

戦略的創造研究推進事業 CREST  
研究領域「免疫難病・感染症などの先進医療技術」

研究課題  
「制御性 T 細胞による新しい免疫制御法の開発」

## 研究終了報告書

研究期間 平成15年10月～平成21年3月

研究代表者:坂口志文

(京都大学再生医科学研究所  
生体機能調節学 教授)

## § 1 研究実施の概要

### 1.1 研究の構想

制御性 T 細胞 (Regulatory T cells、以下 Treg と略) は、ヒトを含め哺乳動物の正常個体中に存在し、免疫応答に対する“負”の制御を司る。その異常は、正常自己組織に対する異常免疫応答としての自己免疫病 (例えば I 型糖尿病、甲状腺炎)、過剰免疫反応としてのアレルギー、炎症性腸疾患など様々な免疫病の原因となる。一方、Treg の操作により、このような免疫病の治療・予防が可能である。さらに、Treg 数の減少、機能減弱化を図れば、癌細胞に対する免疫応答を惹起、強化でき、逆に、Treg 数の増加、機能強化により、移植臓器に対する拒絶反応を抑制すれば、安定な移植免疫寛容を導入できる。即ち、免疫系に生理的に備わった免疫制御機構である Treg を標的として、病的および生理的な免疫応答制御が可能である。本研究の狙いは、Treg による免疫システム制御という新たな概念に基づき、アレルギー・自己免疫疾患、難治感染症、悪性腫瘍の治療と予防、また移植免疫寛容の誘導など、新たな免疫治療法の基礎を確立しようとするところにある。

### 1.2 研究の実施と成果

本研究では、現在までに以下の成果を上げた。

#### (1) Treg の発生・機能における Foxp3 の役割。

CD25+CD4+Treg の発生・分化に Foxp3 遺伝子が必須であることを見出した。Foxp3 は転写因子をコードしており、ヒトの遺伝性免疫疾患 IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) の原因遺伝子である。Foxp3 は、胸腺、末梢の CD25+CD4+Treg に特異的に発現しているだけでなく、通常 T 細胞に Foxp3 を強制発現させると、機能的にも表現型でも Treg 様に転換でき、そのようにして作製した Treg は生体内で自己免疫性炎症を抑制できた (Hori et al., *Science*, 2003)。即ち、Foxp3 は、Treg の発生・機能のマスター制御遺伝子である。ヒト FOXP3 遺伝子は、ヒト Treg にも特異的に発現しており、ヒト T 細胞に FOXP3 遺伝子を強制発現させ機能的に Treg 様に転換できる (Yagi et al., *Int. Immunol.*, 2004)。この結果は、Foxp3 遺伝子操作によるヒト自己免疫病、炎症性疾患の治療が可能であることを意味する。

Treg の発生、機能を解明すべく、Foxp3 が制御する遺伝子群をマイクロアレイ法により網羅的に探索したところ、Gpr83, Helios など、制御性 T 細胞に特異的に発現しかつ創薬の標的となりうる興味深い分子を同定し、そのような分子に対する単クローン抗体の作製を試みている (Sugimoto et al., *Int. Immunol.*, 2006)。さらに、Yeast-two-hybrid 法を用いて、Foxp3 に結合する分子を探索し、転写因子 AML1/Runx1 が Foxp3 に特異的に会合することを見出した (Ono et al., *Nature*, 2007)。AML1/Runx1 は、通常の T 細胞では IL-2、IFN- $\gamma$  などのサイトカイン遺伝子の発現を亢進させるが、Treg では Foxp3 と結合することによってサイトカイン産生を抑制するのみならず抑制能の発現に働く。さらにこの分子会合に介入し Treg 機能を制御できる可能性を示した。

Foxp3 が直接に結合する遺伝子群は 100-200 個と考えられるが、その中で

Treg 機能に重要な分子として IL-2 と CTLA-4 (下記) の解析を進めた。即ち、正常マウスで、抗 IL-2 抗体の投与により、IL-2 を一定期間中和すれば、Treg が減少し、Treg 除去によって誘導されるのと同様の自己免疫病を誘導できた (Setoguchi et al., *J. Exp. Med.*, 2005)。この結果は、CD25 (IL-2R  $\alpha$ 鎖) 分子は、Treg の単なる分子マーカーではなく、Treg 機能に不可欠であり、IL-2 は末梢での Treg の生存に必須のサイトカインであることを意味する。

## (2) Treg 機能の分子機構

Foxp3 の発現によって正常 T 細胞を、Treg 機能を有する T 細胞に転換できる。Foxp3 がどのような遺伝子の発現を制御し抑制活性を発揮するかについて解析を進めた。Foxp3 promoter 制御下に Cre 蛋白を発現させるノックインマウス、CTLA-4 遺伝子に loxP 部位を挿入したノックインマウスを作製し、これらのマウスを掛け合わせて、Treg 特異的に CTLA-4 を欠損させた条件的ノックアウトマウスを作製したところ、マウスは致死的自己免疫病、アレルギーを発症した (Wing et al., *Science*, 2008)。その Treg 抑制活性も大幅に失われていた。このようなマウスでは腫瘍免疫も亢進しており、大部分のマウスは自家腫瘍を拒絶した。制御性 T 細胞における CTLA-4 の役割を解析し、その重要な機能として、CTLA-4 と抗原提示細胞上の CD80/CD86 分子との相互作用の結果、CD80/CD86 分子の発現が抑制され、その結果、他の T 細胞の活性化が阻害されるとの結果を得た。(Fehervari et al., *Int. Immunol.* 2004、Onishi et al., *PNAS* 2008)。

## (3) Treg の分子操作による免疫応答制御

CTLA-4 分子を含めて、Treg に発現する分子の操作により免疫応答の抑制あるいは亢進が可能である。例えば、Treg 特異的に発現する分子群に対する単クローン抗体を作製したところ、そのひとつは、4 型葉酸受容体 (FR4) を認識していた。さらに、FR4 と葉酸の結合を阻害する単クローン抗体をマウスに投与したところ、活性化 Treg を減少させ、その結果、強力な腫瘍免疫を惹起できた (Yamaguchi et al., *Immunity*, 2007)。また、FR4 を強発現する T 細胞を調整し、増やすことで移植臓器に対する免疫寛容を誘導できた。即ち、FR4 は、Treg の特異的マーカーとなるだけでなく、Treg を標的とした創薬につながると期待できる。Treg は GITR (glucocorticoid-induced TNF receptor- family-related gene/protein) を高発現する (Ono et al., *J. Immunol.*, 2006)。抗 FR4 抗体と同じく、抗 GITR あるいは抗 GITR および抗 CTLA-4 抗体の全身的制御、腫瘍内への局所投与で Treg による抑制を解除し、強い腫瘍免疫を惹起できることを示した (Ko et al., *J. Exp. Med.* 2006、他)。さらに、臓器移植についても、Treg を試験管内アロ抗原特異的増殖により増殖させ宿主に戻すことにより移植免疫寛容を誘導できた (Nishimura et al., *Int. Immunol.* 2004、他)。

## 1.3 今後の展望

Foxp3<sup>+</sup>Treg はあらゆる免疫応答の“負”の制御に関与している。今後、その発生・機能の分子、細胞レベルの研究をさらに進め、ヒトの病的、生理的免疫応答制御への応用を図りたい。

## § 2 研究構想及び実施体制

### (1) 研究構想

免疫応答の抑制的制御は、免疫自己寛容、また生体の恒常性の維持に重要である。CD25+CD4+制御性 T 細胞は、正常個体の末梢に生理的に存在する特異な T 細胞集団であり、免疫応答を抑制的に制御する。この細胞集団の機能的異常は、ヒトの自己免疫疾患、アレルギーなどの直接原因となりうる。従って、この制御性 T 細胞群の機能を明らかにすれば、ヒト自己免疫病の新しい治療法につながる。また、制御性 T 細胞の機能を人為的に弱めて免疫応答を増強すれば、難治感染症や悪性腫瘍に対する免疫応答の増強による免疫療法の開発が可能となる。一方、制御性 T 細胞を抗原特異的に増強できれば、移植片に対して特異的免疫寛容状態を誘導できよう。そのため、本研究では、CD25+CD4+制御性 T 細胞の産生機構、抑制機能を、分子レベル、細胞レベル、個体レベルで解明することを目標としている。即ち、制御性 T 細胞上に発現する抑制機能分子、増殖・活性化に関与する分子を同定し、抑制機構、増殖・活性化機構を解明する。また、それらの胸腺内、末梢での発生・分化機構を解明する。その展開として、制御性 T 細胞による自己免疫病治療法の開発、制御性 T 細胞機能の強化による移植免疫寛容導入法、あるいは減弱による腫瘍免疫誘導法、さらに制御性 T 細胞機能の操作による感染症・アレルギー治療法を開発する。これらの方法を用いて前臨床的研究につなげる。

### (2) 実施体制

グループ名	研究代表者又は主たる共同研究者氏名	所属機関・部署・役職名	研究題目
坂口志文グループ	坂口志文	京都大学再生医科学研究所・生体機能調節学分野・教授	制御性 T 細胞による新しい免疫制御法の開発

## § 3 研究実施内容及び成果

### (1) 制御性 T 細胞上に発現する抑制機能分子の同定。

制御性 T 細胞の発生、分化に重要ないくつかの分子を同定、解析し、抑制機能の解析を分子レベルで進めた。

1. **Foxp3.** FOXP3 は、ヒトの遺伝性疾患 IPEX (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) の原因遺伝子である。本疾患が、制御性 T 細胞の除去による自己免疫疾患と酷似していることから、Foxp3 が制御性 T 細胞の発生、機能に果たす役割を解析した。その結果、Foxp3 が、マウスの胸腺、末梢 CD25+CD4+T 細胞に特異的に発現しており、レトロウイルスを用いて正常マウス、ヒトのナイーブ T 細胞に Foxp3 を導入すれば制御性 T 細胞に転換できることを示した。以上の結果は、Foxp3 が制御性 T 細胞の発生、機能のマスターコントロール遺伝子であることを意味する。また、Foxp3 遺伝子

操作による自己免疫病・炎症性疾患の治療が可能であることを示唆する。

2. **CTLA-4.** Foxp3 遺伝子の発現により抑制機能が発現することから、Foxp3 によって制御される下流遺伝子の産物が抑制機能を担うと考えられる。そのような分子のひとつとして CTLA-4 (cytotoxic lymphocyte-associated antigen-4) に焦点を当てた。我々の以前の実験では、抗 CTLA-4 抗体を一定期間投与すれば、制御性 T 細胞の除去によるのと相同の自己免疫病が誘導でき、また試験管内で CTLA-4 をブロックすれば抑制を解除できた。しかしながら、これらの実験では、制御性 T 細胞かエフェクター T 細胞、どちらに発現する CTLA-4 が重要であるか、また制御性 T 細胞に発現する CTLA-4 の役割は何かについては未解決であった。これらの課題を解決するため、Foxp3 promoter に Cre 遺伝子をつないだ knock-in マウスと、CTLA-4 遺伝子に loxp3 部位を挿入した knock-in マウスを作製し、掛け合わせることで制御性 T 細胞特異的に CTLA-4 を欠損するマウスを作製した。この条件的遺伝子欠損マウスは、致死的な激しい自己免疫病を発症した。また血中 Immunoglobulin-E (IgE) の高値を示した。さらに重要なことは、CTLA-4 条件的欠損マウスは、同系腫瘍細胞に対する強い抗腫瘍免疫活性を発揮し、大部分のマウスは腫瘍を拒絶した。

この制御性 T 細胞特異的 CTLA-4 欠損マウスを解析し、CTLA-4 は制御性 T 細胞の産生、生存ではなく、抑制活性に重要であることを示した。即ち、制御性 T 細胞は、抗原を提示する樹状細胞と反応することで、後者における副刺激分子 CD80, CD86 の発現を抑制するとの結果を得た。CD80, CD86 の発現を抑えられた樹状細胞は、エフェクター T 細胞を活性化できず、従って免疫応答が抑制されるものと考えられる。

3. **IL-2, CD25.** 制御性 T 細胞の特徴として、CD25、即ち Interleukin-2 receptor (IL-2 R) を構成的に発現する。IL-2 および IL-2R の制御性 T 細胞における役割を検討するため、IL-2 中和抗体投与が、CD25+CD4+制御性 T 細胞の動態におよぼす影響を解析した。正常マウスに IL-2 中和抗体を投与すると、CD25+CD4+ T 細胞は選択的に減少し、制御性 T 細胞の除去によるものと類似の自己免疫病が発症することを見出した。さらに I 型糖尿病を自然発症する NOD マウスに抗 IL-2 抗体を投与すると糖尿病の発症は促進され、他臓器にも自己免疫病が高頻度で発症した。従って、IL-2 は、制御性 T 細胞の末梢での維持に必須のサイトカインであり、CD25 は制御性 T 細胞の単なるマーカーでなく、その機能に必須の分子であると考えられた。

4. **Folate receptor-4 (FR4).** CD25 分子の構成的高発現は、内在性制御性 T 細胞に特徴的であるが、他の T 細胞もまた活性化されれば CD25 を発現する。従って、進行中の免疫応答を制御するためには、活性化制御性 T 細胞と、他の活性化 T 細胞を区別する分子を検索、同定する必要がある。このため、活性化した CD25+CD4+T 細胞をラットに免疫し、活性化制御性 T 細胞と特異的に反応する単クローン抗体 TH6 を得た。この抗体の認識する分子について、プロテオミクス技術を用いて解析したところ 4 型葉酸受容体 [Folate receptor 4, FR4] であった。また、TH6 の Fab フラグメントを投与すれば制御性 T 細胞を減少させる

る、即ち、FR4 をブロックするだけで制御性 T 細胞はアポトーシスに陥った。FR4 を制御性 T 細胞のマーカーとして用いると、免疫応答に関与している活性化 T 細胞群の中から、抗原刺激で活性化された制御性 T 細胞を分離できる。例えば、試験管内で T 細胞をアロ抗原で刺激した場合、アロ抗原特異的制御性 T 細胞を、FR4 を高発現する T 細胞群として分離でき、分離した T 細胞群を用いて皮膚移植片の生着を促進できた。また、腫瘍を接種の後 TH6 抗体を投与すれば、活性化制御性 T 細胞を特異的に除去できるため、腫瘍免疫能を増強できた。以上の結果は、制御性 T 細胞の維持には、IL-2 のみならず、葉酸が必須であること、そのレセプターである FR4 は、活性化制御性 T 細胞を他の活性化 T 細胞と弁別するのに有効な分子マーカーであることを示す。現在ヒトの FR4 について解析を進めている。

5. **GITR.** 制御性 T 細胞は、CD25, FR4 のみならず、GITR [glucocorticoid-induced TNF receptor family-related gene/protein] を高発現する。この分子に対する単クローン抗体である DTA-1 は、制御性 T 細胞による試験管内抑制を解除する。従って、GITR の操作で免疫応答を制御できる。例えば、腫瘍免疫応答について、マウスに腫瘍細胞を接種し、腫瘍が眼に見える程度に増大した時点で DTA-1 を投与すると高率に腫瘍の退縮を起こした。腫瘍内部の制御性 T 細胞を転写因子 Foxp3 に対する抗体で組織染色すると、DTA-1 投与群では、有意な制御性 T 細胞の減少と活性化 T 細胞の増加がみられた。また、DTA-1 の腫瘍内投与でも腫瘍の退縮が見られた。ヒトの GITR 分子に対する単クローン抗体で、DTA-1 と同じくアゴニスチック機能をもつものを現在作製中である。

#### 6. その他の制御性 T 細胞関連分子.

制御性 T 細胞に特異的に発現する分子を、さらに同定すべく、DNA microarray 法により、特異的発現遺伝子を検索した。また、それらの遺伝子が、制御性 T 細胞特異的転写因子 Foxp3 によってその発現を制御されているか検討した。その結果、Gpr83, Ecml, Cmtm7, Nkg7, Socs2, Glutaredoxin は、活性化、非活性化制御性 T 細胞、および Foxp3 導入制御性 T 細胞に特異的に高発現していた。一方、Insulin-like 7, Galectin-1, granzyme B, および helios 遺伝子は、活性化、非活性化制御性 T 細胞双方に特異性の高い発現を示すが、Foxp3 の制御を受けない。その中でも、G protein-coupled receptor である Gpr83 は最も高い特異性を示し、有望な制御性 T 細胞特異的細胞表面マーカーとなりうる。実際、ウサギで作製したポリクローナル抗体は、活性化、非活性化制御性 T 細胞の細胞表面を特異的に染色した。現在、単クローン抗体を作製中である。

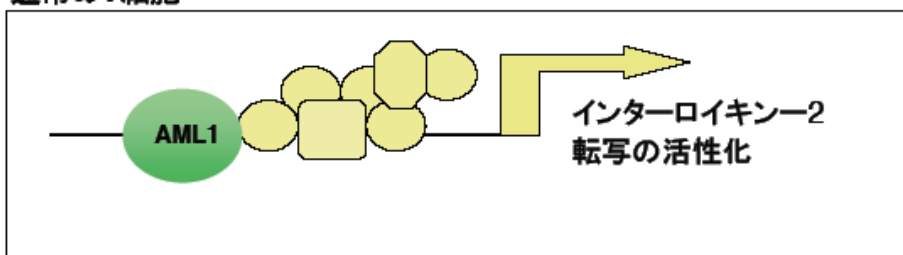
#### (2) 制御性 T 細胞の増殖・活性化に関与する分子の同定と増殖・活性化機構の解明。

以上に述べた分子 (CTLA-4, CD25, GITR, FR4) の制御性 T 細胞における発現は、すべて Foxp3 による制御を受ける。また、制御性 T 細胞の抑制活性も Foxp3 の制御下にある。制御性 T 細胞における Foxp3 の作用機序の解析を進めた結果、Foxp3 分子は、別の転写因子 AML1/Runx1 と結合して、その作用を発揮すること

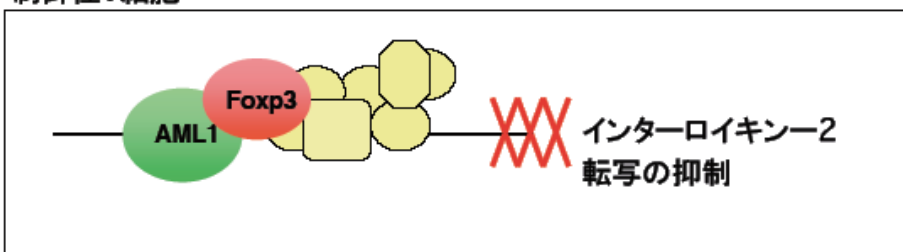
を見いだした。まず、免疫制御に必須なサイトカインである IL-2 の発現を制御する遺伝子の動作メカニズムを解析し、その結果、通常の T 細胞においては、AML1 が IL-2 の遺伝子制御領域に結合し、IL-2 の遺伝子発現を活性化していることを見出した。対照的に、転写因子 Foxp3 を発現する制御性 T 細胞においては、AML1 は IL-2 転写を活性化できなかった。この結果は、制御性 T 細胞において、Foxp3 が AML1 と結合することによって、IL-2 の転写活性化を抑制していることを示唆する。実際、Foxp3 と AML1 は物理的に結合する。また、実験的に AML1 と結合できない変異型 Foxp3 を作製し解析したところ、野生型 Foxp3 が IL-2 の転写を抑制するのに対して、AML1 と結合できない変異型 Foxp3 は IL-2 の転写を抑制できないことを示した。さらに、野生型 Foxp3 および AML1 と結合する変異型 Foxp3 を遺伝子導入すると、導入された T 細胞は新たに免疫調節機能を獲得したが、AML1 と結合できない変異型 Foxp3 を遺伝子導入された T 細胞は、免疫調節機能を獲得できなかった。一方、RNA 干渉により、実験的に制御性 T 細胞内での AML1 の発現を減らすと、制御性 T 細胞の機能は弱化した。これらの結果から、通常の T 細胞においては、AML1 は免疫反応を引き起こすための遺伝子を制御しており、制御性 T 細胞においては、Foxp3 と AML1 が相互作用し、複合体を形成することで、制御性 T 細胞としての遺伝プログラムを実行していると考えられた (図)。この結果は、Foxp3 と AML1 の相互作用に干渉することにより、制御性 T 細胞機能を制御できる可能性を示唆する。今後、上述の個々の制御性関連分子 (特に、Foxp3, CTLA-4, CD25, IL-2) の免疫学的な解析に加えて、Foxp3 を中心とした遺伝子制御の解析を進め、制御性 T 細胞の活性化機構、抑制機構の理解を進める。

### Foxp3とAML1の相互作用による遺伝子調節

#### 通常のT細胞



#### 制御性T細胞



### (3) 制御性 T 細胞の胸腺内発生・分化機構の解明。

制御性 T 細胞の発生・分化過程を可視化するために、制御性 T 細胞を生体内で追跡できる実験系を構築した。緑色タンパク (GFP) を、Foxp3 遺伝子のプロモーター制御下に発現する、BALB/c 系遺伝子改変マウスを作製した。現在、これを上記 CTLA-4, IL-2 の解析に使うとともに、自己免疫病、腫瘍免疫、移植免疫での細胞動態の解析に応用している。特に、我々の開発した SKG マウスはヒトの関節リウマチを自然発症する。この原因遺伝子は、T 細胞特異的に発現するシグナル分子 ZAP-70 である。この ZAP-70 遺伝子突然変異が、胸腺での制御性 T 細胞およびエフェクター T 細胞の選択、分化に及ぼす効果について解析した。その結果、この異常は、TCR zeta 鎖との結合が弱化し、TCR 近傍のシグナルが低下することで、個々の胸腺細胞の選択感受性が変化すると知見を得た。この T 細胞選択変異は制御性 T 細胞、エフェクター T 細胞の両方におよび、その結果、制御性 T 細胞の数、レパトア、抑制活性が変化し、ひいては、制御性 T 細胞とエフェクター T 細胞の均衡を破り、自己免疫病の発症に至ると考えられた。

### (4) 制御性 T 細胞による自己免疫病治療法の開発。

本プロジェクトでは、各種自己免疫病モデル動物を用いて、制御性 T 細胞の免疫自己寛容維持機能を自己免疫病の治療に応用する方法を確立することをひとつの目的とした。上述のように、正常マウスに、抗 IL-2、抗 CTLA-4、抗 GITR、あるいは抗 FR4 抗体を投与することで、また制御性 T 細胞特異的 CTLA-4 欠損マウスを作製することで、相同な臓器特異的自己免疫病が自然発症する。これらのモデルを用いて、制御性 T 細胞を標的とした治療法の開発を目指している。ひとつは、自己免疫病変部位から、FR4+ T 細胞として自己抗原特異的活性化制御性 T 細胞を取り出し、それを試験管内で増やすことで、細胞療法として自己免疫病の治療が可能か検討を進めている。

### (5) 制御性 T 細胞機能の強化による移植免疫寛容導入法の開発。

本プロジェクトでは、移植片を認識する制御性 T 細胞の機能を試験管内で強化することは可能か、また可能であれば、移植片に対する免疫応答を特異的に抑制できるか検討した。その結果、同種抗原特異的に移植免疫を抑制する制御性 T 細胞の増殖を誘導できることを見いだした。Foxp3 遺伝子を T 細胞に導入し、それを用いて移植免疫寛容が導入可能であることを示した。FR4 の発現を指標として、活性化エフェクター T 細胞と活性化制御性 T 細胞を区別し、後者をアロ抗原特異的に増殖させ移植免疫寛容の導入が可能であることを示した。さらに、ヒトで、生体肝移植後の免疫寛容状態にある患者で、ドナー特異的 Foxp3+ 制御性 T 細胞が増殖している事実を見出した。また、ヒト末梢血中に存在する Foxp3+ 制御性 T 細胞をサブセットに分け、量的・機能的に試験管内で評価する方法を開発した。

### (6) 制御性 T 細胞機能の減弱による腫瘍免疫誘導法の開発。

腫瘍抗原の多くが正常自己抗原であることを考えれば、腫瘍免疫の一部は自己免疫と捉えうる。本プロジェクトは、制御性 T 細胞による免疫抑制機能を減

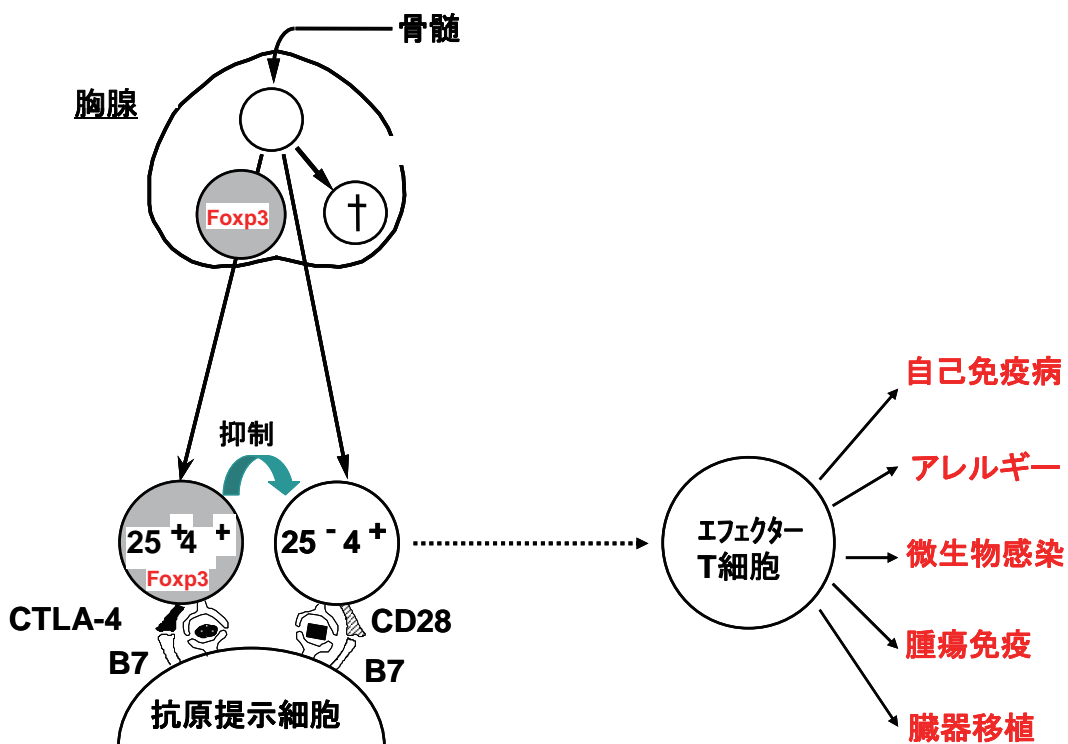


弱させることで、個体の腫瘍免疫を増強できないか検討した。その結果、抗 CTLA-4 抗体、抗 GITR 抗体を、単独あるいは併用して担癌マウスに投与し、腫瘍拒絶反応を惹起できることを示した。さらに、無処置の腫瘍内には Foxp3+制御性 T 細胞が選択的に浸潤しており、腫瘍内に抗 GITR を投与し、制御性 T 細胞とエフェクター T 細胞の均衡を後者の優勢に導けば腫瘍の拒絶が可能であった。

#### (7) 制御性 T 細胞機能の操作による感染症・アレルギー治療法の開発。

上述のように、Foxp3 異常による IPEX 症候群、制御性 T 細胞特異的 CTLA-4 欠損マウスは、顕著な IgE 血症と激しいアレルギーを特長とする。即ち、制御性 T 細胞の阻止にも働いており、制御性 T 細胞の操作によりアレルギーの治療・予防が可能である。また共同研究で示したように、制御性 T 細胞の数的減少、また抗 GITR 抗体を使ってエフェクター T 細胞の活性を図れば、ウイルス感染症に対して強い免疫応答を惹起できる。

### 制御性 T 細胞による免疫制御



#### § 4 研究参加者

- ① 坂口志文グループ(制御性T細胞による新しい免疫制御法の開発の研究)
  - 研究項目 1. 制御性T細胞上に発現する抑制機能分子の同定
  2. 制御性T細胞の増殖・活性化に関与する分子の同定と増殖・活性化機構の解明
  3. 制御性T細胞の胸腺内発生・分化機構の解明
  4. 制御性T細胞による自己免疫病治療法の開発
  5. 制御性T細胞機能の強化による移植免疫寛容導入法の開発
  6. 制御性 T 細胞機能の減弱による腫瘍免疫誘導法の開発

7.制御性 T 細胞機能の操作による感染症・アレルギー治療法の開発

	氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
○	坂口志文	京都大学再生医 科学研究所 生 体機能調節学 分野	教授	総括	H15.10-21,3
	野村 尚史	京都大学再生医 科学研究所 生 体機能調節学 分野	助教	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H15,10-H19,9
	種田貴徳	JST	CREST 研 究員	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H16,4-18,3
	フェヘバリ・ゾ ルタン	JST	CREST 研 究員	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H15,10-17,12
	ポドール・ジョ セフ	JST	CREST 研 究員	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H16,4-17,3
	坂口教子	京都大学再生医 科学研究所 生 体機能調節学 分野	非常勤講師	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H15.10-21,3
	山口智之	京都大学再生医 科学研究所 生 体機能調節学 分野	助教	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H15.10-21,3
	西岡朋尚	JST	CREST 研 究員	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H15.10-17,6
	瀬戸口留可	京都大学再生医 科学研究所 生 体機能調節学 分野	大学院生	2	H15.10-17,3
	八木治彦	京都大学再生医 科学研究所 生 体機能調節学 分野	大学院生	6	H15.10-17,3
	吉富啓之	京都大学再生医 科学研究所 生 体機能調節学 分野	大学院生	4	H15.10-17,3
	中村恭子	京都大学再生医 科学研究所 生 体機能調節学 分野	大学院生	1,2,4	H15.10-17,3
	田中 聡	JST	CREST 研 究員	11, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H15.10-18,4
	杉本直志	京都大学再生医 科学研究所 生 体機能調節学 分野	ポストドク ター	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H16,4-18,3
	宮良 亮	京都大学再生医 科学研究所 生 体機能調節学 分野	外国人特別 研究員	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H18,5-19,12
	カイサ・ウイング	JST	CREST 研 究員	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H17,6-20,3

	フィオナロール	JST	CREST 研究員	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H18,1-18,6
	小野昌弘	大阪大学免疫学フロンティアセンター	特任助教	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H15,10-20,3
	廣田圭司	JST	CREST 研究員	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H15,10-19,5
	寺平 晋	京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野	研究生	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H18,4-20,3
	プリエト・マーティン・パズ	京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野	大学院生	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H19,10-21,3
	長濱寛二	京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野	大学院生	5	H15,10-18,12
	鬼頭昭彦	京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野	大学院生	1,2,3	H16,4-20,3
	橋本 求	京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野		4	H16,4-20,3
	大西 康	東北大学	大学院生	5,6,7	H17,4-19,3
	島 友子	富山大学	大学院生	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H18,4-20,6
	前田 伸治	名古屋市立大学	大学院生	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H18,4-21,3
	瓜生英尚	京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野	大学院生	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H18,4-21,3
	吉岡弓子	京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野	大学院生	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H18,6-21,3
	秋月修治	京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野	大学院生	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H20,1-21,3
	岸 歩美	京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野	大学院生	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H18,7-20,3
	瀬藤和也	京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野	大学院生	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H19,5-21,3
	野田裕美	京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野	大学院生	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H19,7-21,3
	大崎一直	京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野	大学院生	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	H20,4-21,3

	柿野万理子	JST	研究補助員	実験補佐	H17,4-20,3
	石井利佳	大阪大学免疫学 フロンティアセンタ ー	研究補助員	実験補佐	H17,4-21,3
	吉田雅美	大阪大学免疫学 フロンティアセンタ ー	研究補助員	実験補佐	H17,4-21,3
	村岡慶子	JST	研究補助員	実験補佐	H19,4-19,10
	柴田 茜	京都大学再生医 科学研究所 生 体機能調節学 分野	研究補助員	実験補佐	H20,6-21,3
	山本恵津子	京都大学再生医 科学研究所 生 体機能調節学 分野	教務補佐員	事務全般	H17,4-19,3
	吉村雅代	京都大学再生医 科学研究所 生 体機能調節学 分野	事務補佐員	事務全般	H17,4-19,3
	森田博子	京都大学再生医 科学研究所 生 体機能調節学 分野	京都大学再生 医科学研究所 生体機能調節 学分野	事務全般	H19,1-H21,3
	高山みな	大阪大学免疫学 フロンティアセンタ ー	事務補佐員	事務全般	H19,5-21,3

## §5 招聘した研究者等

氏名(所属、役職)	招聘の目的	滞在先	滞在期間
Shozo Izui(スイス・ジュネーヴ大 学・教授)	講演会および研究 打ち合わせ	京都	2007, 10, 1 ~ 13
Akdis Cezmi A(チュリッヒ大学・ 教授)	講演会および研究 打ち合わせ	京都	2007, 10, 30 ~ 11.7
Tim Sparwasser(ツウインコ ール免疫感染学研究所・教授)	講演会および研究 打ち合わせ	京都	2008, 10, 1~8

## §6 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0件、国際(欧文)誌 100件)

Sakaguchi, S.: The origin of *FOXP3*-expressing CD4<sup>+</sup> regulatory T cells: thymus or periphery. *J. Clin. Invest.* 112: 1310-1312, 2003.

Sakaguchi, N., Takahashi, T., Hata, H., Nomura, T., Tagami, T., Yamazaki, S., Sakihama, T., Matsutani, T., Negishi, I., Nakatsuru, S., and Sakaguchi, S.: Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature.* 426:454-60, 2003.

- Sakaguchi, S.: Taming transplantation by regulatory T cells. *Nat Med.* 9: 1117–1118, 2003.
- Hori, S., Takahashi, T., and Sakaguchi, S. Control of autoimmunity by natural regulatory T cells. *Adv. Immunol.* 81: 329–369, 2003.
- Takahashi, T. and Sakaguchi, S.: Naturally arising CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in maintaining immunologic self-tolerance and preventing autoimmune disease. *Curr. Mol. Med.* 3: 693–706, 2003.
- Sakaguchi, S. Control of immune responses by naturally arising CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 197: 397–401, 2003.
- Hori, S., Nomura, T., and Sakaguchi, S.: Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 299: 1057–1061, 2003.
- Wood, K. and Sakaguchi, S. Regulatory T cells in transplantation. *Nat. Rev. Immunol.* 3: 199–210, 2003.
- Sakaguchi, S. Regulatory T cells: mediating compromises between host and parasite. *Nat Immunol.* 4: 10–11, 2003.
- Takahashi, T., and Sakaguchi, S.: The role of regulatory T cells in controlling immunologic self-tolerance. *Int. Rev. Cytol.* 225: 1–32, 2003.
- Sakaguchi, S., Hori, S., Fukui, Y., Sasazuki, T., Sakaguchi, N., and Takahashi, T. Thymic generation and selection of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells: Implications of their broad repertoire and high self-reactivity for the maintenance of immunologic self-tolerance. *Novartis Foundation Symposium.* 252: 6–16; discussion 16–23, 106–14, 2003.
- Wood, K. J., H. Ushigome, M. Karim, A. Bushell, H. S and S. Sakaguchi. Regulatory T cells in transplantation. *Novartis Foundation Symposium.* 252:177–88; discussion 188–93, 203–10, 2003.
- Turk MJ, Guevara-Patino JA, Rizzuto GA, Engelhorn ME, Sakaguchi, S., and Houghton AN.: Concomitant tumor immunity to a poorly immunogenic melanoma is prevented by regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 200:771–82, 2004.
- Sakaguchi, N., Takahashi, T., Hata, H., Nomura, T., Tagami, T., Yamazaki, S., Sakihama, T., Negishi, I., Nakatsuru, S., and Sakaguchi, S.: Altered thymic T-cell selection due to a spontaneous mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis. *Immunology 2004.* Medimond S.r.l., Bologna, Italy. p239–242, 2004.
- Setoguchi, R., Hori, S., Takahashi, T., and Sakaguchi, S.: A crucial role of IL-2 in the homeostatic maintenance of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. *Immunology 2004.* Medimond S.r.l., Bologna, Italy. p341–344, 2004.
- Ono, M., Shimizu, J., Miyachi, Y., and Sakaguchi, S.: Induction of fatal autoimmune myocarditis and other autoimmune diseases in mice by depleting Foxp3-expressing T cells. *Immunology 2004.*

Medimond S.r.l., Bologna, Italy. p193–195, 2004.

Muriglian, S. J., Ramirez–Montagut, T., Alpdogan, O., Van Huystee, T. W., Eng, J. M., Hubbard, V. M., Kochman, A. A., Tjoe, K. H., Riccardi, C., Pandolfi, P. P., Sakaguchi, S., Houghton, A. N., and Van Den Brink, M. R.: GITR Activation induces an opposite effect on alloreactive CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells in graft–versus–host disease. *J. Exp. Med.* 200:149–157, 2004.

Li, Y., Koshiba, T., Yoshizawa, A., Yonekawa, Y., Ito, A., Mori, T., Kawamoto, H., Tanaka, Y., Sakaguchi, S., Minato, N., Wood, K. J., and Tanaka, K: Analyses of peripheral blood mononuclear cells in operational tolerance after pediatric living donor liver transplantation. *Am J. Transplant.* 4:2118–2125, 2004.

Fehervari, Z., and Sakaguchi, S.: CD4<sup>+</sup> regulatory T cells and immune control. *J. Clin. Invest.* 114:1209–117, 2004.

He, H., Messer, R.J., Sakaguchi, S., Yang, G., Robertson, S. J., and Hasenkrug, K. J. Reduction of retrovirus–induced immunosuppression by *in vivo* modulation of T cells during acute infection. *J. Virology.* 78:11641–7, 2004.

Takahata, Y., Nomura, A., Takada, H., Ohga, S., Furuno, K., Hikino, S., Nakayama, H., Sakaguchi, S., Hara, T.: CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T cells in human cord blood: an immunoregulatory subset with naive phenotype and specific expression of forkhead box p3 (Foxp3) gene. *Exp Hematol.* 32:622–629, 2004.

Yagi, H., Nomura, T., Nakamura, K., Kitawaki, T., Hori, S., Maeda, M., Onodera, M., Uchiyama, T., Fujii, S., and Sakaguchi, S.: Crucial role of *FOXP3* in the development and function of human CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. *Int. Immunol.* 16: 1643–1656, 2004.

Sakaguchi, S., Ko, K., Yamazaki, S., Nakamura, K., Hirota, K., and Nomura, T.: Regulatory T cells in tumor immunity. In *Cancer Immunotherapy*, edit. K. Toyoshima, J. C. Barrett, E. Klein, Y. Hashimoto, and H. Wakasugi. Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo, P47–51, 2004.

Kanamaru, F., Youngnak, P., Hashiguchi, M., Nishioka, T., Takahashi, T., Sakaguchi, S., Ishikawa, I., and Azuma, M. Costimulation via glucocorticoid–induced TNF receptor in both conventional and CD25<sup>+</sup> regulatory CD4<sup>+</sup> T cells. *J. Immunol.* 172: 7306–7314, 2004.

Fehervari, Z., and Sakaguchi, S.: Control of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cell activation and function by dendritic cells. *Int. Immunol.* 16:1769–1780, 2004.

Hata, H., Sakaguchi, N., Yoshitomi, H., Iwakura, Y., Sekikawa, K., Rennick, D., Azuma, Y., Kanai, C., Moriizumi, E., Nakamura, T., and Sakaguchi, S. Distinct contribution of IL–6, TNF– $\alpha$ , IL–1, and IL–10 to T cell–mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice. *J. Clin. Invest.* 114: 582–588, 2004.

Nishimura, E., Sakihama, T., Setoguchi, R., Tanaka, K., and Sakaguchi, S.: Induction of antigen–specific immunologic tolerance by *in vivo* and *in vitro* antigen–specific expansion of naturally arising CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. *Int. Immunol.* 16: 1189–1201, 2004.

Dittmer, U., He, H., Messer, R. J., Schimmer, S., Olbrich, A. R., Ohlen, C., Greenberg, P. D., Stromnes, I. M., Iwashiro, M., Sakaguchi, S., Evans, L. H., Peterson, K. E., Yang, G., Hasenkrug, K. J.: Functional impairment of CD8<sup>+</sup> T cells by regulatory T cells during persistent retroviral infection. *Immunity*. 20: 1-20, 2004.

Suri, A., Shimizu, J., Katz, J. D., Sakaguchi, S., Unanue, E. R., and Kanagawa, O.: Regulation of autoimmune diabetes by non-islet-specific T cells - a role for the glucocorticoid-induced TNF receptor. *Eur. J. Immunol.* 34: 447-454, 2004.

Kajiura, F., S. Sun, T. Nomura, K. Izumi, T. Ueno, Y. Bando, N. Kuroda, H. Han, Yi Li, A. Matsushima, Y. Takahama, S. Sakaguchi, T. Mitani and M. Matsumoto.: NF- $\kappa$ B-inducing kinase establishes self-tolerance in a thymic-stroma dependent manner. *J. Immunol.* 172: 2067-2075, 2004.

Hori, S., and Sakaguchi, S.: Foxp3, a critical regulator of regulatory T cell development and function. *Microbes Infect.* 6: 745-51, 2004.

Choi, B. K., Bae, J. S., Choi, E. M., Kang, W. J., Sakaguchi, S., Vinay, D. S., and Kwon, B. S. 4-1BB-dependent inhibition of immunosuppression by activated CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells. *J. Leukoc. Biol.* 75: 785-791, 2004.

Sakaguchi, S.: Naturally arising CD4<sup>+</sup> regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.* 22:531-562, 2004.

Zhang, X., Koldzix, D.J., Izikson, L., Reddy, J., Nazareno, R. F., Sakaguchi, S., Kuchroo, V. K., and Weiner, H. L. IL-10 is involved in the suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. *Int. Immunology.* 16: 1-8, 2004.

Fehervari, Z., and Sakaguchi, S.: Development and function of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. *Curr Opin Immunol.* 16:203-208, 2004.

Fehervari, Z. and Sakaguchi, S.: A paragon of self-tolerance:Regulatory T cells and the control of immune responses. *Arthritis Res. Ther.* 6: 19-25, 2004.

Bach, J. F., Sakaguchi, S. Autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 17: 567-569, 2005.

Sakaguchi, S., Sakaguchi, N.: Animal models of arthritis caused by systemic alteration of the immune system. *Curr Opin Immunol.* 17: 589-594, 2005.

Yoshizawa, A., Ito, A., Li, Y., Koshiba, T., Sakaguchi, S., Wood, K. J., and Tanaka, K. The roles of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in operational tolerance after living donor liver transplantation. *Transplant. Proc.* 37:37-39, 2005.

Ko, K., Yamazaki, S., Nakamura, K., Nishioka, T., Hirota, K., Yamaguchi, T., Shimizu, J., Nomura, T., Chiba, T., and Sakaguchi, S. Treatment of advanced tumors with agonistic anti-GITR mAb and its effects on tumor-infiltrating Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 202: 885-891, 2005.

Nishikawa, H., Kato, T., Tawara, I., Saito, K., Ikeda, H., Kuribayashi, K., Allen, P. M.,

Schreiber, R. D., Sakaguchi, S., Old, L. J., Shiku, H. Definition of target antigens for naturally occurring CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 201: 681–686, 2005.

Chai, J-G., Xue, S., Coe, D., Addey, C., Bartok, I., Scott, D., Simpson, E., Stauss, H. J., Hori, S., Sakaguchi, S., and Dyson, J. P. Regulatory T cells, derived from naive CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T cells by in vitro Foxp3 gene transfer, can induce transplantation tolerance. *Transplantation.* 79:1310–1316, 2005.

Quezada SA, Bennett K, Blazar BR, Rudensky AY, Sakaguchi S, Noelle RJ: Analysis of the underlying cellular mechanisms of anti-CD154-induced graft tolerance: the interplay of clonal anergy and immune regulation. *J. Immunol.* 175:771–779, 2005.

Sakaguchi, S., and Sakaguchi, N.: History of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. In Regulatory T cells in inflammation, *Progress in Inflammation Research*. Eds. L. S. Taams, A. N. Akbar, and M. H. M. Wauben, Birkhaeuser Verlag, Basel, p3–17, 2005.

Nomura, T., and Sakaguchi, S.: Regulatory T cells in tumor immunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 293:287–302, 2005.

Sakaguchi, S.: Preface: Regulatory T cells in autoimmune diseases. *Int. Rev. Immunol.* 24: 157–158, 2005.

Sakaguchi, S. and Sakaguchi, N.: Regulatory T cells in immunologic self-tolerance and autoimmune diseases. *Int. Rev. Immunol.* 24:211–226, 2005.

Fehervari Z, Sakaguchi S.: CD4<sup>+</sup> regulatory cells as a potential immunotherapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 360:1647–1661, 2005.

Sakaguchi, S.: Naturally arising Foxp3-expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat. Immunol.* 6: 345–352, 2005.

Kuroda N, Mitani T, Takeda N, Ishimaru N, Arakaki R, Hayashi Y, Bando Y, Izumi K, Takahashi T, Nomura T, Sakaguchi S, Ueno T, Takahama Y, Uchida D, Sun S, Kajjura F, Mouri Y, Han H, Matsushima A, Yamada G, Matsumoto M. Development of Autoimmunity against Transcriptionally Unrepressed Target Antigen in the Thymus of Aire-Deficient Mice. *J. Immunol.* 174:1862–1870, 2005.

Matsubara, Y., Hori, T., Morita, R., Sakaguchi, S., and Uchiyama, T.: Phenotypic and functional relationship between adult T cell leukemia and regulatory T cells. *Leukemia* 19:482–483, 2005.

Setoguchi, R., Hori, S., Takahashi, T., and Sakaguchi, S.: Homeostatic maintenance of natural Foxp3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization *J. Exp. Med.* 201:723–735, 2005.

Yoshitomi, H., Sakaguchi, N., Brown, G., Tagami, T., Sakihama, T., Nomura, T., Akira, S., Gordon, S., Nakamura, T., and Sakaguchi, S. Environmental stimulation of innate immunity triggers chronic arthritis in mice genetically prone to produce arthritogenic autoimmune T cells: a key role of fungal  $\beta$ -glucans and their receptor Dectin-1. *J. Exp. Med.* 201: 949–960, 2005.



Fehervari, Z., and Sakaguchi, S.: Regulatory T cells. In *Measuring Immunity*, eds. M. T. Lotze and A. W. Thompson, Elsevier. p322–335, 2005.

Gondek, D. C., Lu, L-F., Quezada, S. A., Sakaguchi, S., and Noelle, R. J. Cutting Edge: Contact-mediated suppression by CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. *J. Immunol.*174: 1783–1786, 2005.

Lee SK, Choi BK, Kim YH, Kang WJ, Kim KH, Sakaguchi S, Suh JH, Kim TY, Kwon BS. Glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor family-related receptor signalling exacerbates hapten-induced colitis by CD4<sup>+</sup> T cells. *Immunology*. 119(4):479–87, 2006.

Yamaguchi T, Sakaguchi S. Skin controls immune regulators. *Nat Med*. 12:1358–1359, 2006.

Katakai T, Nomura T, Gonda H, Sugai M, Agata Y, Nishio A, Masuda T, Sakaguchi S, Shimizu A. Spontaneous Large-Scale Lymphoid Neogenesis and Balanced Autoimmunity versus Tolerance in the Stomach of H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-Reactive TCR Transgenic Mouse. *J Immunol*. 177:7858–67, 2006.

Cobb BS, Hertweck A, Smith J, O'connor E, Graf D, Cook T, Smale ST, Sakaguchi S, Livesey FJ, Fisher AG, Merkenschlager M. A role for Dicer in immune regulation. *J Exp Med*. 203:2519–2527, 2006.

Matsubara Y, Hori T, Morita R, Sakaguchi S, Uchiyama T.: Delineation of immunoregulatory properties of adult T-cell leukemia cells. *Int. J. Hematol*. 84:63–69, 2006.

Kobayashi K, Suda T, Nan-Ya K, Sakaguchi N, Sakaguchi S, Miki I. Cytokine production profile of splenocytes derived from zymosan A-treated SKG mice developing arthritis. *Inflamm Res*. 55:335–341, 2006.

Wing, K. and Sakaguchi, S.: Regulatory T cells in allergy. *Curr. Opin. Allergy and Immunol*. 6:482–8, 2006.

Sakaguchi, S.: Introduction: Regulatory T cells. *Springer Semin. Immunopathol*. 28:1–2, 2006.

Fehervari, Z. and Sakaguchi, S.: Peacekeepers of the immune system. *Sci Am*. 295:56–63, 2006.

Wing, K., Fehervari, Z., and Sakaguchi, S.: Emerging possibilities in the development and function of regulatory T cells. *Int. Immunol*. 18:991–1000, 2006.

Sugimoto, N., Oida, T., Hirota, K., Nakamura, K., Nomura, T., Uchiyama, T., and Sakaguchi, S.: Foxp3-dependent and -independent molecules specific for CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> natural regulatory T cells revealed by DNA microarray analysis. *Int. Immunol*. 18:1197–1209, 2006.

Nishioka, T., Shimizu, J, Iida, R., Yamazaki, S., and Sakaguchi, S.: CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells in aged mice. *J. Immunol*. 176:6586–6593, 2006.

Ramirez-Montagut T, Chow A, Hirschhorn-Cymerman D, Terwey TH, Kochman AA, Lu S, Miles RC, Sakaguchi S, Houghton AN, van den Brink MR. Glucocorticoid-Induced TNF Receptor Family Related Gene Activation Overcomes Tolerance/Ignorance to Melanoma

Differentiation Antigens and Enhances Antitumor Immunity. *J Immunol.* 176:6434–6442, 2006.

Sakaguchi, S.: Regulatory T cells: meden agan. *Immunol. Rev.* 212:5–7, 2006.

Sakaguchi, S., Ono, M., Setoguchi, R., Hori, S., Fehervari, Z., Shimizu, J., Takahashi, T., and Nomura, T.: Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol. Rev.* 212:8–27, 2006.

Cohen AD, Diab A, Perales MA, Wolchok JD, Rizzuto G, Merghoub T, Huggins D, Liu C, Turk MJ, Restifo NP, Sakaguchi S, Houghton AN. Agonist anti-GITR antibody enhances vaccine-induced CD8(+) T-cell responses and tumor immunity. *Cancer Res.* 66:4904–4912, 2006.

Kim, J., Choi, W. S, Kim, H. J., Suh, J-H., Sakaguchi, S., and Kwon B.: Conversion of alloantigen-specific CD8<sup>+</sup> T-cell priming through in vitro ligation of glucocorticoid-induced TNF receptor. *J. Immunol.* 176:5223–5231, 2006.

Ono, M., Shimizu, J., Miyachi, Y., and Sakaguchi, S.: Induction of fatal autoimmune myocarditis and other autoimmune diseases in mice by depleting Foxp3-expressing naturally arising CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. *J. Immunol.* 176:4748–4756, 2006.

Fehervari, Z., Yamaguchi, T., and Sakaguchi, S.: The dichotomous roles of IL-2: tolerance versus immunity. *Trends Immunol.* 27:109–111, 2006.

Sakaguchi, S., Sakaguchi, N., Yoshitomi, H., Hata, H., Takahashi, T., and Nomura, T.: Spontaneous development of autoimmune arthritis due to genetic anomaly of T cell signal transduction: Part 1. *Semin. Immunol.* 18:199–206, 2006.

Yamaguchi, T. and Sakaguchi, S.: Regulatory T cells in immune surveillance and treatment of cancer. *Semin. Cancer Biol.* 16:115–123, 2006.

Sakaguchi, S., Takahashi, T., Hata, H., Yoshitomi, H., Tanaka, S., Hirota, K., Nomura, T., and Sakaguchi, N. SKG mice, a monogenic model of autoimmune arthritis due to altered signal transduction in T cells. *In* The hereditary Basis of Rheumatic Diseases, *Progress in Inflammation Research.* Edited by Rikard Holmdahl, Birkhaeuser Verlag, Basel, p147–159, 2006.

Sakaguchi, S., Setoguchi, R., Yagi, H., and Nomura, T.: Naturally arising Foxp3-expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in self-tolerance and autoimmune disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 305:51–66, 2006.

Fehervari, Z. and Sakaguchi, S.: T lymphocytes: Regulatory. *Nature Encyclopedia of Life Sciences.* Wiley Interscience, 2006. Available at [www.els.net](http://www.els.net).

Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, Maeda S, Teradaira S, Sugimoto N, Yamaguchi T, Nomura T, Ito H, Nakamura T, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Preferential recruitment of arthritogenic Th17 cells to inflamed joints via CCR6/CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J. Exp. Med.* 204:2803–2812, 2007.

Sakaguchi S, Wing K, Miyara M. Regulatory T cells in brief history and perspective. *Eur. J.*

*Immunol.* 37:S116–123, 2007.

Sakaguchi S, Powrie F. Emerging challenges in regulatory T cell function and biology. *Science*. 317:627–629, 2007.

Nagahama K, Nishimura E, Sakaguchi S. Induction of tolerance by adoptive transfer of treg cells. *Methods Mol Biol.* 380:431–42, 2007.

Ko, H. J., Kim, Y. J., Kim, Y. S., Chang, W. S., Ko, S. Y., Chang, S. Y., Sakaguchi, S., Kang, C. Y. A combination of chemoimmunotherapies can efficiently break self-tolerance and induce antitumor immunity in a tolerogenic murine tumor model. *Cancer Res.* 67:7477–7486, 2007.

Yamaguchi T, Hirota K, Nagahama K, Ohkawa K, Takahashi T, Nomura T, Sakaguchi S. Control of immune responses by antigen-specific regulatory T cells expressing the folate receptor. *Immunity*. 27:145–159, 2007.

Ono M, Yaguchi H, Ohkura N, Kitabayashi I, Nagamura Y, Nomura T, Miyachi Y, Tsukada T, Sakaguchi S. Foxp3 controls regulatory T cell function via interacting with AML1/Runx1. *Nature*. 446:685–689, 2007.

Nomura T, Sakaguchi S. Foxp3 and Aire in thymus-generated T(reg) cells: a link in self-tolerance. *Nat Immunol.* 8:333–334, 2007.

Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med.* 13:108–116, 2007.

Hirota K, Hashimoto M, Yoshitomi H, Tanaka S, Nomura T, Yamaguchi T, Iwakura Y, Sakaguchi N, Sakaguchi S. T cell self-reactivity forms a cytokine milieu for spontaneous development of IL-17<sup>+</sup> Th cells that cause autoimmune arthritis. *J Exp Med.* 204:41–47, 2007.

Koshiba T, Li Y, Takemura M, Wu Y, Sakaguchi S, Minato N, Wood KJ, Haga H, Ueda M, Uemoto S. Clinical, immunological, and pathological aspects of operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation. *Transpl Immunol.* 17:94–97, 2007.

Bodor J, Fehervari Z, Diamond B, Sakaguchi S. ICER/CREM-mediated transcriptional attenuation of IL-2 and its role in suppression by regulatory T cells. *Eur J Immunol.* 37:884–895, 2007.

Bodor J, Fehervari Z, Diamond B, Sakaguchi S. Regulatory T cell-mediated suppression: potential role of ICER. *J Leukoc Biol.* 81:161–167, 2007.

Wing, K., Onishi, Y., Yamaguchi, T., Prieto-Martin, P., Fehervari, Z., Nomura, T., Sakaguchi, S. CTLA-4 is crucial for Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell function. *Science*. 322:271–275, 2008.

Sharma, S., Dominguez, A. L., Manrique, S. Z., Cavallo, F., Sakaguchi, S., and Lustgarten, J. Systemic targeting of CpG-ODN to the tumor microenvironment with anti-neu-CpG hybrid molecule and T regulatory cell depletion induces memory responses in BALB-neuT tolerant mice. *Cancer Res.* 68:7530–7540, 2008.

Li, Y., Zhao, X., Cheng, D., Haga, H., Tsuruyama, T., Wood, K., Sakaguchi, S., Tanaka, K., Uemoto, S., and Koshiba, T. The presence of FOXP3 expressing T cells within grafts of tolerance human liver transplant recipients. *Transplantation*. In press.

Yoshitomi, M., Koshiba, T., Haga, H., Li, Y., Zhao, X., Cheng, D., Miyagawa, A., Sakashita, H., Tsuruyama, T., Ueda, M., Wood, K., Sakaguchi, S., Manabe, T., Tanaka, K., and Uemoto, S. Requirement of protocol biopsy before and after complete cessation of immunosuppression following liver transplantation. *Transplantation*. In press.

Wakasa-Morimoto, C., Toyosaki-Maeda, T., Matsutani, T., Yoshida, R., Nakamura-Kikuoka, S., Maeda-Tanimura, M., Yoshitomi, H., Hirota, K., Hashimoto, H., Masaki, H., Fujii, F., Sakata, T., Tsuruta, Y., Suzuki, R., Sakaguchi, N., and Sakaguchi, S. Arthritis and pneumonitis produced by the same T-cell clones from mice with spontaneous autoimmune arthritis. *Int. Immunol.* 20:1331-1342, 2008

Onishi, Y., Fehervari, Z., Yamaguchi, T., Sakaguchi, S. Foxp3<sup>+</sup> natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells in vitro and actively inhibit their maturation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 29:10113-10118, 2008.

Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., Ono, M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell.* 133: 775-787, 2008.

Miyara, M., Sakaguchi, S. Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked Syndrome. *Encyclopedia of Molecular Medicine*. In press.

Nagahama, K., Fehervari, Z., Oida, T., Yamaguchi, T., Ogawa, O., and Sakaguchi, S. Differential control of alloantigen-specific regulatory T cells and effector T cells by anti-CD4 and other agents in establishing transplantation tolerance. *Int. Immunol.* In press.

Sakaguchi, S. Regulatory T cells in the past and for the future. *Eur. J. Immunol.* 38:901-937, 2008.

## (2)学会発表(国際学会発表及び主要な国内学会発表)

### ① 招待講演 (国内会議 135 件、国際会議 80 件)

Shimon Sakaguchi: Naturally arising CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>regulatory T cells in autoimmunity, tumor immunity and transplantation tolerance. The Second HAKONE-YAMA Symposium on Frontier in Translational Research: Immunity, Genetics and Regenerative Medicine (2003.1.16-17 Tokyo)

Shimon Sakaguchi: Naturally Arising CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>Regulatory T cells in Autoimmunity and Tumor Immunity. Keystone Symposia: Basic Aspects of Tumor Immunology (2003.2.17-23 Colorado USA)

Shimon Sakaguchi: Naturally arising CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>regulatory T cells in immunologic self-tolerance. International Symposium on Regulation of Immune Response in Health and disease (2003.2.20-23 Osaka)

Shimon Sakaguchi : Naturally arising CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>regulatory T cells in immunologic self-tolerance. COE International Symposium on Recent Advances in Basic and Clinical

Neuroimmunology (2003.3.12-14 Nagasaki)  
坂口志文:免疫制御と自己免疫 第26回日本医学会総会(2003. 4. 4-6 福岡)  
Shimon Sakaguchi : Naturally Arising CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Regulatory T Cells in Immunologic Self-Tolerance. 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the Korean Association of Immunobiologists (2003.4.19. Ikusan, Korea)  
Shimon Sakaguchi : Immunological self-tolerance maintained by regulatory T cells. Photo-Immunosuppression Conference (2003. 4. 27. 淡路島)  
坂口志文:制御性 T 細胞 (Regulatory Tcells) による免疫制御 熊本大学大学院セミナー (2003. 5. 21 熊本)  
坂口志文:内在性制御性 T 細胞:自己免疫、腫瘍免疫、移植免疫の共通基盤について 第3回臨床免疫研究会(2003. 6. 28 東京)  
Shimon Sakaguchi : CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>regulatory T cells : their development and function. FASEB Summer Research Conferences Lymphocytes & the Immune System : Molecular, Cellular & Integrative (2003.6.28-7.3 Arizona USA )  
坂口志文:CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞:自己免疫、腫瘍免疫、移植免疫の共通基盤について 動物への遺伝子導入とその応用の開発研究会第40回定例会 免疫応答の抑制(2003. 7. 9 東京)  
坂口志文:CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞による免疫制御 第5回 伊豆カンファレンス 自己免疫とウイルス免疫(2003. 8. 23-24 箱根)  
Shimon Sakaguchi: Naturally arising CD4<sup>+</sup>regulatory T cells in immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. The Awaji International Forum on Infection and Immunity (2003.8.25-28 Awaji)  
坂口志文:制御性 T 細胞による免疫制御:千里ライフサイエンスシンポジウム免疫制御と免疫疾患研究の最先端(2003. 9. 2 大阪)  
坂口志文:制御性 T 細胞:自己免疫、腫瘍免疫、移植免疫の共通基盤について 第24回新潟細胞療法研究会(2003. 9. 5 新潟)  
Shimon Sakaguchi : SKG mice, a new genetic model of rheumatoid arthritis. 3<sup>rd</sup> World Congress of the Global Arthritis Research Network (GARN): International Arthritis Summit (2003. 9. 14-17 宮崎)  
Shimon Sakaguchi : Immunological self-tolerance maintained by naturally arising regulatory T cells. 34. Annual Meeting of the German Society of Immunology (2003. 9. 24-27. Berlin Germany)  
Shimon Sakaguchi : The role of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> CTLA-4<sup>+</sup> T regulator cells. FOURTH DUESSELDORF SYMPOSIUM ON IMMUNOTOXICOLOGY (2003.9.29-30 Dusseldorf Germany )  
Shimon Sakaguchi : Naturally arising CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in autoimmunity and tumor Immunity. CANCER VACCINES An International Symposium By the Cancer Research Institute (2003.10.1-3. New York USA)  
坂口志文:制御性 T 細胞による移植免疫寛容の誘導 京都大学再生医科学研究所開所5周年記念シンポジウム(2003. 10. 6 京都)  
高橋武司:CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞による免疫制御 第31回日本臨床免疫学会総会(2003. 10. 9-10 東京)  
坂口志文:制御性 T 細胞:自己免疫、腫瘍免疫、移植免疫の共通基盤について 第3回臨床免疫セミナー-in Kyoto(2003. 10. 18 京都)  
坂口志文:制御性 T 細胞による免疫制御と自己免疫:自己免疫疾患の発症および病態形成と CD4T 細胞(2003. 10. 22 東京)  
坂口志文:免疫寛容のメカニズム 第39回日本移植学会総会(2003. 10. 27-28 大阪)  
坂口志文:制御性 T 細胞による免疫制御:第56回 日本細菌学会関西支部総会(2003. 11. 1 奈良)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫制御:横浜市立大学大学院医学最先端セミナー(2003. 11. 4 横浜)

坂口志文:Regulatory T Cells in Tumor Immunity:財団法人 高松宮妃癌研究基金 第 34 回 国際シンポジウム(2003. 11. 11-13 東京)

Shimon Sakaguchi : Foxp3 and ZAP-70: two clues to autoimmune disease. The 3<sup>rd</sup> Annual Harvard Autoimmunity Symposium (2003.11.14. Boston USA)

Shimon Sakaguchi : CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells 13<sup>th</sup> Annual Workshop of the Center for the Study of Inflammatory Bowel Disease, Immune Regulatory Networks(2003.11.14-15. Boston USA)

Shimon Sakaguchi : Naturally arising CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in immunologic self-tolerance. Richard K. Gershon Symposium on Suppressor T Cells (2003.11.17. New Haven USA)

Shimon Sakaguchi : Naturally arising CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in immunologic self-tolerance. US-Japan Symposium for integrated Medical Science, Frontiers in Immunobiology (2003.11.18-19. Philadelphia USA)

坂口志文:制御性 T 細胞:自己免疫、腫瘍免疫、移植免疫の共通基盤について 第 10 回 分子皮膚科学フォーラム(2003. 11. 21-22 京都)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫制御:第 24 回 日本炎症再生医学会(2003. 11. 27 京都)

坂口志文:CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞による免疫制御 第 19 回 Wako ワークショップ(2003. 11. 28 東京)

Shimon Sakaguchi: Naturally arising CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>regulatory T cells in immunologic self-tolerance: Their role in self-tolerance and transplantation tolerance. 33<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Immunologists (2003.12.8-10. 福岡)

Noriko Sakaguchi: SKG mice, a new genetic model of rheumatoid arthritis. 33<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Immunologists (2003.12.8-10. 福岡)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫応答の制御:第 33 回 日本免疫学会総会(2003. 12. 8-10 福岡)

Shimon Sakaguchi : Immunologic self-tolerance maintained by naturally arising regulatory T cells. Immunology Research Seminar Series at Washington University (2003.12.15. St. Louis USA)

Shimon Sakaguchi : Immunologic self-tolerance maintained by naturally arising regulatory T cells. NIH Immunology Interest Group Seminar Series (2003.12.17. Bethesda USA)

Shimon Sakaguchi : Immunologic self-tolerance maintained by naturally arising regulatory T cells. NYU Immunology Club Seminar Series (2003.12.18. New York USA)

Shimon Sakaguchi : Foxp-3 and Zap-70: Two clues for autoimmune disease. Autoimmunity Seminar Series at University of Washington (2003.12.19. Seattle USA)

坂口志文:SKG マウスにおける自己免疫性関節炎の発症機構 第1回 Osteoimmunology Forum(2004. 1. 24 東京)

Shimon Sakaguchi: Overview of regulatory T cells. 6<sup>TH</sup> INTERNATIONAL CONFERENCE ON NEW TRENDS IN IMMUNOSUPPRESSION (2004. 2. 5-8. Salzburg Austria)

Shimon Sakaguchi: Immunologic self-tolerance maintained by naturally arising CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. Max Planck Institute for Neurobiology (2004.2.10. Munich, Germany)

坂口志文:内在性 CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞 免疫制御 免疫監視 合同シンポジウム(2004. 2. 20. 京都)

坂口志文:リウマチ関節炎の原因・発症機構—動物モデルからのアプローチ 第 14 回兵庫 県リウマチ医の会学術講演会 (2004. 2. 28. 神戸)

Shimon Sakaguchi: Naturally Arising CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>Regulatory T cells: Their Generation and Function Keystone Symposia Regulatory/Suppressor T Cells (2004.3.10-15. Banff

Canada)

Shimon Sakaguchi: Naturally arising CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in immunologic tolerance and negative control of immune responses. European Society for Clinical Investigation 38<sup>th</sup> Annual Meeting (2004.4.14-17. Utrecht Netherlands)

Shimon Sakaguchi: Naturally arising CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in immunologic tolerance. FASEB Meeting Experimental Biology 2004 (2004.4.17-21. Washington DC USA)

坂口志文:制御性 T 細胞と自己免疫 第 11 回広島大学・広島がんセミナー学術講演会 (2004. 5. 18 広島)

野村尚史:ヒト関節リウマチと酷似した病変を自然発症する SKG マウスについて 第 93 回日本病理学会総会 (2004. 6. 9-11 札幌)

Takashi Nomura : CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. 第 27 回日本基礎老化学会大会 (2004. 6. 17-18 東京)

野村尚史:制御性 T 細胞と免疫寛容 第 43 回日本輸血学会総会(2004.6.23-25 札幌)

Shimon Sakaguchi: A T-cell tolerance pathway of importance for arthritis in mice. Eular 2004 Annual European Congress of Rheumatology(2004. 6. 9-12 Berlin Germany)

Shimon Sakaguchi:Foxp3 and ZAP-70: two molecular clues to autoimmune disease. Deutsches RhumaForschungsZentrum (2004. 6.14 Berlin Germany)

Shimon Sakaguchi: The immunological status of drug free tolerant liver recipients: Regulatory T cells 11<sup>th</sup> N.A.T. Meeting (2004. 6 17-18 Nantes France)

Shimon Sakaguchi: Naturally arising CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in immunologic self-tolerance and immunoregulation. 13<sup>th</sup> International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages (2004.7.1-2. Osaka)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫制御: 自己免疫・腫瘍免疫・移植免疫の共通基盤について. 東京大学先端科学技術研究センターセミナー (2004. 7. 9 東京)

Shimon Sakaguchi: SKG mice, a spontaneous model of RA The 10<sup>th</sup> Annual Meeting of the Workshop on Autoimmunity (2004 . 7 . 10 Tokyo)

Shimon Sakaguchi: Naturally Occurring CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Regulatory T Cells in Immunologic Tolerance and immunosuppression. 12<sup>th</sup> International Congress of Immunology (2004. 7.18-23.Montreal Canada)

Noriko Sakaguchi: Altered Thymic T-cell Selection Due to a Spontaneous Mutation of the ZAP-70 Gene Causes Autoimmune Arthritis. 12<sup>th</sup> International Congress of Immunology (2004. 7.18-23.Montreal Canada)

Zoltan Fehervari: Regulatory T cell phenotype and function and the role of viruses in eliciting autoimmunity. 9<sup>th</sup> EASD/JDRF Oxford workshop (2004. 8. 6-9. Oxford UK)

Eiji Nishimura: Exploiting naturally arising CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells for induction of transplantation tolerance. XX international congress of the transplantation society (2004. 9. 5-10 Vienna Austria)

坂口志文:教育講演:制御性 T 細胞による免疫制御 第 66 回日本血液学会総会 (2004. 9. 17-19 京都)

坂口志文:制御性 T 細胞による移植免疫寛容誘導 第 66 回日本血液学会総会 (2004. 9. 17-19 京都)

坂口志文:IL-2 を介した制御性 T 細胞の制御 文部科学省特定領域研究 公開シンポジウム(2004. 9. 27 東京)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫応答制御 第 30 回免疫カンファレンス(2004. 10. 2 京都)

Shimon Sakaguchi: Natural CD4<sup>+</sup> Regulatory T Cells in Tumor Immunity. CANCER VACCINES 2004 International Cancer Immunotherapy Symposia Series (2004. 10.4-6. New York USA)

Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells in immunologic self-tolerance . Bernard Halpern

Symposium of Immunology-College de France (2004.10.7-8. Paris France)

野村尚史: Murine autoimmune arthritis due to a spontaneous mutation of the ZAP-70 gene  
第 32 回日本臨床免疫学会総会 (2004.10. 8-9 東京)

Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells in Autoimmunity. Faculte de Medecine Necker, Inserm (2004.10. 12 Paris France)

Shimon Sakaguchi: Naturally arising CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T Cells in Immunologic self-tolerance and immunoregulation. 8<sup>th</sup> International Symposium on Dendritic Cells (2004. 10.17-21. Brugge Belgium)

坂口志文: 制御性 T 細胞を用いた移植免疫寛容の誘導 第7回中外造血フォーラム (2004. 10. 23 東京)

坂口志文: 制御性 T 細胞とアレルギー 第 54 回日本アレルギー学会総会 (2004. 11. 4-6 横浜)

坂口教子: ZAP-70 変異による関節リウマチモデルマウス 第 21 回日本疾患モデル学会総会 (2004. 11. 11-12 京都)

Shimon Sakaguchi: Regulatory T Cells in Immunologic Self-Tolerance and Negative Control of Immune Responses. The 14<sup>th</sup> Beckman Symposium, Immune Tolerance: *Self Versus Non-self* (2004. 11.12. Duarte USA)

Shimon Sakaguchi: Regulatory T Cells in Immunologic Self-Tolerance and Negative Control of Immune Responses. The UCSF immunology Seminar Series (2004. 11.15. San Francisco USA)

Shimon Sakaguchi: Genetic and environmental factors for the development of autoimmune diseases. The UCSF immunology Seminar Series (2004. 11.16. San Francisco USA )

Shimon Sakaguchi: Regulatory T Cells in Immunologic Self-Tolerance and Negative Control of Immune Responses. Stanford University immunology Program weekly Seminar Series (2004. 11.17. Stanford USA )

坂口志文: 制御性 T 細胞による免疫寛容の誘導 第 20 回日本小児がん学会／第 46 回日本小児血液学会 (2004. 11.21- 23 京都)

Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells in transplantation tolerance. The 11<sup>th</sup> meeting of Transplantation/Immunoregulation 21 (2004.11. 27 東京)

Shimon Sakaguchi: Homeostatic maintenance of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T Cells via IL-2 secreted by other T cells: Induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization 第 34 回日本免疫学会学術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)

坂口志文: 制御性 T 細胞: 免疫疾患の治療に向けて 免疫難病・感染症等の先進医療技術 第1回公開シンポジウム (2004. 12. 17 品川)

坂口志文: 自己免疫性関節炎発症における遺伝、環境因子-動物モデルの解析から 第4 回 リウマチ性疾患研究会 (2005. 1. 15 東京)

坂口志文: 制御性 T 細胞による免疫制御 第1回大阪大学 COE 大学院セミナー (2005. 1. 18 大阪)

坂口志文: 制御性 T 細胞による免疫制御 福井大学医学部大学院セミナー (2005. 1. 24 福井)

坂口志文: 制御性 T 細胞による免疫応答の制御 第1回免疫コロキウム (2005. 2. 21-22 兵庫)

坂口志文: 制御性 T 細胞による免疫応答の制御 第17回日本神経免疫学会学術集会 (2005. 3. 3-4 福岡)

Shimon Sakaguchi: Induction of Tumor Immunity by Depleting Naturally Occurring Foxp3-Expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Regulatory T Cells or Attenuating their Suppressive Activity Keystone Symposia Basic Aspect of Tumor Immunology (2005 3.19-23. Colorado, USA)

坂口志文: 制御性 T 細胞による免疫制御: 自己免疫、腫瘍免疫を中心に 第 4 回 Skin Science Seminar (2005. 4. 1 兵庫)



Shimon Sakaguchi: Control of immune responses by naturally occurring Foxp3-expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T Cells International Symposium Immune Tolerance and Regulation (2005 4. 7. Kyoto, Japan)

Shimon Sakaguchi: Development of autoimmune arthritis due to a mutation of the ZAP-70 gene: T cell selection shift and altered Treg function The 4<sup>th</sup> International Workshop of Kyoto T cell conference (2005 4. 8-10. Kyoto, Japan)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫応答の制御 科学技術振興機構 2005 第1回基礎研究報告会 (2005. 4. 15 大阪)

坂口教子:ZAP-70 遺伝子変異による関節リウマチモデルマウス 第 49 回日本リウマチ学会総会学術集会 (2005. 4. 17-20 横浜)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫応答の制御 第 104 回日本皮膚科学会総会学術集会 (2005. 4. 22-24 横浜)

Shimon Sakaguchi: Genetic Determinants of Lymphocyte Function in RA FOCiS 2005 ANNUAL MEETING (2005 5. 12-16. Boston , USA)

Shimon Sakaguchi: Naturally Arising CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Regulatory T Cells in Immunologic Tolerance FOCiS 2005 ANNUAL MEETING (2005 5. 12-16. Boston , USA)

Shimon Sakaguchi : Control of immune responses by naturally occurring Foxp3-expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T Cells Mechanisms of Immune Responses in Health and Diseases RCAI-JST International Symposium on Immunology 2005 (2005 6. 17-19. Yokohama, Japan)

坂口志文 : 制御性 T 細胞による免疫制御 日本免疫学会免疫サマースクール 2005 (2005. 7. 24-27 千葉)

坂口志文 : 自己免疫性関節炎自然発症マウス:自己免疫病の遺伝因子、環境因子について 第 2 回日本病理学会カンファレンス 2005 (2005. 7. 29-30 愛媛)

坂口志文 : 制御性 T 細胞による免疫応答の制御 平成 17 年度第2回産学情報交流会 (2005. 8. 19 京都)

坂口志文 : 制御性 T 細胞による免疫制御:自己免疫、腫瘍免疫、移植免疫の共通基盤について 第11回阪神造血管腫瘍研究会学術集会 (2005. 9. 2 大阪)

Shimon Sakaguchi :Regulatory T cells in Immunological diseases 6<sup>th</sup> Meeting of the JSI and DGfI (2005 9. 17-20. Potsdam, Germany)

Shimon Sakaguchi : Regulatory T-cells in Immunological Tolerance to Self and No-self Geneva University (2005 5. 21. Geneva , Switzerland)

Shimon Sakaguchi :REGULATORY T CELLS 8<sup>th</sup> Meeting of the Immunology of Diabetes Society (2005 10. 6-9. 淡路島)

Shimon Sakaguchi: Control of immune responses by naturally occurring Foxp3-expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T Cells International Symposium: Autoimmunity in Intractable Diseases:From Bench to Clinic (2005. 10. 25-27. Hakone, Japan)

野村尚史:CD25+CD4+制御性 T 細胞による免疫制御とその応用 第 14 回南近畿血液病フォーラム(2005. 10. 22.大阪)

Shimon Sakaguchi : Regulatory T-cells 2005 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting(2005 11. 13-17. San Diego , USA)

坂口志文 : 抑制性 T 細胞と自己免疫疾患 九州大学臨床免疫セミナー (2005. 12. 6 福岡)

坂口志文 : 制御性 T 細胞による免疫応答の制御 第 28 回日本分子生物学会 (2005. 12. 7-10 福岡)

Shimon Sakaguchi: Contribution of thymic selection and peripheral regulation to immunologic self-tolerance. 第 35 回日本免疫学会総会(2005. 12.13-15 横浜)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫疾患の制御 第3回 びわこリウマチと免疫セミナー (2006. 1. 28 大津)

坂口志文:免疫制御:自己免疫、腫瘍免疫、移植免疫の制御に向けて 平成17年度第2回 COE セミナー (2006. 2. 21 京都)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫疾患の制御 第25回 岡山免疫懇話会 (2006. 3. 1 岡山)

Shimon Sakaguchi: Natural Tregs and Autoimmune Diseases Keystone Symposia Tolerancere, Autoimmunity and Immune Regulation (2006 3.21 -25. Colorado, USA)

Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells in autoimmunity and tumor immunity Washington University immunology seminar (2006 3. 27. St. Louis, USA)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫応答の制御 第2回 肝免疫・ウイルス・フロンティア (2006. 4. 15 名古屋)

野村尚史:制御性 T 細胞による免疫制御とその応用 第6回鎌倉カンファレンス(2006. 4. 15-16 横浜)

Shimon Sakaguchi : Control of Immune Responses by Naturally Occurring Foxp3-expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Regulatory T Cells The 15<sup>th</sup> International Rheumatology Symposium (2006 4. 23-26. Nagasaki, Japan)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫疾患の制御 第 50 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 (2006. 4. 23-26 長崎)

坂口教子:SKG/Jcl マウス 第 53 回日本実験動物学会総会 (2006. 5. 11 神戸)

坂口志文:制御性 T 細胞による移植免疫寛容の誘導 Renal Transplantation Forum 2006 (2006. 5. 13 東京)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫応答の制御 第27 回 癌免疫外科研究会 (2006. 6. 1 小倉)

Shimon Sakaguchi: FoxP3 Regulatory T Cells , the American Diabetes Association 66<sup>th</sup> Scientific Session (2006 6.9 -13. Washington D.C., USA)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫疾患の制御 第5回四国免疫フォーラム (2006. 6. 24 徳島)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫応答制御 医薬基盤研究所セミナー (2006. 6. 27 大阪)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫応答制御 第71回日本インターフェロン、サイトカイン学会 (2006. 7. 7-8 兵庫)

坂口教子:SKG マウス:ZAP-70 遺伝子変異による関節リウマチモデルマウス 第 24 回日本骨代謝学会 (2006. 7. 6-8 東京)

坂口志文:自己免疫性関節炎モデルにおける自己反応性 T 細胞のサイトカイン依存性について 第 2 回自己免疫疾患研究会 (2006. 7. 8 東京)

坂口志文:制御性 T 細胞による癌免疫制御 第10回基盤的癌免疫研究会総会 (2006.7. 13-14 札幌)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫制御 日本免疫学会 免疫サマースクール 2006 (2006. 8.6-9. 千葉)

Shimon Sakaguchi: Keynote lecture Regulatory T cells : Key controllers of immune responses Fondation Merieux International Symposium Control of anti-tumoral and anti-infectious immune responses by regulatory T cell subsets: Potential clinical applications (2006 9.25 -27. Annecy, France)

山口智之:制御性 T 細胞による免疫疾患の制御 第34回日本臨床免疫学会総会(2006. 10. 2-3 東京)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫応答制御 京都大学再生医科学研究所平成18年度学術講演会 (2006. 10. 10-11 京都)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫応答制御 アステラス製薬加島研究所セミナー (2006. 10. 13 大阪)

Shimon Sakaguchi : Foxp3-expressing regulatory T cells in self-tolerance and autoimmune

disease The 8<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology (2006 10. 15-19. Nagoya, Japan)

Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells in self-tolerance and autoimmunity  
1<sup>st</sup> Mediterranean Workshop Clinical Immunology (2006 10.26 -29. Evora, Portugal)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫疾患の制御 第 56 回日本アレルギー学会(2006. 11. 2-4 東京)

Shimon Sakaguchi : Control of Immune Responses by Naturally Occurring Foxp3-expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Regulatory T Cells Joint International Symposium of POSTECH-Rheumatism Research Center : T Cell Memory and Tolerance (2006 11. 8-9. Pohang, Korea)

Shimon Sakaguchi : Control of Immune Responses by Naturally Occurring Foxp3-expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Regulatory T Cells The 53<sup>rd</sup> Annual Autumn Conference of Korean Association of Immunologist (2006 11. 10. Seoul, Korea)

Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells for immunologic tolerance and negative control of immune responses NIAID REGULATORY T CELL WORKSHOP (2006 11.20 -21. Bethesda, MD USA)

Shimon Sakaguchi: Naturally arising regulatory T cells in immunologic self-tolerance and autoimmune disease Harvard Medical School Wednesday Immunology Seminar (2006 12.6. Boston, MA USA)

Shimon Sakaguchi: T Cell Self-Reactivity and Cytokines in Spontaneous Autoimmune Arthritis The Eighth Annual Harvard Autoimmunity Symposium (2006 12.8. Boston, MA USA)

Shimon Sakaguchi: Control of physiological and pathological immune responses with regulatory T cells 第 36回日本免疫学会総会(2006. 12.11-13 大阪)

坂口志文:制御性 T 細胞の最近の知見 第 36回日本免疫学会総会(2006. 12.11-13 大阪)

坂口志文:制御性 T 細胞、免疫系の平和維持監視者 独立行政法人 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 免疫難病・感染症等の先進医療技術 第 3 回公開シンポジウム (2006.12.15.東京)

Shimon Sakaguchi : Targeting regulatory T cells. Academy Colloquium-Translating Immunological tolerance into novel therapies for (pediatric) autoimmune disease(2007 1. 18-19. Amsterdam, Netherlands).

Shimon Sakaguchi : Natural regulation of the immune response. The Netherlands Academy for Natural Sciences (2007 1. 20. Amsterdam, Netherlands).

Shimon Sakaguchi: Keynote Address: The Rebirth of Suppressor/Regulatory T Cells The Keystone Symposia (2007 2.1-6.Vancouver,Canada)

Shimon Sakaguchi: 2007 Bob Smith Lecture: Regulatory T cells in Immunological Self-Tolerance. University of Texas (2007 2.7-8. Houston,USA)

Shimon Sakaguchi: T Cells in Immunologic Tolerance to Self and Organ Transplants. BMT Tandem Meetings (2007.2.8-12.Denver, USA)

Masahiro Ono: Control of regulatory T cell function by the interaction of Foxp3 and AML1/Runx1. BSI Congress 2007 (2007.2.20-23.Glasgow, Scotland)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫応答制御. 第 48 回京都肝疾患懇話会 (2007.2.24. 京都)

坂口志文:自己免疫病と制御性 T 細胞. 千里ライフサイエンスセミナー 免疫・感染症シリーズ第一回「自己免疫疾患とその制御」(2007.2.27.大阪)

坂口志文:制御性 T 細胞の自己免疫、腫瘍免疫における共通基盤について. 43th 免疫懇話会(2007.3.6 山口)

坂口志文:制御性 T 細胞の基礎と癌免疫. 第 7 回バイオモジュレーション研究会 (2007.3.10.東京)

野村尚史:CD25+CD4+制御性T細胞による免疫応答制御. 第6回 日本再生医療学会総

会(2007. 3.13. 横浜)

Shimon Sakaguchi : Induction of tumor immunity by depleting naturally CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Regulatory T Cells or attenuating their suppressive activity. The Charles Rodolphe Brupbacher Foundation Eight Scientific Symposium in conjunction with the Charles Rodolphe Brupbacher Cancer Research Award 2007 (2007.3.14-16.Zurich,Switzerland)

坂口志文:制御性T細胞による免疫応答制御. 第27回日本医学会総会(2007.4.6-8 大阪)  
Shimon Sakaguchi: Regulatory T Cells in Immunologic self-tolerance, autoimmune disease and tumor immunity. World Immune Regulation Meeting (2007.4.11-15.

Davos, Switzerland)

廣田圭司、坂口教子、坂口志文:SKGマウスの関節炎惹起性 IL-17 産生 T 細胞の分化におけるIL-6 の役割. 第51回日本リウマチ学会総会(2007.4.26-29.横浜)

坂口志文:制御性T細胞による免疫応答制御. 第43回日本肝臓学会総会(2007.5.31-6.1 東京)

Keiji Hirota: Contribution of IL-6 to spontaneous differentiation into IL-17-producing arthritogenic T cells in SKG mice EULAR Congress 2007 (2007.6.13-16. Barcelona Spain)

坂口志文:新しい免疫抑制剤、免疫制御法の開発について. JST 基礎研究シーズン報告会(2007,6,26.東京)

坂口志文:制御性 T 細胞による自己/非自己の識別と免疫応答制御. 神戸バイオメディカル学術交流会第7回定期交流会(2007,6,27.神戸)

坂口志文:Control of immune responses by natural regulatory T cells. Kyoto University 21<sup>st</sup> Century COE Symposium Integration of Transplantation Therapy and Regenerative Medicine (2007,6,29-30.京都)

坂口志文:自己免疫性関節炎を惹起するIL-17産生T細胞の分化機構. 第72回インターフェロン・サイトカイン学会学術集会(2007,7,5-6.京都)

Shimon Sakaguchi: Regulatory T Cells for the control of immune responses. The 13<sup>th</sup> International Congress of Mucosal Immunology (2007,7,9-12, Tokyo)

Shimon Sakaguchi: Rheumatoid arthritis as a systemic autoimmune disease: insights from an animal model. Imperial College London Kennedy Institute of Rheumatology Seminar (2007,7,16 London.UK)

Shimon Sakaguchi: 2007 Mathilda and Terence Kennedy Lecture: Regulatory T cells in autoimmune disease. Imperial College London (2007,7,18, London, UK)

Masahiro Ono: Foxp3 controls T cell function via interacting with AML1/Runx1. RUNX 2007 (2007.8.20-22. Biopolis, Singapore)

Shimon Sakaguchi: Plenary Lecture-Hot Topics in Immunology: Regulatory T cells for the control of Immune Response. 13<sup>th</sup> International Congress of Immunology (2007.8.21-25, Rio de Janeiro, Brazil)

Shimon Sakaguchi: Honorary Lecture: Regulatory T cells. The Baltic Summer School (2007.9.2-13, Lund, Sweden)

Shimon Sakaguchi: Creating animal models for rheumatoid arthritis (2007.9.2-13 Lund, Sweden)

Shimon Sakaguchi: Genetic basis of autoimmune disease due to regulatory T cell anomaly. From The Laboratory to the Clinic: From Immune Response Gene to Autoimmunity (2007.9.8-11. Oxford UK)

Masahiro Ono: Regulatory T cells in immunological self-tolerance and autoimmune disease. 21<sup>st</sup> World Congress of Dermatology (2007.9.30-10.5 Buenos Aires, Argentina)

坂口志文:制御性T細胞による免疫応答制御. 名古屋大学大学院特別講義(2007.10.4 名古屋)

坂口志文:制御性T細胞による免疫応答制御. 第35回日本臨床免疫学会総会(2007.10.19-20 大阪)

坂口志文:制御性T細胞による免疫応答制御. 第22回九州免疫血液研究会学術集会 (2007.10.20 博多)

Shimon Sakaguchi: The Molecular Basis of the Control of Regulatory T Cell Function: The New Century Health Care Promotion Foundation 11<sup>th</sup> International Congress (2007.10.26-27, Taipei, Taiwan)

Shimon Sakaguchi: Control of Immune Responses by Regulatory T Cells: The New Century Health Care Promotion Foundation 11<sup>th</sup> International Congress (2007.10.26-27, Taipei, Taiwan)

Shimon Sakaguchi: Thymus, Treg, Th17, and autoimmunity: insights from an animal model of autoimmune arthritis Immune regulation in clinical disease (2007. 11. 6-7, Pohang, Korea)

Shimon Sakaguchi: Thymus, Treg, Th17, and autoimmunity : insights from an animal model of autoimmune arthritis. The 55<sup>th</sup> Fall Conference of The Korean Association of Immunobiologists (2007. 11. 8-9, Seoul, Korea)

Kajsa Wing: Contribution of Treg-associated molecules, in particular CTLA-4, to Treg-mediated immune suppression in vivo and in vitro. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 (2007.11.20-22 品川)

坂口志文:制御性T細胞・最近の話題. テクニカルセミナー 第37回日本免疫学会総会・学術集会 (2007.11.20-22 品川)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫制御. 東北大学大学院特別講義 (2007.11.29. 仙台)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫恒常性の維持. 第1回年齢軸生体恒常性研究会シンポジウム (2007.11.30. 東京)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫応答制御. 免疫難病・感染症等の先進医療技術 第4回公開シンポジウム (2007.12.14. 品川)

Masahiro Ono: Control of regulatory T cell function by Foxp3 and AML1/Runx1. BMB 2007 (2007.12.11-15. 横浜)

Shimon Sakaguchi: Michael Sela Lecture: Regulatory T cells for immune tolerance and homeostasis. Weizmann Institute of Science (2007,12,16, Tel Aviv, Israel)

Shimon Sakaguchi: Thymus, Treg, Th17, and Autoimmunity: Insights from an Animal Model of Autoimmune Disease. Weizmann Institute of Science (2007,12,17, Acre, Israel)

Shimon Sakaguchi: The 23rd Annual Richard K. Gershon Memorial Lecture: Regulatory T cells for immune tolerance and homeostasis. Yale University (2007,12,20, New Haven, USA)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫応答制御 富山大学医学部大学院特別セミナー (2008.1.7. 富山)

坂口志文:関節リウマチとT細胞異常 第12回リウマチフォーラム (2008.1.19. 東京)

坂口志文:制御性 T 細胞と免疫寛容 東京大学 2008 年基礎統合講義 (2008.2.6. 東京)

Shimon Sakaguchi: The Role of Natural Regulatory T Cells in Autoimmunity 12<sup>th</sup> International Conference on Lymphocyte Activation and Immune Regulation (2008 2.8-10. California, USA)

坂口志文:制御性 T 細胞と自己免疫病 第8回神経・筋の免疫疾患を考える会 (2008.2.23. 大阪)

山口智之:CD25+CD4+制御性 T 細胞と腫瘍免疫 第5回日本免疫治療学研究会学術集会 (2008. 3. 1. 横浜)

Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells for self-tolerance and immune homeostasis Kick-off Symposium of WPI Immunology Frontier Research Center Immunology and Imaging (2008.3.27-28. Osaka)

Shimon Sakaguchi: Role of regulatory T cells in tolerance and autoimmunity EurAPS International Symposium on Molecular Background of Tolerance and Autoimmunity (2008.4.10. Helsinki, Finland)

坂口志文:制御性 T 細胞による免疫応答制御 第6回愛知免疫アレルギーを語る会

(2008.5.9. 名古屋)

Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells for self-tolerance and immune homeostasis 2<sup>nd</sup> International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus (2008.5.11-13. Kyoto)

Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells for immune tolerance and homeostasis International Investigative Dermatology 2008 (2008.5.14-17. Kyoto)

坂口志文:制御性T細胞による免疫応答制御 第12回京都分子血液フォーラム(2008.6.21. 京都)

坂口志文:制御性T細胞による免疫応答制御 第4回広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム(2008.7.11. 広島)

坂口志文:制御性T細胞による免疫応答制御 第23回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会(2008.7.17-18. 京都)

坂口志文:からだを守る免疫の不思議 京都大学再生医科学研究所第3回公開講演会(2008.7.26. 京都)

坂口志文:制御性T細胞による免疫応答制御 第13回京都外科侵襲研究会(2008.8.2. 京都)

坂口志文:制御性T細胞による免疫応答制御 日本免疫学会免疫サマースクール 2008 (2008.8.24-27. 淡路島)

Shimon Sakaguchi : Regulatory T cells for self-tolerance and immune homeostasis 13<sup>th</sup> Congress of the Asia Pacific League of Association for Rheumatology (APLAR2008) (2008.9.23-27. Yokohama)

坂口志文:制御性T細胞を標的とした癌免疫の可能性について 癌治療開発を目指した最前線セミナー(2008.9.25. 東京)

Shimon Sakaguchi: The role of CTLA-4 in self-tolerance and immune homeostasis mediated by regulatory T cells The 10<sup>th</sup> International Symposium on Dendritic Cells (2008.10.1-5. Kobe)

Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells for immune tolerance and homeostasis The 11<sup>th</sup> Kyoto University International Symposium 2008 Frontier Bioscience in Modern Medicine (2008.10.9-11. Shanghai China)

Masahiro Ono: The molecular basis of the function of Foxp3-expressing regulatory T cells The 4<sup>th</sup> International Conference on Gene Regulation in Lymphocyte Development (2008.10.11-16. Rhodes Greece)

Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells for immune tolerance and homeostasis The 4<sup>th</sup> Congress of the Federation of Immunology Societies of Asia-Oceania 2008 (2008.10.17-20. Taipei Taiwan)

Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells for immune tolerance and homeostasis Keynote Lecture International Conference on Regulatory T Cells and Clinical Application in Human Diseases (2008.10.25-27. Beijing China)

② 口頭発表 (国内会議 41 件、国際会議 7 件)

③ ポスター発表 (国内会議 71 件、国際会議 15 件)

高橋武司: CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性T細胞による免疫の調節 第15回日本神経免疫学会学術集会 (2003.3.12-14 長崎)

堀 昌平, 野村尚史, 坂口志文: 転写因子 *Foxp3* による制御性 T 細胞分化の制御. 第13回KTCC(2003.6.27-28 京都)

瀬戸口留可, 堀 昌平, 高橋武司, 坂口志文: 免疫制御性 CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞の維持におけるIL-2の役割. 第13回KTCC(2003.6.27-28 京都)

西岡朋尚, 高橋武司, 坂口志文: マウスGITR-Ligandの発現と機能: 第33回 日本免疫学

会総会(2003. 12. 8-10 福岡)

堀 昌平, 野村尚史, 坂口志文:転写因子 *Foxp3* による制御性 T 細胞分化の制御. :第 33 回 日本免疫学会総会(2003. 12. 8-10 福岡)

八木治彦, 野村尚史, 堀 昌平, 中村恭子, 藤井信吾, 坂口志文:ヒト *FOXP3* による制御性 T 細胞分化の制御. :第 33 回 日本免疫学会総会(2003. 12. 8-10 福岡)

小野昌弘, 清水淳, 堀昌平, フェバリゾルタン, 野村尚史, 高橋武司, 宮地良樹, 坂口志文:GITR<sup>high</sup>T 細胞の除去による致死的自己免疫性心筋炎および他の臓器特異的自己免疫病の誘導:制御性 T 細胞における GITR、*Foxp3* の発現相関:第 33 回 日本免疫学会総会(2003. 12. 8-10 福岡)

高貴範, 野村尚志, 山崎小百合, 清水淳, 廣田圭司, 中村恭子, 千葉勉, 坂口志文:CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞の操作による腫瘍免疫の誘導 :第 33 回 日本免疫学会総会(2003. 12. 8-10 福岡)

西村英士, 先浜俊子, 瀬戸口留可, 田中紘一, 坂口志文:移植免疫寛容モデルにおける CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞の表現型・機能変化の解析:第 33 回 日本免疫学会総会(2003. 12. 8-10 福岡)

瀬戸口留可, 堀 昌平, 高橋武司, 坂口志文:IL-2 の生体内中和による CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞の減少と自己免疫病の誘導:第 33 回 日本免疫学会総会(2003. 12. 8-10 福岡)

Fehervari Zoltan, Shimon Sakaguchi: The role of Dendritic cells in the in vivo activation of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory cells:第 33 回 日本免疫学会総会(2003. 12. 8-10 福岡)

田中聡, 野村尚志, 坂口教子, 坂口志文:SKG マウスの自己免疫性関節炎発症における制御性 T 細胞の役割:第 33 回 日本免疫学会総会(2003. 12. 8-10 福岡)

吉富啓之, 田中聡, 野村尚志, 坂口教子, 中村高志, 坂口志文:環境因子としての真菌感染による SKG マウス自己免疫性関節炎の惹起:第 33 回 日本免疫学会総会(2003. 12. 8-10 福岡)

廣田圭司, Fehervari Zoltan, 吉富啓之, 野村尚志, 芹沢功, 五十嵐美德, 若杉尋, 坂口教子, 坂口志文:SKG マウスにおける iNKT 細胞機能解析:第 33 回 日本免疫学会総会(2003. 12. 8-10 福岡)

岸祐介, 饗場祐一, 坂口教子, 坂口志文, 菊谷仁, 鏑田武志:B 細胞特異的 CD40 シグナルによる SKG マウス RA 様関節炎の発症:第 33 回 日本免疫学会総会(2003. 12. 8-10 福岡)

金丸史子, ボーンパンユアンナーク, 高橋武司, 坂口志文, 東みゆき:CD4<sup>+</sup>T 細胞における GITR の Costimulatory 機能:第 33 回 日本免疫学会総会(2003. 12. 8-10 福岡)

松本満, 野村尚志, 上野智雄, 松島明美, 高浜洋介, 坂口志文, 黒田範行:胸腺上皮細胞の形成障害にもとづく自己免疫疾患病態の解析:第 33 回 日本免疫学会総会(2003. 12. 8-10 福岡)

Haruhiko Yagi, Takashi Nomura, Kyoko Nakamura, Toshio Kitawaki, Masafumi Onodera, Takashi Uchiyama, Shingo Fujii, and Shimon Sakaguchi : Crucial role of FOXP3 in the development of human CD25<sup>+</sup>regulatory T cells. Keystone Symposia Regulatory/Suppressor T Cells (2004. 3.10-15. Banff Canada)

Zoltan Fehervari and Shimon Sakaguchi: Dendritic cells and the control CD25<sup>+</sup> T cells. Keystone Symposia Regulatory/Suppressor T Cells (2004. 3.10-15. Banff Canada)

Shohei Hori, Takashi Nomura, and Shimon Sakaguchi : The transcription factor Foxp3 controls the development and function of naturally occurring CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. Keystone Symposia Regulatory/Suppressor T Cells (2004. 3.10-15. Banff Canada)

Masahiro Ono, Jun Shimizu, Yoshiki Miyachi, and Shimon Sakaguchi : Elimination of Foxp3<sup>+</sup> T cells by depleting GIT<sup>Rhigh</sup> T cells induces multiple severe organ-specific autoimmune diseases including fatal myocarditis. Keystone Symposia Regulatory/Suppressor T Cells (2004. 3.10-15. Banff Canada)

Ruka Setoguchi and Shimon Sakaguchi: Neutralization of IL-2 breaks immunological

self-tolerance by reducing the number of CD25<sup>+</sup>4<sup>+</sup> regulatory T cells. Keystone Symposia Regulatory/Suppressor T Cells (2004. 3.10-15. Banff Canada)

Keiji Hirota, Kwiboom Ko, Sayuri Yamazaki, Jun Shimizu, Kyoko Nakamura, Tomoyuki Yamaguchi, Takashi Nomura, and Shimon Sakaguchi : Tumor Immunotherapy with anti GITR monoclonal antibody in mice. Keystone Symposia Regulatory/Suppressor T Cells (2004. 3.10-15. Banff Canada)

BR Blazar, A Panoskaltsis-Mortari, JS Serody, CJ Lees, MJ Ehrhardt, JM Swedin, WJ Murphy, RJ Noelle, BL Levine, CH June, S Sakaguchi, PA Taylor : The Role of CD25<sup>+</sup>4<sup>+</sup>regulatory (Treg) cells in allogeneic bone marrow transplantation. Keystone Symposia Regulatory/Suppressor T Cells (2004. 3.10-15. Banff Canada)

Sergio A. Ouezada, Kathy A. Bennett, Shimon Sakaguchi and Randolph J. Noelle : Visualizing in vivo regulatory T cell control induced by CD154 blockade and alloantigen during graft tolerance. Keystone Symposia Regulatory/Suppressor T Cells (2004. 3.10-15. Banff Canada)

瀬戸口留可、掘昌平、高橋武司、坂口志文:IL-2 の機能阻害による免疫自己寛容の破綻 第14回 Kyoto T Cell Conference (2004. 6. 4-5 京都)

小野昌弘、清水淳、山口智之、ゾルタン=フェヘバリ、宮地良樹、坂口志文:GITR<sup>HIGHT</sup> 細胞の除去は Foxp3<sup>+</sup>T細胞を駆逐し致死的自己免疫性心筋炎および多臓器の自己免疫病・湿疹様病変を誘導する 第14回 Kyoto T Cell Conference (2004. 6. 4-5 京都)

ゾルタン=フェヘバリ、坂口志文: Dendritic cells and the control CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T cells 第14回 Kyoto T Cell Conference (2004. 6. 4-5 京都)

M Ono, J Shimizu, Y Miyachi, and S Sakaguchi : Elimination of Foxp3<sup>+</sup> T Cells by Depleting GITR<sup>high</sup> T Cells Induces Multiple Severe Organ-Specific Autoimmune Diseases Including Fatal Myocarditis. 12<sup>th</sup> International Congress of Immunology (2004. 7.18-23.Montreal Canada)

R Setoguchi , S Hori, T Takahashi, S Sakaguchi: Neutralization of IL-2 Breaks Immunological Self-Tolerance by Reducing CD25<sup>+</sup>4<sup>+</sup> Regulatory T Cells. 12<sup>th</sup> International Congress of Immunology (2004. 7.18-23.Montreal Canada)

瀬戸口留可、掘昌平、高橋武司、坂口志文:CD25<sup>high</sup>CD4<sup>+</sup>制御制 T 細胞の生体内維持に必須である IL-2 の供給源 第34回日本免疫学会学術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)

小野昌弘、清水淳、山口智之、ゾルタン=フェヘバリ、宮地良樹、坂口志文:Foxp3 発現 T 細胞の除去による広範な自己免疫病の誘導 第34回日本免疫学会学術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)

山口智之、高橋武司、坂口志文:制御制 T 細胞と活性化 T 細胞を区別する抗体の作製とその腫瘍免疫への応用 第34回日本免疫学会学術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)

中村恭子、廣田圭司、ゾルタン=フェヘバリ、山口智之、野村尚志、坂口志文:CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> 制御制 T 細胞における FoxP3, CTLA-4 の役割 第34回日本免疫学会学術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)

西岡朋尚、廣田圭司、清水淳、坂口志文:CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup>制御制 T 細胞に対する GITRL の役割と腫瘍免疫誘導 第34回日本免疫学会学術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)

八木治彦、野村尚志、藤井信吾、坂口志文:抗ヒト GITR モノクローナル抗体による CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup>制御制 T 細胞の *in Vitro* 増殖抑制能の解除 第34回日本免疫学会学術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)

Fehervari Zoltan, Takahashi Takeshi, Hirota Keiji, Sakaguchi Shimon: Generation of a novel antibody with a unique distribution pattern and capable of effectively perturbing both regulatory cell mediated suppression and boosting T cell responses 第34回日本免疫学会学術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)

廣田圭司、吉富啓之、野村尚志、坂口教子、坂口志文:ZAP-70 突然変異の結果自己免疫性関節炎を自然発症する SKG マウスの末梢 CD4<sup>+</sup>T 細胞動態 第34回日本免疫学会学術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)



術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)

杉本直志、Fehervari Zoltan、小野昌弘、内山卓、坂口志文:TGF- $\beta$ によるナイーブ CD4<sup>+</sup>T 細胞の Foxp3 遺伝子発現誘導の定量的解析 第 34 回日本免疫学会学術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)

田中聡、吉富啓介、廣田圭司、野村尚志、坂口教子、坂口志文:SKG マウスの ZAP-70 遺伝子突然変異による胸腺 T 細胞選択の偏倚と、その結果誘導される自己免疫疾患スペクトラムの変化 第 34 回日本免疫学会学術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)

吉富啓介、田中聡、野村尚志、坂口教子、中村孝志、坂口志文:真菌- $\beta$ -glucan による SKG マウス自己免疫性関節炎の惹起 第 34 回日本免疫学会学術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)

松本満、黒田範行、石丸直澄、新垣理恵子、林良夫、野村尚志、坂口志文、上野智雄、高浜洋介、松島明美:遺伝性自己免疫疾患の原因遺伝子 AIRE(Autoimmune regulator) の機能解析 第 34 回日本免疫学会学術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)

岩井秀之、矢野倫子、橋口昌章、宮坂信之、坂口志文、東みゆき:CD25<sup>-</sup> CD4<sup>+</sup>T 細胞および CD25<sup>+</sup> Treg に対する供刺激と CD25<sup>-</sup> CD4<sup>+</sup>T 細胞から供刺激によって誘導される IL-10 産生細胞による制御 第 34 回日本免疫学会学術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)

Li Ying, Koshiba Takaaki, Yosizawa Atushi, Ito Atushi, Egawa Hiroto, Sakaguchi Shimon, Minato Nagahiro, Wood Kathryn, Tanaka Kouichi: Analysis of peripheral blood mononuclear cells in operational tolerance after living-donor liver transplantation. 第 34 回日本免疫学会学術集会 (2004. 12. 1-3 札幌)

廣田圭司:CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T cells 制御性 T 細胞に対する新規モノクローナル抗体の作製と移植免疫、腫瘍免疫への応用 第二回 COE 若手研究者発表会(2005. 1. 7.京都)

小野昌弘:GITR<sup>hi</sup>T 細胞の除去による致死的自己免疫性心筋炎および多臓器の自己免疫病の誘導 第1回免疫コロキウム (2005. 2. 21-22 兵庫)

Keiji Hirota, Hiroyuki Yoshitomi, Satoshi Tanaka, Takashi Nomura, Noriko Sakaguchi and Shimon Sakaguchi : Generation of autoaggressive CD4<sup>+</sup> T cells due to a ZAP-70 point mutation in SKG mice that spontaneously develop autoimmune arthritis Keystone Symposia Cellular Senescence and Cell Death (2005 3.3-8. Colorado,USA)

Ruka Setoguchi, Shohei Hori, Takeshi Takahashi and Shimon Sakaguchi: IL-2 and autoimmunity : homeostatic maintenance of CD25<sup>+</sup>4<sup>+</sup> regulatory T cells via IL-2 secreted by other T cells and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization. Keystone Symposia Cellular Senescence and Cell Death (2005 3.3-8. Colorado,USA)

Tomoyuki Yamaguchi, Takeshi Takahashi and Shimon Sakaguchi : Separation of natural CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells from activated T cells by a novel specific monoclonal antibody : Application to tumor immunology. Keystone Symposia Basic Aspect of Tumor Immunology (2005 3.19-23. Colorado,USA)

山口智之:葉酸受容体を介する制御性 T 細胞の機能操作 第五回 COE 若手研究者発表会(2005. 12. 1.京都)

山口智之、坂口志文:葉酸受容体を標的とする CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞の分子的制御 第 35 回日本免疫学会総会(2005. 12.13-15 横浜)

田中聡、橋本求、廣田圭司、吉富啓之、野村尚史、坂口教子、坂口志文: CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞による SKG マウス関節炎の治療 第 35 回日本免疫学会総会(2005. 12.13-15 横浜)

廣田圭司、吉富啓之、橋本求、田中聡、野村尚史、坂口教子、坂口志文:自己免疫性関節炎を自然発症する SKG マウスにおける CD4<sup>+</sup>T 細胞の自己反応性 第 35 回日本免疫学会総会(2005. 12.13-15 横浜)

橋本求、吉富啓之、田中聡、廣田圭司、野村尚史、坂口教子、三森経世、坂口志文:関節炎を自然発症する SKG マウスにおける抗シトルリン化蛋白抗体産生の検討第 35 回日本免疫学会総会(2005. 12.13-15 横浜)

久保香織、西岡朋尚、増永太郎、田村康一、坂口志文:GITR-GITRL 経路遮断による制御

性 T 細胞の移植片生着延長効果維持増強 第 35 回日本免疫学会総会(2005. 12.13-15 横浜)

畑 洋、中村孝志、塩沢俊一、三森経世、坂口教子、坂口志文:関節リウマチ(RA)患者における TCR シグナル遺伝子(ZAP-70 and CD3z chain)の遺伝子解析について 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2006. 4. 23-26 長崎)

森元千晶、前田朋子、吉富啓之、藤井克樹、正木秀幸、坂田恒昭、鈴木隆二、坂口教子、坂口志文:SKG マウス関節炎由来 T 細胞クローン移入による関節炎・間質性肺炎の誘導 第 50 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 (2006. 4. 23-26 長崎)

廣田圭司、岩倉洋一郎、坂口志文:SKG マウス自己免疫性関節炎における IL-17 の役割 第 16 回 Kyoto T Cell Conference (2006. 6. 2-3.京都)

杉本直志、種田貴徳、廣田圭司、中村恭子、野村尚史、内山卓、坂口志文:DNA マイクロアレー解析による Foxr3 依存性および非依存性の CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞特異的分子の同定 第 16 回 Kyoto T Cell Conference (2006. 6. 2-3.京都)

Kanji Nagahama : Transplantation Tolerance by Antigen-Specific Regulatory T Cells Expressing the Folate Receptor. World Transplant Congress(2006.7.22-27.Boston, USA )

Kanji Nagahama, Tomoyuki Yamaguchi, Keiji Hirota, Takashi Nomura, Shimon Sakaguchi.: Transplantation Tolerance by Antigen-Specific Regulatory T Cells Expressing the Folate Receptor. 第 36 回日本免疫学会総会 (2006. 12.11-13 大阪)

Tomoya Katakai, Takashi Nomura, Hiroyuki Gonda, Manabu Sugai, Shimon Sakaguchi, Akira Shimizu.: Spontaneous lymphoid neogenesis and balanced autoimmunity versus tolerance in the stomach of H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-reactive TCR transgenic mouse. 第 36 回日本免疫学会総会 (2006. 12.11-13 大阪)

Naoshi Sugimoto, Takatoku Oida, Keiji Hirota, Kyoko Nakamura, Takashi Nomura, Takashi Uchiyama, Shimon Sakaguchi.: Foxp3-dependent and -independent molecules specific for CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> natural regulatory T cells revealed by DNA microarray analysis. 第 36 回日本免疫学会総会 (2006. 12.11-13 大阪)

山口 智之、坂口 志文.: CD4+CD25+Foxp3+制御性 T 細胞の誘導. 第 36 回日本免疫学会総会 (2006. 12.11-13 大阪)

Kajsa Wing, Haruhiko Yagi, Takashi Nomura, Shimon Sakaguchi.: The influence of GITR signaling on human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cell mediated suppression. 第 36 回日本免疫学会総会 (2006. 12.11-13 大阪)

Hanna Igarashi, PIAO Jinhua, Yosuke Kamimura, Hideyuki IWAI, Masaaki Hashiguchi, Teruo Amagasa, Shimon Sakaguchi, Miyuki Azuma.: GITRL-mediated costimulatory function in CD25<sup>-</sup> conventional and CD25<sup>+</sup> regulatory CD4 T cells. 第 36 回日本免疫学会総会 (2006. 12.11-13 大阪)

Yosuke Kamimura, Hanna Igarashi, PIAO Jinhua, Hideyuki IWAI, Masaaki Hashiguchi, Shimon Sakaguchi, Miyuki Azuma.: Involvement of GITRL-mediated costimulatory function in contact hypersensitivity. 第 36 回日本免疫学会総会 (2006. 12.11-13 大阪)

Masahiro Ono, Hiroko Yaguchi, Naganari Ohkura, Issay Kitabayashi, Takashi Nomura, Yoshiki Miyachi, Toshihiko Tsukada, Shimon Sakaguchi.: A mechanism of IL-2 repression by Foxp3 and a Foxp3-interacting protein. 第 36 回日本免疫学会総会 (2006. 12.11-13 大阪)

Hiroko Yaguchi, Masahiro Ono, Naganari Ohkura, Shimon Sakaguchi, Toshihiko Tsukada.: Identification of an RNA binding protein involved in alternative splicing of CD45 pre-mRNA. 第 36 回日本免疫学会総会 (2006. 12.11-13 大阪)

Keiji Hirota, Motomu Hashimoto, Hiroyuki Yoshitomi, Satoshi Tanaka, Takashi Nomura, Yoichiro Iwakura, Noriko Sakaguchi, Shimon Sakaguchi.: Contribution of IL-6 to spontaneous differentiation into IL-17-producing arthritogenic T cells in SKG mice. 第 36 回日本免疫学会総会 (2006. 12.11-13 大阪)

海江田 信二郎、水野 美歩、大木 伸司、坂口 志文、坂口 教子、山村 隆、三宅 幸

子：SKG マウスにおける結核死菌投与による関節炎の誘導. 第 36 回日本免疫学会総会 (2006. 12.11-13 大阪)

Masahiro Ono, Hiroko Yaguchi, Naganari Ohkura, Issay Kitabayashi, Takashi Nomura, Toshihiko Tsukada, Shimon Sakaguchi: A mechanism of IL-2 repression by Foxp3 and a Foxp3-interacting protein. JSI-RCAI Workshop 2007 (2007.3.7.横浜)

山口智之:CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>制御性 T 細胞の誘導. 第 9 回 COE 若手研究者発表会 (2007.3.16.京都)

小野昌弘、矢口浩子、大倉長也、北林一生、塚田俊彦、宮地良樹、坂口志文:転写因子 Foxp3 とその結合因子による制御性T細胞の機能制御メカニズムの解明. 日本研究皮膚科学会第 32 回年次学術大会・総会 (2007.4.18-20.横浜)

小野昌弘、坂口志文:Foxp3 は AML1/Runx1 と結合して制御性T細胞の機能を制御する. 第 17 回 Kyoto T Cell Conference (2007,6,15-16.京都)

山口智之:TGF- $\beta$ ,IL-2,TCR 刺激強度依存症にすべて naïve CD4<sup>+</sup>T 細胞から Foxp3<sup>+</sup>制御性T細胞が誘導される 第 17 回 Kyoto T Cell Conference (2007,6,15-16.京都)

山口智之、坂口志文:Foxp3<sup>+</sup>regulatory T cells can be induced from any naïve CD4<sup>+</sup> T cells depending on the dose of TGF- $\beta$  and IL-2 and the intensity of TCR stimulation. Kyoto Univeristy 21<sup>st</sup> Century COE Symposium Integration of Transplantation Therapy and Regenerative Medicine (2007,6,29-30.京都)

Kajsa Wing, Takashi Nomura, Shimon Sakaguchi : The regulatory T cell-specific role of CTLA-4. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 (2007.11.20-22 品川)

山口智之、坂口志文:ナイーブ CD4<sup>+</sup>T細胞から Foxp3<sup>+</sup>制御性 T 細胞が誘導される条件について. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 (2007.11.20-22 品川)

島友子、野村尚史、斉藤滋、坂口志文:アロ抗原により誘導される制御性T細胞の動態解析. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 (2007.11.20-22 品川)

前田伸治、田中聡、廣田圭司、寺平晋、橋本求、野村尚史、上田龍三、坂口教子、坂口志文: TCRシグナル伝達の補正による SKG マウス自己免疫性関節炎の発症抑制. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 (2007.11.20-22 品川)

寺平晋、廣田圭司、橋本求、前田伸治、山口智之、野村尚史、坂口教子、坂口志文:SKG マウスにおける自己反応性 CD4<sup>+</sup>T細胞集団の解析. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 (2007.11.20-22 品川)

鬼頭昭彦、小野昌弘、矢口浩子、大倉永成、北林一生、塚田俊彦、野村尚史、宮地良樹、谷内一郎、坂口志文:Foxp3+CD4<sup>+</sup>制御性T細胞の分化における AML1/Runx1 および CBF $\cdot$  の役割の解析. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 (2007.11.20-22 品川)

Junko Hori, Mingcong Wang, Hiroko Taniguchi, Yuki Kitahara, Shimon Sakaguchi, Miyuki Azuma: GITR-ligand-induced regulatory T cells as a mechanism of immune privilege of corneal allografts. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 (2007.11.20-22 品川)

Kajsa Wing, Paz Prieto-Martin, Yasushi Onishi, Takashi Nomura, Shimon Sakaguchi:The role of CTLA-4 specifically for CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in vivo. WORLD IMMUNE REGULATION MEETING-II (2008. 3. 17-20 Davos Switzerland)

Makoto Miyara, Tomoko Shima, Akihiko Kitoh, Yumiko Yosioka, Akira Niwa, Cecile Taflin, Toshio Heike, Dominique Valeyre, Alexis Mathian, Zahir Amoura, Tatsutoshi Nakahata, Tomoyuki Yamaguchi, Takashi Nomura Kajsa Wing, Guy Gorochoy, Masahiro Ono, Shimon Sakaguchi: Functional delineation and differentiation dynamics of FoxP3-expressing subpopulation of CD4<sup>+</sup> T cell in humans. WORLD IMMUNE REGULATION MEETING-II (2008. 3. 17-20 Davos Switzerland)

鬼頭昭彦、小野昌弘、直江吉則、矢口浩子、大倉永也、北林一生、塚田俊彦、野村尚史、宮地良樹、谷内一郎、坂口志文:Foxp3<sup>+</sup>制御性T細胞の生体内抑制機能には Runx complex が必須である 第 18 回 Kyoto T Cell Conference (2008,6,13-14.京都)

前田伸治、秋月修治、橋本求、野村尚史、坂口教子、坂口志文: TCR シグナル伝達の補正による SKG マウス自己免疫性関節炎の発症抑制 第 18 回 Kyoto T Cell Conference (2008. 6. 13-14.)

### (3)特許出願

#### ①国内出願 (4 件)

出願番号: 特願 2005-106887

発明の名称: 「制御性T細胞の製造方法」

出願日: 2005 年 4 月 1 日

出願人: 国立大学法人京都大学

発明者(敬称略): 坂口志文、小柴貴明、伊藤淳、田中紘一

出願番号: 特願 2005-134279

発明の名称: 「4型葉酸受容体の発現を指標とした制御性T細胞の検出方法、及び免疫賦活剤」

出願日: 2005 年 5 月 2 日

出願人: 国立大学法人京都大学、独立行政法人理化学研究所

発明者(敬称略): 坂口志文、山口智之、廣田圭司

出願番号: 特願 2005-166547

発明の名称: 「抗体の作製方法」

出願日: 2005 年 6 月 7 日

出願人: 国立大学法人京都大学、国立大学法人東京大学、中外製薬株式会社、株式会社  
ペルセウスプロテオミクス

発明者(敬称略): 坂口志文、浜窪隆雄、先浜俊子、舟橋真一、岩成宏子

出願番号: 特願 2005-289224

発明の名称: 「免疫抑制性のマクロライド系抗生剤を用いる制御性T細胞の製造方法」

出願日: 2005 年 9 月 30 日

出願人: 国立大学法人京都大学

発明者(敬称略): 坂口志文、小柴貴明、伊藤淳、田中紘一

#### ②海外出願 (1件)

1. 出願番号: 11/240361

発明の名称: “METHOD FOR DETECTING REGULATORY T CELLS USING  
EXPRESSION OF FOLATE RECEPTOR 4 AS INDICATOR,  
METHOD FOR TREATING DISEASE”

出願日: 2005 年 10 月 3 日 (アメリカへ出願)

出願人: KYOTO UNIVERSITY, RIKEN

発明者(敬称略): 坂口志文、山口智之、廣田圭司

### (4)受賞等

#### 1. 受賞

2003 年 11 月 持田記念学術賞

2004 年 6 月 Cancer Research Institute' s 2004 William B. Coley Award

2005 年 11 月 武田医学賞

2005年12月 高峰記念三共賞  
2007年4月 文部科学大臣表彰科学技術賞  
2008年3月 上原賞  
2008年11月 慶応医学賞

## 2. 新聞報道

「拒絶反応抑制に新手法 患者自身の制御性T細胞 培養し移植時投与」京都新聞 2006年2月23日  
「T細胞2種類が肝臓を保護 京大グループが解明」 京都新聞 2006年9月6日  
「免疫過剰抑えるタンパク質発見」日本経済新聞 2007年3月26日  
「タンパク質2種 免疫抑制の鍵に アレルギーなどに治療に道」京都新聞 2007年3月22日  
「免疫疾患治療に光 リンパ球T細胞役割発見 花粉症やアレルギー性皮膚炎」  
毎日新聞 2007年3月22日 「免疫暴走防ぐ仕組み解明 アレルギー治療に道」読売新聞  
2007年3月22日  
「免疫の暴走にブレーキ 京大グループ たんぱく質の働き解明」朝日新聞 2007年4月2日  
「免疫反応抑える制御性 T 細胞 目印のタンパク質発見 がん治療に活用も」京都新聞 2007年7月6日  
「免疫反応抑制 T 細胞検出に光 京大再生研たんぱく質特定」毎日新聞 2007年7月6日  
「京大、免疫細胞を区別 がん治療効果期待」日本経済新聞 2007年7月6日  
「免疫細胞 推進・抑制役 違いは突起数 京大グループ発見 がん治療などに応用」  
読売新聞 2007年7月6日  
「免疫ブレーキ調整可能に? 京大、抑制 T 細胞分離に成功」朝日新聞 2007年7月6日  
「免疫抑制細胞 抽出法を発見 制御性 T 細胞 移植治療法に道」産経新聞 2007年7月6日  
「免疫細胞活性化へのタンパク質を発見 がん療法に道」京都新聞 2008年7月8日  
「免疫強化、癌消滅 京大がマウス実験成功」産経新聞 2008年10月10日  
「免疫反応抑制の仕組み解明 制御性T細胞マウスで実験 効果的がん治療に期待」京都新聞  
2008年10月10日

## (5)その他特記事項

坂口志文:制御性 T 細胞と免疫寛容. *Molecular Medicine 免疫* 2003 39(臨時増刊号)106-115(2003)  
清水淳, 坂口志文: CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞の免疫抑制機構. *Annual Review 2003 免疫* 178-184 (2003)  
坂口志文:制御性 T 細胞による免疫応答制御. *Molecular Medicine* 40(5) 576-581(2003)  
高橋武司, 坂口志文:調節性 T 細胞(Regulatory T cell). *アレルギー科* 15(6)525-528(2003)  
坂口志文:制御性 T 細胞 *実験医学* 21(16)2163-2168(2003)  
高橋武司, 坂口志文:制御性 T 細胞の分化と機能 *実験医学* 21(16)2169-2173(2003)  
堀 昌平 坂口志文:内在性制御性 CD4<sup>+</sup>T 細胞による自己免疫制御 炎症と免疫 11(6)116-1238(2003)  
小野昌弘 坂口志文:新しい制御性 T 細胞-CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞 *内科* 2004 Vol.93 No.2 (209-212)  
野村尚史 坂口志文:内在性制御性 T 細胞 血液・免疫・腫瘍 2004 Vol.9 No.1 (102-107)  
堀 昌平, 坂口志文:内在性制御性 CD4<sup>+</sup>T 細胞分化のマスター制御遺伝子としての Foxp3 免疫 2004 *Molecular Medicine* Vol.40 臨時増刊号(159-166)  
野村尚史 坂口志文: FoxP3 と CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞 免疫研究のフロンティア *実験医学* 増刊 2004 Vol.22 No.5 (150-156)  
坂口教子, 坂口志文:関節炎モデルマウス SKG と ZAP-70 異常 炎症と免疫 2004 Vol.12 No.3 (345-350)

野村尚史:IPEX 臨床看護 臨時増刊号 2004 Vol.30 No.6 (963-965)

坂口教子、坂口志文:ZAP-70 遺伝子の変異による胸線 T 細胞選択の変化はマウスに自己免疫性関節炎を引き起こす カレントトピックス 実験医学 2004 Vol.22 No.9 (1293-1295)

坂口志文、坂口教子:関節リウマチ動物モデル:自然発症 SKG マウスと ZAP-70 異常 医学のあゆみ 2004 Vol.209 No.10 (744-748), 2004

小野昌弘、坂口志文:抑制性 T 細胞 リウマチ科 2004 Vol.31 No.5 (495- 500)

山口智之・坂口志文:腫瘍免疫における制御性 T 細胞 血液・腫瘍科 2004 48(5) : 544-548

坂口志文・山口智之:CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞 Die Nische 2004.07/VOL.6 (5-8)

坂口教子・坂口志文:SKG モデルマウスにおける ZAP-70 異常の分子機構 分子リウマチ 2004. Vol.1 No.3 (3-7)

八木治彦・坂口志文:レギュラトリー T 細胞ファミリーの多様性 臨床免疫 2004 Vol.42 No.2 (196-201)

坂口志文・坂口教子:ZAP-70 と関節炎 Mebio 2004 Vol.21 No10 (14-17)

小野昌弘・坂口志文:制御性 T 細胞と自己免疫 最新医学 2004 Vol.59 No.9 (1982-1985)

瀬戸口留可・坂口志文:内在性制御性 T 細胞と免疫自己寛容 医学のあゆみ 2004 Vol.211 No.6 (634-636)

坂口教子・坂口志文:SKG モデルとシグナル異常 分子リウマチ 2004. Vol.1 No.4 (24-29)

野村尚史 坂口志文: 炎症と免疫応答(内在性制御性 T 細胞によるその制御) 21 世紀の胃の炎症学(165-178)

坂口教子、坂口志文:ZAP-70 と関節炎 Medical Science Digest 2005 Vol.31 No.10 (5-6)

坂口教子、坂口志文:ZAP-70 による T 細胞選択偏移と関節リウマチ Annual Review 免疫 2005 (1-7)

坂口教子、坂口志文:ZAP-70 遺伝子変異による自己免疫性関節炎の発症 免疫 2005 Molecular Medicine Vol.41 臨時増刊号(312-319)

吉富啓之、坂口志文:SKG マウス 日本臨床 2005 63 巻増刊号 1 関節リウマチ(40-45)

野村尚史・坂口志文:FoxP3 と CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>内在性制御性 T 細胞 Molecular Medicine 2005 Vol.42 No.4 (432-442)

瀬戸口留可・坂口志文:内在性制御性 T 細胞と自己免疫疾患 医学のあゆみ 2005 Vol.213 No.1(69-73)

野村尚史 坂口教子 坂口志文:SKG マウス関節炎における炎症性サイトカインの役割 炎症と免疫 2005 Vol.13 no.4 (97-104)

野村尚史・坂口志文: 自己に対する免疫寛容 わかりやすい免疫疾患 日本医師会雑誌 Vol134 特別号(1)(s40-42)

野村尚史・坂口志文:CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T<sub>R</sub>細胞 Surgery Frontier Vol.12 No.3 2005.9 (69-72)

坂口教子、坂口志文 RA の新しい動物モデル—SKG マウスについて リウマチ膠原病 最新トピックス 2005 (47-48)

田中聡、坂口志文 制御性 T 細胞による免疫関連疾患の治療の可能性 炎症と免疫 vol.13 no.6 2005.(744-749)

瀬戸口留可・坂口志文:内在性制御性 T 細胞とサイトカイン 実験医学 増刊 2005 Vol.23 No.20(84-88)

田中聡、坂口志文 新しいリウマチモデルとしての SKG マウス—単一遺伝子突然変異が生む自己免疫性関節炎 Annual Review 2006 免疫 224-230

長濱寛二、坂口志文:ドナー特異的移植免疫寛容の導入 医学のあゆみ 2006 Vol.217 No.5(541-544)

坂口教子、坂口志文:自己免疫疾患モデル動物から学ぶこと(SKG マウス) medicina 2006 Vol.43 No.6 (914-916)

野村尚史、坂口志文 :免疫自己寛容のメカニズム medicina 2006 Vol.43 No.6 (894-896)

田中聡、坂口志文 制御性 T 細胞による自己免疫疾患の制御 分子リウマチ Vol.3 No.3 2006.(199-203)

野村尚史、坂口志文: CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞の免疫制御. 炎症と免疫 Vol.15 No.4 2007.(423-431)

小野昌弘、坂口志文:Foxp3はAML1/Runx1と結合し制御性T細胞の機能を制御している. 細胞工学 Vol.26 No.7 2007.(790-791)

山口智之、坂口志文: CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性 T 細胞を標的とした腫瘍免疫の操作. 実験医学 Vol.25 No.18 2007.(2868-2874)

前田伸治、坂口志文:T 細胞情報伝達異常とリウマチ性疾患. リウマチ科 Vol.38 No.4 2007(391-396)

橋本求、廣田圭司、坂口志文:自己反応性T細胞の IL-17 産生と環境要因. 臨床免疫・アレルギー科 Vol.48 No.4 2007.(375-378)

野村尚史、坂口志文:制御性 T 細胞とその病理の分子免疫学 The Frontiers in Medical Sciences 免疫応答と免疫病態の統合的分子理解. 南山堂 2007.(161-169)

廣田圭司、坂口志文:Th17とSKG関節炎. Annual Review 免疫 2008(273-279)

清水淳、坂口志文:GITRL/GITRのCD4<sup>+</sup>T細胞機能への作用TNFファミリーの分子リウマチ学一基礎から臨床へ. 分子リウマチ Vol.4 No.4 2007(46-51)

山口智之、坂口志文:4型葉酸レセプターを介した制御性T細胞の操作. 分子消化器病 Vol.4 No.4 2007.(110-113)

小野昌弘、坂口志文:免疫調節に関与する細胞の胸腺内生成過. Medical Bio January (50-54) 2007

坂口志文 池田和真:制御性 T 細胞 今日の移植 Vol.21 No.3 2008.(201-211)

前田伸治、坂口志文:制御性 T 細胞(Treg)とIL-17 産生ヘルパーT 細胞(Th17)による免疫バランスとその制御 医学のあゆみ Vol.226 No.4 2008(273-276)

## §7 研究期間中の主な活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
毎週土曜日	ラボミーティング	会議室	ラボ全員	プロGRESS発表

## §8 結び