

- Shimon Sakaguchi: Keynote lecture Construction of regulatory T cells without Foxp3. The second International Conference on Regulatory T Cells and Th17 Cells and Clinical Application in Human Diseases China Tregs/Th17 (2010 7.17-20 Shanghai China)
- cells and self-tolerance 8th German-Japan Symposium (2010. 9.26-29. Cuxhaven Germany)
- 坂口志文：制御性 T 細胞による免疫応答制御. 日本臨床検査自動化学会第 4 2 回大会 (2010.10.7-9 神戸)
- Shimon Sakaguchi: T cell signaling, Treg, and autoimmunity. The second International Conference on Regulatory T Cells and Th17 Cells and Clinical Application in Human Diseases China Tregs 2010 (2010 7.17-20 Shanghai China)
- 坂口志文：制御性 T 細胞による免疫応答制御. 第 4 回川島糸球体カンファレンス (2010.10.23-24 岐阜)
- Shimon Sakaguchi: The molecular basis of the development and function of regulatory T cells. Kyoto University Global COE “Center for Frontier Medicine International Symposium/Retreat 2010 (2010. 11. 5-6. 淡路島)
- 坂口志文：制御性 T 細胞による免疫応答制御. 第 7 回生物学的製剤治療研究会 (2010. 7. 22 横浜)
- Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells for self-tolerance. 14th International Congress of Immunology (2010. 8. 22-27. 神戸)
- Shimon Sakaguchi: T cell signaling, regulatory T cells and self-tolerance. The 2010 Cold Spring Harbor Asia Conference: Frontier of Immunology in Health & Diseases (2010. 11.7-10. Suzhou China)
- Shimon Sakaguchi: Lunchtime Lecture Regulatory T cells for immunological tolerance and immune homeostasis. 14th International Congress of Immunology (2010. 8. 22-27. 神戸)
- Shimon Sakaguchi: The molecular basis of the development and function of regulatory T cells. The 2010 Fall Conference of The Korean Association of Immunologists (2010. 11. 18-19. Seoul Korea)
- Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells for immunological tolerance and immune homeostasis. International Symposium for Immunology of Reproduction (ISIR-Osaka 2010) (2010. 8.28-29. 大阪)
- Shimon Sakaguchi: The molecular basis of the development and function of regulatory T cells. Joint Symposium of CRCID & PCBMI Vaccine & Inflammation (2010. 11. 20. Seoul Korea)
- 坂口志文：制御性 T 細胞の発見と癌治療への応用. 第 9 回日本婦人科がん分子標的研究会 (2010. 9. 10 大津)
- Shimon Sakaguchi: Overview and Mechanisms of Treg Suppression. British Society for Immunology Annual Congress (2010. 12. 6-10. Liverpool UK)
- Shimon Sakaguchi: Altered TCR signaling as a cause of autoimmune disease. FROM THE LABORATORY TO THE CLINIC: Differences between immunity and inflammation in mice and men: Reasons for translational failures? (2010.9.20-23. Oxford UK)
- Motomu Hashimoto: Complement drives Th17 cell differentiation and triggers autoimmune arthritis. Kyoto T Cell Conference 第 20 回学術集会 (2010. 6. 4-5. 京都)
- Shimon Sakaguchi: T cell signaling, regulatory T cells and self-tolerance. 40th Annual Meeting German Society for Immunology (2010. 9.22-25. Leipzig Germany)
- 秋月修治：T細胞シグナル不全による制御性 T 細胞分化・機能障害と自己免疫病の発症 Kyoto T Cell Conference 第 20 回学術集会 (2010. 6. 4-5. 京都)
- Shimon Sakaguchi: T-cell signaling, regulatory T

M. Hashimoto, K. Hirota, H. Yoshitomi, S. Maeda, S. Akizuki, P. Prieto-Martin, T. Nomura, N. Sakaguchi, J. Kohl, B. Heyman, M. Takahashi, T. Fujita T. Mimori, S. Sakaguchi : Complement drives Th17 cell differentiation and triggers autoimmune arthritis. 14th International Congress of Immunology (2010. 8. 22-27. 神戸)

S. Maeda, S. Tanaka, C. Fujimori, T. Nomura, K. Hirota, N. Sakaguchi, S. Sakaguchi: Attenuation of T cell receptor signaling causes autoimmune disease. 14th International Congress of Immunology (2010. 8. 22-27. 神戸)

T. Yamaguchi, A. Kishi, M. Osaki, S. Sakaguchi: Construction of regulatory T cells without FoxP3. 14th International Congress of Immunology (2010. 8. 22-27. 神戸)

N. Ohkura, M. Hamaguchi, K. Sugimura, A. Tanaka, N. Sasaki S. Sakaguchi: Analysis of epigenetic status in regulatory T cells. 14th International Congress of Immunology (2010. 8. 22-27. 神戸)

S. Akizuki, N. Sakaguchi, S. Maeda, Y. Ito, M. Hashimoto, T. Nomura, T. Saito, T. Mimori, S. Sakaguchi : Autoimmune disease caused by Treg insufficiency due to defective TCR signaling. 14th International Congress of Immunology (2010. 8. 22-27. 神戸)

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得

出願番号 12/339,129

出願日 2008.12.19

発明者 坂口志文

発明の名称 4型葉酸受容体の発現を指標とした制御性T細胞の検出方法、及び免疫賦活剤

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

新たな免疫制御戦略の探索に関する研究

研究分担者: 三森 経世 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授
研究協力者: 臼井 崇 京都大学大学院医学研究科 特定准教授

研究要旨

我々はこれまで、関節炎モデルマウスと関節リウマチ(RA)関節局所浸潤 T 細胞を解析し、マウス関節炎モデルではドミナントである Th17 細胞が、RA 滑膜組織では非常に小数しか含まれないことを報告してきた。しかし一方で、IL-17 中和抗体製剤の RA に対する有効性に関する報告が最近になって散見されるようになってきている。そこで今一度 RA および変形性関節症(OA)手術症例より滑膜組織を得、器官培養におけるサイトカインプロファイルを様々な刺激法で解析した。OA, RA 滑膜組織は共に、非刺激下でも多量の IL-6 を産生した。しかしこれまで RA 滑膜でドミナントなサイトカインと考えられてきた IFN-gamma が PMA/Ionomycin という刺激下のみで産生され、PHA, PWM 等の刺激では全く産生されないことが分かった。さらに PHA, PWM 非刺激下でも IL-17 の産生は誘導されており、刺激法によりサイトカインプロファイルが全く逆のパターンとなり得ることが分かった。今回の解析により、Th1/Th17 パラダイムにおけるマウスとヒトの解離現象の説明として、種や病期や治療介入の相違のみだけでなく、どういったアッセイ系を用いるかによっても大きな影響を受けること等が明らかになった。

A. 研究目的

以前我々は、マウス関節炎モデルではドミナントである Th17 細胞が、関節リウマチ(RA)滑膜組織では非常に小数しか含まれないことを報告した。しかし RA 病態への IL-17 の寄与については、完全なコンセンサスは得られていない。一方で最近、IL-17 中和抗体製剤の RA に対する有効性に関する報告が散見されるようになってきている。そこで今一度検出方法を変え、RA 滑膜組織におけるサイトカインプロファイルを解析し、RA における IL-17 の重要性を再検討した。

B. 研究方法

手術時に得られる RA および OA 滑膜組織を酵素処置せず、細片のみで培養に移し(器官培養)、ELISA によって各種サイトカイン産生量を定量的に解析した。また一部は従来通り酵素処置でリンパ球分画を回収し、細胞内サイトカイン染色法(ICS)でサイトカインプロファイルを比較解析した。また刺激としては PMA/Ionomycin のみならず、マイトジェン(PHA, PWM)やサイトカイン(IL-2, IL-1b, IL-23 等)も使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は、本学医の倫理委員会承認の下、患者の同意を得て行われた。

C. 研究結果

RA 滑膜浸潤リンパ球の ICS 法(PMA/ionomycin 刺激)では以前の報告と同様、IL-17 産生細胞割合は 0.5-4%前後と非常にマイナーな集団であり、OA と明らかな差異は認められなかった(図1)。一方刺激を PHA で行うと、ICS ではサイトカイン産生を確認することが困難であった。しかし器官培養-ELISA 解析を行うと、PMA/ionomycin 刺激によるサイトカインプロファイルは ICS のデータと同様の傾向であったが、PHA 刺激では IFN-gamma 産生が激減する一方で IL-17, IL-10 産生は維持され、サイトカインプロファイルが大きく変化することが分かった(表1)。さらに器官培養に IL-2, IL-1beta, IL-23 等のサイトカインを加えたところ、経時的に Th17 細胞の比率が上昇することがわかった。しかしいかなる培養条件においても最大の産生サイトカインは IL-6 であり、数 10-100 ng/ml/mg のレベルであった。

D. 考察

今回の結果は、Th1/Th17 パラダイムにおけるマウスとヒトの解離現象の説明として、種や病期や治療介入の相違のみだけでなく、どういったアッセイ系を用いるかによっても大きく影響を受けることを示唆している。従って ex-vivo のデータとして、単純に PMA/ionomycin-ICS 系を用いることは問題があり、器官培養や刺激法の工夫によってより vivo に近いコンディションで解析するべきと考えられた。

図1

Time course ICS analysis of synovial tissue infiltrating T cells

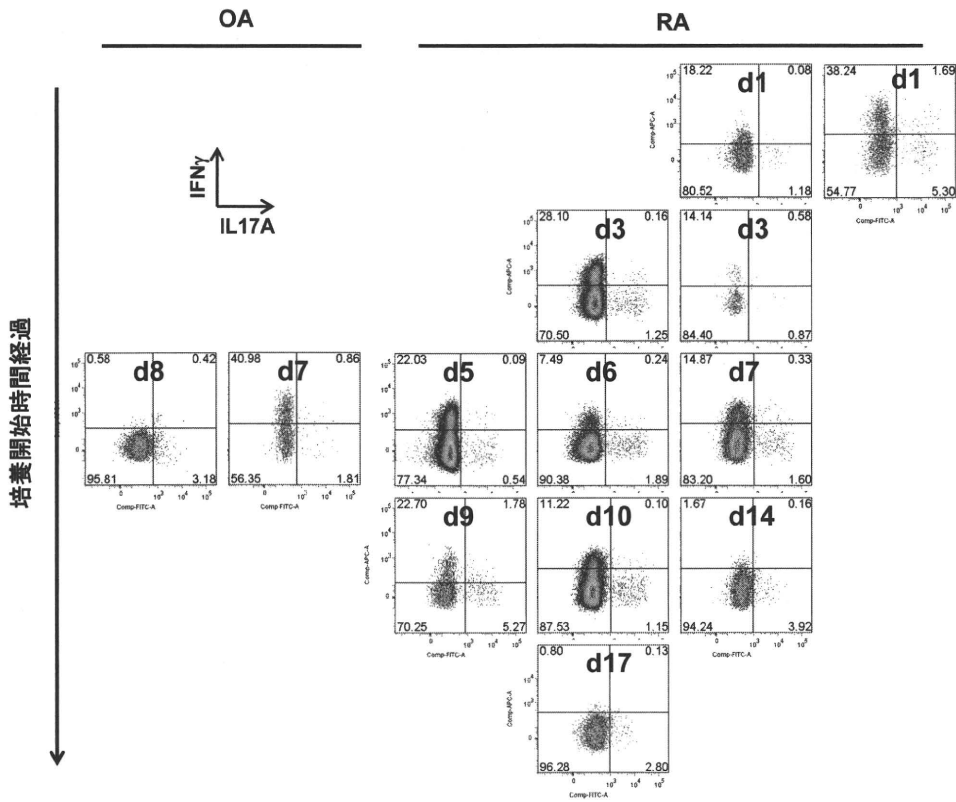


表1

Ex-vivo total synovial tissue culture #3
(刺激法間比較> vivoに近いのはどれか?)

各stim (pg/mg/tissue)		IFN-g	IL-1b	TNF-a	IL-6	IL-17AA	IL-17AF	IL-17FF	IL-10
OA	24	nst	0	0	7984	0	0	0	18
		PI	6970	56	205489	367	0	0	179
		PHA	0	29	60537	0	0	0	34
		PWM	0	126	173332	0	0	0	304
		PHA+PWM	0	132	76228	0	0	0	93
	72	nst	0	0	8307	2	0	0	3
		PI	8545	58	290795	72	0	0	48
		PHA	0	7	173850	7	0	0	16
		PWM	0	105	310673	11	0	6	122
		PHA+PWM	0	12	311875	18	0	1	67
RA	24	nst	0	0	8067	0	0	0	2
		PI	30956	398	234723	2150	35	0	459
		PHA	0	74	248940	300	0	0	215
		PWM	0	578	287973	94	0	0	1131
		PHA+PWM	0	202	290369	174	0	0	560
	72	nst	0	0	11102	0	0	0	26
		PI	198521	399	781284	6113	217	85	531
		PHA	3	5	500189	1046	66	60	232
		PWM	3	572	787204	221	9	31	582
		PHA+PWM	294	80	1180543	1830	164	274	1462

E. 結論

過去の vitro における RA 滑膜からの IFN- γ 産生はアッセイ系によっては過大評価し、また IL-17 の産生は過小評価していた可能性がある。抗 IL-17 療法は RA 治療に有効である可能性があるが、抗 IL-6 療法との優劣や感染症に対するリスク評価が課題となることが予想される。

F. 健康危険情報

無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, Kawabata D, Ohmura K, Usui T, Fujii T, Okawa K, Mimori T: The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen recognized by anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* 49(3):433-40, 2010.
- 2) Yamaguchi H, Fujimoto T, Nakamura S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Nagata S. Aberrant splicing of milk fat globule EGF factor 8 gene in human systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol.* 40(6): 1778- 1785, 2010.
- 3) Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K: A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet* 42(6):515-9, 2010.
- 4) Hashimoto M, Hirota K, Yoshitomi H, Maeda S, Teradaira S, Akizuki S, Prieto- Martin P, Nomura T, Sakaguchi N, Köhl J, Heyman B, Takahashi M, Fujita T, Mimori T, Sakaguchi S. Complement drives Th17 cell differentiation and triggers autoimmune arthritis. *J Exp Med* 207(6):1135-43, 2010.
- 5) Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Nakashima R, Mimori T: Anti-MDA5 and anti-TIF1 γ antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 49(9):1726-33, 2010.
- 6) Tanaka M, Murakami K, Ozaki S, Imura Y, Tong XP, Watanabe T, Sawaki T, Kawanami T, Kawabata D, Fujii T, Usui T, Masaki Y, Fukushima T, Jin ZX, Umehara H, Mimori T: DIP2 disco-interacting protein 2 homolog A (*Drosophilla*) is a candidate receptor for follistatin-related protein/follistatin-like 1. Analysis of their binding with TGF- β superfamily proteins. *FEBS J.* 277(20): 4278- 89, 2010.
- 7) Ohmura K, Terao C, Maruya E, Katayama M,

Matoba K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Takasugi K, Tohma S, Matsuo K, Tajima K, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Fujii T, Yamada R, Saji H, Matsuda F, Mimori T. Anti-citrullinated peptide antibody-negative RA is a genetically distinct subset: a definitive study using only bone-erosive ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 49(12): 2298–2304, 2010.

8) Kang EH, Nakashima R, Mimori T, Kim J, Lee I YJ, Lee EB, Song YW: Myositis autoantibodies in Korean patients with inflammatory myositis: Anti-140-kDa polypeptide antibody is primarily associated with rapidly progressive interstitial lung disease independent of clinically amyopathic dermatomyositis. *BMC Musculoskelet Disord.* 11(1):223, 2010.

9) Sato T, Fujii T, Yokoyama T, Fujita Y, Imura Y, Yukawa N, Kawabata D, Nojima N, Ohmura K, Usui T, Mimori T: Anti-U1 RNP antibodies in cerebrospinal fluid are associated with central neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 62(12): 3730-40, 2010.

2. 学会発表

1) K. Ohmura, C. Terao, E. Maruya, M. Katayama, N. Yukawa, D. Kawabata, T. Nojima, T. Usui, T. Fujii, H. Saji, R. Yamada, F. Matsuda, T. Mimori: HLA-DR8 is associated with ACPA-negative RA in Japanese (Oral presentation). 第14回国際免疫会議、神戸、2010年 8月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

NOD マウス ES 細胞由来の樹状細胞 (ES-DC)による 1 型糖尿病発症の抑制に関する研究

研究分担者 西村泰治
研究協力者 千住 覚

熊本大学大学院生命科学研究部 免疫識別学分野 教授
熊本大学大学院生命科学研究部 免疫識別学分野 准教授

研究要旨

自己免疫疾患の新たな治療法として、我々は以前の研究により、マウスの ES 細胞から *in vitro*において誘導した樹状細胞(ES-DC)を利用する方法を確立している。さらにこれを用いて、遺伝子改変によって自己抗原 MOG と TRAIL もしくは PDL1 を強制発現させたマウス ES-DC を作製し、これをマウス個体へ投与することにより、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)の発症を予防できることを報告している。そこで、本年度は、糖尿病を自然発症する1型糖尿病モデルマウスである NOD マウスに対しても同様に、このような遺伝子改変 ES-DC によって、糖尿病発症の予防が可能かどうかについて検討した。免疫抑制性分子 TRAIL あるいは PDL1 遺伝子と、NOD マウスの糖尿病発症に関与する自己抗原 Insulin あるいは GAD65 由来のペプチドをコードする遺伝子を共に、NOD-ES 細胞に導入し、分化誘導を行い、種々の遺伝子を発現する遺伝子改変 ES-DC を作製した。次いで、それらを各々別個に糖尿病未発症の雌の NOD マウスへ腹腔内投与し、血糖測定にて、その後の糖尿病発症の有無について検討を行った。その結果、どちらかの免疫抑制性分子と自己抗原とを共発現した遺伝子改変 ES-DC 投与群に加え、免疫抑制性分子だけ遺伝子導入を行った ES-DC 群や自己抗原だけを遺伝子導入した ES-DC 群についても、無治療群と比較して糖尿病発症の抑制が観察された。さらに、遺伝子導入を行わなかった通常の ES-DC を投与した NOD マウスについても、糖尿病の発症が抑制されることが確認された。以上より、NOD-ES-DC は、免疫抑制性あるいは免疫制御性の機能を発現することにより、NOD マウスにおける糖尿病の発症を抑制する可能性が示唆された。

A.研究目的

我々は、マウス ES 細胞より OP9 (Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF) を産生しないマウス骨髄のストローマ細胞株)と GM-CSF を用いて、樹状細胞(ES-DC)を分化誘導する方法を確立している。さらに我々は、ES 細胞に実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)を誘導するミエリン蛋白質の一種である MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) 由来のペプチドをコードする遺伝子と、免疫抑制性分子である TRAIL や PDL1 遺伝子を導入し、これを樹状細胞へ分化誘導することにより、導入抗原ペプチド+MHC クラス II 分子とリンパ球制御因子を細胞表面に高発現する ES-DC を樹立した。そして、これらの遺伝子改変 ES-DC をマウスに前投与することにより、MOG ペプチドで誘導される EAE の発症を抑制できることを報告した。そこで本研究では、EAE だけでなく1型糖尿病を自然発症する NOD マウスにおいても、免疫抑制性分子とその自己免疫疾患を誘導する自己抗原の遺伝子を導入した遺伝子改変 ES-DC を前投与することにより、1型糖尿病の発症を抑制するこ

とが可能かどうかについて検討した。

B.研究方法

1. NOD-ES 細胞に対する免疫抑制性分子と自己抗原の遺伝子導入

NOD-ES 細胞に、T 細胞応答を抑制する分子である TRAIL あるいは PDL1 遺伝子を発現させるために、遺伝子発現ベクターを作製した。これらの遺伝子発現ベクターには、遺伝子導入細胞の選択に用いるマーカーとして、internal ribosomal entry site (IRES) 配列の下流に、薬剤耐性遺伝子としてネオマイシン耐性遺伝子を連結したものをを用いた。これらの遺伝子発現ベクターを電気穿孔法により NOD-ES 細胞に遺伝子導入し、選択薬剤(G418)を含む培養液中で培養することにより、導入遺伝子の高発現体を選択した。次いで、NOD マウスの糖尿病発症に関与する自己抗原である、insulin 由来のペプチド (p9-23)、あるいは GAD65 由来のペプチド (p493-586)をコードする遺伝子発現ベクターを作製した。Insulin 由来のペプチドをコードする遺伝子発

現ベクターに関しては、既に我々が確立している Invariant (Ii)鎖の CLIP 領域と insulin 由来ペプチドとを置換する手法を用いた CLIP 置換型ベクターを作製し、GAD65 由来のペプチドをコードする遺伝子発現ベクターに関しては、GAD65 ペプチドの C 末端に HA をコードさせる遺伝子を連結し、これと Ii 鎖遺伝子とを結合させた融合ベクターを作製した。また、各々のベクターに遺伝子導入細胞の選択に用いるマーカーとして、IRES 配下の下流に、薬剤耐性ピューロマイシンを連結したものをを用いた。この発現ベクターを NOD-ES、NOD-ES-TRAIL、NOD-ES-PDL1 の各々の細胞株に、同様の手法で遺伝子導入し、選択薬剤耐性の高発現体クローンを選択した。

そして、これらの種々の樹立した ES 細胞株から既に我々が確立している分化誘導法を用いることにより、導入遺伝子を発現する遺伝子改変 ES-DC を作製した。

2. 種々の遺伝子改変 ES-DC の投与による NOD マウスの糖尿病発症抑制効果の検討

上記 1 で作成した遺伝子改変 NOD-ES 細胞株から分化誘導した遺伝子改変 ES-DC と、遺伝子改変を行っていない ES-DC も加えた種々の ES-DC を、4 週齢の雌の糖尿病未発症 NOD マウス (各 6 匹) に、2 週間隔の投与で合計 5 回、 5.0×10^5 /匹/回の腹腔内投与を行い、その後の糖尿病発症の有無について 50 週齢まで観察した。糖尿病発症の有無については、15 週齢以降に 1 週間に 1 度の血糖測定を行い、血糖値が 300 mg/dl を超えた場合に糖尿病発症と定義し、各々の細胞株の投与群や無治療群 (19 匹) における糖尿病発症について比較検討を行った。

(倫理面への配慮) 本研究は、ヒトに由来する検体等を用いた解析は含んでいない。マウスを用いた実験に際しては、熊本大学動物実験委員会の承認を得たうえで、動物愛護に十分配慮しつつ実験を行った。

C. 研究結果

1. 免疫抑制性分子と自己抗原を発現した種々の NOD-ES-DC の確立

遺伝子発現ベクター導入後、薬剤選択を行い、限界希釈してクローン化することにより、各遺伝子を安定発現する ES 細胞株を得た。遺伝子発現の確認については、フローサイトメトリーにて確認した。この結果、我々は、NOD-ES-TRAIL、NOD-ES-PDL1、

NOD-ES-insulin、NOD-ES-GAD65、NOD-ES-TRAIL/insulin、NOD-ES-TRAIL/GAD65、NOD-ES-PDL1/insulin および NOD-ES-PDL1/GAD65 の合計 8 種類の細胞株を樹立した。

2. 遺伝子改変 ES-DC 投与による糖尿病発症抑制の確認

樹立した ES 細胞株から ES-DC を分化誘導し、これらの遺伝子改変 ES-DC と、遺伝子改変を行っていない ES-DC も加えた合計 9 種類の ES-DC を NOD マウスに投与し、50 週齢までの経過観察を行った。その結果、何らかの遺伝子改変を行った ES-DC を投与した群では、無治療群と比較して、著明に糖尿病の発症が抑制された。これに加えて、遺伝子改変を行っていない ES-DC の投与群においても、糖尿病発症が抑制されることが確認された (表 1, 図 1~3)。

表 1 遺伝子改変 ES-DC 投与ならびに非遺伝子改変 ES-DC 投与による糖尿病発症の抑制

マウスの処置	糖尿病発症数 / ES-DC 投与マウス数
無処置	17 / 19
ES-DCのみ	1 / 6
ES-DC-insulin	2 / 6
ES-DC-GAD65	0 / 6
ES-DC-TRAIL	0 / 6
ES-DC-TRAIL/insulin	0 / 6
ES-DC-TRAIL/GAD65	1 / 6
ES-DC-PDL1	2 / 6
ES-DC-PDL1/insulin	1 / 6
ES-DC-PDL1/GAD65	2 / 6

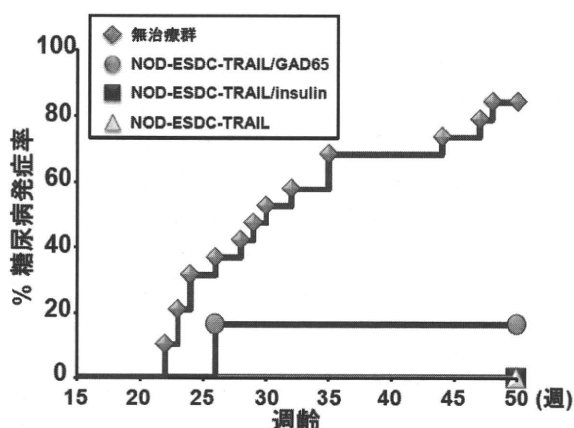


図 1 ES-DC-TRAIL 群による自己抗原遺伝子導入の有無に依存しない糖尿病発症の抑制

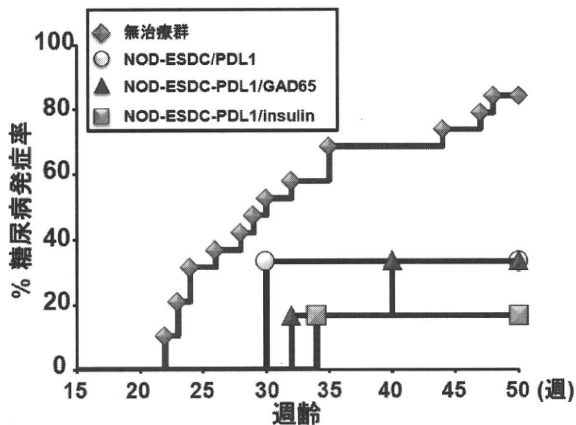


図2 ES-DC-PDL1群による自己抗原遺伝子導入の有無に依存しない糖尿病発症の抑制

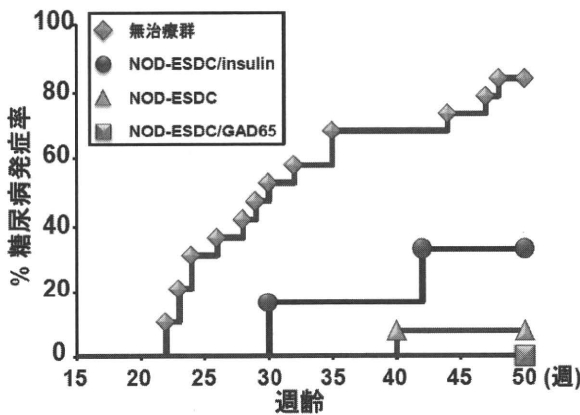


図3 自己抗原遺伝子のみを導入したES-DCや非遺伝子改変ES-DCによる糖尿病発症の抑制

D. 考察

免疫抑制性分子 TRAIL あるいは PDL1 と、自己抗原 Insulin あるいは GAD65 遺伝子とを共に発現した遺伝子改変 ES-DC の投与によって、NOD マウスの糖尿病発症が抑制されたことは、期待された通りの結果であった。一方で、TRAIL あるいは PDL1 だけを遺伝子導入した ES-DC や Insulin あるいは GAD65 だけを遺伝子導入した ES-DC についても、無治療群と比較して、糖尿病発症の抑制が確認されたことは予想外であり、これに加え、遺伝子導入を行わなかった通常の ES-DC の投与でも、糖尿病の発症が抑制されたことは驚きであった。以上の経過観察より、NOD-ES-DC 自体が、免疫抑制性あるいは免疫制御性の機能を有している可能性があることが示唆された。

E. 結論

NOD-ES-DC は、免疫抑制性あるいは免疫制御

性の機構を有し、NOD マウスにおける糖尿病の発症を抑制する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Senju, S., (他7名), Nishimura, Y.: Generation of dendritic cells and macrophages from human induced pluripotent stem cells aiming at cell therapy. *Gene Therapy* in press
- 2) Ikeda, T., (他 5 名), Nishimura, Y., Senju, S.: Dual Effects of TRAIL in Suppression of Autoimmunity: The Inhibition of Th1 Cells and the Promotion of Regulatory T Cells. *J.Immunol.* 185: 5259-5267, 2010.
- 3) Senju, S., (他6名), Nishimura, Y.: Pluripotent stem cells as source of dendritic cells for immune therapy. *Int J Hematol.* 91:392-400, 2010.
- 4) Senju, S., (他 4 名), Nishimura, Y.: Pluripotent stem cell-derived dendritic cells for immunotherapy. *Frontiers in bioscience (Elite edition)* 2, pp. 1520-1527, 2010.

2. 学会発表

- 1) Effects of TRAIL to suppress Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. Ikeda T., Hirata S., Fukushima S, Ito T., Uchino M., Senju S., Nishimura Y. 14th International Congress of Immunology, Kobe Portopia Hotel, Kobe International Exhibition Hall, Aug. 22-27, 2010, Japan
- 2) Generation of dendritic cells and macrophages from human iPS cells aiming at application to cell therapy. Senju S., Haruta M., Matsumura K., Matsunaga Y., Fukushima S., Ikeda T., Takamatsu K., Irie A., Nishimura Y. 14th International Congress of Immunology, Kobe Portopia Hotel, Kobe International Exhibition Hall, Aug. 22-27, 2010, Japan
- 3) Immunotherapy with genetically modified dendritic cells derived from pluripotent stem cells against mouse melanoma. Fukushima S., Senju S., Nishimura Y., Ihn H. 4th International Congress of Immunology, Kobe Portopia Hotel, Kobe International Exhibition Hall, Aug. 22-27, 2010, Japan

- 4) iPS 細胞を用いた免疫細胞療法、千住覚、春田美和、松村桂子、松永雄亮、福島聡、入江厚、西村泰治 第 14 回日本がん免疫学会総会、KKR ホテル熊本 (熊本)、2010 年 7 月 22 日～23 日

H.知的財産権の出願・登録状況

本年度の研究に関連したものはない

(4) 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
Fujieda Y, Kataoka H, Odani T, Otomo K, Kato M, Fukaya S, Oku K, Horita T, Yasuda S, Atsumi T, Koike T.	Clinical features of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients with systemic lupus erythematosus.	Mod Rheumatol			in press
Yamada H, Atsumi T, Amengual O, Koike T, Furuta I, Ohta K, Kobashi G	Anti-beta2 glycoprotein-I antibody increases the risk of pregnancy-induced hypertension: a case-controlled study.	J Reprod Immunol.	84(1)	95-99	2010
Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Yoshida M, Aoki K, Kondo T, Miyoshi H, Wada N, Tajima T, Terauchi Y, Yoshioka N, Koike T.	Problems in diagnosing atypical Gitelman's syndrome presenting with normomagnesaemia	Clin Endocrinol (Oxf).	72(2)	272-276	2010
Miyoshi H, Souza SC, Endo M, Sawada T, Perfield JW 2nd, Shimizu C, Stancheva Z, Nagai S, Strissel KJ, Yoshioka N, Obin MS, Koike T, Greenberg AS	Perilipin overexpression in mice protects against diet-induced obesity.	J Lipid Res.	51(5)	975-982	2010
Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K.	The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population	Arthritis Rheum.	62(2)	574-579	2010
Kondo T, Yasumoto A, Arita K, Sugita J, Shigematsu A, Okada K, Takahata M, Onozawa M, Kahata K, Takeda Y, Obara M, Yamamoto S, Endo T, Nishio M, Sato N, Tanaka J, Hashino S, Koike T, Asaka M, Imamura M.	Successful treatment of acute myelogenous leukemia with favorable cytogenetics by reduced-intensity stem cell transplantation.	Int J Hematol.	91(2)	310-321	2010
Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K	The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population	Arthritis Rheum.	62(2)	574-879	2010
Suzuki E, Amengual O, Atsumi T, Oku K, Hashimoto T, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Ieko M, Fukushima K, Koike T	Increased expression of phospholipid scramblase 1 in monocytes from patients with systemic lupus erythematosus.	J Rheumatol.	37(8)	1639-1645	2010
Ieko M, Yoshida M, Naito S, Nakabayashi T, Kanazawa K, Mizukami K, Mukai M, Atsumi T, Koike T	Increase in plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor may not contribute to thrombotic tendency in antiphospholipid syndrome because of inhibitory potential of antiphospholipid antibodies toward TAFI activation	Int J Hematol.	91	776-783	2010
Nanjo K, Nagai S, Shimizu C, Tajima T, Kondo T, Miyoshi H, Yoshioka N, Koike T	Identification and functional analysis of novel calcium-sensing receptor gene mutation in familial hypocalciuric hypercalcemia.	Endocrine J.	57(9)	787-792	2010
Takahata M, Hashino S, Okada K, Onozawa M, Kahata K, Sugita J, Shigematsu A, Kondo T, Yamamoto S, Endo T, Nishio M, Ito Y, Tanaka J, Koike T, Asaka M, Imamura M.	Reduced intensity conditioning regimen with fludarabine, busulfan, and low-dose TBI (Flu-BU2-TBI): Clinical efficacy in high-risk patients	Am J Hematol.	84	243-248	2010
Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T.	Change of synovial vascularity in a single finger joint assessed by power Doppler sonography correlated with radiographic change in rheumatoid arthritis: Comparative study of a novel quantitative score with a semiquantitative score.	Arthritis Care Res.	62(5)	657-663	2010

Kamishima T, Fujieda Y, Atsumi T, Mimura R, Koike T, Terae S, Shirato H.	Contrast-Enhanced Whole Body Joint MR Imaging in Patients with Unclassified Arthritis Developing Early Rheumatoid Arthritis in 2 Years: Feasibility Study and Correlation with MR Imaging Findings of the Hands.	Am J Roentgenol.	195	287-292	2010
Bohgaki M, Matsumoto M, Atsumi T, Kondo T, Yasuda S, Horita T, Nakayama KI, Okumura F, Hatakeyama S, Koike T.	Plasma gelsolin facilitates interaction between $\beta 2$ glycoprotein I and $\alpha 5\beta 1$ integrin.	J. Cell. Mol. Med.	15	141-151	2011
Sasai M, Tatematsu M, Oshiumi H, Funami K, Matsumoto M, Hatakeyama S, Seya T.	Direct binding of TRAF2 and TRAF6 to TICAM-1/TRIF adaptor participates in activation of the Toll-like receptor 3/4 pathway	Mol. Immunol.	47	1283-1289	2010
Okumura F, Kameda H, Ojima T, Hatakeyama S.	Expression of recombinant sea urchin cellulase SnEG54 using mammalian cell lines	Biochem. Biophys. Res. Commun.	395	352-355	2010
Okumura F, Matsunaga Y, Katayama Y, Nakayama KI, Hatakeyama S.	TRIM8 modulates STAT3 activity through negative regulation of PIAS3	J. Cell. Sci.	123	2238-2245	2010
Benirschke RC, Thompson JR, Nominé Y, Wasielewski E, Juranić N, Macura S, Hatakeyama S, Nakayama KI, Botuyan MV, Mer G.	Molecular basis for the association of human E4B U-box ubiquitin ligase with E2 conjugating enzymes UbcH5c and Ubc4	Structure	8	955-965	2010
Shinada K, Tsukiyama T, Sho T, Okumura F, Asaka M, Hatakeyama S.	RNF43 interacts with NEDL1 and regulates p53-mediated transcription	Biochem. Biophys. Res. Commun.	404	143-147	2011
Yoshiga, Y., Goto, D., Segawa, S., Horikoshi, M., Hayashi, T., Matsumoto, I., Ito, S., Taniguchi, S., and Sumida, T.	Activation of natural killer T cells by α -carba-GalCer (RCAI-56), a novel synthetic glycolipid ligand, suppresses murine collagen-induced arthritis.	Clin. Exp. Immunol.			in press
Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Horikoshi, M., Sugihara, M., Hayashi, T., Chino, Y., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T.	NK1.1+ gdT cells attenuates IL-18 plus IL-2-induced murine interstitial lung disease.	Am. J. Res. Cell. Mol. Biol.			in press
Hikami, K., Kawasaki, A., Koga, M., Ito, S., Hayashi, T., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Kusaoi, M., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Arinami, T., Sumida, T., and Tsuchiya, N.	Association of a functional polymorphism in the 3' untranslated region of SPI1 with systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum.			in press
Kawasaki, A., Ito, S., Furukawa, H., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Ohashi, J., Graham, R.R., Matsuta, K., Behrens, T.W., Tohma, S., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Sumida, T., and Tsuchiya, N.	Association of TNFAIP3 interacting protein 1, TNIP1 with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study.	Arthritis Reas. Ther.	12(5)	R174	2010
Iizuka, M., Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Tsuboi, H., Nakamura, Y., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T.	M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive immune response induces Sjogren's syndrome-like sialoadenitis.	J. Autoimmunity	35	383-389	2010
Shen, N., Fu, Q., Deng, Y., Qian, X., Zhao, J., Kaufman, K.M., Tang, Y., Chen, J.-Y., Yang, W., Wong, M., Kawasaki, A., Tsuchiya, N., Sumida, T., Kawaguchi, Y., Yum C-Y, Takasaki, Y., Hashimoto, H., Harley, J.B., Guthridge, J.M., Grossman, J.M., Cantor, R.M., Song, Y.W., Bae, S., Cehn, S., Hahn, B.H., Lau, Y.L., and Tsao, B.P.	Gender specific association of X-linked TLR7 with male systemic lupus erythematosus.	Proc. Natl. Acad. Sci.	107	15838-15843	2010
Tsuboi, H., Matsumoto, I., Wakamatsu, E., Iizuka, M., Nakamura, Y., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T.	The new epitopes of anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjogren's syndrome.	Clin. Exp. Immunol.	162	53-61	2010

Sumida, T., Tsuboi, H., Iizuka, M., Nakamura, Y., and Matsumoto, I.	Functionla role of M3 muscarinic acetylcholine receptor (m3R) reactive T cells and anti-M3R autoantibodies in patients with Sjogren's syndrome.	Autoimmunity Reviews	9	615-617	2010
Tashiro, T., Nakagawa, R., Inoue, S., Omori-Miyake, M., Chiba, T., FUjii, S-I, Shimizu, K., Mori, K., Yoshiga, Y., Sumida, T., Watarai, H., and Taniguchi, M.	Induction of Th1-biased cytokine production by a-carba-GalCer, a neoglycolipid ligand for natural killer T cells.	Int. Immunol.	22	319-328	2010
Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Sugihara, M., Hayashi, T., Chino, Y., Matsumoto, I., Ito, S., Ito, S., and Sumida ,T.	Inhibition of TGF-b signaling attenuates IL-18 plus IL-2-induced interstitial lung disease.	Clin. Exp. Immunol.	160	394-402	2010
Chen, Q., Lamphier, M., Muramoto, K., Ding, Y., Ynag, H., Mackey, M., Li, W., Liu, D., Inoue, Y., Massaki, N., Patel, T., Groom, A., Reynolds, D., Perron, S., Shiota, H., Matsumoto, I., Sumida, T., Spyvee, M., Schiller, S., ZGusovsky, F., and Marc, K.	Preostaglandin E2 stimulation of EP4 promotes Th1 differentiation and Th17 expansion and is critical for autoimmune disease.	Br. J. Pharmacol.	160	292-310	2010
Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Daha NA, Toes REM, Huizinga TWJ, Myouzen K, Kubo M, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K.	PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis	Ann Rheum Dis.			in press
Okada Y, Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K.	HLA-DRB1*0901 lowers anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis.	69	1569-70	2010
Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K.	The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population.	Arthritis Rheum.	62	574-579	2010
Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K.	Ethnogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis-implications for pathogenesis.	Nat Rev Rheumatol.	6	290-5	2010
Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K.	A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility.	Nat Genet.	42	515-9	2010
Myouzen K, Kochi Y, Shimane K, Fujio K, Okamura T, Okada Y, Suzuki A, Atsumi T, Ito S, Takada K, Mimori A, Ikegawa S, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K.	Regulatory polymorphisms in EGR2 are associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus.	Hum Mol Genet.	19	2313-20	2010
Fujio K, Okamura T, Yamamoto K.	The family of IL-10 secreting CD4+ T cells.	Advances in Immunology.	105	99-130	2010
Okamoto A, Fujio K, Yamamoto K.	The future of lupus therapy modulating autoantigen recognition.	Lupus	19	1474	2010
Sugihara, T., N. Okiyama, M. Suzuki, K. Kohyama, Y. Matsumoto, N. Miyasaka, and H. Kohsaka.	Definitive engagement of cytotoxic CD8 T cells in C protein-induced myositis, a murine model of polymyositis.	Arthritis Rheum	62	3088-3092	2010

Seki, I., M. Suzuki, N. Miyasaka, and H. Kohsaka.	Expression of CD45 isoforms correlates with differential proliferative responses of peripheral CD4+ and CD8+ T cells.	Immunol Lett	129	39-46	2010
Kohsaka H.	Current insights in polymyositis and dermatomyositis.	Clin Exp Neuroimmunol	1	23-32	2010
Kaneko Y, Suwa A, Hirakata M, Ikeda Y, Kuwana M	Clinical associations with autoantibody reactivities to individual components of U1 small nuclear ribonucleoprotein	Lupus	19(3)	307-312	2010
Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, Takahashi M, Kaji K, Fujimoto M, Kuwana M, Fukuda Y, Arimura K	Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies	Intern Med	49(5)	361-369	2010
Kuwana M	Sensorineural hearing loss as a common manifestation in patients with mixed connective tissue disease	Int J Clin Rheumatol	5(2)	165-167	2010
Yamaguchi Y, Takahashi H, Satoh T, Okazaki Y, Mizuki N, Takahashi K, Ikezawa Z, Kuwana M	Natural killer cells control a T helper 1 response in patients with Behçet's disease	Arthritis Res Ther	12(3)	R80	2010
Seta N, Kuwana M	Derivation of multipotent progenitors from human circulating CD14+ monocytes	Exp Hematol	38(7)	557-563	2010
Furuya Y, Satoh T, Kuwana M	Interleukin-6 as a potential therapeutic target for pulmonary arterial hypertension	Int J Rheumatol	2010	720305	2010
Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, Katsumata Y, Takagi K, Masuda I, Tochimoto A, Baba S, Okamoto Y, Ota Y, Yamanaka H	Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis	Rheumatology	49(9)	1713-1719	2010
Sato S, Kuwana M	Clinically amyopathic dermatomyositis	Curr Opinion Rheumatol	22(6)	639-643	2010
Furuya Y, Okazaki Y, Kaji K, Sato S, Takehara K, Kuwana M	Mobilization of endothelial progenitor cells by intravenous cyclophosphamide in patients with systemic sclerosis: potential association with efficacy for interstitial lung disease	Rheumatology	49(12)	2375-2380	2010
Yamaguchi Y, Okazaki Y, Seta N, Satoh T, Takahashi K, Ikezawa Z, Kuwana M	Enhanced angiogenic potency of monocytic endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis	Arthritis Res Ther	12(6)	R205	2010
Suzuki S, Utsugisawa K, Nagae Y, Satoh T, Kuwana M, Suzuki N	Clinical and immunological differences between early and late-onset myasthenia gravis in Japan	J Neuroimmunol	230(1-2)	148-152	2011
Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, Hasegawa M, Kaji K, Matsushita T, Komura K, Nakamura M, Koderu M, Suga M, Higashi A, Ogusu K, Tsutusi K, Furusaki A, Tanabe H, Sasaoka S, Muro Y, Yoshikawa M, Ishiguro N, Ayano M, Muroi E, Fujikawa K, Umeda Y, Kawase M, Mabuchi E, Asano Y, Sodemoto K, Seishima M, Yamada H, Sato S, Takehara K, Fujimoto M	Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multi-centre, cross-sectional study	Arch Dermatol			in press

Gono T, Kawaguchi Y, Ozeki E, Ota Y, Satoh T, Kuwana M, Hara M, Yamanaka H	Serum ferritin correlates with activity of anti-MDA5 antibody-associated acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis	Mod Rheumatol				in press
Noda S, Asano Y, Tamaki Z, Hirabayashi M, Yamamoto M, Takekoshi T, Hoashi T, Sugaya M, Morimoto R, Eto T, Kaji K, Fujimoto M, Kuwana M, Sato S	Dermatomyositis with anti-OJ antibody	Rheumatol Int				in press
Kobayashi I, Okura Y, Yamazaki Y, Takezaki S, Yamada M, Kawamura N, Kuwana M, Ariga T	Anti-CADM-140/MDA5 antibody in juvenile dermatomyositis complicated with interstitial lung disease	J Pediatr				in press
Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, Takeuchi T	Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria	Rheumatology				in press
Hara S, Henmi T, Kawakami A, Fujikawa K, Mukae H, Ishimatsu Y, Sakamoto N, Kakugawa T, Kaji K, Fujimoto M, Kuwana M, Tsukada T, Satoh K, Motomura M, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Hayashi T, Origuchi T, Eguchi K, Kohno S	Clinical, serologic and magnetic resonance imaging of 3 cases of inflammatory myopathy with abundant macrophages in the Japanese population	Rheumatol Int				in press
Côté, A. L., Zhang, P., O'Sullivan, J. A., Jacobs, V. L., Clemis, C. R., Sakaguchi, S., Guevara-Patiño, J. A., and Turk, M. J.	Stimulation of the glucocorticoid-induced TNF receptor family-related receptor on CD8 T cells induces protective and high-avidity T cell responses to tumor-specific antigens. J.	Immunol.	186	275-83		2011
Sakaguchi, S.	Regulatory T cells: history and perspective.	Methods in Molecular Biology	77	1-13		2011
Peterson, L. K., Shaw, L. A., Joetham, A., Sakaguchi, S., Gelfand, E. W., and Dragone, L. L.	SLAP Deficiency Enhances Number and Function of Tregs Preventing Chronic Autoimmune Arthritis in SKG Mice. J.	Immunol			In press	2011
Kurotaki, D., Kon, S., Bae, K., Ito, K., Matsui, Y., Nakayama, Y., Kanayama, M., Kimura, C., Narita, Y., Nishimura, T., Iwabuchi, K., Mack, M., van Rooijen, N., Sakaguchi, S., Uede, T., and Morimoto, J.	CSF-1-dependent red pulp macrophages regulate CD4 T cell responses. J.	Immunol			In press	2011
Ohe, H., et al.,	Minimal but essential doses of immunosuppression: a more realistic approach to improve long-term outcomes for pediatric living-donor liver transplantation.	Transplantation			In press	2011
Miyara, M., and Sakaguchi, S.	FoxP3+CD4+ regulatory T cells: their knowns and unknowns.	Immunol. Cell. Biology.			In press	2011
Ohkura, N., and Sakaguchi, S.	Development of regulatory T cells: regulation of Foxp3 expression by pharmacological agents.	Trends in Pharmacological Sciences.			In press	2011
Caetano-Lopes, J., Nery, A. M., Canhao, H., Duarte, J., Cascao, R., Rodrigues, A., Perpetuo, I. P., Abdulghani, S., Amaral, P. M., Sakaguchi, S., Kontinen, Y. T., Graca, L., Vaz, M. F., and Fonseca, J. E.	Chronic arthritis leads to disturbances in the bone collagen network.	Arthritis Res. Ther	12(1)	R9		2010
Tanaka, S., Maeda, S., Hashimoto, M., Teradaira, S., Hirota, K., Yoshitomi, H., Katakai, T., Shimizu, A., Nomura, T., Sakaguchi, N., and Sakaguchi, S.	Graded attenuation of TCR signaling elicits distinct autoimmune diseases by altering thymic T cell selection and regulatory T cell function. J.	Immunol	185	2295-305		2010

Hashimoto, M., Hirota, K., Yoshitomi, H., Maeda, S., Teradaira, S., Akizuki, S., Prieto-Martin, P., Nomura, T., Sakaguchi, N., Köhl, J., Heyman, B., Takahashi, M., Fujita, T., Mimori, T., Sakaguchi, S.	Complement drives Th-17 cell differentiation and triggers autoimmune disease.	J. Exp. Med	207	1135-43	2010
Haque, A., Stanley, A. C., Amante, F. H., Rivera, F. D., Zhou, Y., Kuns, R. D., Yardley, V., Sakaguchi, S., Hill, G. R., and Engwerda, C. R.	Therapeutic Glucocorticoid-Induced TNF Receptor-Mediated Amplification of CD4+ T Cell Responses Enhances Antiparasitic Immunity.	J. Immunol	184	2583-2592	2010
Teng, M.W., Swann, J.B., von Scheidt B, Sharkey, J., Zerafa, N., McLaughlin, N., Yamaguchi, T., Sakaguchi, S., Darcy, P.K., and Smyth, M.J.	Multiple antitumor mechanisms downstream of prophylactic regulatory T-cell depletion.	Cancer Res	70	2665-2674	2010
Saini, M., Sinclair, C., Marshall, D., Tolaimi, M., Sakaguchi, S., and Seddon, B	Regulation of Zap70 expression during thymic development allows temporal separation of CD4 and CD8 repertoire selection at different signaling thresholds.	Science Signaling	3(114)	ra23	2010
Sakaguchi, S., Miyara, M., Costantino, C. M., and Hafler, D. A.	FOXP3+ regulatory T cells in the human system.	Nat. Rev. Immunol	185	2295-305	2010
Ohkura, N., and Sakaguchi, S.	Regulatory T cells: roles of T cell receptor for their development and function.	Semin. Immunopathol	32	95-106	2010
Nishikawa, H., and Sakaguchi, S.	Regulatory T cells in tumor immunity.	Int. J. Cancer	127	759-67	2010
Mitsui, J., Nishikawa, H., Muraoka, D., Wang, L., Noguchi, T., Sato, E., Kondo, S., Allison, J. P., Sakaguchi, S., Old, L. J., Kato, T., and Shiku, H.	Two distinct mechanisms of augmented antitumor activity by modulation of immunostimulatory/inhibitory signals.	Clin. Cancer Res.	16	2781-91	2010
Nafady-Hego, H., Li, Y., Ohe, H., Zhao, X., Satoda, N., Sakaguchi, S., Wood, K., Uemoto, S., and Koshiba, T.	The generation of donor-specific CD4+CD25++CD45RA+ naïve regulatory T cells in operationally tolerance patients after pediatric living-donor liver transplantation.	Transplantation.	90	1547-55	2010
Sakaguchi, S.	Conditional stability of T cells.	Nature	468	41-42	2010
Fujii, H., Arakawa, A., Kitoh, A., Miyara, M., Kato, M., Kore-Eda, S., Sakaguchi, S., Miyachi, Y., Tanioka, M., and Ono, M.	Perturbations of both non-regulatory and regulatory FOXP3(+) T cells in patients with malignant melanoma.	Br. J. Dermatol. doi:	10.1111/j.	1365-2133	2010
Snell, L. M., McPherson, A. J., Lin, G. H., Sakaguchi, S., Pandolfi, P. P., Riccardi, C., and Watts, T. H.	CD8 T cell-intrinsic GITR is required for T cell clonal expansion and mouse survival following severe influenza infection. J.	Immunol	185	7223-34	2010
Ohkura N, Sakaguchi S.	Foxo1 and Foxo3 help Foxp3	Immunity	33	835-7	2010
Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, Kawabata D, Ohmura K, Usui T, Fujii T, Okawa K, Mimori T	The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen recognized by anti-CADM-140 antibody.	Rheumatology (Oxford)	49(3)	433-440	2010

Higashi T, Nakayama T, Fukuhara S, Yamanaka H, Mimori T, Ryu J, Yonenobu K, Murata N, Matsuno H, Ishikawa H, Ochi T	Opinions of Japanese rheumatology physicians regarding clinical practice guidelines.	Int J Qual Health Care	22(2)	78-85	2010
Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, Hosono Y, Imura Y, Kawabata D, Nojima T, Fujii T, Usui T, Mimori T	Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature.	Clin Rheumatol	29(5)	563-566	2010
Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, Akizuki M, Kondo H, Kobayashi S, Oshima H, Kawai S, Hama N, Yamada H, Mimori T, Amano K, Tanaka Y, Matsuoka Y, Yamamoto S, Matsubara T, Murata N, Asai T, Suzuki Y	Clinical activity after 12 weeks of treatment with nonbiologics in early rheumatoid arthritis may predict articular destruction 2 years later.	J Rheumatol	37(4)	723-729	2010
Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Okubo K, Yukawa N, Mimori T, Date H	Living-donor lobar lung transplantation for interstitial pneumonia associated with dermatomyositis.	Transpl Int	23(5)	e10-1	2010
Yamaguchi H, Fujimoto T, Nakamura S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Nagata S	Aberrant splicing of milk fat globule EGF factor 8 gene in human systemic lupus erythematosus.	Eur J Immunol	40(6)	1778-1785	2010
Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K	A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility.	Nat Genet	42(6)	515-519	2010
Hashimoto M, Hirota K, Yoshitomi H, Maeda S, Teradaira S, Akizuki S, Prieto-Martin P, Nomura T, Sakaguchi N, Köhl J, Heyman B, Takahashi M, Fujita T, Mimori T, Sakaguchi S.	Complement drives Th17 cell differentiation and triggers autoimmune arthritis.	J Exp Med	207(6)	1135-1143	2010
Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T	for the RRR study investigators. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study.	Ann Rheum Dis	69(7)	1286-1291	2010
Yokoyama T, Usui T, Kiyama K, Terao C, Nakashima R, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Ohmura K, Fujii T, Mimori T	Two cases of late-onset drug-induced lupus erythematosus caused by ticlopidine in elderly men.	Mod Rheumatol	20(4)	405-409	2010
Fujimura T, Yukawa N, Nakashima R, Imura Y, Kawabata D, Nojima T, Ohmura K, Fujii T, Usui T, Mimori T	Periodic fever and erythema nodosum associated with MDS with trisomy 8: Report of two cases and review of the literature.	Mod Rheumatol	20(4)	413-419	2010
Tanaka M, Murakami K, Ozaki S, Imura Y, Tong XP, Watanabe T, Sawaki T, Kawanami T, Kawabata D, Fujii T, Usui T, Masaki Y, Fukushima T, Jin ZX, Umehara H, Mimori T	DIP2 disco-interacting protein 2 homolog A (Drosophilla) is a candidate receptor for follistatin-related protein/follistatin-like 1. Analysis of their binding with TGF- β superfamily proteins.	FEBS J	277(20)	4278-4289	2010
Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Nakashima R, Mimori T	Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis	Rheumatol	49(9)	1726-1733	2010
Nakashima R, Mimori T	Clinical and pathophysiological significance of myositis-specific autoantibodies and myositis-associated antibodies.	Int J Clin Rheumatol.	5(5)	523-536	2010

Ohmura K, Terao C, Maruya E, Katayama M, Matoba K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Takasugi K, Tohma S, Matsuo K, Tajima K, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Fujii T, Yamada R, Saji H, Matsuda F, Mimori T	Anti-citrullinated peptide antibody-negative RA is a genetically distinct subset: a definitive study using only bone-erosive ACPA-negative rheumatoid arthritis.	Rheumatology (Oxford)	49(12)	2298-2304	2010
Kang EH, Nakashima R, Mimori T, Kim J, Lee1 YJ, Lee EB, Song YW	Myositis autoantibodies in Korean patients with inflammatory myositis: Anti-140-kDa polypeptide antibody is primarily associated with rapidly progressive interstitial lung disease independent of clinically amyopathic dermatomyositis.	BMC Musculoskeletal Disord	11(1)	223	2010
Sato T, Fujii T, Yokoyama T, Fujita Y, Imura Y, Yukawa N, Kawabata D, Nojima N, Ohmura K, Usui T, Mimori T	Anti-U1 RNP antibodies in cerebrospinal fluid are associated with central neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease.	Arthritis Rheum	62(12)	3730-3740	2010
Senju S, Matsunaga Y, Fukushima S, Hirata S, Matsuyoshi H, Nishimura Y.	Pluripotent stem cell-derived dendritic cells for immunotherapy.	Frontiers in Bioscience (Elite edition)	2	1520-1527	2010
Senju S, Hirata S, Motomura Y, Fukuma D, Matsunaga Y, Fukushima S, Matsuyoshi H, Nishimura Y.	Pluripotent stem cells as source of dendritic cells for immune therapy.	Int J Hematol	91(3)	392-400	2010
Ikeda T, Hirata S, Fukushima S, Matsunaga Y, Ito T, Uchino M, Nishimura Y, Senju S.	Dual effects of TRAIL to suppress autoimmunity: the inhibition of Th1 cells and the promotion of regulatory T cells.	J. Immunol.	185(9)	5259-5267	2010
Senju S, Haruta M, Matsumura K, Matsunaga Y, Fukushima S, Ikeda T, Takamatsu K, Irie A, Nishimura Y.	Generation of dendritic cells and macrophages from human induced pluripotent stem cells aiming at cell therapy.	Gene Therapy			in press

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
Atsumi T, Amengual O, Koike T.	Antiphospholipid syndrome:pathogenesis	Lahita RG	Academic Press	2010
		Systemic Lupus Erythematosus 5th edition	San Diego	945-66

(5) 平成 22 度班会議プログラム・抄録

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

「新たな診断・治療法開発のための免疫学的手法の開発」班

平成22年度 班会議

プログラム・抄録集

研究代表者 小池 隆夫

日時：平成22年 12月 16日(木) 13:00～17:00

場所：丸ビルホール&コンファレンススクエア8F Room3

東京都千代田区丸の内2-4-1