

200936004B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

HLA 多型が寄与する自己免疫疾患の発症機序の解明

平成 19 年度～平成 21 年度 総合研究報告書

研究代表者 反町典子

平成 22 (2010) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

HLA 多型が寄与する自己免疫疾患の発症機序の解明

平成 19 年度～平成 21 年度 総合研究報告書

研究代表者 反町典子

平成 22 (2010) 年 3 月

目次

I.	総合研究報告	
	HLA 多型が寄与する自己免疫疾患の発症機序の解明	
	反町 典子 -----	3
II.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	18
III.	研究成果の刊行物・別刷 -----	26

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

研究課題： HLA 多型が寄与する自己免疫疾患発症機序の解明
研究代表者： 反町 典子 国立国際医療センター(研究所) 室長
研究分担者： 前仲 勝実 九州大学生体防御医学研究所 准教授
鈴木 春巳 国立国際医療センター(研究所) 部長
高木 智 国立国際医療センター(研究所) 部長
伊藤 健司 国立国際医療センター 医長

研究要旨

難治性疾患には、免疫システムの異常が病態に寄与する免疫難病が数多く含まれ、疾患単位を越えた炎症病態の共通性として、ヒトにおける主要組織適合抗原(MHC)である HLA の特定の分子との高い相関が報告されている。これは、免疫難病の病態における MHC 多型の重要性を示すものであり、その分子基盤の解明と病因論の樹立は、疾患横断的な新しい診断、治療法の開発に非常に有益である。本研究では、これまでの T 細胞によるペプチド認識という従来のドグマにはとらわれずに、MHC による新しい免疫制御機構の解明という視点から病態を解析し、新しい治療標的候補分子を提示することを目的とした。本研究により、感染炎症応答における MHC クラス I の新しい機能が明らかとなった。これまで抗原提示における役割のみが強調されていた MHC クラス I は、その受容体を介して炎症性細胞の感染、炎症応答を制御しており、その病態に重要な役割を果たしていることが明らかになった。さらに、強直性脊椎炎に高い相関を示す HLA-B27 において、疾患関連 HLA の構造異常を見出した。MHC が関与する免疫難病においては、MHC の特定の多型の構造変化に起因するシス結合型受容体との会合の異常が、サイトカイン産生や炎症細胞の組織浸潤といった感染炎症応答に影響を与えることにより、免疫学的恒常性の破綻が生じる可能性が示唆された。また本研究では、臨床医との機能的な連携による基盤研究成果の臨床意義への変換を目的として、自施設通院症例のデータベース化を進めた。関節リウマチの病像、治療効果と副作用、合併症を分析し、そこに HLA 情報を加えることで、HLA 多型が自己免疫疾患の発症、病態に与える影響を考察するための基礎資料として有用なデータベースが構築されつつある。

A. 研究目的

難治性疾患は、現在根治的治療法が確立されておらず、長期化する治療による経済的負担と患者のQOLの低下は深刻な問題であり、その克服は急務である。特に自己免疫疾患の治療が、副作用の強いステロイド薬にとどまっていることが、患者のQOLの低下の原因になっている一方、現在の臨床研究の主な関心が、継続投与を要し、かつ高価な生物製剤の開発に向けられていることは、医療経済の問題を引き起こすと危惧される。従って、病因解明に向けた研究の取り組みは、長期的展望においてこれらの問題を解決するための必須の方策である。

難治性疾患には、免疫システムの異常が病態に寄与する免疫難病が数多く含まれ、その病態形成に、ヒト主要組織適合抗原であるHLAの特定の遺伝子多型が寄与することが、多くのゲノム疫学的解析から明らかにされている。多くの免疫難病には、複数の疾患感受性遺伝子と外的環境要因が関与するものの、疾患横断的に認められるHLA遺伝子との高い相関は、この分子の病態形成における重要性を示すものであり、その分子基盤の解明と病因論の樹立は、疾患横断的な新しい診断、治療法の開発や創薬ターゲットの同定に大変に有益である。

本研究では、これまで精力的に解析されてきた疾患関連アリルによるペプチド結合とT細胞活性化というHLAの機能とは異なる、新しいHLA受容体によるHLA認識を介した細胞制御機能に着目し、炎症応答の主役となる好中球、マクロファージ、樹状細胞、調節性T細胞の機能に、HLA多型がどのように関与するかを、モデル動物、培養細胞株、患者末梢血を用いて解析し、疾患関連HLA分子が免疫応答制御に果たす役割とその分子機序を明らかにすることにより、免疫難病の新しい病因論を樹立し、関与する分子群について、新たな診断・治療法への応用を検討することを目的とした。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

反町らはMHCによる自然免疫細胞の機能制御機構を、ヒトおよびマウス由来培養細胞、末梢血等の細胞を用いたin vitro実験系およびモデルマウスを用いた免疫機能解析を行った。好中球、マクロファージ、樹状細胞といった自然免疫細胞をケモカインや病原微生物の認識センサーであるToll like receptor (TLR) リガンドで刺激を行い、細胞遊走能、サイトカイン産生能、食食能を解析し、合わせてMHCおよびMHC受容体の細胞内局在の免疫組織学的解析とこれらの分子を介したシグナル伝達の生化学的解析を行った。さらに、MHCに対する抗体、MHC受容体の変異体、ベーチェット病関連HLA-B51がこれらの細胞機能にどのような影響を与えるかについて、トランスフェクタントを中心とした機能解析を行い、マウスモデルと対比させつつMHCによる新規免疫制御機構の分子メカニズムを解析した。さらに、疾患関連HLAによる免疫制御異常に構造的分子基盤を与えるために、前仲らは、すでに構造解析を終えているHLA-B51に加え、強直性脊椎炎の関連遺伝子であるHLA-B27について、HLA-B27蛋白質およびホモ二量体(B27₂)を調製し、その受容体であるLILRとの結合様式を分子レベルで明らかにするために、LILRB2-HLA-B27複合体の結晶化とLILRB2の¹⁵Nラベル体を作製し、NMR解析に取り組んだ。これらの基盤的知見を個体レベルの免疫応答として解析するために、高木らは、ヒト造血幹細胞を免疫不全マウスに移植し、疾患関連アリルを有するヒト免疫システムを再構築したモデルマウスを開発を試みた。また、基盤的知見の臨床情報への還元を目的として、伊藤らは、関節リウマチ(RA)通院者450人の診療記録(治療薬の副作用と効果、合併症)のデータベースを作成し、全患者を目標にHLAタイピングを行い、HLA多型と臨床像の関連を解析している。また、実験的

重症筋無力症 (EAMG) マウスを用い、EAMG マウスに対する大量免疫グロブリン投与 (IVIG) の効果を *in vivo*、*in vitro* で検討し、治療法としての可能性を検討した。鈴木らは、HLA 多型と調節性 T 細胞 (Treg) の分化、機能発現に相関があるかを検討する目的で、Treg の分化、機能に関わる可能性のある 2 つの新規遺伝子についての機能解析を行った。鈴木らによって独自に単離された新規分子 RhoH および Gasp の欠損マウスを用いて Treg の分化、機能における影響について検討した。

(倫理面への配慮)

研究の対象とする個人の個人情報の擁護; ヒト生体組織の採取および取り扱いについては、当センターの倫理委員会の審査を受け、その基準を厳守した。個人識別情報は、国立国際医療センター病院にて管理され、他の機関には情報の伝達は行われていない。保存される検体試料や研究データの匿名化は、患者に対し独自の ID を付与し、病院での患者 ID、氏名、住所、電話番号を削除する連結可能匿名化にて行った。

被験者に理解を求め同意を得る方法; 被験者には十分な研究内容の説明を口頭と文書の両方で伝え、承諾を確認した。特に、解析の対象は限定されており、関連しない他の個人情報については解析しないことを明確に説明し、理解を得た。

研究によって生じる個人の不利益; 検体の採取は、血液検査に伴って、十分なインフォームドコンセントのもとに末梢血から行うため、患者自身の治療計画に何ら影響を及ぼすことは無く患者自身の不利益は生じなかった。

動物実験および組換え DNA 実験に関わる配慮; 実験動物の使用においては、本研究所の実験動物委員会の審査及び承認を受け、当センターおよび両研究所の倫理基準を厳守した。組換え DNA 実験に関しては、両研究所バイオセーフティー委員会、組換え

DNA 実験委員会、文部科学省による審査承認と厳密な指導の下に行った。また、当研究所には P2、P3 レベルの実験施設が完備されており、実験遂行上問題が生じることはなく、これらの施設を利用することによって、遵守すべき法令のもとに安全性を保障したうえで組換え体および感染性微生物を使用した。

C. 研究成果

反町らは MHC クラス I がその受容体である Ly49Q を介してプラズマ樹状細胞における I 型インターフェロン (IFN-I) の産生に重要な役割を果たすことを見出した。この MHC クラス I 受容体を欠損あるいはシグナル伝達が阻害されると、ウイルス感染による IFN-I の産生が減弱することを報告し、MHC とその受容体の機能が正常に動作しない場合ウイルス感染が遷延化する可能性を示唆した。さらに、そのメカニズムとして、MHC クラス I が病原微生物の認識センサーである TLR9 の細胞内輸送を制御していることを見出した。TLR9 の細胞内輸送と局在が TLR9 を介したシグナル伝達とサイトカイン産生に重要な役割を果たすことから、MHC クラス I は TLR9 の機能に影響を与えることにより、感染応答に影響を与えることが明らかとなった。さらに、MHC クラス I は、その受容体と細胞表面上でシス相互作用を行うことにより、炎症性細胞の細胞表面において、シグナル伝達ドメインである脂質ラフトの構築に影響を与えることを見出した。特筆すべきは、MHC クラス I がその受容体との相互作用を介して、定常状態では脂質ラフトから Src キナーゼが排除する一方で、炎症性刺激が存在すると、速やかに Src が脂質ラフトへと動員するという、ラフトを介したシグナル伝達の根幹的な現象を制御していることを見出したことである。MHC クラス I 受容体を介するシグナルが欠損またはシグナル伝達ドメインに変異が存在すると、Src は恒常的にラ

フトに局在し、炎症性刺激によるラフトへの動員と
いった刺激依存的な細胞応答が低下した。これらの
結果から反町らは、炎症性細胞は MHC クラス I と
その受容体によって炎症層への細胞浸潤およびサ
イトカイン産生の on-off が制御されており、MHC
クラス I とその受容体がスイッチデバイスとしての
役割を果たしているという、これまでにない新規か
つ独創的な概念を樹立し、報告した。さらに、MHC
クラス I と Ly49Q の相互作用は、炎症性刺激後エン
ドサイトーシスによって取り込まれ、刺激後に継続
した Src の活性化を維持することにより、エンドソ
ーム/ライソゾームの輸送とこれらの輸送小胞にお
けるシグナル伝達を制御していることを見出した。
この制御機構によって、自然免疫応答に必須の役割
を果たす TLR9 のエンドソーム/ライソゾーム依存
的なシグナルを制御することにより IFN I の産生制
御に関与することも明らかにした。また、ヒト好中
球細胞においても、炎症刺激後にヒト MHC クラス
I である HLA クラス I の細胞内への輸送と再配置が
認められ、ヒトにおいても MHC クラス I による炎
症性細胞の機能制御機構が存在することが強く示
唆された。これらの結果は、MHC クラス I とその
受容体の相互作用の異常が炎症および感染病態に
直接影響を与えうることを示している。HLA-B27
が効率的に陽性である脊椎関節炎の多く、特に Reiter
症候群、反応性関節炎は、その発症に細菌感染が関
与し、病原菌が異なると臨床像も異なる。また、
HLA-B51 を効率的に認めるベーチェット病は、細菌
感染時にその病勢も増悪することが知られている。
これらの知見は、疾患関連 HLA の存在下で、感染
による炎症反応が自己免疫疾患の病態に影響を与
えることを示しており、本研究によって提唱される
免疫難病における HLA の炎症制御という概念を支
持するものである。さらに、MHC クラス I に対す
る抗体によって感染刺激による樹状細胞からの炎
症性サイトカイン産生が抑制できることを見出し、

治療標的分子としての可能性を示した。現在、ベー
チェット患者末梢血および HLA-B51 導入ヒト好中
球を用いてこの制御機構の病態における重要性に
ついて検証を進めている。

前仲らは、ベーチェット病関連遺伝子 HLA-B51
の構造決定の成功に引き続き、強直性脊椎炎の疾患
関連遺伝子である HLA-B27 の構造解析に着手し、
HLA-B27 と LILRB との会合に違いが生じることを
見出した。数多い HLA 関連疾患の中でも、HLA-B27
はリウマチ性疾患の一つである強直性脊椎炎
(ankylosing spondylitis, AS)患者の約 90%が陽性を示
す特別に疾患との相関の高い代表例である。実験的
な検証から、HLA-B27 遺伝子導入ラット及びマウ
スが AS 様症状を示すことから、HLA-B27 が病因遺
伝子として強く示唆されてきた。これまでに AS の
発症機序と B27 との関連については精力的な研究
が進められてきたが、諸説（分子相同性説、関節炎
原因ペプチド説、細菌侵入説など）が入り乱れてい
る状況である。HLA-B27 は HLA クラス I 分子の一
つであり、通常は重鎖 (α 1-3 ドメイン)、軽鎖 β 2 ミ
クロglobulin (β 2m) と主に 8-10 アミノ酸から
なるペプチドからなるヘテロライマー構造を持
つ。しかし、HLA-B27 の場合、通常の HLA 分子と
異なり、軽鎖 β 2m を伴わずに重鎖同士がフリーの
システイン残基(Cys67)を介してホモ二量体 (B272)
を形成する傾向が強くある。これが疾患の発症に関
与するという説が現在有力となってきた。実際に
AS モデル動物・患者検体で B272 の存在が検出さ
れること、および Cys67 に変異を加えると動物モデ
ルでは AS 様の症状を示さないなど B272 仮説を支
持する有力な知見は得られている。しかし、発症機
序の解明には至っていない。前仲らは、広く免疫系
細胞に発現する LILR (Leukocyte Immunoglobulin-
like Receptors) 群の中で、HLA クラス I 分子と結合
する LILRB1 と LILRB2 について蛋白質科学的手法
を用いて組換え蛋白質を作製し、網羅的に機能・構

造解析を進めてきた。HLA-B27 を軽鎖である $\beta 2m$ のない状態で巻き戻した場合、他の HLA と異なり、 $\beta 2m$ フリーの B27₂ が優先的に形成された。これは B27₂ 形態が分子的に最も安定なものであることを強く示唆している。LILR と B27₂ との相互作用について表面プラズモン共鳴 (SPR, surface plasmon resonance) 解析を行った結果、B27₂ は LILRB2 のみに結合を示し、LILRB1 に対しては結合を示さなかった。また、B27₂ を作成する際に用いたペプチドの種類により結合の強さに数倍程度の差 ($K_d = 20 \mu M \sim 100 \mu M$) が見られた。最も強い結合を示したペプチドは EB ウイルス由来のもので、自己ペプチドの平均に対して 3 倍程度強く結合した。この結果は、B27₂ がペプチド依存的に LILRB2 との結合を調節できることを示唆し、これまでに提唱されてきたウイルスや細菌感染による AS 発症との関わりが非自己ペプチドに由来する可能性が考えられた。他方、LILRB2 を固定化した場合、B27₂ が非常に強く結合することを確認し、2 量体形成による avidity 効果 (2 量体に独立の LILRB2 結合部位が存在する) が認められた。 $\beta 2m$ を会合した状態であるが、同じく 2 量体を形成する HLA-G で見られる avidity 効果と似たものであると考えられる。

さらに、B27₂ について LILRB2 との結合に関する分子動力的解析から結合領域を予測し、通常のペプチドを提示した形の HLA-B27 と LILRB2 との結合では関与しない Asp122 が LILRB2- B27₂ 結合にとって重要である可能性を示唆する結果を得た。B27₂ の構造解析は分子の安定性の問題や分子形態が一様でない可能性から、まずペプチドを提示した HLA-B27 分子と LILRB2 の結合様式を X 線結晶構造解析により、詳細な構造を決定し、我々が明らかにしてきた HLA-G との複合体との差異を見だし、その構造的特徴を理解することを目的とし、LILRB2-HLA-B27 複合体の大量調製および結晶化に成功した。他方、B27₂ との LILRB2 認識様式の構

造基盤を解明するために、LILRB2 の 15N ラベル体の作製に成功し、HSQC スペクトルで約 80% の主鎖ピークが十分な分離で得られることができた。これから主鎖ピークを各アミノ酸に帰属し、複合体形成による結合領域の同定に進めて行く。

反町、前仲らによるこれらの知見をヒト型化マウスで検証することを最終目的として、高木らは、ヒト造血肝細胞をマウスに移植することにより、ヒト免疫担当細胞を有するマウスの作出を試みた。まず最初に移植の際のレシピエントへの投与時期および投与方法により、ドナー造血幹細胞および前駆細胞の生着率にどのような違いが出るかについて検討し、ヒト免疫系モデルマウス作成の準備を進めた。成体 RAG2/ γc 欠損免疫不全マウスに骨髄非破壊的な条件である低線量の放射線 (350Gy) を照射し、CD45 アロタイプで識別可能なドナー造血前駆細胞を骨髄腔内に直接投与し、造血前駆細胞群の生着率すなわちリンパ球系細胞のキメラ率に及ぼす効果を検討した。また、RAG2/ γc 欠損免疫不全マウス新生仔を用い、放射線照射の前処置無しに肝臓実質内へ直接ドナー造血前駆細胞を移入した。骨髄腔内移植群では、ドナー細胞数を 20% 程度まで減らした場合でも遜色のないキメラ率が得られ、リンパ球コンパートメントの再構築が達成された。新生仔肝臓内への移入においても十分なキメラ率の達成とリンパ球コンパートメントの再構築が確認された。

続いて、ヒト臍帯血由来造血幹細胞を RAG/ γc 重複欠損免疫不全マウスへ移植し、ヒト細胞による免疫系再構築が達成できるかを検討した。市販または研究用幹細胞バンクより入手した凍結 CD34 陽性ヒト臍帯血造血幹細胞をトロンボポイエチン (thrombopoietin: TPO)、幹細胞因子 (stem cell factor: SCF)、Flt-3 リガンド存在下に数時間から一晩培養し、低線量の放射線 (350Gy) を照射した RAG2/ γc 欠損免疫不全マウスに経静脈的に移入した。様々な細胞数の移植を試みたが十分な生着は得られな

ったので、貪食細胞の受容体多型が発見されヒト細胞の生着性が高い NOD.scid マウスを用いた結果、6～8週をピークとして少量のヒト免疫細胞の産生が確認された。さらに、ヒト免疫システムの再構築の効率を上げるために、造血幹細胞の増加や造血能亢進に重要である細胞内アダプター蛋白質 Lnk/SH2B3 に着目し、siRNA による Lnk の発現抑制により造血前駆細胞の生着能の増強を目指した。CD34 陽性の造血前駆細胞分画で最大 70%程度の Lnk 発現抑制効果が得られることを確認し、siRNA で処理した臍帯血由来造血幹細胞を X 線照射した RAG2/γc 欠損マウス、NOD.scid マウスに移入した。その結果、NOD-Scid マウスをレシピエントとした実験群において、数回の実験でコントロール処理群と比較して siRNA 処理群でより高いヒト血球細胞の産生が観察されたが、臍帯血の供給ソースの違い（個体差）によると思われる実験間のばらつきが大きく、安定した結果は得られなかった。現在さらにレンチウイルスシステムを用いた LNK mRNA の発現抑制の効果と移植効率への影響について検討を進めている。

伊藤らは、HLA 多型と関節リウマチの病態との関連をより詳細に解析する目的で、症例データベースを作成し、解析を進めている。同意の得られた RA 患者 149 例の HLA タイピングを完了し、その結果、疾患関連 HLA-RDB1*0405 を 62 症例 (42.1%) と高率に認めた。これまでの解析では疾患関連 HLA の有無と疾患活動性、治療への反応性、関節破壊の進行、関節外症状の有無、その他臨床像との関連は見いだせなかった。今後さらに通院患者全例を目標にタイピングを進める予定であり、このデータベース解析より、メソトレキセートに抵抗性の患者に対して、タクロリムスの少量投与が有効であることを確認した。さらに、抵抗性解除の機序である多剤抵抗遺伝子 MDR-1 の抑制効果に対する疾患関連 HLA の影響を解析中である。また、TNF-α 阻害

薬投与中の RA 患者で、ビスホスホネート製剤併用によって関節破壊の抑制効果が認められた。骨破壊が修復される症例も散見されたため、この現象における疾患関連 HLA の関与についても解析を進めている。さらに、重症筋無力症(EAMG)マウスを用いて、EAMG マウスに対する大量免疫グロブリン投与 (IVIG) の効果を検討した結果、EAMG マウスは IVIG により、コントロール治療群に比べ、有意な歩行機能の回復を示すことを見出した。現在免疫細胞の機能に与える IVIG の効果の検討を進め、EAMG における IVIG の作用機序の解析を進めている。また、IVIG による抑制性 MHC class I 受容体への影響についても、焦点を当てて検討を進めている。

鈴木らは、独自に発見した新規分子の機能解析を通じて制御性 T 細胞の分化制御に重要な基盤的知見を得ることに成功した。胸腺で優先的に発現する低分子量 G たんぱく質 RhoH の欠損マウスを用いた解析の結果、コンベンショナルな T 細胞の分化には RhoH は必須であるが、制御性 T 細胞をはじめとするアゴニスト選択を受ける T 細胞の分化には必須で無いことが明らかとなった。この結果より、制御性 T 細胞の分化および活性化がコンベンショナルな T 細胞とは異なる、RhoH に依存しないシグナル伝達経路を利用していることが初めて明らかとなった。また、Treg においてその発現が著しく減少する Gasp についても、この分子は制御性 T 細胞の分化および機能に必須ではないことを明らかにした。Gasp は既知のドメイン構造を持たない分子であり、その機能を推定することは困難であった。そこで、ノックアウトマウスを作製することにより *in vivo* における正の選択、Treg の分化における Gasp の役割について検討した結果、このマウスの胸腺においては、CD4-SP および CD8-SP の分化が著しく阻害されており、それに呼応して末梢の T 細胞も減少していたことから、Gasp が T 細胞の正の選択に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。負の

選択については HY-TCR とランスジェニックマウスおよび BALB/c 背景における内在性スーパー抗原による V β 除去の実験系で検討したが、負の選択には影響が認められなかった。末梢における恒常性維持増殖、サイトカイン産生、増殖、キラー活性等のいずれも阻害されておらず、TCR 依存性の種々のイベントのうち、正の選択だけが特異的に阻害されていることが明らかとなった。これらの結果は制御性 T 細胞の分化は通常の T 細胞と異なるシグナル伝達経路を利用している可能性を強く示唆しており、今後免疫難病の病態における制御性 T 細胞の関与を解析する上で、新しい着眼点を提示する重要な知見となった。

D. 考察

MHC クラス I とその受容体による新しい自然免疫制御の解明については、予想以上の成果といえる。とりわけ TLR9 の制御による感染病態、および脂質ラフトの制御を介した炎症細胞の組織浸潤と活性化シグナル制御に、MHC クラス I とその受容体が重要な役割を果たすという発見は特筆すべきものであり、今後の免疫難病の病態解明に新規かつ重要な視点を導入することができた。さらに MHC クラス I とその受容体関連シグナル分子が炎症制御のための標的分子となりうる可能性も示された。また、強直性脊椎炎関連遺伝子である LILRB2-HLA-B27 複合体の結晶化と LILRB2 の NMR 解析をある程度進めることができたこと、さらに変異体解析から B27₂ が持つ新たな LILRB2 結合領域を示唆する結果が得られたことは予定以上の成果と言える。免疫不全マウスへのヒト細胞の十分な生着、ヒト免疫系再構築は達成できず、免疫系に及ぼす疾患関連 HLA アレルのインパクトの検討には至らなかった。しかしながら、ヒト細胞の生着を効率化する基盤技術が確立できつつあり、近い将来に有用なモデル動物を提供できるものと考えている。免疫難病におけ

る制御性 T 細胞と HLA との相関については、健康人および患者の十分な解析するにいたらなかったが、本研究によって得られた基盤的成果の意義は極めて大きいものがある。症例データベース解析については、HLA タイピングが全通院患者の 1/3 程度までを完了し、さらに年度末までに全例でのタイピングを目標に進行しており、おおむね当初の目的を達成できるものと考えている。EMG マウス解析は、IVIG による現象の確認に留まっており、作用機序の詳細な検討を残している。

本研究において、MHC クラス I とその受容体、およびそのシグナル関連分子が炎症制御の分子標的となりうる可能性を示したという点においては、免疫難病の病因病態理解において大きな意義をもつ。前仲らの分子構造の理解と合わせて、免疫難病の捉え方に斬新かつ重要な視点を導入するものとなった。引き続き臨床医と連携した研究遂行によって、近い将来にこれらの基盤的研究成果が社会的意義として臨床現場に還元されることが期待できる。強直性脊椎炎(AS)に著しく相関のある HLA-B27 のホモ二量体形成についても、前仲らはすでに結晶化に成功し、世界に先駆けてその構造解析に成功すると期待され、これは学術的、国際的に極めて重要な新規知見となることに異論がない。LILRB2 との結合を分子レベルで明らかにすることは、AS を克服する薬物作製のために必須の情報であり、この開発に成功すれば、AS を含む多くの難治性自己免疫疾患に同様のストラテジーで薬物開発を進めることができることから、社会的意義が非常に大きい研究である。また、ヒト免疫担当細胞群を再構築したモデルマウス作製は、ヒト細胞間相互作用による個体免疫応答やその破綻機構の解析に有用である。発症前及び病態形成初期における疾患関連 HLA アレルの免疫応答への影響を検討する大変強力な材料となりうる。国際的にも十分なヒト免疫応答を再現するモデル動物実験系の確立にはいたっておらず

困難な課題であるが、様々なアプローチを試みる価値は大きい。また、私たちが構築したデータベースに基づく HLA 多型と疾患の関連については、これまで疾患単位の大まかな報告しかされていなかったことを考えると、新規な試みであり、それによって学術的、国際的にも重要であり、かつ治療方針の決定に重要となる新規知見が得られた。個々の患者単位での臨床像との関連解析は、症状の基礎となる免疫異常に HLA 多型が与える影響を推測する情報となり、分担研究者らの基礎データとの照合作業で、今後新しい診断・治療法の開発に資する分子の絞込みが可能になった。EAMG マウス研究は、近年報告が相次ぐ IVIG の作用機序に新しい側面があることを証明し、血液製剤を大量に使用するこの治療法を効率的なものに変えるための基礎研究となる。本研究内容は、Immunity, Journal of Experimental Medicine, Blood, Proc. Natl. Acad. Sci. USA といった国際的に評価が高い学術誌に受理されており、学術的にも社会的にも意義の大きな研究成果を得た。

今回得られた MHC による新規の感染炎症制御機構について、免疫疾患の病態においてさらに検証を続けると同時に、疾患関連 HLA を有する炎症細胞の解析を健常人と比較しながら継続してデータを集積することが重要である。これらの集積データと本研究で得られた新しい知見に基づいて、各種疾患について詳細な症例データベースを作成、照合することにより、免疫難病の治療方針のオーダーメイド化に貢献できる可能性が高い。また、MHC およびその受容体関連分子に対する抗体で病態制御が可能かどうかについて確定的な情報を得ることも重要である。さらに、疾患関連 HLA の構造解析から同定された情報をもとに、リード化合物の検索へと発展させることは研究成果の社会還元にも極めて重要である。とりわけ NMR 解析および変異体解析を中心に、B272 持つ新たな LILRB2 結合領域の正

確な同定を行い、これに加えて、LILRB2-HLA-B27 複合体の結晶構造からリード化合物同定のため、in silico screening に取り組むことにより、新規治療候補分子が提示できると確信している。これらの知見をより早期に確実に臨床現場へ還元するために、ヒト造血細胞を有するモデルマウスの安定供給は必要であるが、成体マウスを用いた場合は生着率が低く十分な再構築が得られていない。新生仔肝臓内への移植、さらに加えて造血幹細胞自体の生着を増強する方法の併用を考慮する必要があると考える。NOD/RAG2/ γ c (NRG) マウス等新規に開発された免疫不全マウスの使用も検討すべき課題である。HLA 多型と臨床情報の解析を進展させるためには、さらなるデータベースの拡大が必要である。当院通院患者に加え、多施設、特に HLA 多型に関する情報収集を行っている施設との共同研究が望まれる。また、その際には RA に比べ症例数の少ない他疾患への展開も行いたい。

E. 結論

本研究により、MHC クラス I とその受容体のシス相互作用が、自然免疫細胞の機能制御に根幹的な役割を果たしており、この制御機構の異常が感染の遷延化や炎症反応の経過に大きな影響を与えることが明らかとなった。さらに疾患関連 HLA は、その受容体とのシス結合に異常をきたすことが構造解析から裏付けられ、疾患関連 HLA と受容体とのシス結合の異常による炎症細胞の機能制御異常が免疫難病の病因病態に関わる可能性が示唆された。こうした基盤的知見に立脚した上での、疾患関連 HLA の構造解析に基づくリード化合物の検索は、アプローチとして有益であり、今後大きな社会的意義をもつ重要な成果に直結することが強く期待される。また、今回、遺伝子情報に基づいた詳細な症例データベースの解析が、治療方針の決定に重要な情報を提供することが明らかとなり、今後このよう

な症例データベースの充実が治療のオーダーメイド化に貢献する可能性を示した。これらの取り組みをさらに継続して発展させることにより、免疫難病の克服に必要な知見とリード化合物が早期に提示可能になるものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表 51 件

原著論文による発表 2 件

それ以外(レビュー等)の発表 2 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 伊藤健司, 三森明夫: 進行性多巣性白質脳症 (PML). リウマチ科, 40: 504-508, 2008
2. 反町典子; 抑制性レセプターLy49QによるTLR9シグナルの新規制御機構 臨床免疫・アレルギー科 2009 印刷中
3. 高木 智. Sh2b3/Lnkアダプター群による免疫系制御機構. 日本臨床免疫学会会誌. 2008 31(6):440-7.
4. パトリックマイケル, 鈴木春巳 胸腺内の正の選択に必須な新規分子Gasp(Themis)の発見, 感染・炎症・免疫 40 (2010) 印刷中

学会発表

1. Sasawatari S, Yoshizaki M., Dohi T, Inaba K., Toyama-Sorimachi N.: A crucial role of Ly49Q-mediated dynamic regulation of lipid rafts in neutrophils. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 12月 2-4 日, 2009, 大阪
2. Yoshizaki M., Sasawatari S, Dohi T, Inaba K., Toyama-Sorimachi N.: An inflammatory cell-specific regulatory mechanism of lipid rafts mediated by Ly49Q and MHC class I.

第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 12 月 2-4 日, 2009, 大阪

3. Yoshizaki M., Tazawa A., Kasumi E., Sasawatari S., Dohi T., Toyama-Sorimachi, N.: A crucial role of Ly49Q in TLR9-triggering cytokine production. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 12 月 1-3 日, 2008, 京都
4. Kasumi E., Tazawa A., Yoshizaki M., Sasawatari S., Dohi T., Toyama-Sorimachi, N.: Regulation of TLR4 signaling by an inhibitory receptor, Ly49Q. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 12 月 1-3 日, 2008, 京都
5. Sasawatari S., Tazawa A., Yoshizaki M., Dohi T., Inaba K., Toyama-Sorimachi, N.: Ly49Q is crucial for regulation of plasmacytoid dendritic cell survival. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 12 月 1-3 日, 2008, 京都
6. Toyama-Sorimachi, N., Sasawatari, S., Inaba, K., Dohi, T.; An inhibitory MHC class I receptor, Ly49Q, is crucial for neutrophils polarization and infiltration by regulating cellular distribution of SHP-1. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 11 月 20-22 日, 2007, 東京
7. Sasawatari, S., Dohi, T., Inaba, K., Toyama-Sorimachi, N.: A novel regulatory mechanism of recruitment and type I interferon secretion of plasmacytoid dendritic cells. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 11 月 20-22 日, 2007, 東京
8. 笹渡繁巳, 反町典子: 抑制性 MHC レセプター Ly49Q による炎症応答制御と免疫恒常性の維持 第 16 回東京免疫フォーラム 3 月 15 日,

2007 <フォーラム賞受賞>

9. 前仲勝実 BmNPV バクミドを用いたヒト膜タンパク質受容体のカイコ個体での生産、日本生物工学会・シンポジウム、招待講演 2009.9 名古屋
10. 前仲勝実 HIV と宿主蛋白質との相互作用、日本蛋白質科学会・ワークショップ、招待講演 2009.5 熊本
11. 山口宗親、黒木喜美子、田畑栄一、真板宣夫、梶川瑞穂、尾瀬農之、中村聖子、王静、佐藤毅史、荒瀬尚、前仲勝実 Paired Immunoglobulin (Ig) Like type 2 Receptor (PILR) α による Glycoprotein B (gB) 認識機構の解明 口演、第 57 回日本ウイルス学会学術集会 2009.10 東京
12. SAKO Miyuki, KAJIKAWA Mizuho, HASHIGUCHI Takao, YANAGI Yusuke, MAENAKA Katsumi The molecular interaction of dog signaling lymphocyte activation molecule (dSLAM) with hemagglutinin of canine distemper virus (CDV-H) 第 39 回 日本免疫学会総会・学術集会 2009.12 大阪
13. 山口宗親、黒木喜美子、田畑栄一、真板宣夫、梶川瑞穂、尾瀬農之、中村聖子、王静、佐藤毅史、荒瀬尚、前仲勝実 PILR α による gB 認識機構の解明 / Molecular basis for recognition of Paired Immunoglobulin Like type 2 Receptor (PILR) α to glycoprotein B (gB) of herpes simplex virus-1 (HSV-1) 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 2009.12 大阪
14. Kimiko Kuroki, Yuko Fukunaga, Jun Kamisikiryo, Toyoyuki Ose, Kaoru Hirose, Hathairat Thananchai, Tariro Makadzange, Sarah Rowland-Jones, Tao Dong, Katsumi Maenaka; Molecular basis for KIR2DL1-mediated immune evasion by HIV-derived peptide variant. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 2009年12月2日~4日 大阪
15. Harumi Suzuki, Michael S. Patrick, Hiroyo Oda Gasp (Themis) is a novel protein essential for positive selection but not for negative selection nor for peripheral activation. 第 39 回日本免疫学会学術集会 2009.12 大阪 (英語シンポジウム)
16. Michael S. Patrick, Hiroyo Oda, Kunihiro Hayakawa, Yoshinori Sato, Koji Eshima, Mutsunori Shirai, Harumi Suzuki. A novel Grb2 associating protein Gasp is critically required for positive selection of thymocytes. 第 39 回日本免疫学会学術集会 2009.12 大阪
17. Michael S. Patrick, Hiroyo Oda, Yoshinori Sato, Shinichi Aizawa and Harumi Suzuki, A novel T cell specific gene ISC4 plays a critical role in positive selection in the thymus 第 18 回 KTCC 2008.6 京都
18. SATO Yoshinori, ODA Hiroyo, PATRICK Michael Scott, AIZAWA Shinichi, SHIRAI Mutsunori, SUZUKI Harumi, T細胞の生存および恒常性維持における Rac1 の機能 第 38 回日本免疫学会学術集会 2008.12 京都
19. Koyama J, Iwasaki Y, Katayama H, Hamamichi R, Iseki M, Takaki S. Regulation of dendritic cell production and function by Lnk/SH2B3, a negative regulator of lymphohematopoiesis. 第 39 回日本免疫学会学術集会. 大阪. 2009年12月.
20. Katayama H, Iseki M, Iwasaki Y, Ikutani M, Hamamichi R, Yoshida N, Takatsu K, Takaki S. An adopter protein Lnk/Sh2B3,

negative regulator of lymphohematopoiesis, contributes to the maintenance of gut-associated lymphoid tissue. 第39回日本免疫学会学術集会. 大阪. 2009年12月.

21. Iwasaki Y, Takizawa H, Yamamoto K, Takatsu K, Takaki S. Novel regulatory machinery for dendritic cell production mediated by Lnk/SH2B3, a negative regulator of lympho-hematopoiesis. 第38回日本免疫学会学術集会. 京都. 2008年12月.
22. 清水亜理紗, 柳井敦, 國松淳和, 高橋裕子, 山下裕之, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: TNF阻害薬とビスホスホネート製剤の併用療法による画像的な関節破壊抑制効果についての検討. 第52回日本リウマチ学会総会, 札幌, 2008年4月
23. 高橋裕子, 鈴木暁岳, 山下裕之, 國松淳和, 柳井敦, 清水亜理紗, 伊藤健司, 三森明夫: TNF遮断治療中の関節リウマチ患者における非定型抗酸菌症(第2報). 第52回日本リウマチ学会総会, 札幌, 2008年4月.
24. 柳井敦, 鈴木暁岳, 山下裕之, 高橋裕子, 國松淳和, 清水亜理紗, 伊藤健司, 三森明夫: 治療抵抗性の多発筋炎/皮膚筋炎に対する外来でのタクロリムス使用例. 第52回日本リウマチ学会総会, 札幌, 2008年4月
25. 高橋裕子, 溝上哲也, 高木香恵, 伊藤健司, 三村俊英, 原まさ子, 三森明夫: MCTDのステロイド治療適応: レトロスペクティブ調査. 第52回日本リウマチ学会総会, 札幌, 2008年4月
26. 高橋裕子, 溝上哲也, 鈴木暁岳, 山下裕之, 國松淳和, 柳井敦, 清水亜理紗, 伊藤健司, 三森明夫: ループス腎炎の予後規定因子: 腎所見の発症時期(第2報). 第52回日本リウマチ学会総会, 札幌, 2008年4月

27. 國松淳和, 山下裕之, 高橋裕子, 清水亜理紗, 江里俊樹, 伊藤健司, 三森明夫: リウマチ性多発筋痛症の鑑別診断; 初診例の集計. 第53回日本リウマチ学会総会, 東京, 2009年4月

2) 国外

口頭発表	16件
原著論文による発表	42件
それ以外(レビュー等)の発表	3件

そのうち主なもの

論文発表

1. Sasawatari S, Yoshizaki M, Taya C., Furuyama-Tanaka K., Yonekawa H., Dohi T., Makrigiannis A P, Sasazuki T., Inaba K., Toyama-Sorimachi N. Ly49Q plays a crucial role in neutrophil polarization and migration by regulating raft trafficking. *Immunity*, in press
2. Yoshizaki M., Tazawa A., Kasumi E., Sasawatari S., Itoh K., Dohi T., Sasazuki T., Inaba K., Makrigiannis A.P. and Toyama-Sorimachi, N. Spatiotemporal regulation of intracellular trafficking of TLR9 by an inhibitory receptor, Ly49Q. *Blood* 114:1518-27, 2009
3. Tai LH, Goulet ML, Belanger S, Toyama-Sorimachi N, Fodil-Cornu N, Vidal SM, Troke AD, McVicar DW, Makrigiannis AP. Positive regulation of plasmacytoid dendritic cell function via Ly49Q recognition of class I MHC. *J Exp Med*. 205:3187-99, 2008
4. Tai LH, Goulet ML, Belanger S, Troke AD, St-Laurent AG, Mesci A, Toyama-Sorimachi N*, Carlyle JR*, Makrigiannis AP*. (*These three authors contributed equally.) Recognition of H-2K(b) by Ly49Q suggests a role for class Ia MHC regulation of plasmacytoid dendritic cell function. *Mol Immunol*. 44:2638-46, 2007.

5. Gays F, Aust JG, Reid DM, Falconer J, Toyama-Sorimachi N, Taylor PR, Brooks CG. Ly49B is expressed on multiple subpopulations of myeloid cells. *J Immunol.* 177:5840-51, 2007.
6. Nakamura S, Kuroki K, Ohki I, Sasaki K, Kajikawa M, Maruyama T, Ito M, Kameda Y, Ikura M, Yamamoto K, Matsumoto K, Maenaka K* (2009). Molecular basis for E-cadherin recognition by killer cell lectin-like receptor G1 (KLRG1). *J Biol Chem.* in press.
7. Sasaki K, Kajikawa M, Kuroki K, Motohashi T, Shimojima T, Park EY, Kondo S, Yagi H, Kato K, Maenaka K* (2009). Silkworm expression and sugar profiling of human immune cell surface receptor, KIR2DL1. *BBRC* 387, 575-580.
8. Shiroishi M, Maenaka K* (2009). Crystallization and Preliminary X-Ray Analysis of the Low-Affinity Complex between Human Leukocyte Antigen-G (HLA-G) and Leukocyte Ig-Like Receptor B2 (LILRB2). *Protein Pept. Lett.* 16, 447-449.
9. Mamegano K, Kuroki K, Miyashita R, Kusaoi M, Kobayashi S, Matsuta K, Maenaka K, Colonna M, Ozaki S, Hashimoto H, Takasaki Y, Tokunaga K, Tsuchiya N (2008). Association of LILRA2 (ILT1,LIR7) splice site polymorphism with SLE and microscopic polyangiitis. *Genes and Immunity* 9, 214-23.
10. Takada A, Yoshida S, Kajikawa M, Miyatake Y, Tomaru U, Sakai M, Chiba H, Maenaka K, Kohda D, Fugo K & Kasahara M (2008). Two Novel NKG2D Ligands of the Mouse H60 Family with Differential Expression Patterns and Binding Affinities to NKG2D. *J. Immunol.* 180, 1678-85.
11. Tabata S, Kuroki K, Maita N, Wang J, Shiratori I, Arase H, Kohda D, Maenaka K* (2008). Expression, crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of human paired Ig-like type 2 receptor alpha (PILRalpha). *Acta Cryst. F* 64, 44-6.
12. Patrick M S, Oda H, Hayakawa K, Sato Y, Eshima K, Kirikae T, Iemjura S, Shirai M, Abe T, Natsume T, Sasazuki T and Suzuki H. Gasp, a Grb2 associating protein, is critical for positive selection of thymocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2009) 106: 16345-16350
13. Oda H, Fujimoto M, Patrick M S, Chida D, Sato Y, Aoki H, Azuma Y, Abe T, Suzuki H* and Shirai M*[Corresponding auhtor] RhoH plays critical roles in FceRI-dependent signal transduction of mast cells *J. Immunol.* (2009) 182: 957-962
14. Oda H, Suzuki H*, Sakai K, Kitahara S, Patrick M S, Azuma Y, Sugi K, Kitamura T, Kaye J and Shirai M*[Corresponding auhtor] Rac1 mediated Bcl-2 induction is critical in antigen-induced CD4 single positive differentiation of a CD4⁺CD8⁺ immature thymocyte line *J. Leuko. Biol.* (2007) 81: 500-508
15. Takizawa H, Nishimura S, Takayama N, Oda A, Nishikii H, Morita Y, Kakinuma S, Yamazaki S, Okamura S, Tamura N, Goto S, Sawaguchi A, Manabe I, Takatsu K, Nakauchi H, *Takaki S, *Eto K. (*corresponding author) Lnk/Sh2b3 regulates integrin α Ib β 3 outside-in signaling in platelets leading to stabilization of developing thrombus in vivo. *J Clin Invest.* in press.
16. Takizawa H, Eto K, Yoshikawa A, Nakauchi H, Takatsu K, Takaki S. Growth and maturation of megakaryocytes is regulated by Lnk/SH2B3 adaptor protein through crosstalk between

- cytokine- and integrin-mediated signals. *Exp Hematol.* 36: 897-906, 2008.
17. Seita J, Ema H, Ooehara J, Yamazaki S, Tadokoro Y, Yamasaki A, Eto K, Takaki S, Takatsu K, Nakauchi H. Lnk negatively regulates self-renewal of hematopoietic stem cells by modifying thrombopoietin- mediated signal transduction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104:2349-2354.
 18. Takahashi Y, Mizoue T, Suzuki A, Yamashita H, Kunimatsu J, Itoh K, Mimori A; Time of initial appearance of renal symptoms in the course of systemic lupus erythematosus as a prognostic factor for lupus nephritis. *Mod Rheumatol.* 19:293-301, 2009
 19. Nagatani K, Itoh K, Nakajima K, Kuroki H, Katsuragawa Y, Mochizuki, M Aotsuka S, Mimori A; Rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes express BCMA and are stimulated by APRIL. *Arthritis Rheum* 56:3554-3563, 2007
 20. Nakajima K, Itoh, K, Nagatani K, Okawa M, Fujii T, Kuroki H, Katsuragawa Y, Aotsuka S, Mimori A; Expression of BAFF and BAFF-R in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 36:365-372, 2007.
 2. Toyama-Sorimachi, N. MHC class I and its receptor – a novel immune regulatory mechanism through membrane dynamics. 4th Annual Symposium Japanese-German Frontiers of Science, Shonan Village, Kanagawa, Japan Nov. 1-4, 2007 (招待)
 3. Toyama-Sorimachi, N. A novel regulatory mechanism of neutrophil trafficking by an inhibitory MHC class I receptor, Ly49Q. Shonan Village, Kanagawa, Japan Oct. 9-12, 2007
 4. Michael S. Patrick, Kunihiko Hayakawa, Hiroyo Oda and Harumi Suzuki Function of Gasp (Themis) in positive selection of thymocyte. ThymOz International Conference. 2010.3, Gladstone, Australia
 5. Patrick M S., Oda H, Sato Y, Aizawa S, Natusme T and Suzuki H. A novel gene ISC4 is critically required for positive selection of thymocytes 5th International Congress of Kyoto T Cell Conference, 2009.6 Kyoto, Japan
 6. Suzuki H, Oda H. and Patrick M S, A novel thymus specific gene ISC4 plays a critical role in positive selection in the thymus, The 2009 Midwinter Conference of Immunologist, 2009.1 Asilomar, USA

学会発表

1. Yoshizaki M., Tazawa A., Kasumi E., Sasawatari S., Itoh K., Dohi T, Sasazuki T., Inaba K., Makrigiannis A, P., Toyama-Sorimachi, N.; Spatiotemporal regulation of intracellular trafficking of TLR9 by an inhibitory receptor, Ly49Q. The First International Kishimoto Foundation Symposium "Immune Regulation: Present and Future" May 25-27, 2009, Osaka, Japan
7. Kitahara S., Suzuki H, Oda H, Sakai K, Tsuchida M, Koyasu S, Naito K, Shirai M, Role of Phosphoinositide 3-kinase in induction and maintenance of B cell self tolerance, The 95th AAI annual meeting, 2008.4 San Diego, USA
8. Patrick M S., Oda H, Sato Y and Suzuki H. A novel T cell specific gene ISC4 plays a critical role in positive selection in the thymus Gordon Research Conference, Immunobiology and Immunochemistry 2008.8 Oxford, England

9. Oda H, Patrick M S, Sato Y, Sakai K, Sasazuki T, Aizawa S, Shirai M and Suzuki H, FUNCTION OF RHOH IN T CELL DEVELOPMENT, Rolduc Workshop on T cell biology, 2007.5 Rolduc, Holland
 10. Takaki S, Iwasaki Y, Kubo C, Takizawa H, Takatsu K. Control of cell adhesion and migration in B lymphocytes and hematopoietic progenitors by Lnk, a negative regulator of cytokine signaling. The 13th International Congress of Immunology. Rio de Janeiro, Brazil. Aug 2007.
 11. Takizawa H, Eto K, Nakauchi H, Takatsu K, Takaki S. Lnk, An Adaptor Protein, Modulates Signals mediated through integrins and cytokine receptors in hematopoietic progenitors. The 13th International Congress of Immunology. Rio de Janeiro, Brazil. Aug 2007.
 12. Arisa Shimizu, Atsushi Yanai, Junwa Kunimatsu, Yukihiro Yamashita, Akitake Suzuki, Kenji Itoh, Akio Mimori: Efficacy of the combination therapy of TNF alpha inhibitors and bisphosphonates on radiographic progression of rheumatoid arthritis. 13th Asia Pacific League of Association for Rheumatology Congress. Yokohama, September 2008.
 13. Junwa Kunimatsu, Kenji Itoh, Toshiki Eri, Arisa Shimizu, Yukihiro Yamashita, Akitake Suzuki, Akio Mimori: Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with polymyalgia rheumatica with mood or cognitive disorder using single-photon emission computed tomography. EULAR 2008-Annual European Congress of Rheumatology. Paris, June 2008.
- G. 知的所有権の出願・取得状況（予定も含む）
1. 特許取得
発明者 白井睦訓、鈴木春巳他 権利者 山口大学
「新規T細胞機能遺伝子探索技術の開発とそれを利用した新規T細胞分化遺伝子」
 2. 実用新案登録；なし
 3. その他；なし

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tai LH, Goulet ML, Belanger S, Troke AD, St-Laurent AG, Mesci A, Toyama-Sorimachi N*, Carlyle JR*, Makrigiannis AP.* (*These authors were equally contributed.)	Recognition of H-2K(b) by Ly49Q suggests a role for class Ia MHC regulation of plasmacytoid dendritic cell function.	Molecular Immunology	44	2638-2646	2007
Hoshino A, Kawamura YI, Yasuhara M, Toyama-Sorimachi N, Yamamoto K, Matsukawa A, Lira SA, Dohi T.	Inhibition of CCL1-CCR8 interaction prevents aggregation of macrophages and development of peritoneal adhesions.	The Journal of Immunology	178	5296-5304	2007
Mizutani N, Sakurai T, Shibata T, Uchida K, Fujita J, Kawashima R, Kawamura YI, Toyama-Sorimachi N, Imai T, Dohi T.	Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by fractalkine.	The Journal of Immunology	179	7478-7487	2007
Gays F, Aust JG, Reid DM, Falconer J, Toyama-Sorimachi N, Taylor PR, Brooks CG	Ly49B is expressed on multiple subpopulations of myeloid cells.	The Journal of Immunology	177	5840-5851	2007
Oda H, Suzuki H, Sakai K, Kitahara S, Patrick MS, Azuma Y, Sugi K, Kitamura T, Kaye J, Shirai M.	Rac1-mediated Bcl-2 induction is critical in antigen-induced CD4 single-positive differentiation of a CD4+CD8+ immature thymocyte line.	Journal of Leukocyte Biology	81	500-508	2007
Shiroki F, Matsuda S, Doi T, Fujiwara M, Mochizuki Y, Kadowaki T, Suzuki H, Koyasu S.	The p85alpha regulatory subunit of class IA phosphoinositide 3-kinase regulates beta-selection in thymocyte development.	The Journal of Immunology	178	1349-1356	2007
Sakai K, Suzuki H, Oda H, Akaike T, Azuma Y, Murakami T, Sugi K, Ito T, Ichinose H, Koyasu S, Shirai M.	Phosphoinositide 3-kinase in nitric oxide synthesis in macrophage: critical dimerization of inducible nitric-oxide synthase.	The Journal of Biological Chemistry	281	17736-17742	2006