

重ね合わせた結果から明らかになった。以上の結果から、大腸腺付近に浸潤してきたマクロファージも MMP-9 を産生していることが明らかとなった。

一方、CGD マウスの大腸炎の病態は野性型マウスよりも重度の症状を示す傾向が認められた。ただし、野性型マウスとの比較において有意差を判定することが今後の課題として残されている。

D. 考察

本研究では、DSS によって実験的大腸炎を誘発させ、その病態を解析した。その結果、好中球やマクロファージの顕著な集積が認められ、炎症の進行に伴って患部の MMP-9 量も増加することが判明した。また、MMP-9 を産生する細胞は、大部分が好中球であり、一部がマクロファージであることや、MMP-9 産生量は好中球およびマクロファージの浸潤量に依存するものであることも判明した。ただし、MMP-9 以外のプロテアーゼも産生されている可能性は十分にあるが、炎症性腸疾患における上皮組織の障害に MMP-9 が関与しているという知見は多いので、本研究における大腸炎の発症の一因として MMP-9 が関与している可能性は高いと考えられる。

好中球からの活性酸素産生を欠如する CGD マスの病態解析を進め、本研究で得られた野性型マウスの病態と比較検討することが今後の課題となる。

E. 結論

DSS 誘発性大腸炎患部には好中球やマクロファージが集積し、これらの細胞が MMP-9 を産生することが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 成果発表

1) 荒谷康昭、吉田后那：好中球機能異常による炎症性腸疾患の解析。第 17 回食細胞機能異常症研究会 2009 年 12 月（東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

臨床検体におけるガレクチンレベルの検討と臨床症状の相関について

～ガレクチン9を用いたマウス実験的腸炎に対する治療応用～

研究分担者 平島光臣 香川大学医学部医学系研究科免疫病理学 教授

研究要旨

血漿、組織での eotaxin、IL-5 等とともに自然免疫に重要な作用を示すと考えられる galectin-9 の臨床症状経過での変動を免疫学的手法を用いて検討する。また自然免疫担当細胞として重要なマクロファージの機能や表現系の検討も行う。

A. 研究目的

NEMO異常症等難治性炎症性腸疾患における種々サイトカインやGalectin-9の変動と上記疾患の臨床症状の重症度等との関係を検討することで疾患での免疫異常の状態を明らかにする。

B. 研究方法

患者の血漿や組織等を用いてGalectin-9を始めとしたサイトカインの変動を検討する。また、血液や組織を用いて自然免疫担当細胞やその他リンパ球系の細胞の動態や変動について検討を加える。また、そこで得られた所見を基に動物モデルを用いて疾患のガイドラインや治療の方向性を考えるための情報を与える。

（倫理面への配慮）

ヒトサンプルを用いる場合や動物実験を行う際には規定の方法を遵守して行う。

C. 研究結果

本年度は未だヒトのサンプルが集まっていないために、ELISAや免疫組織染色の準備を行った。さらにGalectin-9が自然免疫系に非常に重要な作用を示していることを動物モデルを用いて明らかにした。これらの研究でGalectin-9がTLRやCD14など細菌感染等で発症に関与すると考えられている因子群の制御に関係していることが明らかにされた。

D. 考察

細菌やウイルスがTLRと結合することによりそのシグナルがマクロファージ等の自然免疫細胞に入ることが腸炎のみならずすべての細菌関連感染症の発症に重要であることは疑いがない。すなわちこの経路の異常

によって発症するのが感染性腸炎のみならずNEMO腸炎の発症機序である。このことからこれらの経路、すなわち自然免疫に関係した因子や細胞の機能や動態を検討することが今後の当該疾患の理解や治療法開発に多大の貢献をなすと予想される。この中でも我々が見出したGalectin-9は感染症などにおいてもマスター制御因子として機能することが明らかにされつつあり、世界に先駆けての臨床研究となりうると考える。

E. 結論

動物実験や他のヒト疾患においてGalectin-9が治療剤として応用できるほど著明な効果を示し、その機構が自然免疫の調節とそれに続く適応免疫への効果によることが明らかにされた。本研究をさらに進めることで難治性炎症性疾患のガイドラインの作製と同時にそれらの疾患に対する治療剤開発ということも視野に入れて研究できると予想される。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Galectin-9 expands unique macrophages exhibiting plasmacytoid dendritic-cell-like phenotypes that active NK cells in tumor-bearing mice., Atsuya Nobumoto, Souichi Oomizu, Tomohiro Arikawa, Shigeki Katoh, Keiko Nagahara, Minoru Miyake, Nozomu Nishi, Keisuke Takeshita, Toshiro Niki, Akira Yamauchi, Mitsuomi Hirashima., Clin. Immunol., 130 (3): 322-330, 2009

2. Role of Tim-3/galectin-9 inhibitory interaction in viral-induced immunopathology: shifting the balance toward regulators., Sharvan Sehrawat, Amol Suryawanshi, Mitsuomi Hirashima, Barry T. Rouse., *J. Immunol.*, 182 (5): 3191-3201, 2009
3. Development of valuable yeast strains using a novel mutagenesis technique for the effective production of therapeutic glycoproteins., Hiroko Abe, Yuki Takaoka, Yasunori Chiba, Natsuko Sato, Satoru Ohgiya, Akiko Itadani, Mitsuomi Hirashima, Chikashi Shimoda, Yoshifumi Jigami, Ken-ichi Nakayama., *Glycobiology*, 19 (4): 428-436, 2009
4. Blood diffusion and Th1-suppressive effects of galectin-9-containing exosomes released by Epstein-Barr virus-infected nasopharyngeal carcinoma cells., Jihene Klibi, Toshiro Niki, Alexander Riedel, Catherine Pioche-Durieu, Sylvie Souquere, Eric Rubinstein, Sylvestre Le Moulec, Joel Guigay, Mitsuomi Hirashima, Fethi Guemira, Dinesh Adhikary, Josef Mautner, Pierre Busson., *Blood*, 113 (9): 1957-1966, 2009
5. Galectin-9 accelerates transforming growth factor beta3-induced differentiation of human mesenchymal stem cells to chondrocytes., Tomohiro Arikawa, Akihiro Matsukawa, Kota Watanabe, Ken-mei Sakata, Masako Seki, Megumi Nagayama, Keisuke Takeshita, Kanako Ito, Toshiro Niki, Souichi Oomizu, Rika Shinonaga, Naoki Saita, Mitsuomi Hirashima., *BONE*, 44 (5): 849-857, 2009
6. Intracellular galectin-9 activates inflammatory cytokines in monocytes., Ai Matsuura, Junichi Tsukada, Takamitsu Mizobe, Takehiro Higashi, Fumihiko Mouri, Rena Tanikawa, Akira Yamauchi, Mitsuomi Hirashima, Yoshiya Tanaka., *Genes to Cells*, 14 (4): 511-521, 2009
7. Stable form of galectin-9, a Tim-3 ligand, inhibits contact hypersensitivity and psoriatic reactions: a potent therapeutic tool for Th1- and/or Th17-mediated skin inflammation., Haruna Niwa, Takahiro Satoh, Yuki Matsushima, Kazuki Hosoya, Kazumi Saeki, Toshiro Niki, Mitsuomi Hirashima, Hiroo Yokozeki., *Clin. Immunol.*, 132 (2): 184-194, 2009
8. Persistent elevation of plasma osteopontin levels in HIV patients despite highly active antiretroviral therapy., Haorile Chagan-Yasutan, Hiroki Saitoh, Yugo Ashino, Tomohiro Arikawa, Mitsuomi Hirashima, Shenwei Li, Motoki Usuzawa, Shigeru Oguma, Elizabeth Freda O. Telan, Chikwelu Larry Obi, Toshio Hattori., *Tohoku J. Exp. Med.*, 218 (4): 285-292, 2009
9. Galectin-9 ameliorates immune complex-induced arthritis by regulating FcγR expression on macrophages., Tomohiro Arikawa, Kota Watanabe, Masako Seki, Akihiro Matsukawa, Souichi Oomizu, Ken-mei Sakata, Atsuko Sakata, Masaki Ueno, Naoki Saita, Toshiro Niki, Akira Yamauchi, Mitsuomi Hirashima., *Clin. Immunol.*, 133 (3): 382-392, 2009
10. Galectin-9 is a high affinity IgE-binding lectin with anti-allergic effect by blocking IgE-antigen complex formation., Toshiro Niki, Shoko Tsutsui, Shigeru Hirose, Sachiko Aradono, Yasushi Sugimoto, Keisuke Takeshita, Nozomu Nishi, Mitsuomi Hirashima., *J. Biol. Chem.*, 284 (47): 32344-32352, 2009
11. Galectin-9 significantly prolongs the survival of fully mismatched cardiac allografts in mice., Wentao He, Zemin Fang, Feng Wang, Ke Wu, Yi Xu, Hongmin Zhou, Dunfeng Du, Ying Gao, Wei-Na Zhang, Toshiro Niki, Mitsuomi Hirashima, Jin Yuan, Zhonghua Klaus Chen., *Transplantation*, 88 (6): 782-790, 2009
12. Galectin をめぐって, 有川智博、谷川令奈、平島光臣, *Annual Review 呼吸器* 2009, 13-18, 2009,
13. ガレクチン9による免疫制御 大水総一, 有川智博, 加藤茂樹, 山内清明, 平島光臣, *臨床免疫・アレルギー科*, 51(5): 512-518, 2009
14. Galectin-9 expands immunosuppressive macrophages to ameliorate T cell-mediated lung inflammation. Arikawa T, Saita N, Oomizu S, Ueno M, Matsukawa A, Katoh S, Kojima K, Nagahara K, Miyake M, Yamauchi A, Kohrogi H, and Hirashima M., *Eur J Immunol*, 40(2): 548-558, 2010
15. A crucial role for Kupffer

cell-derived galectin-9 in regulation of T cell immunity in chronic hepatitis C infection., John A. Mengshol, Lucy Golden-Mason, Tomohiro Arikawa, Maxwell Smith, Toshiro Niki, Ryan McWilliams, Jessica Randall, Rachel McMahan, Manu Rangachari, Evgenia Dobrinskikh, Pierre Busson, Stephen J. Polyak, Mitsuomi Hirashima, Hugo R. Rosen., Plos One, in press, 2010

16. Involvement of galectin-9 in lung eosinophilia in patients with eosinophilic pneumonia., Shigeki Katoh, Atsuya Nobumoto, Nobuhiro Matsumoto, Kiyoshi Matsumoto, Naomi Ehara, Toshiro Niki, Hiroyuki Inada, Nozomu Nishi, Akira Yamauchi, Kiyoyasu Fukushima, Mitsuomi Hirashima., Int. Arch. Allergy Immunol., in press, 2010,

17. Possible involvement of JNK and p38 MAP kinase pathways in galectin-9-mediated anti-myeloma activity., Tsutomu Kobayashi, Junya Kuroda, Eishi Ashihara, Souichi Oomizu, Yasuhito Terui, Akiko Taniyama, Mio Yamamoto, Satoko Adachi, Tomohisa Takagi, Kiyohiko Hatake, Akira Yamauchi, Mitsuomi Hirashima, Masafumi Taniwaki, Leukemia, in press, 2010,

18. Galectin-9 induces osteoblast differentiation through the CD44/Smad signaling pathway., Rena Tanikawa, Takahisa Tanikawa, Mitsuomi Hirashima, Akira Yamauchi, Yoshiya Tanaka., BBRC, in press, 2010,

19. Galectin-9/TIM-3 interaction regulates virus-specific primary and memory CD8+ T cell response., Sharvan Sehwat, Pradeepbabu J Reddy, Naveen Rajasagi, Amol Suryawanshi, Mitsuomi Hirashima, Barry T Rouse., PLOS Pathogens, in press, 2010,

2. 学会発表

1. Galectin-9 expands myeloid-derived suppressor cells in T cell-mediated lung inflammation. 四国免疫フォーラム 香川、2009.

2. ガレクチン9：免疫・アレルギー疾患へのtranslational researchーガレクチン9による動物疾患モデルの治療効果とメカニズムー. 第14回Asthma Research in 熊本、2009.

3. Galectin-9 suppresses Th17 cell differentiation through interaction with O-glycan. 第39回日本免疫学会総会・学術集会. 大阪、2009.

4. Galectin-9 ameliorates immune complex-induced arthritis by regulating FcγR expression on macrophages. 第39回日本免疫学会総会・学術集会. 大阪、2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tamase A, Muraguchi T, Naka K, Hoshii T, Ohmura M, Kinoshita M, Tanaka S, Shugo H, Ooshio T, Nakada M, Sawamoto K, <u>Onodera M</u> , Matsumoto K, Oshima M, Asano M, Saya H, Okano H, Suda T, Hamada J, Hirao A	Identification of tumor-initiating cells in a highly aggressive brain tumor using promoter activity of nucleostemin.	PNAS	106(40)	17163-17168,	2009
Sanada M, Suzuki T, Shih LY, Otsu M, Kato M, Yamazaki S, Tamura A, Honda H, Sakata-Yanagi moto M, Kumano K, Oda H, Yamagata T, Takita J, Gotoh N, Nakazaki K, Kawamata N, <u>Onodera M</u> , et al	Gain-of-function of mutated c-Cbl tumour suppressor associated with myeloid neoplasms with 11q UPD..	Nature	460(7257)	904-908	2009
Okabe M, <u>Otsu M</u> , Ahn DH, Kobayashi T, Morita Y, Wakiyama Y, <u>Onodera M</u> , Eto K, Ema H, Nakauchi H.	Definitive proof for direct reprogramming of hematopoietic cells to pluripotency.	Blood	114(9)	1764-1767	2009
Miyamoto N, Tanaka R, Zhang N, Shimura H, <u>Onodera M</u> , Mochizuki H, Hattori N, Urabe T.	Crucial role for pCREB signaling in the differentiation and survival of neural progenitors under chronic cerebral hypoperfusion.	Neuroscience	162(2)	525-536	2009.
Horiuchi Y, <u>Onodera M</u> , Miyagawa Y, Sato B, Onda K, Katagiri YU, Okita H, Okada M, Otsu M, Kume A, Okuyama T, Fujimoto J, Kuratsuji T, Kiyokawa N.	Kinetics and Effect of Integrin Expression on Human CD34(+) Cells during Murine Leukemia Virus-Derived Retroviral Transduction with Recombinant Fibronectin for Stem Cell Gene Therapy.	Hum Gene Ther	20(7)	777-873	2009
Sogo T, Kawahara M, Ueda H, <u>Otsu M</u> , <u>Onodera M</u> , Nakauchi H, Nagamune T.	T cell growth control using hapten-specific antibody/interleukin-2 receptor chimera.	Cytokine.	46(1)	127-136	2009
Miyamoto N, Tanaka R, Shimura H, Watanabe T, Mori H, <u>Onodera M</u> , Mochizuki H, Hattori N, Urabe T.	Phosphodiesterase III inhibition promotes differentiation and survival of oligodendrocyte progenitors and enhances regeneration of ischemic white matter lesions in the adult mammalian brain.	J Cereb Blood Flow Metab	30(2)	299-310	2010

小野寺雅史	造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の開発	ゲノム医学		3943-3946	2009
小野寺雅史	小児における遺伝子治療	小児科	50	828-833	2009
Ohno N, Kajiume T, Sera Y, Sato T, <u>Kobayashi M.</u>	Short-term culture of umbilical cord blood-derived CD34 ⁺ cells enhances the engraftment into NOD/SCID mice through the increased expression of CXCR4.	Stem Cells Dev.	18(8)	1221-1226.	2009
Miki M, Ono A, Awaya-Kawamura A, Miyagawa S, Onodera R, Kurita E, Hiraoka A, Hidaka F, Mizukami T, Nunoi H, <u>Kobayashi M.</u>	Successful bone marrow transplantation in a patient with chronic granulomatous disease complicated by serious infections using nonmyeloablative conditioning.	Pediatr Inter.	51	838-841	2009
Hara K, Kajiume T, Kondo T, Sera Y, Kawaguchi H, <u>Kobayashi M</u>	Respiratory complications after haematopoietic stem cell transplantation in a patient with chronic granulomatous disease.	Transfus Med.	19(2)	105-108	2009
Okada S, Konishi N, Tsumura M, Shirao K, Yasunaga S, Sakai H, Nishikomori R, Takihara Y, <u>Kobayashi M.</u>	Cardiac infiltration in Early-Onset Sarcoidosis Associated with a Novel Heterozygous Mutation, G481D, in CARD15.	Rheumatology	48(6)	706-707	2009
Hara K, Yoshida T, Kajiume T, Ohno N, Kawaguchi H, <u>Kobayashi M.</u>	Successful treatment of Kasabach-Merritt syndrome diagnosed by three-dimensional computed tomography with vincristine.	Pediatr Hematol Oncol.	26(5)	375-380	2009
Kajiume T, Ohno N, Sera Y, Kawahara Y, Yuge L, <u>Kobayashi M.</u>	Reciprocal expression of Bmi1 and Mel-18 is associated with the functioning of primitive hematopoietic cells.	Exp Hematol.	37(7)	857-866	2009
Shiohara M, Shigemura T, Saito S, Tanaka M, Yanagisawa R, Sakashita K, Asada H, Ishii E, Koike K, Chin M, <u>Kobayashi M</u> , Koike K.	<i>Ela2</i> mutations and clinical manifestations in familial congenital neutropenia	J Pediatr Hematol Oncol.	31(5)	319-324	2009

Nakamura K, Miki M, Karakawa S, Sato T, <u>Kobayashi M</u>	Deficiency of regulatory T cells in children with autoimmune neutropenia.	Br J Haematol	145(5)	642-647	2009
小林正夫, 岡田賢, 溝口洋子	重症先天性好中球減少症の分子病態	分子細胞治療	8	110-116	2009
石川暢恒, 小林正夫	HAX1遺伝子変異を有する重症先天性好中球減少症に合併する中枢神経系症状の検討	神経と発達			2009
小林正夫	Kostmann症候群	小児の症候群 小児科診療増刊号		265	2009
岡田 賢、小林正夫	先天性好中球減少症	臨床検査	53	587-592	2009
中村和洋、小林正夫	新生児の好中球減少症	日本産婦人科・新生児血液学会誌	18	149-153	2009
岡田 賢、石川暢恒、小林正夫	先天性好中球減少症	小児科	50	1146-1151	2009
溝口洋子、岡田 賢、小林正夫	血液疾患における病態解析研究の進歩: 先天性好中球減少症発症機構解明の進展	血液・腫瘍科	60		印刷中
Kato I, Umeda K, Awaya T, Yui Y, Niwa A, Fujino H, Matsubara H, Watanabe K, Heike T, Adachi N, Endo F, Mizukami T, <u>Nunoi H</u> , Nakahata T, Adachi S.	Successful treatment of refractory donor lymphocyte infusion-induced immune-mediated pancytopenia with rituximab.	Pediatr Blood Cancer.	54(2)	329-331.	2010
Moritake H, Ikeda T, Manabe A, Kamimura S, <u>Nunoi H</u> .	Cytomegalovirus infection mimicking juvenile myelomonocytic leukemia showing hypersensitivity to granulocyte-macrophage colony stimulating factor.	Pediatr Blood Cancer.	53(7)	1324-1326.	2009
Kawachi S, Luong ST, Shigematsu M, Furuya H, Phung TT, Phan PH, <u>Nunoi H</u> , Nguyen LT, Suzuki K.	Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome and avian influenza (H5N1) infection in Vietnamese children.	J Infect Dis	200(4)	510-515	2009
Nakajima M, Yamada M, Yamaguchi K, Sakiyama Y, Oda A, Nelson DL, Yawaka Y, <u>Ariga T</u> .	Possible application of flow cytometry for evaluation of the structure and functional status of WASP in peripheral blood mononuclear cells.	Eur J Haematol	87	223-230	2009

Maekawa K, Yamada M, Okura Y, Sato Y, Yamada Y, Kawamura N, Ariga T	X-linked agammaglobulinemia in a 10-year-old boy with a novel non-invariant splice-site mutation in <i>Btk</i> gene.	Blood Cell Mol. Dis.			in press
Noda R, Takaya J, <u>Hasui M</u> , Araki K, Kaneko.	Severe concurrent lung infection caused by legionella and mycoplasma in a 3-year-old patient with Down syndrome and tuberous sclerosis.	Pediatrics International	51	413-414	2009
Kaneko K, <u>Hasui M</u> , Hatae K, So H, Katafuchi R.	Change in C1q deposition in C1q nephrology.	Pediatrics Nephrology	24	1775	2009
Hatano Y, Taniuchi S, Masuda M, Tsuji S, Ito T, <u>Hasui M</u> , Kobayashi Y, Kaneko K.	Phagocytosis of heat-killed <i>Staphylococcus aureus</i> by eosinophils: Comparison with neutrophils.	APMIS	117	115-123	2009
Iharada A, Kaneko K, Tsuji S, <u>Hasui M</u> , Kanda S, Nishiyama T.	Increased nitric oxide production by T- and B-cells in idiopathic nephritic syndrome.	Pediatric Nephrology	24	1033-1038	2009
Kaneko K, Taniguchi N, Tanabe Y, Nakano T, <u>Hasui M</u> , Nozu K.	Oxidative imbalance in idiopathic renal hypouricemia.	Pediatric Nephrology	24	869-871	2009
Kaneko K, Tanaka S, <u>Hasui M</u> , Nozu K, Krol RP, Ijima K, Sugimoto K, Takemura T.	A family with X-linked benign familial hematuria.	Pediatric Nephrology	25	545-548	2010
Kaneko K, <u>Hasui M</u> , Hata A, Hata D, Nozu K.	Focal segmental glomerulosclerosis in a boy with Dent-2 disease.	Pediatric Nephrology	25	781-782	2010
Horiuchi Y, <u>Onodera M</u> , Miyagawa Y, Sato B, Onda K, Katagiri YU, Okita H, Okada M, Otsu M, Kume A, Okuyama T, <u>Fujimoto J</u> , Kuratsuji T, Kiyokawa N.	Kinetics and effect of integrin expression on human CD34+ cells during M LV-derived retroviral transduction with a recombinant fibronectin for stem cell gene therapy.	Hum Gene Ther.	20(7)	777-83	2009
Miyagawa, Y, Kiyokawa N, Ochiai N, Imadome K, Horiuchi Y, Onda K, Yajima M, Nakamura H, Katagiri YU, Okita H, Morio T, Shimizu N, <u>Fujimoto J</u> , Fujiwara S.	Ex vivo expanded cord blood CD4 T lymphocytes exhibit distinct expression profile of cytokine-related genes from those of peripheral blood origin.	Immunology	128(3)	405-19.	2009

Okafuji I, <u>Nishikomori R</u> , Kanazawa N, Kambe N, Fujisawa A, Yamazaki S, Saito M, Yoshioka T, Kawai T, Sakai H, Tanizaki H, Heike T, Miyachi Y, Nakahata T.	Role of the NOD2 genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis.	Arthritis Rheum.	60:	242-250	2009
Okada S, Konishi N, Tsumura M, Shirao K, Yasunaga S, Sakai H, <u>Nishikomori R</u> , Takihara Y, Kobayashi M.	Cardiac infiltration in early-onset sarcoidosis associated with a novel heterozygous mutation, G481D, in CARD15.	Rheumatology (Oxford).	48:	706-707	2009
Nakamura Y, Kambe N, Saito M, <u>Nishikomori R</u> , Kim YG, Murakami M, Nunez G, Matsue H.	Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria.	J Exp Med.	206:	1037-1046	2009
Kusunoki T, Morimoto T, <u>Nishikomori R</u> , Yasumi T, Heike T, Fujii T, Nakahata T.	Changing prevalence and severity of childhood allergic diseases in kyoto, Japan, from 1996 to 2006.	Allergol Int.	58:	543-548	2009
Kusunoki T, Morimoto T, <u>Nishikomori R</u> , Heike T, Fujii T, Nakahata T.	Allergic status of schoolchildren with food allergy to eggs, milk or wheat in infancy.	Pediatr Allergy Immunol.	20:	642-647	2009
Kawabata H, Murakami M, <u>Nishikomori R</u> , Saito M, Takaoka Y, Nanao K, Maezawa M.	A Japanese case of familial Mediterranean fever with a MEFV gene mutation.	Hokkaido Igaku Zasshi.	84:	419-422	2009
Nobumoto A, Oomizu S, Arikawa T, Katoh S, Nagahara K, Miyake M, Nishi N, Takeshita K, Niki T, Yamauchi A, <u>Hirashima M</u> .	Galectin-9 expands unique macrophages exhibiting plasmacytoid dendritic-cell-like phenotypes that active NK cells in tumor-bearing mice.	Clin. Immunol.	130 (3)	322-330	2009
Sehrawat S, Suryawanshi A, <u>Hirashima M</u> , Rouse BT.	Role of Tim-3/galectin-9 inhibitory interaction in viral-induced immunopathology: shifting the balance toward regulators.	J. Immunol.	182 (5)	3191-3201	2009
Abe H, Takaoka Y, Chiba Y, Sato N, Ohgiya S, Itadani A, <u>Hirashima M</u> , Shimoda C, Jigami Y, Nakayama K.	Development of valuable yeast strains using a novel mutagenesis technique for the effective production of therapeutic glycoproteins.	Glycobiology	19 (4)	428-436	2009

Klibi J, Niki T, Riedel A, Pioche-Durieu C, Souquere S, Rubinstein E, Le Moulec S, Guigay J, <u>Hirashima M</u> , Guemira F, Adhikary D, Mautner J, Busson P.	Blood diffusion and Th1-suppressive effects of galectin-9-containing exosomes released by Epstein-Barr virus-infected nasopharyngeal carcinoma cells.	Blood	113 (9)	1957-1966	2009
Arikawa T, Matsukawa A, Watanabe K, Sakata KM, Seki M, Nagayama M, Takeshita K, Ito K, Niki T, Oomizu S, Shinonaga R, Saita N, <u>Hirashima M</u> .	Galectin-9 accelerates transforming growth factor beta3-induced differentiation of human mesenchymal stem cells to chondrocytes.	BONE	44 (5)	849-857	2009
Matsuura A, Tsukada J, Mizobe T, Higashi T, Mouri F, Tanikawa R, Yamauchi A, <u>Hirashima M</u> , Tanaka Y.	Intracellular galectin-9 activates inflammatory cytokines in monocytes.	Genes to Cells	14 (4)	511-521	2009
Niwa H, Satoh T, Matsushima Y, Hosoya K, Saeki K, Niki T, <u>Hirashima M</u> , Yokozei H.	Stable form of galectin-9, a Tim-3 ligand, inhibits contact hypersensitivity and psoriatic reactions: a potent therapeutic tool for Th1- and/or Th17-mediated skin inflammation.	Clin. Immunol.	132 (2)	184-194	2009
Chagan-Yasutan H, Saitoh H, Ashino Y, Arikawa T, <u>Hirashima M</u> , Li S, Usuzawa M, Oguma S, O Telan EF, Obi CL, Hattori T.	Persistent elevation of plasma osteopontin levels in HIV patients despite highly active antiretroviral therapy.	Tohoku J. Exp. Med.	218 (4)	285-292	2009
Arikawa T, Watanabe K, Seki M, Matsukawa A, Oomizu S, Sakata KM, Sakata A, Ueno M, Saita N, Niki T, Yamauchi A, <u>Hirashima M</u> .	Galectin-9 ameliorates immune complex-induced arthritis by regulating FcγR expression on macrophages.	Clin. Immunol.	133 (3)	382-392	2009
Niki T, Tsutsui S, Hirose S, Aradono S, Sugimoto Y, Takeshita K, Nishi N, <u>Hirashima M</u> .	Galectin-9 is a high affinity IgE-binding lectin with anti-allergic effect by blocking IgE-antigen complex formation.	J. Biol. Chem.	284 (47)	32344-32352	2009
He W, Fang Z, Wang F, Wu K, Xu Y, Zhou H, Du D, Gao Y, Zhang WN, Niki T, <u>Hirashima M</u> , Yuan J, Chen ZK.	Galectin-9 significantly prolongs the survival of fully mismatched cardiac allografts in mice.	Transplantation	88 (6)	782-790	2009

有川智博、谷川令奈、 平島光臣	Galectin をめぐって	Annual Review 呼吸器 2009		13-18	2009
大水総一、有川智博、加藤茂 樹、山内清明、平島光臣	ガレクチン9による免疫制 御	臨床免疫・アレ ルギー科	51(5)	512-518	2009
Arikawa T, Saita N, Oomizu S, Ueno M, Matsukawa A, Katoh S, Kojima K, Nagahara K, Miyake M, Yamauchi A, Kohrogi H, and <u>Hirashima M.</u>	Galectin-9 expands immunosuppressive macrophages to ameliorate T cell-mediated lung inflammation.	Eur J Immunol	40(2)	548-558	2010
Mengshol JA, Golden-Mason L, Arikawa T, Smith M, Niki T, McWilliams R, Randall JA, McMahan R, Zimmerman MA, Rangachari M, Dobrinskikh E, Busson P, Polyak SJ, <u>Hirashima M</u> , Rosen HR.	A crucial role for Kupffer cell-derived galectin-9 in regulation of T cell immunity in chronic hepatitis C infection.	Plos One			in press
Katoh S, Nobumoto A, Matsumoto N, Matsumoto K, Ehara N, Niki T, Inada H, Nishi N, Yamauchi A, Fukushima K, <u>Hirashima M.</u>	Involvement of galectin-9 in lung eosinophilia in patients with eosinophilic pneumonia.	Int. Arch. Allergy Immunol.			in press
Kobayashi T, Kuroda J, Ashihara E, Oomizu S, Terui Y, Taniyama A, Yamamoto M, Adachi S, Takagi T, Hatake K, Yamauchi A, <u>Hirashima M</u> , Taniwaki M.	Possible involvement of JNK and p38 MAP kinase pathways in galectin-9-mediated anti-myeloma activity.	Leukemia			in press
Tanikawa R, Tanikawa T, <u>Hirashima M</u> , Yamauchi A, Tanaka T.	Galectin-9 induces osteoblast differentiaion through the CD44/Smad signaling pathway.	BBRC			in press
Sehrawat S, Reddy PJ, Rajasagi N, Suryawanshi A, <u>Hirashima M</u> , Rouse BT.	Galectin-9/TIM-3 interaction regulates virus-specific primary and memory CD8+ T cell response.	PLOS Pathogens			in press

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
有賀 正	全身に見られる症候 易感染症	金澤一郎、永井良三	今日の診断指針 第六版	医学書院、	東京	印刷中	
有賀 正	原発性免疫不全症 私はこう治療している。		今日の治療指針 2011年度版	医学書院	東京	印刷中	
小林正夫、中村和洋、小野寺利恵	顆粒球系母児不適合妊娠	高橋考喜, 十字猛夫, 柴田洋一, 徳永勝士, 永尾暢夫 監修	血小板及び顆粒球抗原・抗体の臨床と技術	医歯薬出版	東京	2009	
岡田賢、小林正夫	骨髄不全症候群とリボソームの異常		Annual Review w 血液 2010	中外医学社	東京	2010	

学会発表

発表者氏名	タイトル名	学会名	場所	開催日
Horiuchi Y, <u>Onodera M</u> , Miyagawa Y, Sato B, Onda K, Katagiri YU, Okita H, Okada M, Otsu M, Kume A, Okuyaka T, Fujimoto J, Kuratsuji T, Kiyokawa N	Kinetics and defect of integrin expression on human CD34+ cells during MLV-derived retroviral transduction with a recombinant fibronectin for stem cell gene therapy.	第 15 回日本遺伝子治療学会	吹田	2009. 7.9-11
Takeuchi Y, Otsu M, <u>Onodera M</u> , Nakauchi H	Preclinical studies to improve the efficacy of stem cell gene therapy for X-CGD	XVth Annual Meeting of the Japanese Society of Gene Therapy	Osaka	2009. 9.11-12
Takeuchi Y, Otsu M, <u>Onodera M</u> , Nakauchi H.	A threshold in expression levels of gp91phox transgene limits the degree of functional correction in granulocytes after gene therapy for X-CGD.	XVIIth Annual Congress of the European Society of Gene and Cell Therapy	Hannover, Germany	2009. 11.20-25
Tadokoro K, Azuma N, <u>Onodera M</u> .	A reciprocal regulation between PAX2 and PAX6.	The 32nd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan.	Yokohama	2009.12.9-12
<u>小野寺雅史</u>	小児難治性疾患に対する遺伝子細胞治療の発展に向けて。	第9回 小児免疫リウマチ研究会	東京	2009. 4.10
<u>小野寺雅史</u>	我が国における遺伝子医薬品承認に向けての課題と取り組み。	第8回 遺伝子治療シンポジウム、	大阪	2010. 2.5
<u>有賀 正</u>	Wiskott-Aldrich 症候群の病態・診断・治療・トピックス	北海道免疫不全講演会	札幌	2009. 7.24
<u>有賀 正</u>	原発性免疫不全症に対する遺伝子治療の現状と問題点	第 16 回日本遺伝子診療学会	札幌	2009. 7.31
蓮井正史、辻章志、谷内昇一郎、金子一成	縦隔肉芽腫を認めた慢性肉芽腫の 1 症例	第 41 回日本小児感染症学会	福井	2009. 11.14-15
蓮井正史、辻章志、谷内昇一郎、金子一成	CGD の初回感染症と ST 合剤の開始時期；	第 17 回食細胞機能異常症研究会	東京	2009. 12.19
Karakawa S, Okada S, Tumura M, Mizoguchi Y, Kawai T, Nishikomori R, Yasunaga S, Takihara Y, <u>Kobayashi M</u> .	A novel splicing mutation of NEMO with X-linked ectodermal dysplasia with immunodeficiency.	51st American Society of Hematology Annual Meeting	New Orleans, USA	2009. 12.5-8

Mizoguchi Y, Miki M, Kajiume T, Nakamura K, Kawaguchi H, Sato T, <u>Kobayashi M.</u>	Effective hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with chronic granulomatous disease.	51st American Society of Hematology Annual Meeting	New Orleans, USA	2009. 12.5-8
Kobayashi Y, Nakamura K, Sato T, <u>Kobayashi M.</u>	Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Reduced Intensity Regimens in Patients with Severe Congenital Neutropenia without Malignant Transformation.	51st American Society of Hematology Annual Meeting	New Orleans, USA	2009. 12.5-8
唐川修平 岡田賢 溝口洋子 津村弥来 林正夫 河合朋樹 小森隆太	新規 NEMO 遺伝子変異を認めた外胚葉形成不全免疫不全症候群の解析	第 71 回日本血液学会学術集会	京都	2009. 10.23-25
岡田賢 中村和洋 林正夫	先天性好中球減少症と血液腫瘍	第 71 回日本血液学会学術集会	京都	2009. 10.23-25
西小森隆太	NEMO異常症及びその合併症について	第 17 回食細胞機能異常症研究会	東京	2009. 12.19
有川智博、大水総一、 <u>平島光臣</u>	Galectin-9 expands myeloid-derived suppressor cells in T cell-mediated lung inflammation.	四国免疫フォーラム	香川	2009. 6.27
<u>平島光臣</u>	ガレクチン9: 免疫・アレルギー疾患へのtranslational researchーガレクチン9による動物疾患モデルの治療効果とメカニズムー	第14回Asthma Research in 熊本	熊本	2009. 7.25
大水総一、有川智博、加藤茂樹、仁木敏朗、山内清明、 <u>平島光臣</u>	ガレクチン9はO-グリカンを介してTh17細胞への分化を抑制する/Galectin-9 suppresses Th17 cell differentiation through interaction with O-glycan.	第39回日本免疫学会総会・学術集会	大阪	2009. 12.2-4
有川智博、渡邊浩大、松川昭博、大水総一、仁木敏朗、山内清明、 <u>平島光臣</u>	ガレクチン9によるマクロファージのFcγレセプター発現制御とコラーゲン抗体誘導関節炎への効果/Galectin-9 ameliorates immune complex-induced arthritis by regulating FcγR expression on macrophages.	第39回日本免疫学会総会・学術集会	大阪	2009. 12.2-4

V. 班會議・第 17 回食細胞機能異常症
研究会プログラム

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「NEMO 異常症等難治性炎症性腸疾患の実態調査と治療ガイドライン作成」班

平成 21 年度第 1 回班会議プログラム

日 時：平成 21 年 12 月 19 日（木）10 時より

場 所：東京慈恵会医科大学 高木会館 5 階 E 会議室

議題・報告

1. 開催の挨拶

研究代表者 国立成育医療センター研究所成育遺伝研究部 小野寺雅史

2. 報告

(1) 一次アンケートの結果と次年度以降の計画に関して

国立成育医療センター研究所成育遺伝研究部 小野寺雅史

(2) NEMO 異常症の概要とアンケートの項目に関して

京都大学大学院医学研究科・小児科学 西小森隆太

(2) CGD 腸炎の概要とアンケートの項目に関して

関西医科大学小児科 蓮井 正史

(3) 小児期 I B D の概要について

埼玉県立小児医療センター 総合診療科 鍵本 聖一

(4) 検査 1 難治性疾患と疾患マーカー (Cytochrome c) について

宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野・小児科学 布井 博幸

(5) 検査 2 ガレクチン 9 について

香川大学医学部・免疫病理学 平島 光臣

(6) 総合討論

3. 事務連絡

4. 閉会の挨拶

宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野・小児科学 布井 博幸

第17回食細胞機能異常症研究会

日時： 平成21年12月19日(土)13:00より

場所： 東京慈恵会医科大学 大学1号館 6階講堂

13:00-13:10

開会の挨拶

食細胞機能異常症研究会 会長 布井 博幸先生

13:10 - 13:45

I. 機能解析、遺伝子治療

- (1) 非ウイルスベクターpiggyBacトランスポゾンを用いた慢性肉芽腫症に対する
遺伝子治療法の開発
(長野病院/中沢)
- (2) 自己免疫性好中球減少症における抗好中球付着性抗体の診断学的意義
(関西医大/伊藤)
- (3) Shwachman-Diamond Syndromeの走化能解析
(宮崎大/唐沢)

13:45 - 14:35

II. 診断と治療

座長 広島大学 小林(正)先生

- (4) BCG接種後20年以上を経てBCGリンパ節炎を発症した慢性肉芽腫症の1例
(九州大/保科)
- (5) 非血縁者間臍帯血幹細胞移植を施行した慢性肉芽腫症の2症例
(北海道大/竹崎)
- (6) 先天性好中球減少症に対する造血幹細胞移植
(広島大/小林(良))
- (7) CGDの初回感染症とST合剤の開始時期
(関西医大/蓮井)

14:35 - 15:05

III. 特別講演—1

座長 宮崎大学 布井 先生

『NEMO異常症及びその合併症について』

京都大学小児科

西小森 隆太 先生

～ 休憩（15分間）～

15:20 – 15:45

- | | |
|------------------------------------|--------------------|
| IV. 炎症性腸疾患 | 座長 成育医療センター 小野寺 先生 |
| (8) 好中球機能異常による炎症性腸疾患の解析 | (横浜市立大学/荒谷) |
| (9) 難治性腸炎を伴うX-CGDに対して骨髄移植を施行した一男児例 | (神奈川こども/鹿間) |

15:45 – 16:40

- | | |
|---|----------------|
| V. 慢性肉芽腫症 ～今後の展開～ | 座長 北海道大学 有賀 先生 |
| (10) 慢性肉芽腫症 up-to-date 2009 | (慈恵医大/田村) |
| (11) p40phox-deficient CGDの発病メカニズム | (神戸大/上山) |
| (12) Liposomal amphotericin B (L-AMB)の腎機能に与える影響 | (大日本住友/上向) |
| (13) 慢性肉芽腫症における真菌感染症治療ガイドラインの提案 | (宮崎大/水上) |

16:40 – 17:30

- | | |
|---|-------------------|
| VI. 特別講演-2 | 座長 宮崎大学 布井 先生 |
| 『Clinical Practice of CGD in Mainland China』 | |
| Department of Clinical Immunology,
Children's Hospital of Fudan University | |
| 教授 | Xiaochuan Wang 先生 |

17:30-17:40

- | | |
|-------|----------------------|
| 閉会の挨拶 | 国立成育医療センター 小野寺 雅史 先生 |
|-------|----------------------|

* 研究会終了後、意見交換会を予定しております。

VI. 添付資料

NEMO 異常症・慢性肉芽腫症の 実態調査票