

8. 免疫部

部長 竹森利忠

概要

免疫部は業務として A 型肝炎体外診断薬依頼検査を受け持ち、また我が国での体外診断薬検査キットの品質確保のための標準品の整備に協力している。

主要研究として第一に結核免疫を明らかにし、新規ワクチン、簡便な診断法を開発すること、第二にインフルエンザウイルス、HIV、SARS-COV 等のウイルス感染防御機構を現代の免疫学の観点から明確にするとともにワクチン開発の基盤研究を行っている。更にワクチンの安全性と有効性に関わる評価技術を開発整備すること、ワクチン活性を司る免疫機能、特に免疫記憶の機構を明らかにすることを目標としている。

また免疫部は、病原体を専門とする部の研究に必要な応じ免疫学専門家集団として協力するとともに、感染研究が緊急に対応する必要性のある業務あるいは研究に参加している。このような問題の解決には免疫学の複合的な領域が絡むことから、個々のケースで適切な専門家によるチームを構成し迅速な解決をはかっている。

平成 16 年度免疫部で行われた研究業務の項目と主要成果を以下に述べる。

・検定・検査に関する免疫学的研究

- (1) 体外診断薬標準風疹パネル血清整備のためのシステム整備に協力した。
- (2) インフルエンザワクチンの検定で用いられる白血球数減少試験の免疫学的な検証を行い、白血球数減少がワクチン接種後の IFN 産生に依存する可能性を明らかにした。

II. ワクチンに関する免疫学的研究

- (1) SARS コロナウイルス (SARS-COV) に対するワクチン開発の基礎研究を行い、UV 照射不活化全粒子ワクチンが強い免疫活性を示すことを明らかにした。
- (2) 新規結核ワクチン開発を目的とし、遺伝子欠損結核菌

及び遺伝子組換え BCG を作成し、これらの株がワクチン株として強い効果を示すことを明らかにした。

III. 免疫学的診断法に関する研究

- (1) SARS コロナウイルス感染の血清学的診断系を確立するために UV 照射ウイルスに対するモノクローナル抗体を作製し検査システムを確立整備した。
- (2) 結核菌感染の診断に関してツベルクリン反応に代わる迅速で特異的な細胞免疫診断法を開発を行った。

IV. 感染免疫防御に関する研究

- (1) HIV 感染 CD4 T 細胞はその機能をヘルパー活性から抑制活性に変換する可能性が示唆された。
- (2) マクロファージ亜群に結核菌の細菌作用が異なる可能性を明らかにした。

V. 免疫機能に関する研究

免疫記憶維持と二次免疫応答に必要な因子が同定された。また脊髄筋萎縮症 (SMA) に伴う重篤な免疫不全が運動神経細胞生存遺伝子欠損による免疫不全が原因となる可能性を明らかにした。

VI. 免疫細胞機能発現に関する研究

- (1) 骨髄前 B 細胞抗原受容体の構造学的な解析を行い活性に関する機序を推定した。
- (2) 染色体転座部位に結合する Translin 遺伝子の機能解析を行いこの分子が末梢リンパ球前駆細胞の分裂増殖に関与する可能性を明らかにした。

VII. 共同大型利用機器管理

細胞自動解析装置の使用

人事では平成 16 年 4 月、阿戸学博士が英国ロンドン大学より研究員として採用された。平成 16 年 10 月、高須賀直美研究員が退職、平成 17 年 3 月、藤猪英樹研究員が

免疫部

慶応大学医学部へ転任した。

業績

調査・研究

I. 検定・検査に関する免疫学的研究

1. 体外診断薬標準パネル血清整備に関する研究

体外診断用医薬品については血液型判定用抗体基準収載品、輸血に関するもの(HBV、HCV、HDV、HIV、HTLV)、公衆衛生上特に重要なもの(HAV、風疹ウイルス、クラミジア・トラコマティス)及び行政当局が必要と認めるものに関して感染研承認前検査を行っている。これらの体外診断薬キットの品質管理には国内で作製された標準品、標準パネル血清が必要であり整備が望まれているが実現はない。

そこで、恒常的な多量の正常及び感染者血清の収集、多数の収集血清のウイルス量、抗体価等の測定データシートの作製、管理保存、的確な分与システムを整備することを目的に研究を行った。風疹抗体測定に關するパネル血清整備に対応して大学、医療機関と協力し血清収集のネットワークと感染研への送付のシステムを確立し、と に関して免疫部内に協力体制を整えた。

(竹森利忠、海野幸子(ウイルス第三部)、田代真人(ウイルス第三部)、庵原俊昭(国立病院機構三重病院)、岡田賢司(国立病院機構福岡病院))

2. インフルエンザワクチン検定の白血球減少試験の免疫学的検証

インフルエンザワクチン検定の白血球減少試験における白血球減少活性の免疫学的意義を解析するため、ワクチン投与後のマウス各臓器白血球数と血中サイトカイン濃度を測定した。その結果、全粒子ワクチン投与後の末梢血中白血球減少は、T細胞、B細胞、顆粒球分画で検出された。同力価のHAワクチンと全粒子ワクチンの投与比較においては、全粒子ワクチン群のみに、白血球減少と血中インターフェロンアルファ(IFN α)濃度の著しい上昇を認めた。以上より、ワクチンによる白血球減少は、全粒子ワクチンの成分がIFN α 産生を誘導した結果起こることが示唆された。

(阿戸学、藤猪英樹、高橋宜聖、橋本修一、加地友弘、

山本紀一(協力研究員)、板村繁之、田代真人(ウイルス第三部)、堀内善信、荒川宜親(細菌第二部)、竹森利忠)

II. ワクチンに関する免疫学的研究

1. 不活化 SARS ウイルス全粒子ワクチンの基礎研究

(1) UV 不活化 SARS-CoV のワクチン効果に関する研究

マウスに UV 照射により不活化した SARS-CoV (UV-SARS-CoV)をアラム混合あるいは単独で皮下接種し、そのワクチン効果について解析した。UV-SARS-CoV のみでも血清中に中和活性のある IgG 抗体産生が誘導されたが、粘膜 IgA 抗体産生は誘導されなかったが、UV-SARS-CoV で誘導された IgG 抗体は長期に持続し、骨髓中に Nucleocapsid (N)のペプチドを認識する記憶抗体産生細胞が検出された。また、アラム添加群の所属リンパ節では、invitro のウイルス粒子抗原刺激に反応して T細胞増殖やサイトカイン産生が誘導された。

(高須賀直美、横田恭子、藤猪英樹、高橋宜聖、橋本修一、大島正道、竹森利忠)

(2) SARS-CoV 免疫効果のアッセイ系の確立

マウスでのワクチン効果を解析するため、SARS-CoV の Nucleocapsid(N)蛋白としてN末約110アミノ酸(N1)、N末半分(N2)、C末半分(N3)の3種類を大腸菌で発現させ、その精製方法を確立した。我々の作成した単クローン抗N抗体はどれもアミノ末端から前半半分(N2)の中央よりエピトープがあることが明らかとなった。また、T細胞反応を解析するために、恒常的にSあるいはNを発現するマウスB細胞株を樹立した。これらのS、N蛋白の発現は、我々の作成したモノクローナル抗体を用いてFACSで確認した。

(横田恭子、田口裕一(東京医薬専門学校・実習生)、石井孝司(ウイルス2部)、森川茂(ウイルス1部))

2. 新規結核ワクチン開発に関する基礎研究

(1) リコンビナント BCG を用いた新規抗結核ワクチンの開発

BCG のワクチン効果に疑問が持たれていることから、BCG 株を遺伝子工学的手法で強力な抗結核菌ワクチンを作成することを目指している。BCG パスツール株を用いて、結核菌由来の Mpt64 抗原とモルモットインターフェ

免疫部

ロンーガンマーの両者を発現するリコンビナント BCG が、モルモットー結核感染系において、BCG 株より強い抗結核防御効果があった。次に、Mpt64 抗原とモルモットインターフェロンーガンマーの両者を発現する BCG 東京株、BCG コナート株を作成し、モルモットー結核感染系で、抗結核ワクチンを調べた結果、いずれも BCG 東京株より強い抗結核防御効果を示した。

(谷山忠義、橋本直樹(研究生、早稲田大学)、橋本和治(研究生、早稲田大学)、菅原勇(協力研究員、結核研究所)、宇田川忠(協力研究員、結核研究所))

3. ワクチンに関する基礎的研究

(1) 弱毒サルモネラ菌経口投与による HIV-Gag 蛋白に対する粘膜免疫応答

HIV-gag p24 遺伝子のコドンサルモネラ菌に最適化した遺伝子を合成して Gag-EGFP 発現弱毒サルモネラ菌を作成した。このワクチンをマウスに経口投与すると、血中及び腸管に抗 Gag IgA 抗体産生を誘導したが、サルモネラ菌経口投与のみでは腸間リンパ組織や腸管上皮リンパ球の CTL 活性誘導は弱かった。Gag 蛋白とコレラトキシンによる経鼻免疫のプライムを行うと、鼻リンパ組織において Gag に対する CTL 活性が増強するのみならず、経鼻免疫では誘導できなかった腸間リンパ組織での CTL 活性が誘導された。従って弱毒サルモネラ菌経口投与は腸管組織への追加免疫として有用であると考えられた。

(横田恭子、石毛真行(協力研究員、天藤製薬株式会社)、村上正裕(客員研究員、天藤製薬株式会社)、竹森利忠)

4. ワクチンデリバリー開発に関する研究

(1) 腸管内ワクチンデリバリー効果の評価

感染症における病原体侵入の最も主要な部位の一つである腸管は、IgA 抗体を中心とした免疫系が最も良く発達した器官である。この腸管免疫システムをターゲットとした経口ワクチンのデリバリーシステム(DDS)を開発する目的で、工業的に製造可能な腸溶性 DDS を設計・製造し、性能試験を行っている。DDS の製造過程におけるゲスト分子充填法を改善し、腸管免疫アジュバントであるコレラトキシンを添加した標品も作製できた。これにより、腸管粘膜における抗原特異的-IgA 産生の誘導が確認された。今後、アジュバントの選択、細胞膜通過性ア

ミノ酸配列群を用いた 2 次ターゲティング機能の付与、ゲスト分子の選択等を通してさらに改善して行く。

(大西和夫、村上正裕(天藤製薬株式会社創薬センター)、山口沙由理(非常勤職員)、竹森利忠)

III. 免疫学的診断法に関する研究

1. SARS コロナウイルスに対するモノクローナル抗体の確立とウイルス抗原検出法への応用

(1) モノクローナル抗体を用いた SARS コロナウイルス抗原捕捉 ELISA システムの開発と改良

重症急性呼吸器症候群(SARS)の迅速診断法を開発する目的で、SARS コロナウイルス構造タンパク質に対するモノクローナル抗体を作製し、それを用いたウイルス抗原捕捉 ELISA システムの開発・改良を行っている。UV 不活化 SARS ウィルス全粒子を抗原として樹立した複数のモノクローナル抗体を組み合わせ最適化したサンドイッチ ELISA により、数十ピコグラムの SARS ウィルス蛋白質を迅速に検出できる高感度の抗原捕足検出システムを構築している。このシステムは異なる SARS コロナウイルス株を同等の感度で検出する一方 SARS 以外のヒト・コロナウイルス(229E, OC43)やブタ伝染性胃腸炎ウイルス(TGEV)とは全く交差反応がない。

(大西和夫、阪口雅弘、横田恭子、高須賀直美、磯貝摩耶、高木弘隆(バイオセーフティー管理室)、竹森利忠)

2. 新規結核診断法の開発

新規結核補助診断法確立のため、抗酸菌遺伝子 Ag85a を組み込んだアデノウイルスベクターをヒト抗原提示細胞に感染させ、抗酸菌遺伝子産物に対する T 細胞免疫反応を測定する系を検討した。その結果、末梢血単核球にアデノウイルスを感染させると、既存のアデノウイルス特異的 T 細胞より、多量のインターフェロンガンマ(IFN)が産生された。このため、現在の形では結核診断法として用いることができないことが判明した。一方、Ag85a 組み込みアデノウイルス感染による IFN 産生反応は、コントロールウイルス感染に比べて有意に低く、Ag85a が他の抗原特異的 T 細胞応答を抑制する可能性を示唆した。

(藤猪英樹、阿戸学、高須賀直美、竹森利忠)

免疫部

IV. 感染免疫防御に関する研究

1. HIV 感染防御に関する免疫学的研究

(1) ヒト単球由来マクロファージにおけるマクロファージ指向性 HIV の増殖応答の解析(7)

マクロライド誘導体のヒト単球由来マクロファージにおける M-tropic HIV-1 の増殖応答への影響を検討した。その結果、エリスロマイシン (EM) の誘導体のいくつかは M 型 M におけるウイルスの増殖及びウイルス増殖時に出現する多核巨細胞の形成を抑制するものが認められた。EM 誘導体による M-tropic HIV-1 の増殖抑制作用は、抗菌作用と相関しないこと、その抑制作用は Hck 及び C/EBP 蛋白の発現制御に関係するシグナル伝達経路に影響する事により HIV-1 の増殖抑制を誘導していることが示唆された。

(小室巖、砂塚敏明、大村智(北里大学北里生命科学研究所)、岩本愛吉(東大医科研・感染)、赤川清子)

(2) HIV-Nef の機能に関する研究

HIV のアクセサリ-遺伝子産物である Nef の発現が抗原提示機能にどう影響するかを解析するため、Nef と Nef のミリストイル化シグナルを欠く G2A Nef 変異体を発現するアデノウイルスを作成した。Nef 発現により樹状細胞(DC)でも CD4 と MHC Class I の発現が低下するが、G2A Nef 変異体では CD4 の発現のみがわずかに低下し、Nef が細胞膜に存在することが重要であることが示唆された。また、DC の分化に伴う生存率の低下は Nef 発現により増強される傾向にあり、これには細胞の形態変化が関与していると考えられた。

(磯貝まや(協力研究員)、横田恭子)

(3) HIV-Nef 特異的な RNA interference の確立

RNA interference(RNAi)による遺伝子特異的な発現抑制効果を利用したエイズ治療法開発をめざし、Nef が 3 LTR に重複する遺伝子領域を標的とするヘアピン構造 oligoDNA を合成した。これらを恒常的 Nef 発現 HeLa-CD4 細胞に導入して Nef の mRNA 発現をリアルタイム PCR で定量し、タンパク発現をウエスタンブロット解析した結果、Nef 遺伝子の 366 番目から 19bp の領域(Nef366)が、既知の Nef164 同様標的領域として最適であった。そこで Nef366 による RNAi 効果を初期培養マクロファージで解

析するため、レンチウイルスベクターによる RNAi 発現系を確立した。

(山本拓也(名市大薬学部研究生)、奥山治実(名市大薬学部)、横田恭子)

(4) 樹状細胞による T 細胞の活性化の評価系の確立

EBV 感染あるいはインフルエンザワクチンを受けたドナーの末梢血 T 細胞を樹状細胞による抗原提示を介して活性化し、抗原特異的な活性化に伴う免疫機能分子の発現変化を Multicolor Flowcytometry で解析する系を確立した。更に、樹状細胞と T 細胞の共培養系において抗原特異的な反応を幅広く解析するため、IFN- のプロモーター活性を検出するレンチウイルスベクターを構築した。このような樹状細胞を抗原提示細胞とした in vitro の系を用い、抗原特異的な T 細胞を幅広く検出することによって、ワクチン抗原の in vitro での評価系への応用を考えている。

(横田恭子、山本拓也(名市大薬学部研究生)、川名(立川)愛(東大医科研)、岩本愛吉(東大医科研)、森川裕子(北里大・生命研) Brigitte Autran (パリ大学 Pitie Salpetriere Hospital))

(5) HIV-Nef 発現による免疫不全発症の解明

HIVNef 発現による T 細胞免疫への影響を明らかにするため、OVA 特異的 T 細胞抗原受容体トランスジェニック (TG)マウスと、コクサッキー・アデノウイルス受容体 TG マウスをかけあわせた double TG マウスより精製した CD4+T 細胞に Nef 発現アデノウイルスを感染させ、FACS を用いて Nef 発現細胞と Nef 非発現細胞に分離し、T 細胞機能を解析した。この結果、Nef 発現細胞を T 細胞抗原刺激下で培養すると、抑制性 T 細胞に特異的な転写因子である Foxp3 の発現が誘導されることが判明した。Nef の発現によって抑制性 T 細胞分化を誘導する可能性が考えられた。

(藤猪英樹、阿戸学、高橋宜聖、橋本修一、加地友弘、竹森利忠)

2. ヒトマクロファージの結核菌の増殖制御機構 IL-10 による結核菌増殖抑制活性の活性化

ヒト単球由来 GM 型 M は、M 型 M と異なり結核菌の

免疫部

増殖を促すことを既に報告した。今回、GM型Mにおける結核菌増殖抑制活性の活性化をIFN-は誘導できないが、IL-10が誘導できることを見いだした。IL-10処理GM型Mは、殺菌活性を有するM型M同様、p38MAPK, ERK1/2, JNKのいずれも強い活性化が認められ、NRAMP1蛋白の発現も著明に誘導された。これらの結果は、マウスMでは活性化の抑制因子として知られているIL-10が、ヒトMではむしろ活性化因子として作用することを示唆している。

(赤川清子、山崎利雄(細菌第一部)、芳賀伸治(細菌第一部)、岸文雄(鹿児島大、歯、分子遺伝))

3. C型肝炎ウイルス感染に見られるshort RNAに関する研究

C型肝炎患者血液中及び肝組織内にHCVウイルスshort RNAが存在しその量比がウイルスの感染性、活動性と逆相関することを明らかにした。このshort RNA産生維持機構の解析を通してウイルス複製のメカニズムを解析し、効率よいウイルス細胞培養系を確立する。C型肝炎治療におけるインターフェロン(IFN)の治療効果判定にshort RNAが有用か調べた。short RNAの量比はウイルスの感染性、活動性と逆相関しIFN治療効果判定の正解率は77.1%であった。short RNAは治療効果判定の有用な基準となることが明らかとなった。

(大島正道、清水洋子、土方美奈子(国立国際医療セ)、吉倉廣(cordex))

4. 内蔵リユーシュマニア症防御機構に関する研究

内蔵リユーシュマニア症は致死的原虫感染症である。ヒトの病態をよく反映する感染マウスモデルを用いて、感染免疫の成立機構を解析した結果、感染初期に脾臓の樹状細胞(DC)がIL-12を産生し感染特異的T細胞免疫を誘導することが判明した。一方、T細胞欠損マウスおよび、DCのT細胞領域への移動に必要なケモカインCCL19/21を欠損する $pl1/pl1$ マウスでは感染脾臓DCからのIL-12産生が障害され、感染感受性亢進が認められた。以上より、感染初期において、DCが脾臓T細胞領域へ遊走し、T細胞と相互作用することが、IL-12産生誘導および感染免疫の成立に重要であることが考えられた。

(阿戸学、中野英樹、垣内史堂(東邦大)、Asher Maroof、

Paul Kaye(London School of Hygiene and Tropical Medicine)

5. 脾臓周辺帯マクロファージの抗感染機能

脾臓周辺帯マクロファージ(MZM)は血中病原体の捕捉と排除に重要な役割を担っている。様々な感染でMZMの消失が報告され、その機序が注目されてきた。我々はケモカインCCL19とCCL21を欠損する $pl1/pl1$ マウス脾臓でMZMの著しい減少を見いだした。次に、正常マウスにケモカインシグナルの阻害剤である百日咳毒素を投与したところ、同様なMZM減少が認められた。また、MZMはCCL19とCCL21に対して遊走活性を示し、脾臓内CCL21+血管内皮細胞と局在していた。以上より、MZMの分布はCCL21とCCL19によって制御されることが判明した。

(阿戸学、中野英樹、垣内史堂(東邦大)、Paul Kaye(London School of Hygiene and Tropical Medicine))

6. マラリア感染防御を司る免疫細胞の同定

これまで我々は、1)UV照射によってマラリアに対するマウス感染防御機能が減弱すること、2)マラリア感染マウスの脾臓には、UV照射によって減弱した感染防御機能を高める免疫細胞が存在すること、を明らかにしてきた。この免疫細胞を同定する目的で、磁気細胞分離法により脾臓細胞を様々な細胞画分に分画し、マラリアに対する感染防御効果の有無を検討した。その結果、CD11bやGr1を発現する細胞を除去したところ、感染防御能が最も顕著に抑制されることを見いだした。このことから、これら分子を発現する特殊なリンパ球亜集団、あるいは樹状細胞サブセットがマラリアに対する感染防御に関与する可能性が示唆された。

(山本紀一(臨時職員)、高橋宜聖、藤猪英樹、阿戸学、竹森利忠)

7. 住血吸虫感染防御に関する研究

ヒトの住血吸虫症の感染防御ワクチンの開発を目指して、マウスモデルで感染防御実験を行っている。in vitro培養幼虫にDNA合成阻害剤を加えることで、弱毒幼虫を作ることに成功した。この弱毒幼虫感染マウスは、その後の住血吸虫感染に対して、70%近い強い感染防御効果を示した。この感染防御効果をさらに強いものとする為、

免疫部

いくつかのアジュヴァント効果のあるものを感作時に併用し、その効果を調べている。BCG と PPD を用いた実験では、単一でも併用でも免疫増強効果は認められなかった。現在、Alum、サポニン、FK565, FK156 (フジサワ) などを用いて免疫増強効果を調べている。

(平山中己、朝日博子(寄生動物部) 吉成正裕(横浜市大医)、南陸彦(横浜市大医)、金澤保(産業医科大学大医))

V. 免疫機能に関する研究

1. 免疫記憶に関する研究

(1) 免疫記憶の維持と抗体産生に関わる因子の解析

優性抑制型 Ras を過剰発現したトランスジェニックマウスの免疫記憶応答を解析したところ、記憶 B 細胞の産生と維持には変化が認められないものの、二次刺激に対する記憶 B 細胞の抗体産生分化が強く抑制されることを明らかにした。さらに、記憶 B 細胞で発現増強する Ras シグナル調節分子を見だし、これを脾臓 B 細胞に過剰発現すると、*in vitro* での IgG 抗体産生能が増強することを明らかにした。

(高橋宣聖、稲嶺絢子(研究生) 橋本修一、小川七恵(実習生)、竹森利忠)

(2) 記憶 B 細胞、辺縁帯 B 細胞、B1 細胞と炎症性ケモカインの相互作用の解析

記憶 B 細胞で高発現する分子を探索した結果、D6 ケモカインレセプターおよび CCR1 が、記憶 B 細胞、脾臓辺縁帯 B 細胞、および腹腔 B1 細胞で高発現することを見出した。リガンドである CCL3 および CCL4 は辺縁帯 B 細胞および B1 細胞と直接結合するが、おそらく D6 の機能により細胞中に取り込まれ、遊走性を惹き起こさない可能性が示唆された。このことは、感染反応に伴い産生される CCL3 や CCL4 に反応する B 細胞亜群が限られている可能性を示唆する。

(橋本修一、道祖土陽一(研究生)、竹森利忠)

2. SMA における重篤感染症誘発因子の同定

脊髄性筋萎縮症(Spinal Muscular Atrophy: SMA)は、筋萎縮を主徴とし重篤な呼吸器感染症が死亡の主要因となる。我々は重篤な感染症の要因を明らかにする目的で

SMA の原因遺伝子である SMN (Survival of Motor Neuron) の免疫系における役割を検討した。この結果 SMN が細胞死誘導因子と会合し、ミトコンドリアの呼吸鎖複合体の維持を調節することにより免疫系の維持に与える可能性を明らかにした。

(加地友弘、高橋宣聖、竹森利忠)

3. BILL カドヘリン遺伝子欠損マウスにおける腸管病原性細菌感受性の検討

腸管病原性細菌のうちあるものは、E カドヘリンやインテグリンなどの細胞接着分子をレセプターとした細胞侵入性を有する。我々がリンパ球に発現するカドヘリン分子としてクローニングした BILL カドヘリンは腸、鼻腔、肺などの粘膜免疫組織上皮にも集中して発現している。この分子が腸管病原性細菌の細胞侵入に関与しているか否かを検討するために、BILL カドヘリン遺伝子欠損マウスの各種腸管病原性細菌に対する感受性を比較した。このうち、*Salmonella* 投与群に対する平均生存日数は野生型が 7.3 ± 1.4 日、遺伝子欠損マウスが 10.3 ± 1.9 日で有意差を認め、BILL カドヘリンが *Salmonella* の細胞侵入機構に関与している可能性が示唆された。

(大西和夫、廣瀬健二(細菌部) 窪田真澄(筑波大学大学院生命環境科学) 山口沙由理(非常勤職員))

4. プレ B 細胞受容体の機能に関する研究

抗体産生 B 細胞が抗体遺伝子の再構成を通して抗原認識多様性を生成する過程で重要な役割を果たすプレ B 細胞受容体の機能を解析している。この受容体の細胞内での挙動を可視化する実験系を構築するために μ H 鎖膜貫通領域に突然変異を導入し、Ig μ H 非依存的に細胞表面に発現する μ H-TM12 を作成した。さらにその C 末端に GFP を融合させることにより μ H-TM12-GFP を作成した。この融合タンパク質を代替 L 鎖およびその突然変異体と共発現させることにより、細胞内および細胞表面でのプレ B 細胞受容体の挙動を可視化し、形成機構・機能発現を観察することが可能になった。代替 L 鎖分子の構造機能連関について現在詳細な検討を行っている。

(柳沢有紀(筑波大・院・生命環境化学)、Lill Martensson (Babraham Institute)、清水健之(東京理大・生命研)、Fritz Melchers (Max Planck Institute for Infection

免疫部

Biology) 山口沙由理(非常勤職員) 大西和夫)

5. リンパ球減少症と骨髄不全症の病因解析ならびに疾病遺伝子解析

(1) 免疫不全マウスにおけるリンパ球減少症の病因解析

リンパ球減少症は薬物、放射線、ウイルス感染等の外因性の要因と造血細胞の内因的欠損によって分類されるが、病因の詳細は不明のままに残されている。我々は、Translin 遺伝子欠損マウス(TSN)を用いて、上記疾病の病因解析をおこなった。TSN マウスの末梢血では、ヒトの遺伝性疾患である重症複合免疫不全症モデルマウスと同様に白血球数が激減していた。リンパ球表面マーカーを用いた解析によると、白血球の減少は末梢血リンパ球が未分化な状態 (B220⁻ CD43⁺ IL-7R⁺)で停止していることに起因するものであった。この現象は脾臓や骨髄では認められず、幼年期の末梢血で最も顕著に観察され、TSN マウスの易感染性と密接に関連していた。

(石田礼子、福田裕子、松田 潤一郎 (獣医科学部)、中原一彦(東京大学医学部)、葛西正孝)

(2)骨髄不全症の病因解析ならびに疾病遺伝子解析

我々は、遺伝子欠損動物を用いて、骨髄不全症の病因ならびに疾病遺伝子解析をおこなった。Translin 遺伝子欠損マウス(TSN)では幼年期に著しいリンパ球減少症が認められる。一方、約8-10ヶ月を経過したTSN マウスは、骨髄中の幼若骨髄系細胞と赤芽球が減少して重篤な骨髄不全に陥り、慢性骨髄性白血病や骨髄線維症で見られるような巨大脾腫(splenomegaly)を呈することが明らかとなった。この現象の説明として骨髄細胞死に因る可能性が浮上したが、断片化したクロマチン DNA を末端標識法で検出する TUNEL 法を用いた細胞化学的解析で否定された。現在、TSN マウスに認められる転写因子の発現異常と骨髄不全症との関連を中心に研究を進めている。

(福田裕子、石田礼子、松田潤一郎 (獣医科学部)、中原一彦(東京大学医学部)、葛西正孝)

6. 破傷風神経毒素に対する神経細胞表面受容体に関する研究

破傷風神経毒素(T.Tn)は、運動神経細胞と結合し、細胞内に取り込まれ、逆行性輸送で中枢神経に運ばれ、宿

主の死を誘導する毒素である。毒素の受容体分子としてガングリオシドの関与が報告されているが、これのみでは毒素は細胞内に取り込まれない。この毒素の取り込みと関与する受容体分子の同定を試みている。マウス由来の運動神経系の細胞株(NSC-34)がカナダのトロント大学のN. Cashman教授により樹立され、この細胞分与を受け、T.Tn との結合性を調べている。これまでの結果は、蛍光色素結合 T.Tn の結合性は認められなかった。これは細胞が未分化で、細胞表面分子の発現が十分で無い事が予想される。今後は、細胞の分化を促すバナデイト、NGF 等を用いて、細胞の分化を促し、T.Tn との結合性を調べる予定である。

(平山中己)

VI. 品質管理に関する研究

1. 体外診断薬依頼検査業務

平成17年度より急性A型肝炎診断薬検定業務を担当することとなった。アジアに位置する日本独自の事情を考慮し欧米での市販の血清パネルではなく独自の標準パネルを作成するため血清を収集している。現在ベトナムから約500検体収集した。今後スクリーニング予定である。

(大島正道、横田恭子、阿戸学、高橋宜聖、竹森利忠)

2. WHO 査察

11月WHO査察に対応して組織された検定業務評価小委員会委員長として副所長、検定担当部室長、検定係に協力して感染研における品質保証システムの管理と各種委員会の整備を行い、また2004年度WHO査察資料 I. 検定に関わる委員会規定及び委員会名簿、II. 感染研における品質保証システムの資料作製に参画した。

(竹森利忠)

その他

I. 共同大型利用機器管理

平成16年度細胞自動解析装置の使用は1,106回、計2,289時間でその内訳は感染研948回、1,953時間、感染研以外の研究機関158回、336時間であった。機器は適切に管理され、実験申請時の書類も適切に保存され、また使用者に対する研修も適切に行われた。

(渡辺恵理(非常勤職員)、高橋宜聖、竹森利忠)

発表業績一覧

・誌上発表

1. 欧文発表

2005 年

(1) Kasai, M., Fukuda, Y and Ishida, R. A gene-targeted mouse model for bone marrow failure syndrome. *Blood*, in press, 2005

(2) Takahashi, Y., Inamine, A., Hashimoto S., Haraguchi, S., Yoshioka, E., Kojima, N., Abe, R. and Takemori, T. Novel role of the Ras cascade in memory B cell response. *Immunity*, 23: 127-138, 2005

(3) Ohnishi, K., Sakaguchi, M., Kaji, T., Akagawa, K., Taniyama, T., Kasai, M., Yokota-Tsunetsugu, Y., Ohshima, M., Yamamoto, K., Takasuka, N., Hashimoto, S.-I., Ato, M., Fujii, H., Takahashi, Y., Morikawa, S., Ishii, K., Sata, T., Takagi, H., Itamura, S., Odagiri, T., Miyamura, T., Kurane, I., Tashiro, M., Kurata, T., Yoshikura, H. and Takemori, T. Immunological detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus by monoclonal antibodies. *J. J. Inf. Dis.* 58: 88-94, 2005

(4) Inamine, A., Takahashi, Y., Tokuhisa, T., Miyae K., Takemori, T. and Abe, R. Two waves of memory B cell generation in the primary immune response. *Int. Immunol.* 17: 581-589, 2005

(5) Ohnishi, K., Melchers, F., Shimizu, T. Lymphocyte-expressed BILL-cadherin/cadherin-17 contributes to the development of B cells at two stages. *Eur. J. Immunol.* 35: 957-963, 2005

(6) Narita, T., Nishimura, T., Yoshizaki, K. and Taniyama, T. CIN85 associates with TNF receptor 1 via Src and modulates TNF- α -induced apoptosis. *Exp. Cell Res.*, 304: 256-264, 2005

(7) Akagawa, K.S., Komuro, I., Kanazawa, H., Yamazaki, T., Mochida, K. and Kishi, F.: Functional Heterogeneity of Colony-Stimulating Factor-Induced Human Monocyte-Derived Macrophages. *Respirology* (in press)

(8) Komuro, I., Yasuda, T., Iwamoto, A. and Akagawa, K.S. : Catalase plays a critical role in the CSF-independent survival of human macrophages via regulation of the expression of Bcl-2 family genes. *J. Biol. Chem.* (in press).

(9) Kamada, N., Hisamatsu, T., Okamoto, S., Sato, T.,

Matsuoka, K., Arai, K., Nakai, T., Hasegawa, A., Inoue, N., Watanabe, N., Akagawa, K.S., Hibi, T. : Abnormally differentiated subsets of intestinal macrophage play a key role in Th1 dominant chronic colitis through excess production of IL-12 and IL-23 in response to bacteria. *J. Immunol.* (in press).

(10) Shoda, E., Kawano, E., Aoki, K., and Akagawa, K. S.: Differentiation ability of monocytes from chronic myelomonocytic leukemia into macrophages and multinucleated giant cells. *J. Clin. Exp. Hematopathol.* (in press).

(11) Yoshida, K., Sunazuka, T., Nagai, K., Sugawara, A., Cho, A., Nagamitsu, T., Harigaya, Y., Otaguro, K., Akagawa, K., Omura, S. Macrolides with promotive activity of monocyte to macrophage differentiation. *J. Antibiotics.*, 58: 79-81, 2005

(12) Asahi, H., Kanazawa, T., Hirayama, N., Kajihara, Y., Investigating serum factors promoting erythrocytic growth of *Plasmodium falciparum*. *Experimental Parasitology*, 109: 7-15, 2005

2004 年

(1) Takasuka, N., Fujii, H., Takahashi, Y., Sakaguchi, M., Hashimoto, S.-I., Ohnishi, K., Itamura, S. Morikawa, M. Tashiro, M., Takemori, T. and Tsunetsugu-Yokota Y. Analysis of anti-SRAS corona virus response in mice inoculated with UV-irradiated virus. *Int. Immunol.* 16: 1423-1430, 2004

(2) Sakaguchi, N., Takahashi, Y., Takemori, T., and Kuwahara, K., Fujita, S., Critical role of GANP in generation of high-affinity B cells against T cell-dependent antigen. 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS. p379-384, 2004

(3) Kuwahara, K., Fujita, S., Takahashi, Y., Xing, Y., Nakagata, N., Takemori, T., Aizawa, S. Sakaguchi, N. An essential role for the RNA-pr b GANP for somatic hypermutation of immunoglobulin gene in germinal center B cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 1010-1015, 2004

(4) Ato M, Nakano H, Kakiuchi T, Kaye PM. Localization of marginal zone macrophages is regulated by C-C chemokine ligands 21/19. *J. Immunol.*, 173: 4815-4820, 2004

(5) Engwerda CR, Ato M, Stager S, Alexander CE, Stanley

免疫部

AC, Kaye PM. Distinct roles for lymphotoxin-alpha and tumor necrosis factor in the control of *Leishmania donovani* infection. *Am. J. Pathol.*, 165: 2123-2133, 2004

(6) Svensson M, Maroof A, Ato M, Kaye PM. Stromal cells direct local differentiation of regulatory dendritic cells. *Immunity*, 21: 805-816, 2004

(7) Engwerda CR, Ato M, Kaye PM. Macrophages, pathology and parasite persistence in experimental visceral leishmaniasis. *Trends in Parasitology*, 20:524-530, 2004

(8) Kaye PM, Svensson M, Ato M, Maroof A, Polley R, Stager S, Zubairi S, Engwerda CR. The immunopathology of experimental visceral leishmaniasis. *Immunol. Rev.*, 201: 239-253, 2004

(9) Fuji, Y., Murase, Y., Otake, K., Yokota, Y., Omoto, S., Hayashi, H., Okada, H., Okada, N., Kawai, M., Okuyama, H., Imakawa, K.: A potential live vector, foamy virus, directed intra-cellular expression of ovine Interferon- exhibited the resistance to HIV infection. *J. Vet. Med. Sci.*, 66: 115-121, 2004

(10) Iijima, S., Nitahara-Kasahara, Y., Kimata, K., Zhuang, W. Z., Kamata, M., Isogai, M., Miwa, M., Tsunetsugu-Yokota, Y., Aida, Y. Nuclear localization of Vpr is crucial for the efficient replication of HIV-1 in primary CD4+ T cells. *Virology*, 327:249-261, 2004.

(11) Oshima M, Muriaux D, Mirro J, Nagashima K, Rein A.. Effects of blocking individual maturation cleavages in murine leukemia virus Gag. *J. Virol.* 78: 1411-20, 2004

(12) Kusano,K., Nishimura,T., Ebara,S., Tachibana,S., Sato,S. Kuwaki,T. and Taniyama,T.: A Potential therapeutic role for small nonpeptidyl compounds that mimic human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*, 103: 836-842, 2004

(13) Kasai,M. A Significant Role for the Peripheral Blood in Juvenile Hematopoiesis *Mol. Biol. Cell* 15, 340a, 2004

(14) Sugiura, I, Sasaki, C, Hasegawa, T, Kohno, Sugio, T, Moriyama, H, Kasai, M and Matsuzaki, T Structure of human Translin at 2.2A resolution *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 60: 674-679, 2004

2. 和文発表

2005 年

(1) 赤川清子 「結核の免疫」 結核第4版、医学書院 (in press)

(2) 赤川清子 「呼吸器系の生物学 ヒト単球由来マクロファージの機能」 *Annual Review 呼吸器*, 17-25, 2005

(3) 谷山忠義 「マクロファジ活性化因子 (MAF) 広範囲 血液・尿化学検査・免疫学的検査 (第六版) その数値をどう読むか - 4」 *Nippon Rinsho*, 63 巻, Suppl 8, 44-47, 20, 2005

(4) 谷山忠義 「インターロイキン・2 (IL-2) および IL-2 受容体、広範囲 血液・尿化学検査・免疫学的検査 (第六版) その数値をどう読むか - 4」 *Nippon Rinsho*, 63 巻, Suppl 8, 65-67, 2005

2004 年

(1) 大西和夫 「pre-BCR シグナルはいかにして用意されるか」 *臨床免疫*, 41 巻 6 号、629-637, 2004

(2) 成田 雅、谷山忠義 「TNF 誘導アポトーシスに關与する新規アダプター蛋白 CIN85」 *臨床免疫*, Vol. 42: 300-305, 2004

(3) 赤川清子 「細菌感染症とマクロファージ」 *Molecular Medicine* 41: 991-998, 2004

(4) 赤川清子 「マクロファージ研究の最近の進展 はじめに」 *医学のあゆみ* 209: 451, 2004

(5) 赤川清子 「マクロライド新作用研究会 10 年のまとめ-宿主側から」 Vol 57 Suppl.A 38-46, 2004

(6) 小室 巖、赤川清子 「マクロファージ研究の最近の進展 HIV-1 増殖制御機構とマクロファージのヘテロジェナティー」 *医学のあゆみ* 209:453-457, 2004

(7) 岩田汐里、砂塚敏明、大村 智、赤川清子 「エリスロマイシン生体内代謝産物 EM201 の樹状細胞の分化および機能に対する影響」 *The Japanese Journal of Antibiotics* Vol 57 Suppl.A 65-68, 2004

(8) 大澤瑞穂、砂塚敏明、澤井哲夫、大村智、赤川清子 「エリスロマイシン (EM) 生体内代謝産物 EM201 の IL-2 レセプターシグナル伝達への影響」 Vol 57 Suppl.A 92-94, 2004

. 学会発表

1. 国際学会

免疫部

[The Immune System. Development, activation and manipulation. Tokyo, 2004]

(1) Takemori, T. "Memory B cell express their gene products at high levels, which exert an anti-apoptotic effect in B cell lymphoma cell lines under pro-apoptotic culture conditions."

[76th Annual Meeting of Association for research of vision and ophthalmology, 2004]

(2) Hori, J., Wang, MC., Murano, N., Takemori, T., Auma, M., Yagita, H. "PD-1 and PD ligands are necessary for corneal allograft survival."

(3) Murano, N., Wang, MC., Ohara, K., Takemori, T., Hori, J. "Direct confirmation of migration of bone marrow cells into normal and inflamed cornea."

(4) Hori, J., Wang, MC., Takemori, T., Auma, M., Yagita, H. "Role of programmed death 1 and B7-H1 in survival of allogeneic corneal transplants." 12th International Congress of Immunology, 2004

[第 12 回国際免疫学会 モントリオール, カナダ, 平成 16 年 7 月]

(5) 稲嶺絢子、高橋宜聖、馬場伸江、安部良 "ICOS / B7h Interaction is Required for the Recruitment of High Affinity B Cells into the Memory B Cell Compartment"

(6) Kazuo Ohnishi and Fritz Melchers "Non-Immunoglobulin Domain of Surrogate Light Chain Exerts Cell-Autonomous PreB Cell Receptor Signaling."

[13th International Symposium on Molecular Cell Biology of macrophages, 2004]

(7) Ato M, Engwerda CR, Dianda L, Nakano H, Kakiuchi T, Kaye PM. "In vivo production of IL-12 by dendritic cells in response to Leishmania donovani infection requires interaction with CD4+ T cells in the T cell area of spleen."

[The Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Japan August 2004]

(8) K. Ohnishi, F. Melchers, T. Shimizu. "Targeted disruption of BILL-cadherin/cadherin-17 gene which is expressed in B lymphocytes and mucosal tissues."

[4th International Peroxidase Meeting, October 28, 2004, Kyoto]

(9) Akagawa KS, H. Kanazawa, T. Yamazaki, S. Haga, F. Kishi. "Mechanisms of antibacterial activity of human monocyte-derived macrophages against Mycobacterium tuberculosis."

[The International Symposium of NEW ASPECTS IN PULMONARY SURFACTANT BIOLOGY AND DISEASES. November 12, Osaka]

(10) Akagawa K.S. "Functional heterogeneity of colony-stimulating factor-induced human monocyte derived macrophages."

[40th US-Japan Conference on tuberculosis and leprosy. December 8, 2004, Kyoto]

(11) Akagawa K.S., Kanazawa H., Yamazaki T., Haga H., Kishi F. "Relationship between anti-bacterial activity and NRANP1(SLC11A1) expression in Mycobacterium tuberculosis H37Rv infected human monocyte-derived macrophages."

2. 国内学会

[第 34 回日本免疫学会総会 札幌 平成 16 年 12 月]

(1) 大西和夫、阪口雅弘、加地友弘、横田恭子、大島正道、葛西正孝、谷山忠義、赤川清子、高須賀直美、橋本修一、山本紀一、阿戸学、藤猪英樹、高橋宜聖、竹森利忠 「SARS コロナウイルスに対するモノクローナル抗体の確立とウイルス抗原検出法への応用」

(2) 橋本修一、道祖土陽一、高橋宜聖、竹森利忠 「CCL3/CCL4 は辺縁帯 B 細胞のスフィンゴシン-1-リン酸依存性遊走性を間接的に調節する」

(3) 藤猪英樹、中山俊憲、谷口克、竹森利忠 「HIVnef 発現により誘導される成熟 T 細胞の機能異常」

(4) 高須賀直美、藤猪英樹、高橋宜聖、大島正道、阪口雅弘、大西和夫、橋本修一、竹森利忠、横田(恒次)恭子 「UV 不活化 SARS ウイルス全粒子ワクチンの経皮免疫は、強く持続的な液性免疫を誘導する」

(5) 堀純子、王明聡、宮下恵、種元桂子、高橋浩、竹森

免疫部

利忠、八木田秀夫、東みゆき 「角膜アログラフトの免疫特権における Programmed death 1/B7-H1 経路の役割」

(6) 菊池智、足立(中嶋)はるよ、海老原あゆみ、高橋宜聖、上野川修一、八村敏志 「OVA の経口投与のみにより誘導された食物アレルギー性腸炎における CD4+T 細胞の機能解析」

(7) 倉岡雅征、土方僚子、白井公人、明間洋子、橋口昌章、伊勢涉、高橋宜聖、紅露拓、高津聖志、上野川修一、八村敏志 「パイエル板 CD3⁻B220-IL-2R⁺細胞による IgA 産生誘導」

(8) 高橋宜聖、稲嶺絢子、安倍良、竹森利忠 「記憶 B 細胞の IgG1 抗原受容体 (BCR) を介したシグナルは記憶 B 細胞特異的な生理活性を賦与する」

(9) 稲嶺絢子、加地友弘、高橋宜聖、安達貴弘、鏑田武志、安倍良、竹森利忠 「記憶 B 細胞に発現増強する新規アポトーシス」

(10) 加地友弘、高橋宜聖、竹森利忠 「Survival of motor neuron (SMN) 蛋白質による新たな生存促進メカニズム」

(11) 笠原(仁田原)優子、飯島沙幸、横田恭子、間陽子 「Importin \cdot を介した Vpr 新規核移行機序の HIV-1 標的細胞を用いた解析」

(12) 山本拓也、磯貝まや、横田(恒次)恭子 「HIV-1 nef を標的として siRNA 発現システムによる HIV-1 複製抑制効果に関する解析」

(13) 横田(恒次)恭子、石毛真行、村上正裕、竹森利忠 「弱毒サルモネラ菌ワクチンの経口投与による抗 HIV 粘膜免疫効果の解析」

(14) 阿戸学、Engwerda CR, Maroof A, 中野英樹、垣内史堂、Kaye PM 「CCL19/21 欠損 plt/plt マウスにおける Leishmania donovani 感染に対する免疫応答の障害」

(15) 柳沢有紀、Lill Martensson、清水健之、Fritz Melchers、大西和夫 「プレ B 細胞レセプターを構成する代替軽鎖の非免疫グロブリン領域の機能解析」

(16) 成田 雅、谷山忠義 「CIN85 の過剰発現は単純ヘルペスウィルスの増殖を抑制する」

(17) 赤川清子、金沢裕子、岸 文雄 「ヒトマクロファージの結核菌の増殖制御機構 IL-10 による結核菌増殖抑制活性の活性化」

(18) 小室 巖、岩本愛吉、赤川清子 「マクロライド誘導体のヒト単球由来マクロファージにおける M-tropic

HIV-1 の増殖応答への影響」

[第 52 回日本ウイルス学会、横浜、平成 16 年 11 月]

(19) 横田(恒次)恭子、立川(川名)愛、山本拓也、磯貝まや、岩本愛吉、森川裕子 「樹状細胞を介したウイルス抗原特異的 T 細胞の活性化に関する in vitro 評価解析」

(20) 磯貝まや、横田(恒次)恭子 「HIV-1 Nef が樹状細胞の抗原提示機能に及ぼす影響について」

(21) 石井孝司、横田恭子、長谷川秀樹、水谷哲也、森川茂、田口文広、田代真人、吉崎佐矢香、鈴木哲朗、宮村達男 「高度弱毒化ワクチニアウイルス株 Dis の SARS 生ワクチンとしての応用」

(22) 笠原(仁田原)優子、飯島沙幸、横田恭子、間陽子 「Importin \cdot により促進される Vpr 核移行機序の HIV-1 標的細胞を用いた解析」

(23) 木全清典、倉光球、我妻昭彦、横田恭子、間陽子 「Vpr によって変化する HIV-1 mRNA 量比の定量解析」

(24) 高村史記、新倉昌浩、横田恭子、李天成、武田直和、宮村達男、保富康宏 「DNA ワクチン封入キメラ VLP 経口投与による粘膜誘導ワクチンの試み」

(25) 吉仲由之、山本典生、山本直樹、並木秀男、谷山忠義、楠慎一郎、堀江健二、ヌゲン・バンサー、小沢智 「SARS-コロナウイルスを中和する鶏卵抗体フィルターの開発」

[日本 RNA 学会、熊本、平成 16 年 8 月]

(26) 加地友弘、日向野紋子、高橋宜聖、竹森利忠 「Survival of motor neuron (SMN) 結合蛋白質は SMN の多様な機能を調節する」

[第 54 回日本アレルギー学会総会 横浜 平成 16 年 11 月]

(27) 足立(中嶋)はるよ、佐々木清美、海老原あゆみ、菊池智、八村敏志、石田剛、高橋宜聖、渡辺裕子、金森豊、松田浩珍、平野清美、下条直樹、河野陽一、上野川修一 「卵白アルブミン特異的 T 細胞受容体遺伝子トランスジェニックマウス(OVA23-3)が OVA の経口投与のみで起こす腸管炎症形成」

免疫部

[第 13 回東京免疫フォーラム、東京、2004 年 5 月]

(28) 阿戸学、Stäger S, Engwerda CR, Maroof A, 中野英樹、垣内史堂、Kaye PM, 竹森利忠 「内臓リユーシマニア症マウスモデルにおける脾臓樹状細胞遊走の役割」

[第 79 回日本結核病学会、名古屋、2004 年 4 月]

(29) 谷山忠義、中山慶子、菅原勇、橋本直樹、橋本和治 「モルモットを用いた遺伝子組み換え BCG (rBCG) の抗結核防御効果の検討」

(30) 赤川清子、山崎利雄、芳賀伸治 「結核菌感染ヒトマクロファージにおける NRAMP1 の発現と MAP カイネースの活性化について」

[第 2 回沖縄若手研究者フォーラム、沖縄、2004 年 2 月]

(31) 大島正道、清水洋子、土方美奈子、吉倉廣 「C 型肝炎ウイルスにおける short RNA の相対量比と感染性の解析」

[第 11 回マクロライド新作用研究会、平成 16 年 7 月 16 日、東京]

(32) 小室 巖、砂塚敏明、大村 智、赤川清子 「マクロライド誘導体のヒト単球由来マクロファージにおける HIV-1 増殖応答に与える影響」

[第 20 回日本角膜移植学会、米子、平成 16 年 2 月]

(33) 堀純子、王明聡、村野奈緒、竹森利忠、東みゆき 「角膜アログラフト正着における programmed death ligand 1 (B7-H1) 及び B7-DC の役割」

(34) 村野奈緒、堀純子、王明聡、大原国俊、竹森利忠 「角膜への骨髄細胞への遊走」

[第 108 回日本眼科学会、福岡、平成 16 年 4 月]

(35) 堀純子、王明聡、村野奈緒、竹森利忠、東みゆき、八木田秀雄 「角膜移植の免疫特権における Programmed Death 1 と B7-H1 及び B7-DC の役割」

(36) 村野奈緒、堀純子、王明聡、大原国俊、竹森利忠 「角膜アログラフトにおける骨髄細胞の関与」

[第 38 回日本眼炎症学会、札幌、平成 16 年 7 月]

(37) 堀純子、王明聡、種元桂子、高橋浩、竹森利忠、東みゆき、八木田秀雄 「眼免疫特権における Programmed Death 1/B7-H1 経路の役割」

[RNA ウィルス研究の新展開 III、鈴鹿、平成 16 年]

(38) 広瀬敏治、郭潮潭、高須賀直美、竹森利忠、黒田和道、榎並正芳 「インフルエンザウイルスベクターを用いた結核ワクチン開発の試み」

2. 和文発表

(1) 竹森利忠 「記憶 B 細胞産生維持にかかわるシグナル」 医学のあゆみ、207 巻 3 号、185-191、2003

(2) 大西和夫 「pre-BCR シグナルはいかにして用意されるか」 臨床免疫、41 巻 6 号、629-637、2004

(3) 高橋宣聖、藤猪英樹、橋本修一、竹森利忠 「MACS, FACS による細胞精製、ソーティング」 タンパク質研究のための抗体実験マニュアル、羊土社、124-138、2004