

大阪大学微生物病研究所 教授

審良 静男

「遺伝子改変に基づく生体防御システムの解明」

1. 研究実施の概要

われわれは、本研究において、生体防御に関わると思われるサイトカインやその受容体さらにその下流に存在するシグナル伝達分子のノックアウトマウスを作製・解析することを通じて、生体内における役割をあきらかにすることを目的とした。まず、サイトカインのシグナル伝達経路で活性化される転写因子 STAT ファミリーのノックアウトマウスを作製し、その機能を解析した。STAT3 ノックアウトマウスを作製したが、胎生期(胎生7-8日)に致死となり、キメラマウス作製による解析が不可能であった。そのため、Cre-loxP システム法を用いて、組織特異的に STAT3 を欠損させ、各組織における STAT3 の役割を検討した。STAT3 を T 細胞特異的に欠損させたマウスでは T 細胞の IL-6, IL-2 依存性の増殖が障害されており、その原因がそれぞれ IL-6 によるアポトーシス阻止の欠陥、IL-2 による IL-2R α 鎖の誘導の障害によることであきらかとなった。また、マクロファージ特異的に STAT3 を欠損したマウスでは、エンドキシンショックに対する感受性が極めて亢進していた。また生体内でマクロファージが Th1 反応誘導にかかわる IL-12 を多量に産生し、Th1 優位となり、慢性炎症性腸炎を生じてきた。これらの表現型は、抗炎症反応にかかわるサイトカインである IL-10 を欠損したマウスと類似していた。実際、STAT3 欠損マクロファージは IL-10 に対する反応性が消失しており、STAT3 がマクロファージにおいては IL-10 によるシグナル伝達に必須であることが判明した。皮膚特異的に STAT3 を欠損したマウスでは、創傷治癒の遅延がみられ、EGF によるケラチノサイトの移動が障害されていた。このように、STAT3 は、組織ごとに異なる作用を有し、多彩な生物反応にかかわる分子であることであきらかとなった。一方、STAT6 ノックアウトマウスは、Th2 細胞分化に必須のシグナル伝達分子で、STAT6 ノックアウトマウスでは、アレルギー性気道炎症モデル実験において、抗原感作による好酸球浸潤をとまなう気道炎症と気道過敏性の増加がまったくみとめられなかった。このことは、Th2 病の代表であるアレルギー性気管支喘息発症に STAT6 が深く関与していることを示しており、STAT6 の活性化をブロックすることが気管支喘息の治療につながる可能性を示唆した。

その後、IL-1 ファミリーに属する IL-18 の生理機能を、つづいてその受容体、細胞内シグナル伝達に關与するアダプター MyD88 の生理機能をあきらかにした。IL-18 ノックアウトマウスは、NK 細胞の機能と Th1 反応が障害されていた。しかしながら、その障害はいづれも部分的なものであり、IL-12 ノックアウトマウスと類似していた。そのため、IL-12/IL-18 ダブルノックアウトマウスを作製した。ダブルノックアウトマウスでは NK 細胞の機能および Th1 反応がきわめて強く障害されていた。IL-18 は、IL-12 と協調して NK 細胞の機能および Th1 反応に必須のサイトカインであることが判明した。機能の不明であった IL-1 受容体ファミリー IL-1Rrp のノックアウトマウスを作製し、IL-1Rrp が IL-18 受容体であることを示した。IL-1R ファミリーのシグナル伝達に関わると考えられていたアダプター MyD88 のノックアウトマウスを作製し、MyD88 が IL-1 および IL-18 のシグナル伝達に必須の分子であることを証明した。さらに MyD88 とも相同性のある TLR ファミリーのノックアウトマウスを作製することにより、その役割を解析した。その結果、TLR4 がリポポリサッカライド(LPS)の認識に、TLR2 がグラム陽性菌のペプチドグリカン・多くの病原菌由来のリポタンパクの認識に関わることを証明した。また、新規な TLR, TLR9 が細菌の DNA を認識する受容体であることを発見した。このように、各種の TLR が微生物の菌体成分を認識し、微生物の体内への侵入を感知する受容体であることをあきらかにし

た。また、MyD88 ノックアウトマウスでは、IL-1R, IL-18R に対する反応だけでなく、TLR を活性化させる LPS をはじめとする多くの細菌菌体成分にも反応しないことを見だし、MyD88 が、微生物認識に必須のシグナル伝達分子であることをあきらかにした。しかしながら、各成分に対する細胞の反応は異なり、Toll-like receptor/IL-1R に共通に用いられている経路以外に各 Toll-like receptor 特異的な経路の存在が示唆された。実際、LPS シグナル伝達においては、MyD88 依存性と非依存性経路の存在をあきらかとなった。LPS シグナルにおいては、MyD88 依存性経路は TNF- α , IL-12, IL-6 などのサイトカイン産生に必須であり、一方、MyD88 非依存性経路は IP-10 などの IFN- γ inducible genes の発現に関与することが判明した。さらに、MyD88 非依存性経路のみでも樹状細胞の成熟がおこりうることがあきらかとなった。このように、TLR ファミリーは、その認識する病原菌体成分がおのおの異なるばかりでなく、シグナル伝達経路においても個々に異なることがあきらかとなった。

(審良グループ) 審良グループは、上記にあげる以外にも各種のノックアウトマウスを作製し、その解析をおこなった。また、転写因子 NF-IL6 のターゲット遺伝子の同定、および新たなアポトーシスにかかわるキナーゼ群のクローニングをおこなった。以下に成果を列挙する。

- (1) NF-IL6 ファミリー C/EBP γ ノックアウトマウスの作製と C/EBP γ の NK 細胞における役割
- (2) IKK α ノックアウトマウスの作製と IKK α の四肢・皮膚分化での役割
- (3) IL-1R ファミリー T1/ST2 ノックアウトマウスの作製
- (4) NF-IL6 のターゲット遺伝子として MIP1 α , オステオポンチン、ハプトグロビン、新規レクチン Mincle の同定
- (5) アポトーシスに関わる新規セリン・スレオニンキナーゼ・ファミリー (ZIP キナーゼ, DRAK1, DRAK2, DUET, DAPK2) のクローニング

(中西グループ) 中西グループは、審良グループの作製したノックアウトマウス、なかでも IL-18, MyD88, STAT6 ノックアウトマウスを用いて、その免疫応答の変化、特に、IL-18 の生体防御反応における重要性を生体レベルで解析した。その結果、IL-18 の生理作用は、IL-12 と協調した場合には、強力な Th1 有意な反応を誘導すること、さらに IL-18 単独では逆に Th2 サイトカインの産生を誘導することを明らかにし、IL-18 の多彩な機能が明らかになった。シグナル分子 MyD88 にも解析を加え、MyD88 が IL-18 の生理作用に必須であること、LPS による IL-18 産生は MyD88 非依存性に起こることを明らかにした。さらに、IL-18 がリーシュマニア感染や、急性移植片対宿主病の発症に深く関与していることを、明らかにした。

2. 主な研究成果

(1) 論文発表(国内0件、海外56件)

1. Tanaka, T., Yoshida, N., Kishimoto, T., and Akira, S.: Defective adipocyte differentiation in mice lacking the C/EBP β and/or C/EBP δ . *EMBO J.* 16, 7432-7443, 1997.
2. Matsumoto, M., Sakao, Y., and Akira, S.: Ectopic expression of nuclear factor-interleukin 6 increases endogenous gene expression of macrophage inflammatory protein-1 alpha, osteopontin, and CD14 in a monocytic leukemia cell line. *Int. Immunol.*, 12, 1825-1835, 1998.
3. Kawai, T., Matsumoto, M., Takeda, K., Sanjo, H., and Akira, S.: ZIP-kinase, a novel serine/threonine kinase which mediates apoptosis. *Mol. Cell. Biol.*, 18, 1842-1651, 1998.
4. Takeda, K., Tsutsui, H., Yoshimoto, T., Adachi, O., Yoshida, N., Kishimoto, T., Okamura, H., Nakanishi, K., and Akira, S.: Defective NK cell activity and Th1 response in IL-18-deficient mice. *Immunity*, 8, 383-390, 1998.
5. Akimoto, T., Numata, F., Tamura, M., Takata, Y., Higashida, N., Takashi, T., Takeda, K., and Akira, S.: Abrogation of bronchial eosinophilic inflammation and airway hyperreactivity in STAT6-deficient mice. *J. Exp. Med.*, 187, 1537-1542, 1998.
6. Shimada, T., Matsumoto, M., Tatsumi, Y., Kanamaru, A., and Akira, S.: A novel lipopolysaccharide inducible C-C chemokine receptor related gene in murine macrophages. *FEBS Lett.* 425, 490-4, 1998.
7. Akira, S.: IL-6-regulated transcription factors. *Int. J. Biochem Cell Biol.* 1997, 29, 1401-1418, 1998.
8. Sanjo, H., Kawai, T., and Akira, S.: DRAKS, novel serine/threonine kinases related to death-associated protein kinase that trigger apoptosis. *J. Biol. Chem.* 273, 29066-29071, 1998.
9. Takeda, K., Kaisho T., Yoshida, N., Takeda, J., Kishimoto, T., and Akira, S.: Stat3 activation is responsible for IL-6-dependent T cell proliferation through preventing apoptosis: Generation and characterization of T cell-specific Stat3-deficient mice. *J. Immunol.* 161, 4652-4660, 1998.
10. Adachi, O., Kawai, T., Takeda, K., Matsumoto, M., Tsutsui, H., Sakagami, M., Nakanishi, K., and Akira, S.: Targeted disruption of the MyD88 gene resulted in impaired IL-1- and IL-18-mediated function. *Immunity*, 9, 143-150, 1998.
11. Yoshimoto, T., Takeda, K., Tanaka, T., Ohkusu, K., Kashiwamura, S., Okamura, H., Akira, S., and Nakanishi, K.: Interleukin 12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells and B cells: Synergism with IL-18 for IFN- γ production. *J. Immunol.* 161, 3400-3407, 1998.
12. Akaishi, H., Takeda, K., Kaisho, T., Shineha, R., Satomi, S., Takeda, J., and Akira, S.: Defective IL-2-mediated IL-2 receptor α chain expression in Stat3-deficient T lymphocytes. *Int. Immunol.*, 10, 1747-1751, 1998.
13. Tanaka, T., Tsujimura, T., Takeda, K., Sugihara A., Maekawa, A., Terada, N., Yoshida, N., and Akira, S.: Targeted disruption of ATF4 discloses its essential role in formation of eye lens secondary fibers. *Genes Cells* 3, 801-810, 1998.
14. Hyodo, Y., Matsui, K., Hayashi, N., Tsutsui, H., Kashiwamura, S., Yamauchi, H., Hiroishi, K., Takeda, K., Tagawa, Y., Iwakura, Y., Kayagaki, N., Kurimoto, M., Hada, T., Okamura, H., Yagita, H., Akira, S., Nakanishi, K., and Higashino, K.: IL-18 up-regulates perforin-mediated NK activity without increasing perforin messenger RNA expression by binding to constitutively expressed IL-18 receptor. *J. Immunol.* 162, 1662-1668, 1999.
15. Kawai, T., Sanjo, H., and Akira, S.: Duet is a novel serine/threonine kinase with Dbl-Homology (DH) and Pleckstrin-Homology (PH) domains. *Gene.* 227, 249-255, 1999.
16. Sakao, Y., Takeda, K., Tsutsui, H., Nomura, F., Okamura, H., Nakanishi, K., and Akira, S.: IL-18-deficient mice are resistant to endotoxin-induced liver injury but highly susceptible to endotoxin shock. *Int. Immunol.* 11, 471-480, 1999.
17. Takeda, K., Clausen, B., Kaisho, T., Tsujimura, T., Terada, N., Förster, I., and Akira, S.: Enhanced Th1 activity and development of chronic enterocolitis in mice devoid of Stat3 in macrophages and neutrophils. *Immunity* 10, 39-49, 1999.
18. Hoshino, K., Takeuchi, O., Kawai, T., Sanjo, H., Ogawa, T., Takeda, Y., Takeda, K., and Akira, S.: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to LPS: evidence for TLR4 as the *Lps* gene product. *J. Immunol.* 162, 3749-3752, 1999.
19. Takeuchi, O., Kawai, T., Sanjo, H., Copeland, N. G., Gilbert, D. J., Jenkins, N., Takeda, K., and Akira, S.: TLR6: a novel member of an expanding toll-like receptor family. *Gene* 231, 59-65, 1999.
20. Akira, S.: Functional roles of STAT family proteins: lessons from knockout mice. *Stem Cells.* 17, 138-46, 1999.
21. Hoshino, K., Tsutsui, H., Kawai, T., Takeda, K., Nakanishi, K., Takeda, Y., and Akira, S.: Generation of IL-18-receptor-deficient mice: evidence for IL-1Rrp as an essential IL-18 binding receptor. *J. Immunol.* 162, 5041-5044, 1999.
22. Takeda, K., Takeuchi, O., Tsujimura, T., Itami, S., Adachi, O., Kawai, T., Sanjo, H., Yoshikawa, K., Terada, N., and Akira, S.: Limb and skin abnormalities in mice lacking IKK α . *Science* 284, 313-316, 1999.
23. Kawai, T., Nomura, F., Hoshino, K., Copeland, N. G., Gilbert, D. J., Jenkins, N. A., and Akira, S.: Death-associated protein kinase 2 is a new calcium/calmodulin-dependent protein kinase that signals apoptosis through its catalytic activity. *Oncogene.* 18, 3471-80, 1999.
24. Kawai, T., Adachi, O., Ogawa, T., Takeda, K., and Akira, S.: Unresponsiveness of MyD88-deficient mice to endotoxin. *Immunity* 11, 115-122, 1999.
25. Shimada, T., Kawai, T., Takeda, K., Matsumoto, M., Inoue, J., Tatsumi, Y., Kanamaru, A., and Akira, S.: IKK-i: A novel lipopolysaccharide-inducible kinase that is related to I κ B kinase. *Int. Immunol.* 11, 1357-1362, 1999.

26. Hayashi, N., Matsui, K., Tsutsui, H., Osada, Y., Mohamed, R. T., Kashiwamura, S., Hyodo, Y., Takeda, K., Akira, S., Hada, T., Higashino, K., Kojima, S., and Nakanishi, K.: Kupffer cells from *Schistosoma mansoni*-infected mice are responsible for prompt type-2-differentiation of hepatic T cells in response to worm antigens. *J. Immunol.* 163, 6702-6711, 1999.
27. Tsutsui, H., Kayagaki, N., Kuida, K., Nakano, H., Hayashi, N., Takeda, K., Matsui, K., Kashiwamura, S., Hada, T., Akira, S., Yagita, H., Okamura, H., and Nakanishi, K.: Caspase-1-independent Fas/Fas ligand-mediated IL-18 secretion from macrophages causes acute liver injury in mice. *Immunity* 11, 359-367, 1999.
28. Sano, S., Itami, S., Takeda, K., Tarutani, M., Yamaguchi, Y., Miura, H., Yoshikawa, K., Akira, S., and Takeda, J.: Keratinocyte-specific ablation of Stat3 exhibits impaired skin remodeling, but does not affect skin morphogenesis. *EMBO J.* 18, 4657-4668, 1999.
29. Takeuchi, O., Hoshino, K., Kawai, T., Sanjo, H., Takada, H., Ogawa, T., Takeda, K., and Akira, S.: Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of Gram-negative and Gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity* 11, 443-451, 1999.
30. Matsumoto, M., Tanaka, T., Kaisho, T., Sanjo, H., Copeland, N. G., Gilbert, D. J., Jenkins, N. A., and Akira, S.: A novel LPS-inducible C-type lectin is a transcriptional target of NF-IL6 in macrophages. *J. Immunol.* 163, 5039-5048, 1999.
31. Kaisho, T., Tsutsui, H., Tanaka, T., Tsujimura, T., Takeda, K., Kawai, T., Yoshida, N., Nakanishi, K., and Akira, S.: Impairment of natural killer cytotoxic activity and interferon- γ production in C/EBP γ -deficient mice. *J. Exp. Med.* 190, 1673-1582, 1999.
32. Hoshino, K., Kashiwamura, S., Kuribayashi, K., Kodama, T., Tsujimura, T., Nakanishi, K., Matsuyama, T., Takeda, K., and Akira, S.: Absence of IL-1 receptor-related T1/ST2 does not affect T helper cell type 2 development and its effector function. *J. Exp. Med.* 190, 1541-1548, 1999.
33. Yoshimoto, T., Tsutsui, H., Tominaga, K., Hoshino, K., Okamura, H., Akira, S., Paul, W. E., and Nakanishi, K.: IL-18, although antiallergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* , 96, 13962-13966, 1999.
34. Takeuchi, O., Takeda, K., Hoshino, K., Adachi, O., Ogawa, T., and Akira, S.: Cellular responses to bacterial cell wall components are mediated through MyD88-dependent signaling cascades. *Int. Immunol.* 12, 113-117, 2000.
35. Takeuchi, O., Kaufmann, A., Grote, K., Kawai, T., Hoshino, K., Morr, M., Muhlradt, P. F., and Akira, S.: Cutting edge: preferentially the R-stereoisomer of the mycoplasmal lipopeptide macrophage-activating lipopeptide-2 activates immune cells through a toll-like receptor 2- and MyD88-dependent signaling pathway. *J. Immunol.* 164, 554-557, 2000.
36. Akira, S.: The role of IL-18 in innate immunity. *Curr Opin Immunol.* 12, 59-63, 2000.
37. Takeuchi, S., Takeda, K., Oishi, I., Nomi, M., Ikeya, M., Itoh, K., Tamura, S., Ueda, T., Hatta, T., Otani, H., Terashima, T., Takada, S., Yamamura, H., Akira, S., and Minami, Y.: Mouse Ror2 receptor tyrosine kinase is required for the heart development and limb formation. *Genes Cells* 5, 71-78, 2000.
38. Nomura, F., Akashi, S., Sakao, Y., Sato, S., Kawai, T., Matsumoto, M., Nakanishi, K., Kimoto, M., Miyake, K., Takeda, K., and Akira, S.: Endotoxin tolerance in mouse peritoneal macrophages correlates with downregulation of surface Toll-like receptor 4 expression. *J. Immunol.* 164, 3476-3479, 2000.
39. Nomura, F., Kawai, T., Nakanishi, K., and Akira, S.: NF- κ B activation through IKK-*i*-dependent I-TRAF/TANK phosphorylation. *Genes Cells.* 5, 191-202, 2000.
40. Takeda, K., and Akira, S.: STAT family of transcription factors in cytokine-mediated biological responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 11, 199-207, 2000.
41. Akira, S.: Roles of STAT3 defined by tissue-specific gene targeting. *Oncogene* 19, 2607-2611, 2000.
42. Ohkusu, K., Yoshimoto, T., Takeda, K., Ogura, T., Kashiwamura, S., Iwakura, K., Akira, S., Okamura, H., and Nakanishi, K.: Potentiality of interleukin-18 as a useful reagent for treatment and prevention of *Leishmania major* infection. *Infect. Immun.* 68, 2449-2456, 2000.
43. Sakao, Y., Kawai, T., Takeuchi, O., Copeland, N. G., Gilbert, D. J., Jenkins, N. A., Takeda, K., Akira, S.: Mouse proteasomal ATPases Psmc3 and Psmc4: genomic organization and gene targeting. *Genomics* 67, 1-7, 2000.
44. Akira, S.: Toll-like receptors: lessons from knockout mice. *Biochem Soc Trans.* 28, 551-556, 2000.
45. Yoshimoto, T., Mizutani, H., Tsutsui, H., Noben-Trauth, N., Yamanaka, K., Tanaka, M., Izumi, S., Okamura, S., Paul, W. E., and Nakanishi, K.: IL-18 induction of IgE: dependence on CD4+ T cells, IL-4, and STAT6. *Nature Immunol.* 1, 132-137, 2000.
46. Kaisho, T., and Akira, S.: Critical roles of Toll-like receptors in host defense. *Crit. Review Immunol.* 20, 393-405, 2000.
47. Takeuchi, O., Hoshino, K., and Akira, S.: Cutting edge: TLR2-deficient and MyD88-deficient mice are highly susceptible to *Staphylococcus aureus* infection. *J. Immunol.* 165, 5392-5396, 2000.
48. Sato, S., Nomura, F., Kawai, T., Takeuchi, O., Muhlradt, P. F., Takeda, K., and Akira, S.: Synergy and cross-tolerance between Toll-like receptor (TLR) 2- and TLR4-mediated signaling pathways. *J. Immunol.* 165, 7096-7101, 2000.
49. Hemmi, H., Takeuchi, O., Kawai, T., Kaisho, T., Sato, S., Sanjo, H., Hoshino, K., Wagner, H., Takeda, K., and Akira, S.: A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 408, 740-745, 2000.
50. Seki, E., Tsutsui, H., Nakano, H., Tsuji, N. M., Hoshino, K., Adachi, O., Adachi, K., Futatsugi, S., Kuida, K., Takeuchi, O., Okamura, H., Fujimoto, J., Akira, S., and Nakanishi, K.: Lipopolysaccharide-Induced IL-18

Secretion from Murine Kupffer Cells Independently of Myeloid Differentiation Factor 88 That Is Critically Involved in Induction of Production of IL-12 and IL-1 β . *J Immunol.* 166, 2651-2657, 2001.

51. Kaisho, T., Takeda, K., Tsujimura, T., Kawai, T., Nomura, F., Terada, N., and Akira, S.: I κ B Kinase alpha Is Essential for Mature B Cell Development and Function. *J Exp Med.* 193, 417-426, 2001.
52. Kaisho, T., and Akira, S.: Dendritic cell function in Toll-like receptor- and MyD88-knockout mice. *Trend Immunol.* 22, 78-83, 2001
53. Itoi, H., Fujimori, Y., Tsutsui, H., Matsui, K., Futatsugi, S., Okamura, H., Hara, H., Hada, T., Kakishita, E., and Nakanishi, K. Fas ligand-induced caspase-1-dependent accumulation of interleukin 18 in mice undergoing acute graft-versus host disease. *Blood* 98, 235-237, 2001
54. Takeuchi, O., Kawai, T., Muhlratt, P. F., Radolf, J. D., Zychlinsky, A., Takeda, K., and Akira, S.: Discrimination of bacterial lipopeptides by Toll-like receptor 6. *Int. Immunol.* 13, 933-940, 2001.
55. Kaisho, T., Takeuchi, O., Kawai, T., Hoshino, K., and Akira, S.: Endotoxin-induced maturation of MyD88-deficient dendritic cells. *J. Immunol.* 166, 5688-5694 2001.
56. Kawai, T., Takeuchi, O., Fujita, T., Inoue, J., Muhlratt, P., Sato, S., Hoshino, K., and Akira, S.: MyD88-independent activation of IRF-3 and induction of interferon- γ -inducible genes in response to lipopolysaccharide. *J. Immunol.* 167, 5887-5894, 2001.

(2) 口頭発表

招待、口頭講演(国内 42 件、海外 7 件)

- (a) 竹田潔、改正恒康、吉田進昭、岸本忠三、竹田潤二、審良静男: Cre-loxP system を利用した T 細胞特異的 Stat3 欠損マウスの作製と解析、第 27 回日本免疫学会総会・学術集会、1997. 10. 29-31、札幌
- (b) 足達治、竹田潔、筒井ひろ子、善本知弘、岡村春樹、中西憲司、審良静男: IGIF/IL-18 の生体内での役割: IGIF/IL-18 欠損マウスの解析、第 27 回日本免疫学会総会・学術集会、1997. 10. 29-31、札幌
- (c) 松本真琴、田中貴志、河合太郎、村上正晃、上出利光、審良静男: オステオポンチンはマクロファージにおける NF-IL6 の標的遺伝子である、第 27 回日本免疫学会総会・学術集会、1997. 10. 29-31、札幌
- (d) Tanaka, T., Kishimoto, T., and Akira, S.: NF-IL6 is essential for Th1 cell development and T cell anergy. Keystone Symposia, 1998. 1. 28, Keystone, USA
- (e) 審良静男: 免疫・炎症反応における STAT ファミリーの役割、第 25 回日本医学会総会、1998. 4.2-4, 東京
- (f) 審良静男: Loss of IL-1- and IL-18-mediated function in MyD88 knockout mice、第 28 回日本免疫学会総会・学術集会、1998. 12. 2-4, 神戸
- (g) 竹田潔、審良静男: Mice lacking Stat3 in macrophage and neutrophil display enhanced Th1 activity and develop chronic enterocolitis、第 28 回日本免疫学会総会・学術集会、1998. 12. 2-4, 神戸
- (h) 改正恒康、筒井ひろ子、田中貴志、竹田潔、中西憲司、審良静男: 転写因子 Ig/EBP-1 欠損マウスにおける NK 細胞の機能低下、第 28 回日本免疫学会総会・学術集会、1998. 12. 2-4, 神戸
- (i) 審良静男、改正恒康、竹田潔: Stat6 欠損マウスを用いた気管支喘息発症メカニズムの解析、第 28 回日本免疫学会総会・学術集会、1998. 12. 2-4, 神戸
- (j) 竹田潔、改正恒康、審良静男: マクロファージ、好中球特異的 STAT3 欠損マウスの作製と解析、第 28 回日本免疫学会総会・学術集会、1998. 12. 2-4, 神戸
- (k) 野村文子、竹田潔、筒井ひろ子、改正恒康、岡村春樹、中西憲司、審良静男: IL-18 欠損マウスはエンドトキシンによる肝障害に耐性だが、ショックに高感受性である、第 28 回日本免疫学会総会・学術集会、1998. 12. 2-4, 神戸
- (l) 星野克明、竹田潔、筒井ひろ子、中西憲司、審良静男: IL-1Rrp (IL-18 レセプター) 欠損マウスの作成と解析、第 28 回日本免疫学会総会・学術集会、1998. 12. 2-4, 神戸
- (m) 河合太郎、竹田潔、松本真琴、審良静男: MyD88 ノックアウトマウスの作製と解析、第 28 回日本免疫学会総会・学術集会、1998. 12. 2-4, 神戸
- (n) 足達治、竹田潔、筒井ひろ子、岡村春樹、中西憲司、審良静男: ノックアウトマウスを用いた IL-12 と IL-18 の生体内での役割の解析、第 28 回日本免疫学会総会・学術集会、1998. 12. 2-4, 神戸
- (o) 嶋田高広、河合太郎、松本真琴、野村文子、竹田潔、辰巳陽一、金丸昭久、審良静男: マクロファージにおいて LPS 刺激によって誘導される新規セリン/スレオニンキナーゼのクローニング、第 28 回日本免疫学会総会・学術集会、1998. 12. 2-4, 神戸
- (p) 審良静男: STAT3 の免疫反応における役割: 組織特異的ノックアウト法による解析、第 21 回日本分子生物学会年会、1998. 12.16-19, 横浜
- (q) Akira, S.: MyD88 and TLR4 KO mice are LPS-hyporesponsive., 2nd Gordon Research Conference on antimicrobial peptides, Il Ciocco, Barga, Italy, 1999. 4. 28
- (r) 審良静男: 個体レベルでの IKK ファミリー IKK α と IKK3 の役割、第 72 回日本生化学会、1999. 10. 6-9、横浜
- (s) 審良静男: エンドトキシン不応性ノックアウトマウスの作製と解析、第 20 回日本炎症学会、1999. 7. 15-16、仙台
- (t) 審良静男: MyD88 knockout and Toll-like receptor 4 knockout mice are hyporesponsive to endotoxin., 第 8 回国際マクロファージ分子細胞生物学シンポジウム、1999. 6. 18-19、東京
- (u) 竹田潔、審良静男: LPS 認識における TLR/MyD88 の役割、東京免疫フォーラム、1999. 6. 25、東京
- (v) 松本真琴、山条秀樹、改正恒康、審良静男: マクロファージにおける NF-IL6 の新規標的遺伝子 Mincle の同定、第 29 回日本免疫学会総会・学術集会、1999. 12.1-3、京都
- (w) 星野克明、竹内理、河合太郎、山条秀樹、小川知彦、竹田潔、審良静男: TLR4 (Toll-like receptor 4) 欠損マ

- ウスの作製と解析、第 29 回日本免疫学会総会・学術集会、1999. 12.1-3、京都
- (x) 竹内理、星野克明、足達治、小川知彦、竹田潔、審良静男: MyD88 はさまざまな細菌菌体成分に対する反応に必須である、第 29 回日本免疫学会総会・学術集会、1999. 12.1-3、京都
 - (y) 河合太郎、足達治、小川知彦、竹田潔、審良静男: LPS シグナル伝達における MyD88 の役割、第 29 回日本免疫学会総会・学術集会、1999. 12.1-3、京都
 - (z) 坂尾宣充、星野克明、柏村信一郎、中西憲司、竹田潔、審良静男: T1/ST2 欠損マウスの作製と解析、第 29 回日本免疫学会総会・学術集会、1999. 12.1-3、京都
 - (aa) 改正恒康、竹田潔、審良静男: IKK α は抹消リンパ組織における B 細胞の分化、成熟に必須である、第 29 回日本免疫学会総会・学術集会、1999. 12.1-3、京都
 - (bb) 竹田潔、審良静男: Regulation of inflammatory response by Stat1 and Stat3、第 29 回日本免疫学会総会・学術集会、1999. 12.1-3、京都
 - (cc) 審良静男: Roles of Toll-like receptors in innate immunity、第 29 回日本免疫学会総会・学術集会、1999. 12.1-3、京都
 - (dd) 竹田潔、改正恒康、審良静男: NF- κ B 活性化に関わるキナーゼ IKK α の生理機能、第 22 回日本分子生物学会年会、1999. 12. 7-10、福岡
 - (ee) 審良静男: 微生物認識にかかわる Toll 受容体 TLR2 と TLR4、第 22 回日本分子生物学会年会、1999. 12. 7-10、福岡
 - (ff) Takeuchi, O., Hoshino, K., Kawai, T., Takeda, K., and Akira, S.: Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of Gram-negative and Gram-positive bacterial cell wall components. *Keystone Symposia*, 2000. 2. 25. Santa Fe, USA
 - (gg) 審良静男: サイトカインシグナル伝達分子のノックアウトと Th 反応、第 21 回日本炎症学会、2000. 7. 4-5、東京
 - (hh) 審良静男: エンドトキシン認識にかかわる Toll 受容体とそのシグナル伝達、第 5 回エンドトキシン研究会、2000. 11. 27、別府
 - (ii) 審良静男: Toll-like receptor と感染免疫、第 40 回日本リンパ網内系学会、2000. 8. 17-18、浜松
 - (jj) 竹田潔、審良静男: Toll-like receptor による病原体の認識機構、第 37 回補体シンポジウム、第 11 回日本生体防御学会合同学術集会、2000. 8. 25、大阪
 - (kk) 竹田潔、審良静男: コンディショナルノックアウトによる STAT3 の生理機能解析、第 73 回日本生化学会、2000. 10. 11-14、横浜
 - (ll) 改正恒康、竹内理、河合太郎、審良静男: Functional maturation of MyD88-deficient dendritic cells in response to endotoxin、第 9 回マクロファージ分子細胞生物学会、2000. 6. 5、京都
 - (mm) Akira, S.: Toll-like receptors: lessons from knockout mice, 18th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, 2000. 7. 19, London, UK
 - (nn) 山条秀樹、竹田潔、改正恒康、澁谷浩司、宮崎純一、審良静男: TAB2 (TAK1 binding protein 2) 遺伝子欠損マウスの作製と解析、第 30 回日本免疫学会総会・学術集会、2000. 11. 14-16、仙台
 - (oo) 野村文子、赤司祥子、坂尾宣充、佐藤慎太郎、河合太郎、松本真琴、木本雅夫、三宅健介、竹田潔、審良静男: マウス腹腔マクロファージにおける LPS トランスは Toll-like receptor 4 (TLR4) の発現減少と相関している、第 30 回日本免疫学会総会・学術集会、2000. 11. 14-16、仙台
 - (pp) 竹内理、竹田潔、審良静男: TLR6, TLR2 による細菌菌体成分認識機構の解析、第 30 回日本免疫学会総会・学術集会、2000. 11. 14-16、仙台
 - (qq) 辺見弘明、竹内理、河合太郎、改正恒康、佐藤慎太郎、山条秀樹、星野克明、竹田潔、審良静男: バクテリア由来非メチル化 DNA による免疫応答に必須な Toll-like receptor の同定、第 30 回日本免疫学会総会・学術集会、2000. 11. 14-16、仙台
 - (rr) 改正恒康、竹内理、河合太郎、星野克明、審良静男: MyD88 欠損樹状細胞はエンドトキシン刺激により機能的に成熟する、第 30 回日本免疫学会総会・学術集会、2000. 11. 14-16、仙台
 - (ss) Akira, S.: Toll-like receptors in microbial recognition、第 6 回国際エンドトキシン学会、2000. 8. 25, Paris, France
 - (tt) 改正恒康、審良静男: 自然免疫に関わる Toll-like receptors とそのシグナル伝達、第 11 回フォーラムインドーション、2000. 11. 24、熊本
 - (uu) 審良静男: Toll-like receptor による微生物認識、第 6 回日本エンドトキシン研究会、2000. 11. 24、栃木
 - (vv) Takeda, K., Nomura, F., Sato, S., and Akira, S.: Molecular mechanism for tolerance of macrophages to bacterial components. *Keystone Symposia* 2001. 1. 22-26, Keystone USA
 - (ww) Akira, S.: Genetic approaches to signaling in innate immunity. *Keystone Symposia* 2001. 1. 22-26, Keystone USA

ポスター発表 (国内 22 件、海外 2 件)

1. 河合太郎、松本真琴、竹田潔、審良静男: ATF4 と結合する新規セリン・スレオニンキナーゼのクローニング、第 27 回日本免疫学会総会・学術集会、1997. 10. 29-31、札幌
2. 田中貴志、柏村信一郎、岸本忠三、吉田進昭、岡村春樹、審良静男: C/EBP ファミリーに属する転写因子 NF-IL6 は Th1 細胞の分化に必須の分子である、第 27 回日本免疫学会総会・学術集会、1997. 10. 29-31、札幌
3. 赤石洋、竹田潔、河合太郎、審良静男: Growth arrest で誘導される MyD116 の機能解析、第 27 回日本免疫学会総会・学術集会、1997. 10. 29-31、札幌
4. 河合太郎、松本真琴、竹田潔、審良静男: ロイシンジッパー構造を有しアポトーシスを誘導する新規セリン・スレオニンキナーゼのクローニング、第 20 回日本分子生物学会、1997. 12. 16-19、京都
5. 竹田潔、改正恒康、吉田進昭、岸本忠三、竹田潤二、審良静男: T 細胞特異的 Stat3 欠損マウスの作製とその解析、

- 第 20 回日本分子生物学会, 1997. 12. 16-19 京都
6. 田中貴志、竹田潔、吉田進昭、審良静男: ATF-4 は水晶体の形成に必須の転写因子である、第 20 回日本分子生物学会, 1997. 12. 16-19 京都
 7. 赤石洋、竹田潔、改正恒康、審良静男: T 細胞特異的 Stat3 欠損マウスにおける IL-6、IL-2 依存性の T 細胞増殖の障害の解析、第 28 回日本免疫学会総会・学術集会、1998. 12. 2-4, 神戸
 8. 坂尾宣充、竹田潔、改正恒康、審良静男: Stat6 欠損マウスはエンドトキシンショックに高感受性である、第 28 回日本免疫学会総会・学術集会、1998. 12. 2-4, 神戸
 9. 竹内理、山条秀樹、河合太郎、竹田潔、審良静男: 新規 Toll-like レセプター (TLR) 遺伝子 TLR6 のクローニング、第 28 回日本免疫学会総会・学術集会、1998. 12. 2-4, 神戸
 10. 竹田潔、竹内理、河合太郎、審良静男: IKK α 欠損マウスの作製と解析、第 21 回日本分子生物学会年会、1998. 12.16-19, 横浜
 11. 河合太郎、竹田潔、足達治、松本真琴、筒井ひろ子、中西憲司、審良静男: MyD88 ノックアウトマウスの作製と解析、第 21 回日本分子生物学会年会、1998. 12.16-19, 横浜
 12. 山条秀樹、河合太郎、審良静男: DAP kinase と相同性を有す新規セリン・スレオニンキナーゼ DRAK1, 2 のクローニング、第 21 回日本分子生物学会年会、1998. 12.16-19, 横浜
 13. 野村文子、河合太郎、審良静男: アポトーシスを誘導する新規カルシウム/カルモデュリン依存性キナーゼ DAP キナーゼ 2 (DRAK2) のクローニング、第 21 回日本分子生物学会年会、1998. 12.16-19, 横浜
 14. 竹内理、山条秀樹、河合太郎、竹田潔、審良静男: 新規 Toll-like レセプター (TLR) 遺伝子 TLR6 のクローニング、第 21 回日本分子生物学会年会、1998. 12.16-19, 横浜
 15. 嶋田高広、河合太郎、井上純一郎、松本真琴、野村文子、竹田潔、辰巳陽一、金丸昭久、審良静男: マクロファージにおいて LPS 刺激によって誘導される新規セリン/スレオニンキナーゼのクローニング、第 21 回日本分子生物学会年会、1998. 12.16-19, 横浜
 16. Takeda, K., Akira, S.: Multi-functional role for STAT3 in the immune system. 64th Cold Spring Harbor Symposium, Signaling and Gene Expression in the Immune System, Cold Spring Harbor, USA, 1999. 6. 2-7.
 17. 野村文子、河合太郎、中西憲司、審良静男: 新規 IkB キナーゼファミリー IKK-3 の特異的基質の同定と解析、第 29 回日本免疫学会総会・学術集会、1999. 12. 1-3, 京都
 18. 山条秀樹、竹内理、星野克明、小川知彦、高田春比古、竹田潔、審良静男: TLR2 欠損マウスの作製とその解析、第 29 回日本免疫学会総会・学術集会、1999. 12. 1-3, 京都
 19. 竹内理、星野克明、河合太郎、山条秀樹、竹田潔、審良静男: TLR2 欠損マウスの作製と解析、第 22 回日本分子生物学会年会、1999. 12. 7-10, 福岡
 20. 河合太郎、野村文子、審良静男: IKK-i の特異的基質の同定、第 22 回日本分子生物学会年会、1999. 12. 7-10, 福岡
 21. Matsumoto, M., and Akira, S.: A novel LPS-inducible C-type lectin is a transcriptional target of NF-IL6 in macrophages. Keystone Symposia, 2000. 2. 25 Santa Fe, USA
 22. 佐藤慎太郎、河合太郎、星野克明、竹内理、審良静男: MyD88 を介さない新たな LPS シグナル伝達機構、第 30 回日本免疫学会総会・学術集会、2000. 11. 14-16, 仙台
 23. 星野克明、辻亮平、Bernadeta Nowak、竹田潔、改正恒康、審良静男: λ -カラゲナンにより誘導される炎症反応は Toll-like receptor 4 (TLR4) を介する、第 30 回日本免疫学会総会・学術集会、2000. 11. 14-16, 仙台
 24. 坂尾宣充、竹田潔、松本真琴、横山清司、植松智、審良静男: マクロファージにおける IL-10 の標的遺伝子の同定、第 30 回日本免疫学会総会・学術集会、2000. 11. 14-16, 仙台

プレス発表

「細菌の DNA を認識する新しい受容体 TLR9 を発見」2000 年 12 月 1 日

(3) 特許出願(国内 9 件、海外 2 件)

国内

- 特願平 9-261589 号「セリン/スレオニンキナーゼをコードする遺伝子」
- 特願平 10-304085 号「新規 IkB キナーゼ(IKK-i)及びその遺伝子」
- 特願平 10-304110 号「新規トル様(Toll-like)レセプター及びその遺伝子」
- 特願平 11-7365 号「エンドトキシン不応答性モデルマウス」
- 特願平 11-228282 号「細菌細胞壁成分不応答性モデルマウス」
- 特願平 11-309238 号「細菌の菌体成分不応答性モデルマウス」
- 特願平 11-293724 号「新規 C 型レクチンおよびその遺伝子」
- 特願 2000-219652 号「細菌 DNA を特異的に認識する受容体タンパク質」
- 特願 2000-232451 号「マイコプラズマ由来リボタンパク・リポペプチド不応答性モデル非ヒト動物」

海外

- PCT/JP99/05916「IKK-i キナーゼの新たな基質 I-TRAF の同定」
- PCT/JP00/06820「新規 C 型レクチンおよびその遺伝子」

(4) 受賞等

受賞

井上學術賞「免疫系におけるシグナル伝達と生体内での役割」

2001 年 2 月 2 日

新聞報道

- 1996年4月19日、読売新聞
「アトピー、花粉症、特定タンパク質が関与」
- 1999年4月9日、日経産業新聞
「出生前の成長に重要な酵素発見」
- 1999年4月9日、日刊産業新聞
「リン酸化酵素 IKK α 手足、皮膚発生に必須」
- 1999年4月9日、日本工業新聞
「IKK α の働き解明」
- 1999年7月14日、科学新聞
「科学技術振興事業団、戦略的基礎研究推進事業、注目される研究成果から」
- 2000年12月7日、日本経済新聞
「侵入細菌のDNA識別」
- 2000年12月7日、日刊工業新聞
「細菌のDNA認識」
- 2000年12月7日、日経産業新聞
「細菌のDNA認識タンパク質を発見」
- 2000年12月7日、朝日新聞
「細菌DNA見分け免疫スイッチオン」