

# 免疫学部門

## Department of Immunology

来由来の異物や、自己由来の異物的成分を適切に処理することによって、恒常性を維持する生体の外メカニズムが生体防御機構である。免疫学部門は、この生体防御機構の基本的メカニズムを解析し、その情報に基づいて、生体防御機構の全体像を理解するための理論体系や座標軸を構築してきた。さらに、この理論体系の社会への応用として、先端技術型医療・生活型医療などのへの協力を行っている。また平成13年1月より退官された野本教授の後任として吉村教授が赴任し、サイトカインシグナルの制御機構と、免疫異常の関係について研究を行っている。

### A. 免疫学部門における基礎的研究

#### a. 感染に対する生体防御機構の研究

病原体が生体内に侵入すると、自然免疫のエフェクターである補体・好中球・マクロファージ・NK細胞が次々と病原体を攻撃し排除を試みるが、その病原体が何らかの病原因子を発現して自然免疫に対して抵抗性を有する場合は、T細胞およびB細胞による獲得免疫による防御反応がより大切になってくる。一方、自然免疫から獲得免疫に移行する中間期に、特殊なT細胞系列の防御エフェクターが存在すること見だし、それをPrimitive T cell responseとして報告するとともに、T細胞レセプター (TCR)  $\gamma\delta$  を発現するT細胞がこの反応に参加することを報告してきた。

この $\gamma\delta$ T細胞の、感染防御に対する反応を詳細に検討したところ、以下のような、通常のT細胞と全く異なった性格を示す事が明らかとなった：1) 単一のTCR V領域遺伝子を発現したT細胞によるdiversityの低い反応を示す、2) 異なったタイプの感染(細胞内寄生性病原体と細胞外病原体との間)で、異なったTCR V領域遺伝子の発現が認められる、3) 特定の病原体の感染により誘導される $\gamma\delta$ T細胞が複数の病原体に交叉反応性を示す。この結果から、 $\gamma\delta$ T細胞には特定のV領域遺伝子を発現する亜集団があらかじめ準備されており、それが特定のタイプの病原体に交叉反応性を示すと考えられ、そのため感染後にクローン増殖することなく迅速に反応できるものと推定された。

自然免疫が病原性の低い病原体に重要であるのに対し、獲得免疫は病原性の強い病原体に対する防御機構の中心を担う。この獲得免疫の誘導制御に関する情報は、感染防御を理解するために重要であるだけでなく、ワクチン等の免疫療法開発においても、重要な情報となる。その観点から、B細胞およびマクロファージなど抗原提示細胞の獲得免疫成立とその制御における役割を、細胞内寄生性細菌感染モデルを用いて解析を行っている。その結果、マクロファージが防御免疫を誘導するのみでなく、成立した防御免疫をかえって抑制する局面もあること、B細胞はそれ自身が細菌を取り込み抗原提示することはできないが、それにもかかわらず獲得免疫成立に影響をおよぼすこと、の2点が明確になった。これらは、生きた病原菌を用いない受動免疫では報告されていない現象であり、感染免疫における感染症モデルの研究の重要性を示唆する。(松崎他)

#### b. ミトコンドリア依存性アポトーシス誘導機構の解析

アポトーシスは個体の発生やホメオスタシスの維持に重要な役割を果たしている。ミトコンドリア依存性アポトーシスは、死の受容体を介するアポトーシスとならんで最も重要なアポトーシス誘導機構のひとつである。Apaf1はこの経路における重要なアダプター分子であり、Apaf1欠損マウスの作成解析を通じて、ミトコンドリア依存性アポトーシスが神経系の発生に重要な役割を果たすことが明らかにされた。さらに、Apaf1欠損細胞を用いてカスパーゼ非依存性のネクローシス様細胞死の誘導機構や、ミトコンドリア依存性アポトーシス経路の胸腺細胞のネガティブセレクションにおける役割を明らかにしつつある。

また、東海大学古賀泰裕教授、およびウイルス部門との共同研究として、CD4陽性細胞におけるHIV env蛋白発現による細胞死誘導機構の解析を行い、細胞内カルシウム上昇に伴うミトコンドリア、および小胞体傷害によりアポトーシスが誘導される機構を明らかにしつつある。(吉田他)

#### c. 遺伝子操作マウスを用いた生体防御系の解析

ジーンターゲットイングは、生体内での目的分子の機能を解析するうえで、有力な方法である。これまで、種々の生体防御に関わるシグナル関連分子のノックアウトマウスを用いて、リンパ球やマクロファージの発生・分化および機能における役割を解析してきた。現在、2種類のチロシンホスファターゼ(PTP-J, PTP-η (CD148))のノックアウトマウスを作製し、解析中であるが、今のところ発生上の異常は認められず、免疫学的解析を行っている。また、 $\gamma$ 型T細胞サブセットの詳細な機能を解析する目的で、T細胞レセプター鎖のV<sub>1</sub>遺伝子の選択的ターゲットイングを行った。V<sub>1</sub>ノックアウトマウスでは、胎仔期の胸腺細胞の発生に異常が認められ、皮内樹状T細胞の発生・分化や機能に興味深い知見が得られた。(岸原他)

#### d. 移植免疫に関する研究

近年、免疫抑制剤の開発・普及にともない、臓器移植の成功率は飛躍的に向上した。しかしながら、臓器移植においては今もなおドナー不足や免疫抑制剤の長期服用など問題は多い。このような問題を解決する方策の一つは、同種間あるいは異種間での臓器移植において免疫寛容を誘導できる方法を開発することである。我々は、薬剤誘導性免疫寛容誘導(SCCP)法を開発し、長年、その改善と免疫寛容誘導のメカニズムを解析してきた。本年度は、以下の研究を実施した。1)骨髄抑制作用のある薬剤との併用で、高く安定なキメラリズム状態を達成し、MHC不一致の同種皮膚移植片の高頻度な恒久生着に成功した。また、SCCP法が、ラットの同所性肝移植において有効であることも明らかにした。2)異種の臓器移植は、ドナーがいない時の緊急避難的な救命処置として今後利用する方向で、研究が進められている。異種移植片の拒絶は、同種移植片の拒絶とは異なるメカニズムで起こることが分かってきたが、その詳細はまだ明らかではない。そこで、異種皮膚移植片の拒絶におけるCD4T細胞と

CD8 T細胞の役割を明確にする目的で、CD4 および CD8 のノックアウトマウスを用いて解析し、新しい知見を得た。3)免疫抑制剤の長期服用は副作用や quality of life (QOL) の観点から問題となっている。そこで、免疫抑制剤からの離脱を目的に、免疫寛容誘導の開発・改善を精力的に行っている。4)マウス同所性肝移植の系を用いて、免疫寛容誘導の分子機構を明らかにする目的で、とくにドナー特異的 T細胞クローンの排除における Fas/FasL 系の関与も検討した。

## B. サイトカインシグナルの制御機構の解明と病態との関連 (吉村)

当教室では細胞の増殖、分化、そして死のメカニズムを分子レベルで明かにし、あわせてその成果をもって医学、医療に貢献することを最大の目標としている。具体的にはエリスロポエチンをはじめとする細胞の増殖分化誘導因子(サイトカイン)の受容体から核へ至る情報伝達経路とその制御機構の解明、細胞周期との関連、さらに新しい情報伝達分子のクローニングと機能解析を行っている。また我々がクローニングした遺伝子の病態との関連を炎症や癌などで調べている。

サイトカインは主に造血系、免疫系を制御し、細胞の増殖、分化そして機能を調節する一群のタンパク質性ホルモンである。サイトカインは生体のホメオスターシスに必須であるほか免疫系を通じて感染防御に重要な役割を果たしている。またサイトカインはネットワークを形成し、その破綻が自己免疫疾患や炎症性疾患の病態形成に深く関与していることも明らかにされている。サイトカインのシグナル伝達機構は JAK/STAT 経路や R A S M A P キナーゼ経路を中心にその大筋が理解されつつあるがシグナルの制御機構や複数のサイトカイン間のクロストークの分子機構の解明、およびそれらの生理的な意義と疾患との関連の解明は今後の重要な課題である。例えば慢性関節リウマチは関節滑膜における難治性の炎症性疾患であり自己免疫疾患の一種であるが、ノックアウトマウスの解析などからインターロイキン 6 (IL-6) およびそのシグナル系が炎症の拡大に関与すると考えられている。その炎症部位では STAT3 の過剰な活性化が観察されており、炎症の拡大に JAK/STAT3 系およびその制御系の破綻が重要な役割を果たしていることが推察される。また多くの腫瘍で STAT の恒常的な活性化が報告されており、特に STAT3 が癌遺伝子として作用していることも示されている。しかし、このような病態における STAT の活性化のメカニズムやその制御機構の詳細は明かにされていない。

我々はヒト炎症性腸疾患 (IBD) や動物モデル大腸炎の腸粘膜での各種 STAT と CIS3/JAB の発現を検討した。ヒト IBD では STAT3 のリン酸化とともに CIS3/JAB の発現がみられた。これらリン酸化 STAT3 や CIS3 の発現は主として腸上皮細胞と浸潤単核球とに認められた。さらにマウス DSS 大腸炎モデルでは腸炎の経過とともにリン酸化 STAT3 の発現が増加し、これに対応して JAB と CIS3 の発現がみられた。また STAT3 の活性化がみられない IL-6 欠損マウスでは DSS 大腸炎の炎症所見は軽減した。さらに CIS3 と JAB の作用を打ち消す dominant negative 効果を持つ JAB の変異遺伝子 F59D-JAB のトランスジェニックマウスでは、STAT3 の過剰な活性化とともに DSS 大腸炎の増悪がみられた。このように STAT3 は IL-6 レベルの上昇に対応して活性化され腸炎の進展に関与し、CIS3 と JAB は STAT3 の過剰な活性化を抑えることで炎症の終結に関与していることが明らかとなった。実際、IBD における

IL-6/STAT3 シグナルの重要性は、ヒト IBD で IL-6 やそのシグナルを促進させる可溶性 IL-6 レセプターのレベルが著しく増加していることや、CD45RB<sup>high</sup>T 細胞移入マウス、IL-10 欠損マウス、マウスのトリニトロベンゼンスルホン酸(TNBS)大腸炎などの動物モデルで抗可溶性 IL-6 レセプター抗体が有効であるというこれまでの報告からも裏付けられる。このように JAK/STAT とその制御系は腸炎の病態に重要な役割を果たしていることが示唆され、中でも STAT3 をターゲットとした JAK/STAT シグナル伝達調節薬は今後の IBD の治療戦略に重要と考えられる。

## 業績目録

### 原著論文

#### <吉村>

1. Wakioka T, Sasaki A, Kato R, Shouda T, Matsumoto A, Miyoshi K, Tsuneoka M, Komiya S, Baron R, and Yoshimura A.  
SpreD, a Sprouty related suppressor of Ras signaling.  
Nature in press.
2. Hamanaka I, Saito Y, Yasukawa H, Kishimoto I, Kuwahara K, Miyamoto Y, Harada M, Ogawa E, Kajiyama N, Takahashi N, Izumi T, Kawakami R, Masuda I, Yoshimura A, Nakao K. 2001.  
Induction of JAB/SOCS-1/SSI-1 and CIS3/SOCS-3/SSI-3 Is Involved in gp130 Resistance in Cardiovascular System in Rat Treated With Cardiotrophin -1 In Vivo.  
Circ Res. 88, 727-732.
3. Suzuki A, Hanada T, Mitsuyama K, Yoshida T, Kamizono S, Hoshino T, Kubo M, Yamashita A, Okabe M, Takeda K, Akira S, Matsumoto S, Toyonaga A, Sata M and Yoshimura A. 2001.  
CIS3/SOCS3/SSI3 Plays a Negative Regulatory Role in STAT3 Activation and Intestinal Inflammation.  
J. Exp. Med. 193, 471-482.
4. Kamizono S, Hanada T, Yasukawa H, Minoguchi S, Kato R, Minoguchi M, Hattori K, Morita S, Kitamura T, Kato H, Nakayama K, and Yoshimura A. 2001.  
The SOCS box of SOCS-1 accelerates ubiquitin-dependent proteolysis of TEL-JAK2.  
J. Biol. Chem. 276, 12530-12538.
5. Tauchi T, Yoshimura A, Ohyashiki K. 2001.  
CIS1, a cytokine-inducible SH2 protein, suppresses BCR/ABL-mediated transformation.  
Involvement of the ubiquitin proteasome pathway.  
Exp Hematol. 29, 356-361.
6. Yamamoto T, Matsuda T, Junicho A, Kishi H, Yoshimura A, Muraguchi A. 2001.

Hematopoietic cell-specific adapter proteins, SLP-76 and BLNK, effectively activate NF-AT as well as NF-kappaB by Syk and Tec PTKs in non-lymphoid cell lines.

FEBS Lett. 491, 272-278.

7. Zahn S, Godillot P, Yoshimura A, Chaiken I. 2000.  
IL-5-INDUCED JAB-JAK2 interaction.  
Cytokine. 2000 12, 1299-306.
8. Sporri B, Kovanen P.E, Sasaki A, Yoshimura A and Leonard WJ. 2001.  
JAB/SOCS1/SSI-1 is an IL-2-induced inhibitor of IL-2 signaling.  
Blood 97, 221-226.
9. Sakamoto H, Kitamura T, Yoshimura A. 2000.  
Mitogen-Activated Protein Kinase Plays an Essential Role in the Erythropoietin-Dependent Proliferation of CTLL-2 Cells.  
J Biol Chem 275, 35857-35862.
10. Iwamoto T, Senga T, Naito Y, Matsuda S, Miyake Y, Yoshimura A, Hamaguchi M. 2000.  
The JAK-inhibitor, JAB/SOCS-1 selectively inhibits cytokine-induced, but not v-Src induced JAK-STAT activation.  
Oncogene 19, 4795-801.
11. Sasaki A, Yasukawa H, Shouda T, Kitamura T, Dikic I, Yoshimura A. 2000.  
CIS3/SOCS3 suppresses erythropoietin signaling by binding the EPO receptor and JAK2.  
J Biol Chem. 275, 29338-29347.
12. Seki Y, Kai H, Shibata R, Nagata T, Yasukawa H, Yoshimura A, Imaizumi T. 2000.  
Role of the JAK/STAT Pathway in Rat Carotid Artery Remodeling After Vascular Injury.  
Circ Res. 87, 12-18.
13. Supino-Rosin L, Yoshimura A, Yarden Y, Elazar Z, Neumann D. 2000.  
Intracellular Retention and Degradation of the Epidermal Growth Factor Receptor - Two Distinct Processes Mediated by Benzoquinone Ansamycins.  
J. Biol. Chem. 275, 21850-21855.
14. Sakamoto H, Kinjyo I, Yoshimura A. 2000.  
The janus kinase inhibitor, Jab/SOCS-1, is an interferon-gamma inducible gene and determines the sensitivity to interferons.  
Leuk Lymphoma 38, 49-58.
15. Yasukawa H, Sasaki A, Yoshimura A. 2000.  
Negative Regulation of Cytokine Signaling Pathways.  
Annu. Rev. Immunol. 18, 143-164.

16. Matsuda T, Yamamoto T, Kishi H, Yoshimura A, Muraguchi A. 2000.  
SOCS-1 can suppress CD3zeta- and Syk-mediated NF-AT activation in a non-lymphoid cell line.  
*FEBS Lett.* 472, 235-240.
17. Ward AC, Touw I, and Yoshimura A. 2000.  
The jak-stat pathway in normal and perturbed hematopoiesis.  
*Blood* 95, 19-29,
18. Masuhara M., Nagao K., Nishikawa M., Sasaki M., Yoshimura A., Osawa M. 2000.  
Molecular cloning of murine STAP-1, the stem cell-specific adaptor protein containing PH and SH2 domains.  
*Biochem Biophys Res Commun* 268, 697-703.

< 松崎 >

19. Hara, H., Kishihara, K., Matsuzaki, G., Takimoto, H., Tsukiyama, T., Tigelaar, R. E., and Nomoto, K. 2000.  
Development of dendritic epidermal T cells with skewed diversity of TCRs in V $\beta$ 1-deficient mice.  
*J. Immunol.* 165, 3695-3705.
20. Zhang, Q. W., Tomita, Y., Matsuzaki, G., Yoshikawa, G., Shimizu, I., Nakashima, Y., Sueishi, K., Nomoto, K., and Yasui, H. 2000.  
Mixed chimerism, heart, and skin allograft tolerance in cyclophosphamide-induced tolerance.  
*Transplantation* 70, 906-916.
21. Hossain, M. S., Takimoto, H., Ninomiya, T., Yoshida, H., Kishihara, K., Matsuzaki, G., Kimura, G., and Nomoto, K. 2000.  
Characterization of CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> CD3<sup>+</sup> T-cell receptor  $\alpha$ <sup>+</sup> T cells in mouse cytomegalovirus infection.  
*Immunology* 101, 19-29.
22. Yamada, H., Matsuzaki, G., Iwamoto, Y., and Nomoto, K. 2000.  
Unusual cytotoxicities of thymus-independent, self-antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells.  
*Int. Immunol.* 12, 1677-1683.
23. Hashimoto, A., Yamada, H., Matsuzaki, G., and Nomoto, K. 2000.  
Successful priming and tolerization of T cells to orally administered antigens in B-cell-deficient mice.  
*Cell. Immunol.*, 207, 36-40.
24. Salem, M.L., Kishihara, K., Abe, K., Matsuzaki, G., Nomoto, K. 2000.  
N-3 polyunsaturated fatty acids accentuate B16 melanoma growth and metastasis through suppression of tumoricidal function of T cells and macrophages.  
*Anticancer Res.* 20, 3195-203.

< 吉田 >

25. Chen, Q. J., H. Yoshida, H. Takimoto, T. Ninomiya, M. Ohtsu, G. Kimura, and K. Nomoto. 2000.  
Ineffective control of murine cytomegalovirus by IE1-specific cytotoxic T lymphocytes during protracted infection in the lung.  
*Arch Virol* 145:1291.

26. Haraguchi, M., S. Torii, S. Matsuzawa, Z. Xie, S. Kitada, S. Krajewski, H. Yoshida, T. W. Mak, and J. C. Reed. 2000.  
Apoptotic Protease Activating Factor 1 (Apaf-1)-independent Cell Death Suppression by Bcl-2.  
*J Exp Med* 191:1709.
27. Hossain, M. S., H. Takimoto, T. Ninomiya, H. Yoshida, K. Kishihara, G. Matsuzaki, G. Kimura, and K. Nomoto. 2000.  
Characterization of CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> CD3<sup>+</sup> T-cell receptor- $\alpha$ beta<sup>+</sup> T cells in murine cytomegalovirus infection.  
*Immunology* 101:19.
28. Yada, S., H. Nukina, K. Kishihara, N. Takamura, H. Yoshida, K. Inagaki-Ohara, K. Nomoto, and T. Lin. 2001.  
IL-7 Prevents Both Caspase-Dependent and -Independent Pathways That Lead to the Spontaneous Apoptosis of i-IEL. *Cell Immunol* 208:88.
29. Joza, N., S. A. Susin, E. Daugas, W. L. Stanford, S. K. Cho, C. Y. Li, T. Sasaki, A. J. Elia, H. Y. Cheng, L. Ravagnan, K. F. Ferri, N. Zamzami, A. Wakeham, R. Hakem, H. Yoshida, Y. Y. Kong, T. W. Mak, J. C. Zuniga-Pflucker, G. Kroemer, and J. M. Penninger. 2001.  
Essential role of the mitochondrial apoptosis-inducing factor in programmed cell death. *Nature* 410:549.
- <岸原 >
30. Yada S, Nukina H, Kishihara K, Takamura N, Yoshida H, Inagaki-Ohara K, Nomoto K, and Lin T. 2001  
IL-7 prevents both caspase-dependent and -independent pathways that lead to the spontaneous apoptosis of i-IEL.  
*Cell. Immunol.* 208, 88-95..
31. Minagawa R, Okano S, Tomita Y, Shimizu I, Iwai T, Kishihara K, Nomoto K, Sugimachi K, and Nomoto K. 2001.  
Role of Fas-Fas ligand interaction in donor-specific transfusion-induced tolerance to HY antigen.  
*Transplant. Proc.* 33, 283.
32. Watanabe K, Hamano S, Yada S, Noda K, Kishihara K, Nomoto K, and Tada I. 2001.  
The effect of interleukin-4 on the induction of intestinal mast cells and chronological cytokine profiles during intestinal nematode *Strongyloides ratti* infection.  
*Parasitol. Res.* 87, 149-154.
33. Salem ML, Kishihara K, Abe K, Matsuzaki G, and Nomoto K. 2000.  
N-3 polyunsaturated fatty acids accentuate B16 melanoma growth and metastasis through suppression of tumoricidal function of T cells and macrophages.  
*Anticancer Res.* 20, 3195-203.

34. Tomita Y, Uchida T, Zhang QW, Shimizu I, Iwai T, Yoshikawa M, Kishihara K, Nomoto K, and Yasui H. 2000.  
Human skin xenograft rejection in CD45 exon-6 knockout mice: the implication of involvement of a direct pathway.  
Surg. Today 30, 816-820.
35. Hara H, Kishihara K, Matsuzaki G, Takimoto H, Tsukiyama T, Tigelaar RE, and Nomoto K. 2000.  
Development of dendritic epidermal T cells with a skewed diversity of TCRs in V $\beta$ 1-deficient mice.  
J. Immunol 165, 3695-3705.
36. Hossain MS, Takimoto H, Ninomiya T, Yoshida H, Kishihara K, Matsuzaki G, Kimura G, and Nomoto K. 2000.  
Characterization of CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> CD3<sup>+</sup> T-cell receptor-alpha-beta<sup>+</sup> T cells in murine cytomegalovirus infection.  
Immunology 101, 19-29.
37. Uchiyama H, Yanaga K, Kishihara K, Nomoto K, and Sugimachi K. 2000.  
Increased urinary nitrate excretion associated with hepatic allograft rejection in experimental rat models and clinical cases.  
Transpl. Int 13, 260-265.

## 総説

### < 松崎 >

1. 原博満, 松崎吾朗 . 2001.  
大腸菌感染防御における $\gamma\delta$ T 細胞の役割 .  
臨床免疫 35, 24-29.

### < 吉田 >

2. 平尾敦, 吉田裕樹 . 2000 .  
細胞周期チェックポイントキナーゼ Chk 2 による p53 活性化制御  
Molecular Medicine 37 ( 4 ) : 488 - 491 , 2000年
3. 吉田裕樹 . 2000.  
Apaf1 とミトコンドリア依存性アポトーシス  
臨床免疫 34 ( 3 ) : 397 - 402 .

### < 岸原 >

4. 岸原健二 . 2000 .  
CD45 Src ファミリーチロシンキナーゼの正・負の調節因子 . 臨床免疫 , 第 34 巻特別増刊号 ( 免疫担当細胞上の細胞表面分子とその機能 ) [ Auppl . 19 ] : 72-80, 2000.



5. 矢田親一郎，貫名英之，岸原健二．2000．  
腸管上皮内Tリンパ球における自発的アポトーシスの誘導機構．  
臨床免疫 34: 434-439.
6. 岸原健二．2001．  
免疫寛容の分子機構．医学のあゆみ 196: 890-894.

#### 学会発表

<松崎>

1. 原博満，松崎吾朗，岸原健二，野本亀久雄（2000）  
大腸菌感染で出現する T 細胞の機能解析．  
第11回日本生体防御学会，大阪．
2. 松崎吾朗，野本亀久雄（2000）  
*Listeria monocytogenes* 感染初期防御に關与するマウス T 細胞の反応メカニズムと  
機能の解析．  
第11回日本生体防御学会，大坂．
3. 陳其潔，山田久方，松崎吾朗，吉田裕樹，野本亀久雄（2000）  
MCMV 感染防御における胸腺非依存性 T 細胞の役割．  
第11回日本生体防御学会，大阪．
4. 陳其潔，山田久方，松崎吾朗，吉田裕樹，野本亀久雄（2000）  
サイトメガロウイルス感染防御における胸腺非依存性 T 細胞の役割．  
第30回日本免疫学会総会，仙台．
5. 皆川亮介，岡野慎士，岸原健二，野本健一，松崎吾朗，野本亀久雄（2000）  
HY 抗原に対する Donor Specific Transfusion (DST)- Induced Tolerance における Fas-Fas  
Ligand Interaction の役割．  
第30回日本免疫学会総会，仙台．
6. 岸原健二，原博満，松崎吾朗，野本亀久雄（2000）  
V $\delta$ 1 遺伝子欠損マウスにおける肺上皮内 $\gamma\delta$ T 細胞の発生・分化．  
第30回日本免疫学会総会，仙台．
7. 松崎吾朗，野本亀久雄（2000）  
*Listeria monocytogenes* 感染初期防御における V $\gamma$ 1<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T 細胞の恒常的 IL-12R 発現と  
priming 非依存的反応．ワークショップ・細菌・寄生虫感染とその制御．  
第30回日本免疫学会総会，仙台．
8. Hamano, S., Matsuzaki, G., Maekawa, Y., Hashimoto, A., Himeno, K., Nomoto, K., and Tada, I.  
(2000)  
The resistance of BALB/c mice infected with low dose of *Leishmania major* is determined by the

initial failure of IL-4 production, which is related to the insufficiency of LACK antigen.

第30回日本免疫学会総会，仙台．

<吉田>

9. 吉田裕樹 (2000, 10/4 - 6)  
Apaf1 欠損細胞における形質転換能，および細胞死の解析 ミニシンポジウム  
日本癌学会，
10. 佐々木正文，吉田裕樹，古賀泰裕，木村元喜，野本亀久雄 (2000, 10/12-14)  
HIV env gp160 発現 CD4 陽性細胞におけるカルシウム依存性アポトーシスの解析 (II)  
日本ウイルス学会．
11. 吉田裕樹 (2000/10/11 - 14)  
Apaf1 欠損細胞における細胞死の解析 シンポジウム  
日本生化学会．
12. 陳其潔，山田久方，松崎吾朗，吉田裕樹，野本亀久雄 (2000/11/14-16)  
サイトメガロウイルス感染防御における胸腺非依存性 T 細胞の役割  
日本免疫学会
13. 原博満，吉田裕樹，野本亀久雄 (2000/11/14-16)  
胸腺細胞のネガティブセレクションにおける Apaf1 の役割  
日本免疫学会．
14. 吉田裕樹，Noriaki Takamura, Shinichiro Yada, Kyoko Inagaki-Ohara, 池辺日王里, Tesu Lin (2000/12/13-16)  
Analysis of indomethacin-induced apoptosis.  
日本分子生物学会．
15. 吉田裕樹 (2001/2/10)  
Apaf1 依存性アポトーシスの免疫系および発癌における役割  
第5回東海アポトーシス研究会

<岸原>

16. 岸原健二，原博満，松崎吾朗，野本亀久雄 (2000/11/14-16)  
V<sub>1</sub> 欠損マウスにおける肺上皮内 T 細胞の発生・分化  
第30回日本免疫学会 (仙台)
17. 皆川亮介，岡野慎一，岸原健二，野本健一，松崎吾朗，野本亀久雄 (2000/11/14-16)  
HY 抗原に対する Donor Specific Transfusion (DST) Induced Tolerance における Fas-Fas  
Ligand Interaction の役割  
第30回日本免疫学会 (仙台)
18. 松山恵子，岸原健二，鎌田直幸，野本亀久雄 (2000/11/14-16)

「免疫ミルク」の抗炎症効果とマウスコラーゲン関節炎に対する抑制効果  
第30回日本免疫学会（仙台）