

免疫バイオ・創薬探索研究講座

Immunobiology and Pharmacological Genetics

教授 高津 聖志 Kiyoshi Takatsu
准教授 長井 良憲 Yoshinori Nagai
准教授(前) 紅露 拓 Taku Kouro

◆ 研究概要

免疫システムの基盤研究は、バイオ医薬品開発の新たな方向性である抗体医薬等の開発に必須である。本研究講座は免疫システムの作動と制御機構を明らかにし、その異常に起因した免疫病の予防、診断、治療及び創薬研究を推進することを目的とする。研究課題としては、①自然免疫と獲得免疫の相互作用と制御系の解明を目指し、それを制御する天然物を探索する。②抗体を産生する B 細胞の発生、成熟、抗体のクラススイッチ変換を制御する新規分子の同定とシグナル伝達系を明らかにする。③感染症に対する抗体医療確立を目指し、B細胞における自然免疫系の活性化、シグナル伝達、抗体産生のメカニズムを明らかにする。④免疫病の病態解明と創薬への応用を目指し、アレルギーや自己免疫疾患などの免疫病のモデルマウスを用いて、それを制御することを探索する、などがある。

◆ 著書

- 1) 長井良憲, 高津聖志: 免疫とは「臨床アレルギー学 アレルギー専門医研修のために 改訂第3版」宮本昭正監修, 2-4, 南江堂, 東京, 2007.

◆ 原著

- 1) Seita, J., H. Ema, J. Ooehara, S. Yamazaki, Y. Tadokoro, A. Yamasaki, K. Eto, S. Takaki, K. Takatsu, and H. Nakauchi. Lnk negatively regulates self-renewal of hematopoietic stem cells by modifying thrombopoietin-mediated signal transduction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 2349-2354, 2007.
- 2) Nakajima, H., and K. Takatsu. Role of cytokines in allergic inflammation. *Int. Archives Allergy Immunol.* 142: 265-273, 2007.
- 3) Horikawa, K., W. Stephen, S. W. Martin, S. L. Pogue, K. Kaiman Peng, K. Takatsu, and C. G. Goodnow. Enhancement and suppression of signaling by the conserved tail of IgG memory-type B cell antigen receptors. *J. Exp. Med.* 204: 759-769, 2007.
- 4) Yana I., H. Sagara, S. Takaki, K. Takatsu, K. Nakamura, K. Nakao, M. Katsuki, S. I. Taniguchi, T. Aoki, H. Kato, S. J. Weiss, and M. Seiki. Crosstalk between neovessels and mural cells directs the site specific expression of MT1-MMP to endothelial tip cells. *J. Cell. Sci.* 120(Pt 9): 1607-1614, 2007.
- 5) Kataoka, K., S. Sekine, K. Fujihashi, R. Kobayashi, H. Suzuki, H. Nagata, K. Takatsu, S. Shizukuishi, J. R. McGhee, and K. Fujihashi. Nasal cholera toxin elicits IL-5 and IL-5 receptor a chain expressing CD5⁺ B cells for innate mucosal S-IgA antibody response. *J. Immunol.* 178: 6058-6065, 2007
- 6) Nakagome, K., M. Dohi, K. Okunishi, R. Taanaka, T. kouro, M. R. Kano, K. Miyazono, J. Miyazaki, K. Takatsu, and K. Yamamoto, IL-5-induced eosinophils can suppress the antigen-induced immune response via a TGF- β -dependent mechanism. *J. Immunol.* 179: 284-294, 2007.
- 7) Ariga, H., Y. Shimohakamada, T. Tokunaga, T. Kikuchi, M. Nakata, A. Kariyone, T. Tamura, and K. Takatsu. Instruction of CD4⁺ T cell fate to T-bet expression and Th1 development by Th1-inducing peptide: roles of T cell receptor-mediated signals. *Immunology.* 122: 210-21, 2007.
- 8) Wolf, A, B. Linas, G. J. Trevejo-Munez, E. Kincade, T. Tamura, K. Takatsu, and J. D. Ernst. Mycobacterium tuberculosis infects dendritic cells with high frequency and impairs their function in vivo. *J. Immunol.* 179: 2509-2519, 2007.
- 9) Takahashi, K., T. Shibata, S. Akashi-Takamura, T. Kiyokawa, Y. Wakabayashi, N. Tanimura, T. Kobayashi, F. Matsumoto, R. Fukui, T. Kouro, Y. Nagai, K. Takatsu, S. Saitoh, and K. Miyake. A Protein associated with Toll-like receptor 4 (PRAT4A) is required for TLR-dependent immune responses. *J. Exp. Med.* 204: 2963-76, 2007.

◆ 総説

- 1) 長井良憲: 自然免疫系細胞への分化における TLR の役割 *臨床免疫・アレルギー科*, 47 (5): 610-618, 2007.
- 2) 紅露 拓, 高津聖志: IL-5/IL-5R 系シグナル伝達におけるタンパク質相互作用, *生体の科学*, 58 (5): 400-401, 2007.

◆ 学会報告

- 1) Takatsu K.: Interleukin-5 and its receptor system in health and disease. International Eosinophil Society 2007, 2007, 7, 21, Snowbirds, Utah.
- 2) Takatsu K.: Role of IL-5 in the allergic Inflammation World Allergy Congress 2007, 2007, 12, 4, Bangkok.
- 3) 刈米アイ, 田村敏生, 高津聖志: P 25 CD4⁺ T 細胞活性化とクロスプライミング増強の解析 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会, 2007, 11, 20-22, 東京.
- 4) Takaki S., Takizawa H., Iwasaki Y., Katayama H., Kubo C., and Takatsu K.: Dual-functional adaptor Lnk controls lymphohematopoietic cells by regulating cytokine-and adhesion-dependent signals. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会, 2007, 11, 20-22, 東京.
- 5) Ikutani M., Kouro T., Takatsu K., and Takaki S.: A Hairy/Enhancer of Split Related Transcription Factor, a Target of Btk-Dependent PreBCR Signal, Controls Transition from ProB to PreB. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会, 2007, 11, 20-22, 東京.
- 6) Katayama H., Ikutani M., Yoshida N., Takatsu K., and Takaki S.: Dynamic Expression Patterns of Lnk, a Negative Regulatory Adaptor in Lymphohematopoiesis Revealed by Generating a GFP Knock-In Reporter Mice. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会, 2007, 11, 20-22, 東京.
- 7) Iwasaki Y., Takizawa H., Yamamoto K., Takatsu K., and Takaki S.: Control of Dendritic Cell Production by Lnk/SH2B3 Adaptor Protein, a Negative Regulator of Lymphohematopoiesis. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会, 2007, 11, 20-22, 東京.
- 8) Hosoi A., Takeda Y., Maekawa R., Kimura K., Takatsu K., and Kamiki K.: Efficient expansion and activation of tumor-specific CD8⁺ T cells by transcutaneous peptide immunization with TLR7 ligand and Th1 epitope peptide. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会, 2007, 11, 20-22, 東京.
- 9) Yahagi A., Umemura M., Tamura T., Mst. Dilara Begum, Hamada S., Ohshiro K., Okamoto Y., Kariyone A., Takatsu K., and Matsuzaki G.: IL-10 delayed induction of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb)-specific Th1 immune response in the lung of Mtb-infected TCR-transgenic mice. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会, 2007, 11, 20-22, 東京.
- 10) Umeda Y., Akema Y., Kuraoka M., Takahashi Y., Yamada K., Tsuji N., Kouro T., Totsuka M., Takatsu K., Kaminogawa S., Sato R., and Hachimura S.: Intestinal CD3⁺IL-2R⁺ cells respond to poly I:C stimuli and influenza virus infection. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会, 2007, 11, 20-22, 東京.

◆ その他

- 1) 高津聖志: 免疫と炎症を制御するシグナル, IL-5 の関与とその謎 第 16 回東京免疫フォーラム, 特別講演, 2007, 3, 8, 東京.
- 2) Takatsu K.: Interleukin-5 in Health and Disease, International Symposium "Lymphocyte", 2007, 3, 23, Tokyo.
- 3) 高津聖志: 免疫応答の調節と分子標的に魅せられて - IL-5 の研究から学んだこと - 東京大学医科学研究所, 退職記念講演会, 2007, 3, 8, 東京.
- 4) 高津聖志: 免疫のしくみと医薬品開発への応用 富山県医薬品連合会特別講演, 2007, 5, 24, 富山.
- 5) 高津聖志: 免疫と炎症の制御; 動物モデル実験から学んだこと 北陸実験動物研究会特別講演, 金沢大学医学部, 2007, 6, 2, 金沢.
- 6) 高津聖志: 免疫と炎症を制御するシグナル - IL-5 とアダプター分子 - 富山大学大学院医学薬学研究部「大学院セミナー」, 2007, 6, 6, 富山.
- 7) 高津聖志: 免疫調節と造血制御; サイトカインとアダプター分子 自治医科大学大学院セミナー, 2007, 7, 6,
- 8) 高津聖志: 免疫バイオ研究と創薬探索 医療薬学フォーラム 2007, 2007, 7, 14, 山形.
- 9) Takatsu K.: Molecular basis of IL-5 and its receptor system in the immune system and inflammation, Bio Wa-MedImmune Joint Seminar, 2007, 7, 16, Rockville, MD.
- 10) 高津聖志: 免疫バイオ研究と創薬探索 免疫サマースクール 2007: 未来への架け橋, 2007, 8, 30, 福岡.
- 11) 高津聖志: 自然免疫と獲得免疫の接点 - IL-5 と結核菌研究から学んだこと - 九州大学医学部講義, 2007, 9, 10, 福岡.
- 12) 長井良憲: Toll-like receptor による自然免疫・造血分化制御 佐賀血液・免疫研究会特別講演, 2007, 9, 21, 佐賀.
- 13) 長井良憲: TLR シグナルによる造血分化制御機構 佐賀大学医学部分子生命科学講座免疫学分野シンポジウム, 2007, 9, 29, 佐賀.

- 14) 細井亮宏, 竹田やよい, 前川隆司, 木村公則, 高津聖志, 垣見和宏 : TLR7 リガンドと Th エピトープペプチドを用いた経皮ペプチド免疫による腫瘍特異的 CTL の誘導, TLR7 リガンドと Th エピトープペプチドを用いた経皮ペプチド免疫による腫瘍特異的 CTL の誘導, 基盤的癌研究会, 2007, 10, 津.
- 15) 高津聖志 : 免疫とアレルギー疾患 - 基礎から治療薬の作用機序まで - 富山県薬剤師会「薬と健康の週間」記念講演, 富山市電気ビル, 2007, 10, 20, 富山.
- 16) Takatsu, K.: P25 transgenic mice that recognize and respond to dendritic cells infected with human M. tuberculosis, Guest Seminar, Center for Biomedicine, University of Basel, 2007, 10, 24, Basel.
- 17) Takatsu, K.: Immunobiology of Ag85B and Peptide-25 of M. tuberculosis Th1 induction and adjuvant activity, Roche Research Institute, 2007, 10, 25, Basel.
- 18) 高津聖志 : 免疫のしくみと抗体医薬 平成 19 年度富山県試験研究機関研究員交流会「基調講演」高志会館, 2007, 10, 29, 富山.
- 19) 高津聖志 : 自然免疫と獲得免疫の接点 : IL-5 の役割となぞ 平成 19 年度厚生労働省免疫難病「免疫不全症とその治療」特別講演, 高志会館, 2007, 11, 30, 富山.