任者 | 山本一彦 | 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 アレルギーリウマチ学 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1 TEL (03)5800-8825 FAX (03)5802-4803 | 教授 |

VI. 平成13年度班会議プログラム

厚生省特定疾患対策研究事業
免疫学的手法の開発に関する研究班

平成13年度 班会議
プログラム

主任研究者 山本 一彦

日 時： 平成14年1月18日（金）13：30～

場 所： 東京大学 山上会館 201,202 会議室（2階）

東京都文京区本郷7-3-1

TEL：03-3812-2111（代表）

内線 22320, 22330

プログラム

13:30 開会の辞

13:35 厚生労働省ご挨拶 健康局疾病対策課 課長 麦谷 眞里 先生

13:45 研究発表 20分 (口演15分、討論5分)

13:45～14:45 座長： 山村 隆

1. 多発性筋炎における筋傷害性 CD8T 細胞の同定

東京医科歯科大学医学部膠原病・リウマチ内科 上阪 等

2. 対応抗原未知の T 細胞の認識する抗原ペプチドの同定法の開発に関する研究

大阪大学大学院医学系研究科分子病態内科 佐伯 行彦

3. 自己免疫病における抗原特異的分子制御に関する研究

筑波大学臨床医学系内科 住田 孝之

14:45～15:45 座長： 中尾 眞二

4. 抗原特異性と抑制機能に関する遺伝子導入再構築 T 細胞によるループス腎炎の抑制

東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学 山本 一彦

5. 多発性硬化症寛解期における CD4+NKT 細胞の Th2 偏倚

国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 山村 隆

6. 免疫制御療法への応用をめざしたマウス ES 細胞からの樹状細胞の
分化誘導に関する研究

熊本大学大学院医学研究科免疫識別学講座 西村 泰治

15:45～17:05

座 長： 山本 一彦

7. 新規 B7 ファミリーICOS リガンド PD-1 リガンドの機能解析

東京医科歯科大学大学院分子免疫学分野

東 みゆき

8. CTLA-4 を介したリンパ球異常増殖の抑制機構に関する研究

千葉大学大学院医学研究科遺伝子制御学

齋藤 隆

9. 再生不良性貧血における抗 α グロビン抗体の意義. 自己抗原の可能性

金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学

中尾 眞二

10. タイラー脳脊髄炎ウイルス(TMEV)によるマウス免疫性脱髄疾患(TMEV-IDD)
における性バイアスに関する研究

信州大学医療技術短期大学部衛生技術学科

高 昌星

17:05

閉会の辞

17:10～

懇談会