

1. 研究概要

「免疫システムの構築・作動の分子機構とその制御技術の開発」

研究代表者：高津聖志

研究の概要・目標	諸外国の現状等	研究進展・成果がもたらす利点
<p>1. 何を目指しているのか</p> <p>免疫器官が構築され免疫システムとして統合・維持される分子機構を解明する。</p> <p>また免疫器官と免疫細胞群が協調して作動し、個体レベルでの防御応答を担う分子機構を解明する。</p> <p>3年後の目標：</p> <ul style="list-style-type: none">■ ■免疫器官形成、免疫細胞発生に関わる遺伝子の同定■ ■自然免疫、粘膜免疫に関与する遺伝子の同定■ ■免疫システム破綻機構の解明 <p>5年後の目標：</p> <ul style="list-style-type: none">■ ■免疫システム構築・作動原理の統合的理■ ■免疫システム再生技術と器官特異的免疫制御法の基盤確立と先端医療への指針提供 <p>2. 何を研究しているのか</p> <ul style="list-style-type: none">■ ■免疫細胞発生における微小環境-前駆細胞相互作用■ ■粘膜免疫・自然免疫における免疫応答機構■ ■疾患モデルマウス作製と免疫システム破綻機構解明 <p>3. 何が新しいのか</p> <p>自然免疫・粘膜免疫の分子機構や、免疫器官の発生の分子機構に取り組むこと、さらに、これまでの主として獲得免疫の研究により確立されてきた免疫学的知识を再構築し、免疫システム全体としての構築・作動の分子機構の統合的理</p> <p>1. 現状</p> <p>これまで獲得免疫の研究を主流に免疫反応の解明が試みられてきたが、未だ免疫システムの統合的な理解には至っていない。</p> <p>免疫細胞のもとである幹細胞の発生および維持機構、微小環境の発生と幹細胞分化における役割など不明な点が多い。また自然免疫・粘膜免疫の分子機構についてはほとんど明らかにされていない。</p> <p>免疫不全の原因はいくつか示されているが、個体レベルで免疫システム破綻に至るまでの発症機構については不明の点が多い。</p> <p>これらの領域は難治性感染や免疫疾患の制御の面からも世界的に重要な課題として発展しつつある。</p> <p>2. 我が国の水準</p> <p>免疫学分野の基礎研究に関しては、我が国の研究水準は世界的に見て十分高い。</p> <p>本研究で目標とする免疫細胞発生に関しては、マウス血球幹細胞の同定、株化胎性幹細胞（ES細胞）や胎児組織の初代培養からの免疫細胞分化誘導系などユニークな培養系の開発に成功しており、また免疫器官形成に関しては、腸管免疫組織に固有な免疫細胞発生器官の同定、非ペプチド反応を担う新しい細胞群の発見・その受容体構造の解明などの高い業績が出されている。</p> <p>しかしながら、これらの研究を統合し、さらに高レベルの研究を可能にする組織が整備されていないのが現状である。</p> <p>1. 世界との水準の関係</p> <p>本研究の完成により、これまで先行開発した技術を発展させつつ、本邦のこの分野におけるポテンシャルを糾合、向上させることが出来る。その結果、免疫・生体防御系の関与する生命現象、疾患を理解するための新たな知的フレームワークを確立することができ、現在すでに世界において重要な位置を占める本邦の基礎医学研究を、さらに情報発信を含めた中心的な役割を担うものへと押し上げることが期待される。</p> <p>2. 波及効果</p> <p>免疫システム（免疫担当細胞、免疫器官）構築・作動の分子機構が解明・理解できることに加え、研究の過程で得られるであろう種々の分子、遺伝子、動物モデルによって、再生移植医療に不可欠の知的基盤を提供できる。</p> <p>また、器官特異的な免疫制御による感染症、自己免疫疾患、アレルギーなどの疾患の対応に向けた基盤技術の整備につながり、医薬品産業や人類の健康、福祉の増進などへの波及効果が期待できる。</p> <p>さらに将来その利用が期待されるゲノム情報を効果的に生かすための知的基盤を提供し、ゲノムプロジェクトとの相乗効果が期待できる。</p>		

「免疫システムの構築・作動の分子機構とその制御技術の開発」

参画研究機関の研究内容について

研究サブテーマ名：免疫器官構築の分子機構とその制御のための基盤技術の開発

研究機関名	研究内容	第1期の具体的な達成目標	第2期の具体的な達成目標	第1期の班の達成目標
かずさDNA研究所	免疫系形成で作用する分子の系統的スクリーニング	粘膜免疫組織や胸腺からcDNAライブラリーを構築し、DNAチップを作製する	間質細胞特異的長鎖cDNAの機能解明、欠損マウス作製	粘膜・非粘膜免疫システムの間質細胞と血球系細胞の相互作用を解析するため、培養系・遺伝子単離システムの樹立、遺伝学的資源整備を行う。
千葉大学大学院 医学研究科	免疫系の構成分子機構の解明と制御技術の開発	間質細胞の発生と間質細胞と血球系細胞の相互作用の分子機構を明らかにする	FKH6と哺乳類ポリコーム群の標的遺伝子群の同定	このような新しい技術を融合したシステムの作成により、未知であった間質細胞の機能分子、機能発現機序を初めて系統的に解析しうる。
理化学研究所 免疫・アレルギー研究所	免疫細胞の系列決定およびその支持機構の解明	前駆細胞からT、NK、DC系列への決定の機序とそれに必要な胸腺環境の解明	胸腺環境と前駆細胞間の相互作用をの分子機構の解明	
東京大学 分子細胞生物学研究所	リンパ球の初期発生と分化の分子メカニズムの解明	胎仔AGM領域、肝臓、胸腺の発生分化に必要なストロマ細胞および分子の同定	リンパ球分化制御因子の同定と作用機序の解明	
筑波大学 基礎医学系	免疫系細胞と微少環境の相互作用の分子機構	造血幹細胞において微少環境との相互作用を担う受容体分子の同定と作用機序	これらの機能分子のリガンドの同定と機能解析	
理化学研究所 免疫・アレルギー研究所	末梢リンパ器官形成機構の解明とその再生の分子機構	末梢リンパ器官の発達形成過程に関わる細胞、分子群の同定、発生機構の解明	パイエル板発生を模倣する培養系の樹立	

研究サブテーマ名：粘膜免疫、自然免疫分子機構の解明と制御のための基盤技術の開発

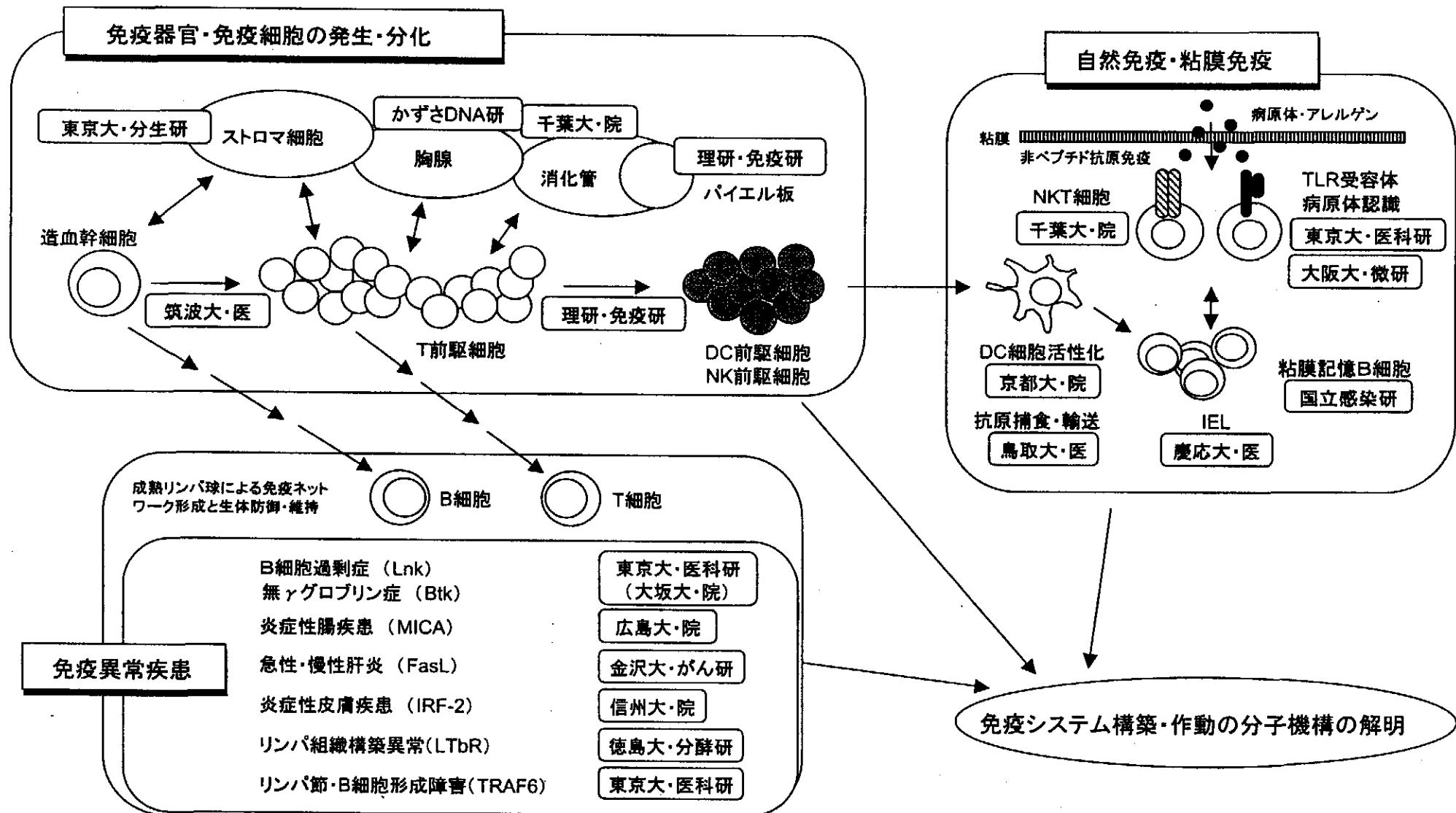
研究機関名	研究内容	第1期の具体的な達成目標	第2期の具体的な達成目標	第1期の班の達成目標
国立感染症研究所	粘膜、非粘膜記憶B細胞産生維持調節機構の解明	記憶B細胞発現遺伝子同定と产生維持機構の解明、粘膜免疫デリバリー確立	B細胞を介した免疫の統合的制御技術の確立	これまで不明であった病原体進入による自然免疫の活性化、抗原提示細胞成熟と粘膜免疫反応の発動、免疫記憶成立維持といった一連の統御されたプログラムに関わる主要分子機構を解明する。
慶應義塾大学 医学部	腸管粘膜内リンパ球発達分化の解明と調節技術	腸管粘膜内リンパ球発達の解明、炎症性腸疾患関連リンパ球の同定	炎症性腸疾患の制御技術の確立	
京都大学大学院 生命科学研究科	抗原提示細胞による生体防御機構の解明	樹状細胞群のダイナミクスと生体防御機能の解明	樹状細胞を利用した生体防御技術の確立	
東京大学 医科学研究所	細菌リポ多糖類(LPS)認識識別機構の解明	TLR会合分子同定、TLRリガンドCD14会合分子同定	LPS認識識別と免疫疾患の同定	
大阪大学 微生物病研究所	病原体認識機構の解明	TLRファミリー遺伝子欠損マウス作製と免疫機能の解析	TLRファミリー分子機能の解明	これらの分子機構の解明により、これまでの水

鳥取大学 医学部	抗原遊走を司る細胞系譜の解明	抗原捕食・遊走調節システムの解明	自己免疫制御知的基盤の確立	準を越えた統合的な免疫制御のための材料、知的基盤が構築される。
千葉大学大学院 医学研究科	NKT細胞活性・機能発現に関する分子基盤の解明	NKT細胞活性・機能発現に関する遺伝子の同定	NKT細胞活性調節技術の確立	

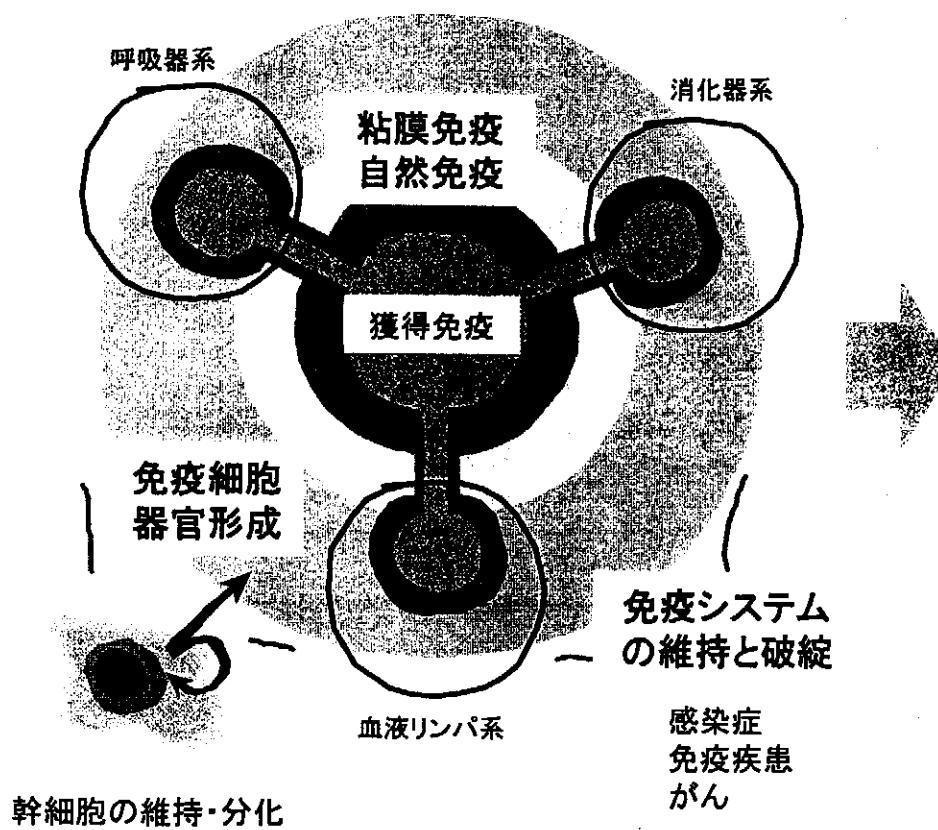
研究サブテーマ名：個体免疫システムの維持・破綻の分子機構とその制御のための基盤技術の開発

研究機関名	研究内容	第1期の具体的な達成目標	第2期の具体的な達成目標	第1期の班の達成目標
東京大学 医科学研究所	免疫系維持における細胞内アダプター蛋白質の機能	Lnk類似アダプター蛋白質群の作用解明りんパ球産生を規定するシグナルの同定	免疫器官・細胞の恒常性維持の分子機構解明と制御・修復	免疫不全の原因が現在までにいくつか判明しているが、個体レベルで免疫システム破綻に至る発症機構は不明である。
大阪大学大学院 医学研究科	免疫疾患における遺伝子カスケード異常の解明	無ガンマクロブリン血症原因遺伝子Btkの関与する遺伝子カスケードの全貌解明	全身性エリテマトーデスでの遺伝子カスケード異常の解析	免疫疾患、免疫異常マウスの解析および新規モデルマウス作製により免疫システム破綻の原因となる遺伝子カスケード・破綻機構を解明する。
広島大学大学院 医歯薬学総合研究科	粘膜免疫による恒常性維持と破綻の分子メカニズム	炎症性腸疾患マウスモデルにおける多彩な病態と発症機構の分子レベルでの解明	粘膜系免疫病の制御技術なし予防法への応用	
金沢大学 がん研究所	細胞死の分子機構とその制御による免疫制御	慢性肝炎モデルにおけるFasの機能解析 Fasリガンドの生体内役割分担の解明	細胞死制御による免疫病態制御技術の開発	
信州大学大学院 医学研究科	組織特異的炎症に関わる免疫ネットワークの破綻機構	IRF-2欠損マウスでの免疫異常の同定 誘導される炎症関連遺伝子群の解析	組織特異的炎症の発症機構の解明とその制御技術の開発	
徳島大学 分子酵素学 研究センター	リンパ組織形成・維持に関するシグナル伝達分子	リンパ組織形成と維持に関するLTbRシグナル伝達分子の同定と機能解析	免疫器官形成の分子機構に基づく免疫制御技術の開発	
東京大学 医科学研究所	TRAF6欠損による免疫系破綻の分子機構	TRAF6欠損によるリンパ節形成異常やB細胞分化障害の分子機構解明	TRAF6の生理機能解明と免疫制御、先端医療への応用	

「免疫システムの構築・作動の分子機構とその制御技術の開発」



免疫システムの構築・作動の分子機構と その制御技術の開発



免疫システムの構築・作動の
分子機構の解明

再生移植医療・細胞治療のため
の知的基盤の整備

感染予防・免疫疾患抑制・がん治
療のための基盤技術の確立



先端医療、福祉、
産業への波及効果

2. 所要経費一覧

第Ⅰ期

(単位:千円)

研究項目	研究担当機関	研究担当者	所要経費			
			平成12年度	平成13年度	平成14年度	合計
1. 免疫器官構築の分子機構とその制御のための基盤技術の開発						
(1) 免疫システム形成過程で作用する分子の系統的スクリーニングのための基盤開発	(財)かずさDNA研究所(委託)	小原 収	5,905	7,026	6,936	19,867
(2) 免疫システム形成を支持するための場の形成の分子機序の解明と制御技術の基盤開発	千葉大学大学院 医学研究科	古賀 明彦	16,647	18,000	18,507	53,154
(3) 免疫細胞の系列決定およびその支持機構の解明	文部科学省研究振興局 理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター(委託)	河本 宏	6,290	8,008	8,889	23,185
(4) リンパ球の初期発生と分化	東京大学 分子細胞生物学研究所	宮島 篤	8,387	8,609	7,120	24,116
(5) 免疫系細胞の発生、分化、増殖における細胞、微少環境相互作用の分子機構	筑波大学 基礎医学系	渋谷 彰	7,343	8,970	8,324	24,637
(6) 末梢リンパ器官形成機構の解明とその再生	文部科学省研究振興局 理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター(委託)	吉田 尚弘	7,336	7,842	9,792	24,970
2. 黏膜免疫、自然免疫の分子機構と制御のための基盤技術の開発						
(1) 黏膜、非粘膜免疫反応における記憶B細胞産生・維持調節機構	厚生労働省 国立感染症研究所	竹森 利忠	16,983	18,995	19,299	55,277
(2) 免疫担当細胞の腸管粘膜内発達分化機構の解明とその制御技術の開発	厚生労働省 国立感染症研究所 慶應義塾大学 医学部(委託)	石川 博通	6,932	8,531	8,492	23,955
(3) 抗原提示細胞を介した生体防御機構の成立機序	京都大学大学院 生命科学研究所	稻葉 力ヨ	6,998	7,975	8,343	23,316
(4) 自然免疫機構における細菌由来リボ多糖(LPS)認識分子複合体の解明	東京大学医科学研究所	三宅 健介	6,982	9,002	9,256	25,240
(5) 自然免疫による病原体認識の制御機構	大阪大学 微生物病研究所	竹田 淳	6,974	8,962	9,845	25,781
(6) 抗原提示細胞の遊走検出システムの開発とその応用	鳥取大学 医学部	林 真一	5,994	7,829	8,603	22,426
(7) NKT細胞の活性化および機能発現に関する分子基盤に関する研究	千葉大学大学院 医学研究科	中山 俊憲	6,988	7,996	9,000	23,984
3. 個体免疫システムの維持・破綻の分子機構とその制御のための基盤技術の開発						
(1) 免疫器官および免疫細胞の恒常性維持における細胞内アダプター蛋白質の機能	東京大学 医科学研究所	高津 聖志 高木 智	67,202	81,281	47,516	195,999
(2) 免疫疾患における遺伝子カスケードの異常の解明とその人為的修復	広島大学 医歯薬総合学部	高橋 一郎	6,975	7,949	7,743	22,667
(3) 細胞死の分子機構とその制御による免疫制御技術の開発	金沢大学 がん研究所	須田 貴司	6,984	7,951	7,147	22,082
(4) 組織特異的炎症性皮膚疾患に関する免疫ネットワークの破綻と遺伝子発現制御異常	信州大学大学院 医学研究科	瀧 伸介	7,988	8,997	8,992	25,977
(5) リンパ組織形成・維持に関するシグナル伝達分子の同定とその機能解析	徳島大学 分子酵素学研究センター	松本 滉	5,993	7,993	9,009	22,995
(6) TRAF6欠損マウスにおける免疫システムの破綻とその分子機構	東京大学医科学研究所	井上純一郎	5,997	7,943	7,484	21,424
4. 研究推進	文部科学省 研究振興局		234	234	258	726
合 計			211,132	250,091	220,555	681,778

3. 研究目標の概要・成果の概要<課題全体>

課題名（研究代表者）：免疫システムの構築・作動の分子機構とその制御技術の開発（高津聖志）

【研究目標の概要】

免疫細胞の発生、器官形成、エフェクター細胞への増殖・分化の進行は、これに係わる遺伝子群の発現の時間的、空間的制御により達成される。遺伝子発現の制御は転写レベルでなされており、そのメカニズムの解明は極めて重要な課題である。また、個体免疫システムの構築・維持の分子機構、その破綻により生じる免疫異常の分子機構を明らかにしその制御技術を開発することは、免疫疾患の新しい治療法を組み立てる上で、もっとも重要な研究課題の1つである。

本総合研究は、免疫器官が構築され免疫システムとして統合・維持される分子機構を解明すること、免疫器官と免疫細胞群が協調して作動し、個体レベルでの防御応答を担う分子機構を解明することを大きな研究目的として、研究課題を設定した。研究課題を具体的に強力に推進するために、3つのサブテーマ、（1）免疫器官構築の分子機構の解明とその制御のための基盤技術の開発、（2）粘膜免疫、自然免疫の分子機構と制御のための基盤技術の開発、（3）個体免疫システムの維持・破綻の分子機構とその制御のための基盤技術の開発、に関して、日本を代表する若手免疫学者を主たる分担研究者として研究を推進した。研究目標として、（1）免疫器官形成、免疫細胞発生に関わる遺伝子群の同定とその機能を解明するために、① どのような前駆細胞が存在し、それらがどのような細胞間相互作用をするのか、② 器官形成のためにどのような細胞応答がおこるのか、③ 細胞応答や細胞間相互作用を媒介する分子群を同定し、機能を明らかにすることを設定した。（2）粘膜免疫、自然免疫の分子機構と制御のための基盤技術の開発のために、① 粘膜免疫及び自然免疫の活性調節のための分子基盤技術の構築をはかる、② 腸管内T細胞の活性化因子と機能的役割を明らかにし、記憶B細胞産生維持に関わる因子を明らかにする、③ 自然免疫と獲得免疫を結び付けるNKT細胞や樹状細胞の活性化機構、粘膜免疫応答や免疫寛容における役割を明らかにし、粘膜免疫組織へのデリバリーシステムの基盤技術の開発を行うことを、研究目標とした。（3）個体免疫システムの維持・破綻の分子機構とその制御の基盤技術の開発に向けては、免疫システムの破綻した状態・病態を起点として、破綻の要因や標的となる原因遺伝子、原因遺伝子の異常から破綻にいたるまでの過程を解析し、免疫システムの作動原理・維持機構の解明および制御技術を開発することを研究目標にした。免疫異常モデルマウス（B細胞過剰症、無ガンマグロブリン血症、自己免疫性腸炎、慢性肝炎および肝癌、自己免疫様皮膚炎、リンパ節欠損、B細胞分化不全など）を対象として、それぞれの免疫異常の分子機構を解析し、個体免疫システムの維持機構の理解に資する知見を収集した。

研究目標を達成するために、遺伝子ノックアウト、遺伝子導入、ジントラップなどの技術や変異マウスを用いて、免疫細胞の発生・器官形成に係わる遺伝子群の単離、同定、機能解析、免疫疾患の分子機構を解析している。また、免疫システムの総合的な制御機構に関する各種遺伝子をDNAチップ等を用いて系統的に明らかにし、難治性免疫疾患の先端的治療法の開発に必要となる知的基盤を整備すること、研究員相互の共同研究を積極的に推進するようにした。研究運営委

員には、研究目標の設定や研究推進の方向性などに關し積極的に助言を求めると共に、研究推進の中間年にあたる平成13年度の研究課題会議の際に、各サブグループの研究の方向性や各研究員の研究進捗状況を評価して頂いた。その結果を各研究員に連絡し、研究推進の参考に供した。Newsletter、研究報告書を発行し、本研究課題の研究成果や活動内容などを社会にアピールした。

本総合研究を推進することにより、自然免疫・粘膜免疫の分子機構や、免疫器官の発生の分子機構を明らかにするとともに、獲得免疫の研究により確立されてきた免疫学的知識を再構築し免疫システム全体の構築・作動の分子機構の統合的理解を持たらすこと、それらの制御技術の開発が期待されるなど、研究の意義と国民の健康と福祉への貢献も大きいと考えられる。

【研究成果の概要】

各研究サブグループの研究は、それぞれの研究目標に向けて、予想以上のスピードで進んでいる。すでに、当初（第1期計画）の目標を達成し、新たな研究領域に進んでいる研究員もいる。本研究課題における研究成果の多くが英文原著論文として発表されており、免疫学を初めとする専門家に評価されている。これまでの免疫学のパラダイムを変更させるような先端的な研究成果、新しい概念を提示する研究成果も含め、論文としての質は高いものが多く、国内外から高い評価をえている。また、各会計年度ごとに「研究成果報告書」を刊行し、文部科学省を初め国内の多くの研究機関や主要免疫学者に配付し、本研究課題の推進と達成の意義を問いかけるとともに、必要に応じ助言をえている。研究代表者は、本研究が当初の研究目的の達成に向けて推進されるよう、研究が絶続的にならないよう、研究代表者や各研究サブリーダーの指導力を高めるようにリーダーシップを發揮した。以下に特記すべき研究成果に関し列記する。

(1) 免疫器官構築の分子機構の解明とその制御のための基盤技術の開発研究：1) 腸管間充織のコンピテンスの維持にフォーカヘッド型転写因子 FKH6 が寄与することを示し、形態形成遺伝子群の血球系細胞機能の接点を示した。2) 腸管免疫組織であるパイエル板形成について、IL-7 受容体を発現するリンパ球前駆細胞と腸管間充織の間の段階的な相互作用がリンフォトキシン、ケモカイン群により媒介されることが初めて示され、概念的なブレークスルーをもたらした。3) 血球系幹細胞を増幅したり分化させるユニークな初代培養系を開発し、リンパ球前駆細胞の様々な形質を明らかにすることに成功し、この分野の研究の発展に大きく貢献した。4) 試験管内組換え反応を利用した新規 cDNA ライブラリー構築法を開発し、それを用いた胸腺、胎児腸管、NKT 細胞、脾臓由来 cDNA ライブラリーから合計 26,000 種の独立したクラスターを収集し、データベース化した。包括的な発現プロファイリングを行うために、8,000 遺伝子をスポットしたナノンマイクロアレイの試作を開始し、その試験的利用を開始した。

(2) 粘膜免疫、自然免疫の分子機構と制御のための基盤技術の開発研究：1) 記憶 B 細胞に発現する 17 個の遺伝子をクローニングするとともに、記憶 B 細胞の產生と長期生存維持の調節に Fas が関与する可能性を明らかにした。シグナル伝達分子 Ras が高親和性記憶 B 細胞の確立に必要であること、粘膜組織 NALT における記憶 B 細胞产生に IgA アイソタイプに特異的な制御機構が作動することを明らかにした。2) 腸管免疫系において主役を担う腸管上皮内 T 細胞前駆細胞が発達分化する新しい腸管リンパ組織 cryptopatch (CP) を発見し、CP の発達分化に必須であるケモカインとそのレセプターを明らかにした。マウス小腸に B 細胞で構成され、パイエル板や CP とは異なる

る、新しいリンパ球集積（小腸孤立リンパ小節、ILF）を同定した。さらに、パイエル板が移植片対宿主病に主要な役割を果たすことを示した。3) 自然免疫の発動に重要な Toll-like 受容体 (TLR) ファミリーが認識するリガンドおよび認識様式を明らかにした。TLR1, TLR6 がリポタンパク質を、TLR9 が微生物 DNA の CpG モチーフを、TLR7 が尖形コンジローマの治療薬イミダゾキノリン受容体であることを明らかにした。アダプター分子、MyD88 が TLR を介した炎症性サイトカイン产生に必須であること、TLR4 のシグナル伝達系が MyD88 非依存性に IFN 誘導遺伝子の発現を誘導することを明らかにした。4) TLR4 が MD-2 と TLR4/MD-2 複合体を構成して初めて LPS を認識できること、MD-2 欠損マウスが LPS に不応答でグラム陰性菌感染に高い感受性を示すこと、MD-2 が個体レベルにおいても LPS 応答に必須であること、などを初めて明らかにした。5) 糖脂質を認識して活性化される NKT 細胞が自然免疫を増強するのみならず、獲得免疫系や抗腫瘍免疫も増強することを明らかにした。NKT 細胞が免疫寛容の誘導に必須であり、その機能不全がサルコイドーシスや I 型糖尿病の発症に関与する可能性を示した。32 個の NKT 細胞特異的遺伝子を同定し、NKT 細胞の機能発現に関わる分子機構の解明を目指す基盤を確立した。6) 樹状細胞が抗原を処理し T 細胞に提示のみならず、死細胞の貪食を介して抗原特異的な免疫寛容を誘導し、記憶 T 細胞の誘導にも重要な役割を示すことを初めて示した。7) 樹上細胞による抗原の捕食、輸送、蓄積を可視的に検出可能とするモデル実験系を開発し、無感作の定常状態と感作状態の抗原輸送が機能的に異なった機構により誘導されることを示した。

(3) 個体免疫システムの維持・破綻の分子機構とその制御のための基盤技術の開発研究：1) B 細胞過剰症 (Lck 欠損マウス) c-kit を介する増殖シグナルの増強が B 細胞過剰産生の主因であること、Lck が造血幹細胞の増殖抑制や機能制御に重要であることを初めて示した。Lck の作用を阻害する変異体の作製に成功し、Lck 機能の遮断により造血幹細胞の機能制御に応用できる可能性を示した。2) 無ガンマグロブリン血症 (Btk 欠損症) 日本人低ガンマグロブリン血症患者の 90% 以上にタンパク質あるいは遺伝子レベルで Btk の異常が存在することを初めて示した。Btk の活性化機構、Btk によるカルシウムシグナルの制御機構を明らかにした。Btk 欠損によって生じる B 細胞の分化停止点がプレ B 細胞の段階であることを明らかにし、Btk に会合する新規分子 Sab, BAM11 を単離した。Sab や BAM11 による Btk の活性化制御機構が提示された。3) 慢性肝炎、肝癌 (Hgs トランスジェニックマウス) 抗 FasL 抗体が、急性期の肝炎ばかりでなく、肝癌の発生も抑制することを示した。炎症の治療が発癌の予防になりうることを実験的に示し肝炎治療の新しい戦略を提起した。アポトーシスを誘導する FasL が炎症誘導因子としても重要な役割を果たすことが初めて示された。4) 自己免疫様皮膚炎 (IRF-2 欠損マウス) IRF-2 欠損マウスで見られる皮膚炎症が T 細胞の自己寛容の破綻によることを初めて示した。IFN- γ が皮膚炎の発症に必須であることを示した。5) リンパ節欠損 (NIK 変異 aly マウス、LT 欠損マウス) NIK によりリン酸化される I-B-kinase (IKK) も LT 受容体を介する NF- κ B の活性化に必須であること、aly マウス由来の NIK は IKK と結合できないことを示し、NIK-IKK が LT 受容体の重要なシグナル伝達分子であることを明確にした。aly マウスでの胸腺の構築障害、autoimmune regulator (AIRE) の発現低下、自己免疫病態の発症を見出した。6) リンパ節欠損、B 細胞分化不全 (TRAF6 欠損マウス) TRAF6 欠損によるリンパ節原基の形成不全が RANK-TRAF6 シグナルによる LT $\alpha_1\beta_2$ の產生消失によることを明らかにした。TRAF6 欠損細胞に変異型 TRAF6 を導入し、その機能領域を同定した。TRAF6 と強く結合する TIFA (TRAF-interacting protein with forkhead associated domain) と TCIF (TRAF-C interacting factor) の二分子を同定した。

4. 研究成果公表等の状況<課題全体>

課題名（研究代表者）：免疫システムの構築・作動の分子機構とその制御技術の開発
(高津聖志)

【研究成果発表等】

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合 計
国内	2 件	143 件	270 件	415 件
国外	277 件	27 件	93 件	397 件
合計	279 件	170 件	363 件	812 件

(注：既発表論文について記載し、投稿中の論文については括弧書きで記載のこと)

【特許出願等】 3 件 (国内 1 件、国外 2 件)

- 形質転換動物及びスクリーニング法 特願 2001-82181 古関 明彦
- IL5 受容体 α 鎖に関する特許 欧州特許：No. 475746 高津 聖志
- 抗 IL5 受容体 α 鎖抗体に関する特許 米国特許：No. 6018032 高津 聖志

【受賞等】 6 件 (国内 6 件、国外 0 件)

- 野口英世記念医学賞 (平成12年10月) 慶應大 石川 博通
- ベルツ賞1等賞 (平成12年11月) 東京大 三宅 健介
- 日本免疫学会賞 (平成12年12月) 千葉大 中山 俊憲
- 野口英世記念医学賞 (平成13年11月) 東京大 三宅 健介
- 日本炎症・再生医学会奨励賞 (平成14年7月) 東京大 高木 智

【主要雑誌への研究成果発表】

Journal	Impact	サブテーマ	サブテーマ	サブテーマ	合計
	Factor	1	2	3	
Nature Genetics	29. 600	1			1
CELL	29. 219	1			1
Nature	27. 955	2	1	1	4
Nature Medicine	27. 906	1	1		2
Science	23. 329		1		
Immunity	18. 866	3	7	2	12
Nature Immunology	17. 431	1	4	1	6
J. Exp. Med.	15. 340	2	14	3	19
J. Clinical Investigation	14. 118		1	1	2
EMBO J	12. 459	3		1	4
PNAS, USA	10. 896	3	3	2	8
Mol. Cell. Biol.	9. 836			2	2
Blood	9. 273	2	6	2	10
Development	8. 624	4			4
J. Biol. Chemistry	7. 258	4	3	5	12
J. Immunology	7. 065	6	26	11	43
Developmental Biol.	5. 558	4			4
Eur. J. Immunol.	4. 990		4	3	7
Genes Cells	3. 826	1	1	2	4
Int. Immunol.	3. 611	2	14	2	18
主要雑誌小計		40	86	38	164
発表論文合計		90	120	69	279