

戦略的創造研究推進事業 CREST  
研究領域「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの  
発症機構と治療技術」  
研究課題「臓器特異的自己免疫疾患・炎症疾患の  
制御機構の理解とその人為的制御」

## 研究終了報告書

研究期間 平成20年10月～平成26年 3月

研究代表者：平野俊夫  
(大阪大学、総長)

## § 1 研究実施の概要

### (1) 実施概要

本研究の目的は、『臓器特異的自己免疫疾患の発症機構のメカニズムを解明すること』である。また、本研究では、特に活性化したヘルパーT細胞が産生するサイトカインが、非免疫系の細胞に作用した時にどのように病気を引き起こすかに注目して解析を行った。

私たちは、自己免疫疾患のうち関節リウマチと多発性硬化症に注目してそれぞれの疾患のマウスモデルを用いて本クレスト研究を行った。

その結果、2008年に自己免疫疾患発症のための中心的な機構として非免疫系細胞に存在する『炎症の増幅回路:炎症回路(旧呼称、炎症アンプ、IL-6アンプ)』を発見した(Ogura et al. *Immunity*, 2008)。本機構は、線維芽細胞、血管内皮細胞、アストロサイト、上皮細胞などの1型コラーゲン陽性の非免疫系細胞にて、NFkBとSTAT3が同時に活性化すると大量のケモカインやIL-6を相乗的に発現して臓器特異的な自己免疫疾患の起点となるものであった。特に、活性化したヘルパーT細胞から産生されるIL-17AとIL-6の刺激によるNFkBとSTAT3の相乗的な活性化は効率良く局所の炎症回路を活性化して様々な細胞を局所に集積させてその場の恒常性を破綻させて炎症を誘導して自己免疫疾患の病態を呈した。さらに、これら研究の過程で過剰なIL-6信号が非免疫細胞に導入されると活性化ヘルパーT細胞が増加し、自己免疫疾患のリスクとなることも示すことができた。これらの研究結果から、これまで単に免疫細胞の標的として考えられてきた非免疫細胞が、逆に、免疫細胞の中心であるヘルパーT細胞の状態を規定することを示すことができた。

その後も非免疫系細胞とヘルパーT細胞の活性化に注目した研究から、ヘルパーT細胞の生存を増強する「IL-7」が、肝細胞から発現する急性期蛋白であることを証明して肝臓由来のIL-7がウイルス感染や自己免疫疾患の発症に寄与していることを証明した(Sawa et al. *Immunity*, 2009)。関節リウマチモデル、F759マウスの解析も進め、本モデルの発症には、活性化ヘルパーT細胞が関節の自己抗原を認識することが必須では無く、(i)恒常的な分裂にてヘルパーT細胞が自律的に活性化し、加齢とともに末梢血中に増加すること、(ii)関節の微小出血や運動ストレスなどにて関節腔に活性化したヘルパーT細胞がある一定以上集積すること、(iii)活性化ヘルパーT細胞が発現するサイトカインによって局所にて一過性に炎症回路が活性化すること、さらに、(iv)局所に炎症回路の活性化を慢性的に誘導する遺伝子変異、感染などの因子が存在することの“4項目”が臓器特異的自己免疫疾患の発症の4条件であることを“4ステップモデル”とし発表した。このモデルは、多くの臓器特異的な炎症性疾患がMHCクラスII遺伝子に連鎖するにも関わらず、ヘルパーT細胞が認識する自己抗原が同定できないことへの1つの理由を示すモデルであると提唱した(Murakami et al. *J. Exp. Med.*, 2011, Murakami et al. *Front. Immunol.*, 2011)。

また、炎症回路の生理的な役割として中枢神経系の血液脳関門に存在する免疫細胞のための侵入口の形成があることを発表した。具体的には重力刺激に伴う局所的な神経の活性化が第5腰髄背側の血管に存在する炎症回路を過剰に活性化してその場にケモカインを過剰に産生する。もし、血中に中枢神経系抗原を認識する活性化ヘルパーT細胞が存在すればこの部位から脊髄実質に侵入して中枢神経系の炎症性疾患を誘導した(Arima et al. *Cell*, 2012)。さらに、ヒラメ筋由来の神経刺激が第5腰髄の血管の炎症回路を活性化し、大腿四頭筋を介する神経の活性化が第3腰髄の血管での炎症回路を活性化し、さらに、上腕三頭筋を介する神経活性化が第5頸髄の血管での炎症回路を活性化したことから局所の神経刺激が血管の状態を変化させて血中免疫細胞の侵入口を形成する『ゲート理論』を提唱した(Ogura et al. *Biomedical J.*, 2013, Arima et al. *Mediators Inflammation in press*)。

最近、shRNAを搭載したレンチウイルスを用いたゲノムワイドスクリーニングにて炎症回路の正の制御遺伝子、標的遺伝子もそれぞれ1300遺伝子、500遺伝子ほどを同定した。これらの遺伝子を用いて、疾患モデルから発見された炎症回路が実際に多くのヒト慢性炎症性疾患に関連することを『reverse direction法』にて証明した。さらに、Epiregulin-ErbB1経路がヒト炎症回路の活性化にも重要で、Epiregulinの濃度が関節リウマチ、多発性硬化症、動脈硬化の患者の血中で増加することも示した(Murakami et al. *Cell Reports*, 2013)。これらから、今回同定した

炎症回路の関連遺伝子リストには多くの創薬の標的が存在することが証明された。

(2) 顕著な成果

< 優れた基礎研究としての成果 >

1. 血液脳関門での自己反応性 T 細胞の侵入口の部位とその形成メカニズムの解明(Arima et al. Cell, 2012, Kamimura et al. 2013, Front. Neurosci., Mori et al. 2014, Int. Immunol.)

概要: 血液脳関門は中枢神経系への血液からの物質や細胞の透過を極端に制限する血管内皮細胞などによるバリア機構で、中枢神経系の微小環境の恒常性を維持している。しかし、多発性硬化症モデルでは、病気を発症したマウスから病原ヘルパー T 細胞を分離して静脈内投与にて正常マウスに移入すると、中枢神経系に炎症が生じて病気を発症する。血液脳関門が完璧なものであれば、血中の病原ヘルパー T 細胞は病気を誘導できない。“病原ヘルパー T 細胞はどのような経路で中枢神経系に侵入して病気を誘導しているのか?”という問いに対して、病原ヘルパー T 細胞がケモカインを過剰に発現している第5腰椎の背側の血管のみから侵入することを発見した。この部位の近傍にある抗重力筋(ヒラメ筋)の後根神経節が常に活性化しており、さらに、近傍の交感神経節も活性化していた。生理学的な実験も含めて検討した結果、末梢の感覚神経の活性化が、交感神経の活性化を介して中枢神経系に存在する血管内皮細胞にケモカインの発現を増加させ、血液細胞の侵入口を形成することが明らかになった。本論文は世界で初めて神経刺激がどのように免疫反応を制御するかを分子レベルで示したもので、神経刺激を人為的に制御することで血管の状態をコントロールして、一般臓器への免疫細胞の浸潤を制御できる可能性を提示した。さらに、高感度 MRI を用いて第5腰椎の炎症に伴う浮腫、血行障害が観察されて NO の産生抑制剤にて腰椎の炎症に伴う疾患が有意に改善できる事が証明された。

2. MHC クラス II 遺伝子にリンクする臓器特異的な炎症性疾患の発症を規定する4ステップモデルの発見(Murakami et al. J. Exp. Med., 2011, Murakami et al. Front. Immunol., 2011)

概要: MHC クラス II 遺伝子に連鎖する自己免疫疾患にはヘルパー T 細胞の関与が示されているが、多くの疾患では、T 細胞が認識する組織抗原は同定されていない。今回リウマチモデルから得られた結果から提案した組織特異的自己免疫疾患発症の『4ステップモデル』は、その矛盾を説明できる可能性がある。4ステップとは、まず抗原特異性の有無に拘らずヘルパー T 細胞が活性化すること、その後ある限局した部位特異的な現象によって活性化ヘルパー T 細胞が集積すること、サイトカインを介してケモカイン誘導機構『炎症回路』が局所に誘導されること、さらに、遺伝的、環境的素因から、炎症回路が過剰に活性化することである。これらを介して多くの細胞が局所に浸潤して“慢性炎症”が生じ、組織の機能が障害されて病気となる。言い換えると、活性化したヘルパー T 細胞は、生体で最大のサイトカインのソースで、これらのサイトカインにて非免疫系細胞の炎症回路で病気が誘導されれば、その病気は、MHC クラス II に依存し、それらヘルパー T 細胞の認識する組織特異的な抗原は必ずしも必要ではない。今後、多くの MHC クラス II 遺伝子に連鎖する疾患で、炎症回路の制御による治療が可能になるかも知れない。

3. 臓器移植時の慢性炎症にて誘導される慢性拒絶反応への炎症回路の関連性の証明(Lee et al. J. Immunol., 2012, Lee et al. Int. Immunol., 2013)

概要: 通常の臓器移植の拒絶反応は2つのステップに分けられる。T 細胞がアロの MHC 分子を認識して反応する時期とその後引き続き炎症反応である。T 細胞は非自己の MHC 分子やそれに由来するペプチドによって負の選択を受けていないために体内には非常に多くのアロ反応性のものが存在する。そのため、臓器移植時には多くの T 細胞が活性化して急性拒絶反応を引き起こす。これまで T 細胞の反応が創薬のターゲットとなり、急性拒絶は人為的に制御できるようになった。しかし、さらなる問題として、慢性拒絶反応が浮上してきた。急性拒絶を

乗り切った症例でも経年的に炎症反応が生じて慢性拒絶反応が誘導される。一方、これまで私たちは炎症反応の根源的な機構として非免疫細胞でのケモカイン発現機構『炎症回路』を研究してきた。本論文では臓器移植と炎症回路の関係を肺移植時の慢性拒絶の病態を呈するマウスモデルを用いて調べた。その結果、移植片に存在する炎症回路の活性化が T 細胞依存性の急性炎症にも、T 細胞の依存が低い慢性炎症にも関与していることが分かった。特に気管上皮細胞での炎症回路の活性化が EGF と IL-6 に加えて IFN $\gamma$  でも制御されていることが判明した。その後、本マウスモデルにて証明した慢性拒絶反応への炎症回路の関連が実際のヒトの表皮でも同様であることを証明した。今後、移植片に存在する炎症回路を標的として拒絶反応、特に、慢性拒絶反応の人為的な制御の可能性が示された。

< 科学技術イノベーション・臨床応用に大きく寄与する成果 >

## 1. Reverse direction 法による炎症回路のヒト炎症性疾患への関与の証明と炎症回路の正の制御遺伝子、標的遺伝子の同定(Murakami et al. Cell Reports, 2013, Atsumi et al. Cancer Research, 2014)

概要: 炎症回路は、線維芽細胞や血管内皮細胞などの非免疫系にて NF $\kappa$ B と STAT3 の同時刺激によって誘導されるケモカインや IL-6 の局所的な過剰産生機構で炎症反応に関与する。これまで自己免疫疾患、アロ移植などのマウスの病態モデルにてその機能が証明された。本論文では炎症回路がヒト炎症性疾患に関与することを証明した。はじめに炎症回路の関連遺伝子群を2つのゲノムワイドスクリーニングにて同定した。炎症回路活性化を制御する遺伝子の同定には約 65000 種の shRNA レンチウイルスを用いて、非免疫系細胞への IL-17 と IL-6 刺激にて引き起こされる炎症回路活性化が当該遺伝子の欠損で阻害される 1000 個以上の遺伝子を同定した。さらに、炎症回路の活性化で発現する標的遺伝子も非免疫系細胞への IL-6 と IL-17 刺激にて発現増強される 500 以上の遺伝子を同定した。これら合計 1500 個以上の炎症回路の関連遺伝子を GWAS(Genome wide association study)を含む遺伝学的データベースと比較したところ 10%以上の炎症回路関連遺伝子がヒト疾患遺伝子であり、対照と比較してこれらリストには有意にヒト疾患遺伝子が濃縮されていた。さらに、その疾患も自己免疫疾患ばかりでは無くメタボリック症候群、神経変性疾患、その他の炎症性疾患の関連疾患、ガン発生などを多数の病気、病態を含み炎症回路を制御する遺伝子とそれによって制御されて発現する遺伝子での存在パターンも酷似していた。これらの結果から炎症回路がヒト疾患に関連していることが証明された。さらに、これらリストから Epregrin-ErBb1 経路を例に炎症回路とヒト疾患を解析したところ、この経路の遮断で関節リウマチ、多発性硬化症モデルの病態発症が抑制され、さらに、重要なことに動脈硬化症、関節リウマチ、多発性硬化症の患者での血中 Epregrin 濃度も有意に高かった。以上の結果から、今回同定した炎症回路の関連遺伝子がヒトの様々な炎症性疾患のマーカーや治療標的となる可能性が示された。

## 2. 肝臓由来の IL-7 による T 細胞活性化の制御(Sawa et al. Immunity, 2009)

概要: IL-7 は T 細胞の生存、活性化を誘導する IL-2 受容体ファミリーサイトカインであり、生体内に過剰に存在すると、ヘルパー T 細胞依存性の自己免疫疾患を引き起こす。逆に、その欠損によって T 細胞は激減して免疫不全となる。IL-7 の主な産生細胞は非免疫系の線維芽細胞や血管内皮細胞であり、これまで個体レベルで見ると IL-7 の産生量は常に一定で、受け取る T 細胞の多寡により IL-7 シグナルの強度が調節されていると信じられて来た。しかし、本論文では、TLR 刺激に伴う 1 型 IFN が、肝臓の実質細胞に直接作用して IL-7 を大量に発現して全身性に T 細胞の生存、活性化を誘導し、T 細胞依存性の免疫反応を増強していることを証明した。肝臓由来の IL-7 により、2つの疾患モデルとウイルス感染に対するキラー T 細胞の活性化、および多発性硬化症モデルでのヘルパー T 細胞の活性化が有意に増強された。これらの結果から、肝臓の実質細胞から発現される IL-7 は、外来抗原の存在により 1 型 IFN を介して大きく亢進し、T 細胞の生存、活性化を積極的に誘導して感染症や自己免疫疾患を制御していることが証明された。本論文にて生体での IL-7 は、感染後非常に早期に発現する

急性期蛋白のひとつとして感染防御に効いていること、さらに、その過剰な産生は自己免疫疾患の増悪に関与していることが世界で初めて示された。

3. 自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患、臓器移植に伴う症状の治療薬および予防薬とそれに関連する遺伝子の同定方法 (A screening method for a preventive and therapeutic agent for IL-6 Inflammation amplifier activation-related disease)

概要： 科学技術イノベーション・臨床応用に大きく寄与する成果の 1 番に記載した「炎症回路の正の制御遺伝子、標的遺伝子の同定(Murakami et al. Cell Reports, 2013)」をもとに、日本およびアメリカにて特許を出願した。本特許を用いて複数の製薬会社と創薬開発を目指した共同研究を行っている。

## § 2 当初の研究構想

自己免疫疾患や慢性炎症性疾患の発症機序として、我々は、非免疫系細胞がサイトカイン依存的に免疫系細胞の活性化を増幅させて悪循環を誘導している機構が存在する事を見いだした。本研究では、1. 本悪循環に関与する、更なる因子の同定、2. 悪循環の標的分子の同定、3. 臓器特異的に悪循環を抑制する方法の開発を行った。本研究により、自己免疫疾患、アレルギーの治療、さらに、癌治療、効率的なワクチン開発の基盤技術確立を目指した。これらの目的のために以下の実験を行った。

1. 炎症回路を形成できる細胞、制御する細胞の同定
  2. F759 関節炎発症における関節特異的抗原認識の不必要性の証明
  3. IL-6 と IL-17 刺激による相乗的 IL-6 発現の分子機構の解明
  4. IL-6 のターゲット分子の同定
  5. F759 関節炎発症における関節局所での F759 変異の重要性の証明
  6. NFkB 信号の解析
  7. 炎症回路による糖尿病、肝炎さらに炎症反応の制御
  8. Th17 細胞分化に関与する膜タンパクの同定
  9. TLR シグナルと自己免疫疾患
  10. 炎症回路とそのターゲットのイメージング
  11. 亜鉛投与マウスでの自己免疫疾患の抑制とそのメカニズム解析
  12. 亜鉛トランスポーター欠損マウスでの自己免疫疾患の発症の増悪/抑制とそのメカニズム解析
- すべての研究は初年度から行って特に興味深い結果を得られたものに関しては重点的に進めた。

### § 3 研究実施体制

#### (1) 研究チームの体制について

平成20年度は、同一研究室内にて平野グループ 1～3の3つのグループにて研究を実施した。それぞれのグループの責任者は、平野俊夫、村上正晃、上村大輔であった。しかし、実質的に別グループでは無く1つのグループとして活動したので平成21年度からは、実際の状況に合致した様に書類上も1つのグループとして研究を実施した。平成23年度より、研究代表者、平野俊夫が大阪大学総長に就任したので、実際の研究の取りまとめは主たる共同研究者、村上正晃が行って、研究代表者、平野俊夫とは必要時に随時打ち合わせを行って研究を進めた。

#### 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
平野 俊夫	大阪大学大学院	総長	H20.10～ H26.3
村上 正晃	大阪大学大学院生命機能 研究科	准教授	H20.10～ H26.3
上村 大輔	大阪大学大学院生命機能 研究科	特任助教	H20.10～ H26.3
福島 徹	大阪大学大学院生命機能 研究科	助教	H20.4～H21.3
小椋 英樹	大阪大学大学院医学系研 究科	助教	H20.10～ H26.3
中島 加珠子	大阪大学免疫フロンティア 研究センター	特任研究員	H20.10～ H24.3
蔣 菁菁	大阪大学免疫フロンティア 研究センター	特任研究員	H20.10～ H26.3
澤 幸久	大阪大学免疫フロンティア 研究センター	特任研究員	H20.10～ H23.3
奥山 梓	大阪大学大学院医学系研 究科	特任研究員	H20.12～ H24.3
有馬 康伸	大阪大学大学院生命機能 研究科	特任研究員	H20.10～ H26.3
奥山 祐子	大阪大学大学院生命機能 研究科	特任研究員	H20.10～ H25.5
大坪 亮太	大阪大学大学院生命機能 研究科	特任研究員	H20.10～ H25.4
諸井 亜理紗	大阪大学大学院生命機能 研究科	特任研究員	H20.10～ H25.3
熱海 徹	大阪大学大学院医学系研 究科	特任研究員	H22.4～H23.3 H24.
Rajeev Singh	大阪大学免疫フロンティア 研究センター	特任研究員	H22.8～H25.8
小浜 恵子	大阪大学大学院生命機能 研究科	特任研究員	H23.7～H24.3
李 智慧	大阪大学大学院医学系研 究科	博士学生	H20.10～ H24.8
北林 知佳	大阪大学大学院生命機能	博士学生	H20.10～

	研究科		H23.3
鶴岡 峰子	大阪大学大学院生命機能研究科	博士学生	H20.10～ H23.3
三田 恵理	大阪大学大学院生命機能研究科	博士学生	H20.10～ H23.3
小林 翔平	大阪大学大学院生命機能研究科	博士学生	H20.10～ H24.3
原田 誠也	大阪大学大学院生命機能研究科	博士学生	H21.4～H26.3
孟 潔	大阪大学大学院医学系研究科	博士学生	H22.4～H26.3
Lavannya Sabharwal	大阪大学大学院生命機能研究科	博士学生	H24.4～H26.3
板東 秀典	大阪大学大学院歯学系研究科	博士学生	H24.5～H26.3
浅野 省吾	大阪大学大学院生命機能研究科	修士学生	H20.10～ H21.3
白矢 紗也佳	大阪大学大学院生命機能研究科	修士学生	H23.4～H25.3
高橋 勇次	大阪大学大学院生命機能研究科	修士学生	H23.4～H25.3
見谷 駿治	大阪大学大学院医学系研究科	修士学生	H23.4～H25.3
朴 辰幸	大阪大学大学院生命機能研究科	修士学生	H23.4～H25.3
速水 雅子	大阪大学大学院生命機能研究科	修士学生	H22.4～H23.3
久保 尚子	大阪大学大学院生命機能研究科	修士学生	H24.4～H25.3
熊井 乃里子	大阪大学大学院医学系研究科	特任技術員	H22.4～H26.3
鄧 穎華	大阪大学大学院医学系研究科	技術補佐員	H20.12～ H22.12

#### 研究項目

- ・ 炎症回路を形成できる細胞、制御する細胞の同定
- ・ F759 関節炎発症における関節特異的抗原認識の不必要性の証明
- ・ IL-6 と IL-17 刺激による相乗的 IL-6 発現の分子機構の解明
- ・ IL-6 のターゲット分子の同定
- ・ F759 関節炎発症における関節局所での F759 変異の重要性の証明
- ・ NFκB 信号の解析
- ・ 炎症回路による糖尿病、肝炎さらに炎症反応の制御
- ・ Th17 細胞分化に関与する膜タンパクの同定
- ・ TLR シグナルと自己免疫疾患
- ・ 炎症回路とそのターゲットのイメージング
- ・ 亜鉛投与マウスでの自己免疫疾患の抑制とそのメカニズム解析
- ・ 亜鉛トランスポーター欠損マウスでの自己免疫疾患の発症の増悪/抑制とそのメカニズム解析

(2)国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

実験方法や機器に関する技術的な情報などをいただいた先生：

大平充宣先生、河野史倫先生(大阪大学大学院医学系研究科)

岸本忠三先生(大阪大学免疫学フロンティア研究センター)

川本忠文先生(鶴見大学)

森井英一先生(大阪大学大学院医学系研究科)

E. Huseby先生(マサチューセッツ大学)

臨床検体をご供与いただいた先生：

瀧原圭子先生、西田誠先生(大阪大学保健センター)

中辻裕司先生、木下充先生(大阪大学大学院医学系研究科)

佐古田三郎先生(国立病院機構 刀根山病院)

宮坂信之先生、上阪等先生(東京医科歯科大学大学院医学研究科)

奥村明之進先生、中桐伴行先生(大阪大学大学院医学系研究科)

変異マウスをいただいた先生：

審良静男先生(大阪大学免疫学フロンティア研究センター)

岩倉洋一郎先生(東京理科大学生命医科学研究所)

高津聖志先生(富山大学大学院医学系研究科)

吉村昭彦先生(慶應義塾大学医学部)

U.A. Betz先生(ロッシュ株式会社)

G. Marquez先生(マドリッド大学)

T.S. Blackwell先生、F.E. Yull先生(バンダーベルト大学)



## § 4 研究実施内容及び成果

本研究の目的は臓器特異的自己免疫疾患/炎症性疾患の発症における

- (i) 炎症回路の役割とその制御メカニズムの分子レベルでの解析
- (ii) 疾患発症における炎症回路の標的遺伝子同定

を通じて新たな創薬の対象細胞、対象分子を見出して研究を進める事である。これらの目的のために以下の実験を行った。

### 1. 炎症回路を形成できる細胞、制御する細胞の同定

生体内で炎症回路を形成できる細胞の同定は、主として細胞株を用いた実験を行った。これまでに、効率的に炎症回路を形成できる細胞として線維芽細胞と血管内皮細胞、関節滑膜細胞、アストロサイト、気管上皮細胞、ケラチノサイト、上皮系のガン細胞を同定した。マウス生体内の同種の細胞でも同様に炎症回路を形成できるかどうかを1型コラーゲン Cre マウスと Tie2Cre マウスを STAT3flox マウスと gp130flox マウスかけ合わせて検証した。その結果、1型コラーゲン陽性細胞（血管内皮細胞と線維芽細胞とアストロサイト、上皮細胞など）には炎症回路の活性化が生じ、それらの細胞での炎症回路の過剰な活性化にて自己免疫疾患、炎症性疾患が誘導された。炎症回路の活性化の解析を効率良く進めるために“10.炎症回路とそのターゲットのイメージング”の項目の実験と合わせて NFkB のルシフェレースレポーターマウスを共同研究としてアメリカから導入した、浜松フォトニクス社と共同で検出系の立ち上げを行った。しかし、現時点の最も高感度とされる発光用のカメラでも感度が足りないことが判った。さらに、共同研究として NFkB の GFP レポーターマウスをアメリカから導入して高速マクロームなどにて検証した。その結果、NFkB の生体での活性化を弱い感度にて観察できた。しかし、この感度では実験に供することは現時点では難しいことが判明した。そのため、NFkB、STAT3、ErbB1 のリン酸化された活性化された分子を検出できる抗体を用いて免疫組織化学法にて解析を行った。こちらは安定で感度も良好な実験系を得ることができてマウスとヒトの移植モデルに応用することができた。

一方、免疫系の細胞（樹状細胞、B 細胞、マクロファージ等）に炎症回路は形成できるとの知見は得られていない。

### 2. F759 関節炎発症における関節特異的抗原認識の不必要性の証明

1種類の TCR のみを持つ変異 F759 マウスでも通常の F759 マウスと同様に関節炎が発症することが明らかとなり、関節抗原の T 細胞による認識が F759 マウスの関節炎の引き金にはなっていないことが判明した。さらに、F759 マウスのリウマチ様の関節炎を引き起こす局所での引き金を微小出血等の“局所の事象”と同定して論文を2011年に J. Experimental Medicine に発表した。今後、本研究は項目10等と合わせて他の病態モデルへと移行し、終息した。

### 3. IL-6 と IL-17 刺激による相乗的 IL-6 発現の分子機構の解明

これまでに IL-6 と IL-17 刺激の後に STAT3 と NFkB が会合することは免疫沈降法や PLA 法にて証明した。その後、IL-6 および IL-17 刺激時に STAT3-NFkB 複合体に会合する新たな分子を、免疫沈降後の LC-MSMS にて同定した。また、“4.炎症回路のターゲット分子の同定”実験にて同定した約30個の炎症回路の活性化を亢進させる分子と炎症回路の活性化との関係を製薬会社と共同研究を行って解析している。現在、項目3と4を合わせて研究を進めてマウス生体を用いた実験を含めて詳細な解析を行ってきている。特に核内にて NFkB の結合領域の周囲の分子あるいは NFkB に直接会合する分子に注目して解析を行っており創薬化のためのリード化合物も得られた。今後、論文に関しては、これらの分子の解析に関してデータがまとまり次第順次論文発表する。

### 4. 炎症回路の制御、ターゲット分子の同定

第1次のゲノムワイドスクリーニングが終了して、マウス血管内皮細胞にて IL-17 と IL-6 刺激後に炎症回路を促進する候補分子の同定は完了し、約1000個の分子を得た。その中でエピレグリンはリウマチ、動脈硬化、多発性硬化症にてその血清値が上昇してリウマチ、多発性硬化症のモデ

ルマウスにてその信号伝達の遮断にて病態の改善が認められ、2013年に *Cell Reports* 誌に論文発表した。これらの炎症回路制御遺伝子の個々の解析も製薬会社との共同研究も含めて行っている。個々の遺伝子の解析は、項目3での解析と合わせて行った。2つ目のゲノムワイドスクリーニングは、炎症回路を抑制する候補分子の同定を行って、約300個のその欠損で炎症回路の活性化が亢進する分子の候補を得た。現在は、2次スクリーニングを行い近日中に論文発表する。また、現在は、スクリーニングとして TNF $\alpha$  刺激を用いて実験を行っている。

さらに、**F759** マウスと正常コントロールマウスの滑膜組織から線維芽細胞株を樹立して炎症回路の存在を確認した。その後、これらの細胞株を用いて **DNA array** 解析を行って、炎症回路のターゲットの候補遺伝子、約500個(マウス)と約800個(ヒト)を同定した。前述したエピレグリンは炎症回路のターゲット遺伝子でもあった。一方、マウス生体を用いた炎症回路のターゲット分子の候補分子の解析系も作製が完了して、試験管内とマウス生体内にて炎症回路のエフェクター分子として機能するものを同定している。すでに5種類ほどの分子が、そのノックダウンでは炎症回路の活性化に影響を及ぼさないが、**F759** マウスのサイトカイン誘導性の関節炎を抑制できることが証明された。さらに、これらターゲットの分子の中で関節破壊の元凶とされるパンヌス、破骨細胞誘導との関連について検討を加えた。

本研究によって以下の科学技術イノベーション・臨床応用に大きく寄与する成果が得られて2013年に論文発表した。炎症回路は、線維芽細胞や血管内皮細胞などの非免疫系にて **NF $\kappa$ B** と **STAT3** の同時刺激によって誘導されるケモカインや **IL-6** の局所的な過剰産生機構で炎症反応に関与する。これまで自己免疫疾患、アロ移植などのマウスの病態モデルにてその機能が証明された。本論文では炎症回路がヒト炎症性疾患に関与することを証明した。はじめに炎症回路の関連遺伝子群を2つのゲノムワイドスクリーニングにて同定した。炎症回路活性化を制御する遺伝子の同定には約 **65000** 種の **shRNA** レンチウイルスを用いて、非免疫系細胞への **IL-17** と **IL-6** 刺激にて引き起こされる炎症回路活性化が当該遺伝子の欠損で阻害される **1000** 個以上の遺伝子を同定した。さらに、炎症回路の活性化で発現する標的遺伝子も非免疫系細胞への **IL-6** と **IL-17** 刺激にて発現増強される **500** 以上の遺伝子を同定した。これら合計 **1500** 個以上の炎症回路の関連遺伝子を **GWAS**(Genome wide association study)を含む遺伝学的データベースと比較したところ **10%**以上の炎症回路関連遺伝子がヒト疾患遺伝子であり、対照に比較してこれらリストには有意にヒト疾患遺伝子が濃縮されていた。さらに、その疾患も自己免疫疾患ばかりでは無くメタボリック症候群、神経変性疾患、その他の炎症性疾患の関連疾患を多数含み炎症回路を制御する遺伝子とそれによって制御されて発現する遺伝子での存在パターンも酷似していた。これらの結果から炎症回路がヒト疾患に関連していることが証明された。さらに、これらリストから **Epregrin-ErBb1** 経路を例に炎症回路とヒト疾患を解析したところ、この経路の遮断で関節リウマチ、多発性硬化症モデルの病態発症が抑制され、さらに、重要なことに動脈硬化症、関節リウマチ、多発性硬化症の患者での血中 **Epregrin** 濃度も有意に高かった。以上の結果から、今回同定した炎症回路の関連遺伝子がヒトの様々な炎症性疾患のマーカーや治療標的となる可能性が示された。

#### 5. **F759** 関節炎発症における関節局所での **F759** 変異の重要性の証明

**Th17**細胞と **IL-6/17A**分子を **F759**マウスの関節に投与すると関節炎を発症すること、項目4の実験結果から **F759** 関節炎発症における関節局所で **STAT3** および **NF $\kappa$ B** 信号を遮断すると関節炎が抑制されることから **F759** 関節炎発症への炎症回路活性化の重要性が証明された(2011年に論文発表済み)。関節局所で炎症回路を活性化するはじめの信号の引き金と炎症回路から誘導される機能分子を焦点に研究を進めた。炎症回路の引き金としては様々なメカニカルストレスを想定している。運動ストレス、局所的な出血等が関節内の環境ストレスとなり炎症回路の活性化を誘導しているのではないかとこの作業仮説にて研究を行って項目2の結果と合わせて論文発表した。その後、本研究は項目10等と合わせて他の病態モデルへと移行したため、本項目の主要目的は2011年にて終息した。その後、炎症回路の関連遺伝子解析とあわせて、リウマチ関節炎との発症機構の差異について検討を加えて **F759**マウスの関節炎と抗 **IL-6**受容体抗体にて症状が緩解する **IL-6**依存性関節リウマチの病態の類似性あるいは異なり、さらに、臓器移植での炎症回路の役

割に関してヒトのサンプルの解析を含めて検討し論文発表した。

本研究項目にて優れた基礎研究としての以下の成果が得られた。以下のように MHC クラス II 遺伝子にリンクする臓器特異的な炎症性疾患の発症を規定する4ステップモデルを発見することができた(Murakami et al. *J. Exp. Med.*, 2011, Murakami et al. *Front. Immunol.*, 2011)。MHC クラス II 遺伝子に連鎖する自己免疫疾患にはヘルパーT細胞の関与が示されているが、多くの疾患では、T細胞が認識する組織抗原は同定されていない。今回リウマチモデルから得られた結果から提案した組織特異的な自己免疫疾患発症の『4ステップモデル』は、その矛盾を説明できる可能性がある。4ステップとは、まず抗原特異性の有無に拘らずヘルパーT細胞が活性化すること、その後ある限局した部位特異的な現象によって活性化ヘルパーT細胞が集積すること、サイトカインを介してケモカイン誘導機構『炎症回路』が局所に誘導されること、さらに、遺伝的、環境的素因から、炎症回路が過剰に活性化することである。これらを介して多くの細胞が局所に浸潤して“慢性炎症”が生じ、組織の機能が障害されて病気となる。言い換えると、活性化したヘルパーT細胞は、生体で最大のサイトカインのソースで、これらのサイトカインにて非免疫系細胞の炎症回路で病気が誘導されれば、その病気は、MHCクラスIIに依存し、それらヘルパーT細胞の認識する組織特異的な抗原は必ずしも必要ではない。今後、多くの MHC クラス II 遺伝子に連鎖する疾患で、炎症回路の制御による治療が可能になるかも知れないと考えている。また、臓器移植時の慢性炎症にて誘導される慢性拒絶反応への炎症回路の関連性を証明することもできた(Lee et al. *J. Immunol.*, 2012, Lee et al. *Int. Immunol.*, 2013)。通常の臓器移植の拒絶反応は2つのステップに分けられる。T細胞がアロのMHC分子を認識して反応する時期とその後引き続き炎症反応である。T細胞は非自己のMHC分子やそれに由来するペプチドによって負の選択を受けていないために体内には非常に多くのアロ反応性のものが存在する。そのため、臓器移植時には多くのT細胞が活性化して急性拒絶反応を引き起こす。これまでT細胞の反応が創薬のターゲットとなり、急性拒絶は人為的に制御できるようになった。しかし、さらなる問題として、慢性拒絶反応が浮上してきた。急性拒絶を乗り切った症例でも経年的に炎症反応が生じて慢性拒絶反応が誘導される。一方、これまで私たちは炎症反応の根源的な機構として非免疫細胞でのケモカイン発現機構『炎症回路』を研究してきた。本論文では臓器移植と炎症回路の関係を肺移植時の慢性拒絶の病態を呈するマウスモデルを用いて調べた。その結果、移植片に存在する炎症回路の活性化がT細胞依存性の急性炎症にも、T細胞の依存が低い慢性炎症にも関与していることが分かった。特に気管上皮細胞での炎症回路の活性化がEGFとIL-6に加えてIFN $\gamma$ でも制御されていることが判明した。その後、本マウスモデルにて証明した慢性拒絶反応への炎症回路の関連が実際のヒトの表皮でも同様であることを証明した。今後、移植片に存在する炎症回路を標的として拒絶反応、特に、慢性拒絶反応の人為的な制御の可能性が示された。

## 6. NF $\kappa$ B 信号の解析

項目3番と4番の進展に合わせて1型コラーゲン陽性細胞内でのNF $\kappa$ B信号に関与する分子に的を絞った実験を行った。すでに、実験“3.IL-6とIL-17刺激による相乗的IL-6発現の分子機構の解明と4.炎症回路のターゲット分子の同定”からNF $\kappa$ BあるいはSTAT3に会合する分子4つに関して実験を行ってその全てで少なくともF759マウスでのサイトカイン誘導性関節炎は有意に抑制できることを示した。

## 7. 炎症回路による糖尿病、肝炎さらに炎症反応の制御

NODマウスとインシュリンプロモーターOVAトランスジェニックマウスの系にて炎症回路の関与を示そうと実験系の立ち上げをめざしてマウスの掛け合わせを行っている。現在までに、NOD F759マウスは10回のNODバックグラウンドへの変換が終了した。

## 8. Th17細胞分化に関与する膜タンパクの同定

これまでに、Th17細胞に特異的と思われる細胞膜領域を持つ分子を複数個同定した。

## 9. TLR シグナルと自己免疫疾患

TLR 信号に関しては、自己免疫疾患局所における細胞増殖、死細胞由来の活性化と、慢性的に存在する炎症由来の感染に依存する全身的な影響が存在する。2009年に全身的な TLR シグナルのカスケードとして、TLR 信号を引き金とする肝臓由来の IL-7 による全身的な T 細胞活性化の制御を発見することができた(Sawa et al. *Immunity*, 2009)。以下にその概要を記載する。IL-7 は T 細胞の生存、活性化を誘導する IL-2 受容体ファミリーサイトカインであり、生体内に過剰に存在すると、ヘルパー T 細胞依存性の自己免疫疾患を引き起こす。逆に、その欠損によって T 細胞は激減して免疫不全となる。IL-7 の主な産生細胞は非免疫系の線維芽細胞や血管内皮細胞であり、これまで個体レベルで見ると IL-7 の産生量は常に一定で、受け取る T 細胞の多寡により IL-7 シグナルの強度が調節されていると信じられて来た。しかし、本論文では、TLR 刺激に伴う 1 型 IFN が、肝臓の実質細胞に直接作用して IL-7 を大量に発現して全身性に T 細胞の生存、活性化を誘導し、T 細胞依存性の免疫反応を増強していることを証明した。肝臓由来の IL-7 により、2 つの疾患モデルとウイルス感染に対するキラー T 細胞の活性化、および多発性硬化症モデルでのヘルパー T 細胞の活性化が有意に増強された。これらの結果から、肝臓の実質細胞から発現される IL-7 は、外来抗原の存在により 1 型 IFN を介して大きく亢進し、T 細胞の生存、活性化を積極的に誘導して感染症や自己免疫疾患を制御していることが証明された。本論文にて生体での IL-7 は、感染後非常に早期に発現する急性期蛋白のひとつとして感染防御に効いていること、さらに、その過剰な産生は自己免疫疾患の増悪に関与していることが世界で初めて示された。

## 10. 炎症回路とそのターゲットのイメージング

MOG 特異的 Th17 細胞は正常マウスへの移入にて病態も移入できる。この病原性 Th17 細胞が、はじめに神経系に入る部位を腰椎背側の血管に同定してその部位における炎症回路の起点となる細胞として血管内皮細胞を同定した。これまでに、病原 T 細胞の侵入は、STAT3floxNestin-CreF759 マウス、STAT3floxMBP-CreF759 マウス、STAT3floxTie2-CreF759 マウス、STAT3floxCol1-CreF759 マウス全てで EAE 発症とともに抑制されていた。詳細なメカニズム解析の結果、重力刺激に伴うヒラメ筋の活性化が近傍の神経刺激を誘導して血管内皮細胞の炎症回路が活性化されて侵入口が形成された。これらの結果を炎症回路が神経刺激によって活性化することを論文として *Cell* 誌に発表した。詳細を以下に記載する。血液脳関門は中枢神経系への血液からの物質や細胞の透過を極端に制限する血管内皮細胞などによるバリア機構で、中枢神経系の微小環境の恒常性を維持している。しかし、多発性硬化症モデルでは、病気を発症したマウスから病原ヘルパー T 細胞を分離して静脈内投与にて正常マウスに移入すると、中枢神経系に炎症が生じて病気を発症する。血液脳関門が完璧なものであれば、血中の病原ヘルパー T 細胞は病気を誘導できない。“病原ヘルパー T 細胞はどのような経路で中枢神経系に侵入して病気を誘導しているのか？”という問いに対して、病原ヘルパー T 細胞がケモカインを過剰に発現している第 5 腰椎の背側の血管のみから侵入することを発見した。この部位の近傍にある抗重力筋(ヒラメ筋)の後根神経節が常に活性化しており、さらに、近傍の交感神経節も活性化していた。生理学的な実験も含めて検討した結果、末梢の感覚神経の活性化が、交感神経の活性化を介して中枢神経系に存在する血管内皮細胞にケモカインの発現を増加させ、血液細胞の侵入口を形成することが明らかになった。本論文は世界で初めて神経刺激がどのように免疫反応を制御するかを分子レベルで示したもので、神経刺激を人為的に制御することで血管の状態をコントロールして、一般臓器への免疫細胞の浸潤を制御できる可能性を提示した。さらに本発見をもとに、大腿四頭筋、上腕三頭筋の電気刺激に伴う局所神経の活性化が、それぞれ、第 3 腰椎および第 5 頸髄から第 5 胸髄の背側血管にケモカインを過剰に誘導して血液細胞の侵入口を形成することが判り、局所神経の活性化が血液脳関門に免疫細胞の侵入口を形成する“ゲート反射(ゲート理論)”を提唱することができた。

## 11. 亜鉛投与マウスでの自己免疫疾患の抑制とそのメカニズム解析

亜鉛による Th17 細胞の誘導抑制とその後の自己免疫疾患の発症抑制の原因は、亜鉛が STAT3 分子に直接結合して構造変化を引き起こして IL-6 刺激後も STAT3 分子が活性化されずに信号

を伝えられないことを示して論文発表した。現在、スイスの生化学者ミラン バスク先生と共同研究を進め STAT3 への亜鉛結合部位、亜鉛結合アミノ酸の同定と T 細胞中での亜鉛結合蛋白、亜鉛トランスポーターの機能に関して研究を続けた。しかし、亜鉛処理は STAT3 の多量体を誘導して亜鉛の結合部位を特定することはできなかった。そのため、本亜鉛研究は2011年度を持って終了となった。

12. 亜鉛トランスポーター欠損マウスでの自己免疫疾患の発症の増悪/抑制とそのメカニズム解析  
亜鉛トランスポーター・亜鉛関連分子の欠損マウスを用いて自己免疫疾患の発症を検討した。その結果、複数の亜鉛トランスポーター・亜鉛関連分子欠損マウスで EAE の発症が有意に増悪あるいは抑制されることが判った。しかし、増悪・抑制の程度がそれほど強くなく2重変異マウスの作製等を行って検討した。しかし、現時点までに強い表現型の遺伝子欠損マウスは無い。

このように2012年度以降、炎症回路の制御遺伝子、標的遺伝子の同定、血液脳関門での免疫細胞の侵入口が局所神経刺激にて制御されていることが判明し、研究の流れが大きく変化した。それ以降、2012年度と2013年度は特に以下の4つの実験に集中して研究を行った。

3. IL-6 と IL-17 刺激による相乗的 IL-6 発現の分子機構の解明、4. 炎症回路のターゲット分子の同定、6. NFkB 信号の解析、10. 炎症回路とそのターゲットのイメージング。

## § 5 成果発表等

1. Sawa, Y., Y. Arima, H. Ogura, C. Kitabayashi, J.-J. Jiang, T. Fukushima, D. Kamimura, T. Hirano, and M. Murakami. Hepatic IL-7 expression regulates T cell Responses, **Immunity**, 30, 447-457 2009.
2. \*Atsumi, T., \*M. Sato, D. Kamimura, A. Moroi, Y. Iwakura, U. A. K. Betz, A. Yoshimura, M. Nishihara, T. Hirano and M. Murakami. IFN- $\gamma$  expression in CD8+ T cells regulated by IL-6 signal is involved in superantigen-mediated CD4+ T cell death. **International Immunology** 21: 73-80, 2009. (\*equal contribution)
3. Nishida K\*, A. Hasegawa\*, S. Nakae, K. Oboki, H. Saito, S. Yamasaki, and T. Hirano. (\*equal contribution) Zinc transporter Znt5/Slc30a5 is required for the mast cell-mediated delayed-type allergic reaction but not the immediate-type reaction. **J. Exp. Med.** 206:1351-1364, 2009(doi: 10.1084/jem.20082533)
4. Nakagawa T\*, M. Tsuruoki\*, H. Ogura, Y. Okuyama, Y. Arima, T. Hirano, and M. Murakami. (\*equal contribution) IL-6 positively regulates Foxp3+CD8+ T cells in vivo. **Int. Immunol.** 22(2):129-39, 2010(doi:10.1093/intimm/dxp1199)
5. Nakaoka, Y., W. Shioyama, S. Kunimoto, Y. Arita, K. Higuchi, K. Yamamoto, Y. Fujio, K. Nishida, T. Kuroda, H. Hirota, K. Yamauchi-Takahara, T. Hirano, I. Komuro, N. Mochizuki. SHP2 mediates gp130-dependent cardiomyocyte hypertrophy via negative regulation of skeletal alpha-actin gene. **J Mol Cell Cardiol.** 49(2):157-64, 2010.
6. Kitabayashi C., T. Fukada, M. Kanamoto1, W. Ohashi, S. Hojyo, T. Atsumi, N. Ueda, I. Azuma, H. Hirota, M. Murakami, and T. Hirano. Zinc suppresses Th17 development via inhibition of STAT3 activation. **Int. Immunol.** 22(5): 375-386, 2010
7. Murakami, M.\*, Y. Okuyama\*, H. Ogura\*, S. Asano, Y. Arima, M. Tsuruoka, M. Harada, M. Kanamoto, Y. Sawa, Y. Iwakura, K. Takatsu, D. Kamimura, T. Hirano. (\*equal contribution) **J. Exp. Med.** 208: 103-114, 2011
8. Hojyo, S., T. Fukada, S. Shimoda, W. Ohashi, B-H. Bin, H. Koseki, T. Hirano. The Zinc Transporter SLC39A14/ZIP14 Controls G-Protein Coupled Receptor-Mediated Signaling Required for Systemic Growth. **PLoS ONE** 6(3): e18059. doi:10.1371/journal.pone.0018059, 2011.
9. Verjan Garcia, N., E. Umemoto, Y. Saito, M. Yamasaki, E. Hata, T. Matozaki, M. Murakami, YJ. Jung, SY. Woo, JY. Seoh, MH. Jang, K. Aozasa, M. Miyasaka. SIRPalpha/CD172a Regulates Eosinophil Homeostasis. **J. Immunol.** 187: 2268-2277, 2011 ([PubMed](#))
10. Nishida, K., S. Yamasaki, A. Hasegawa, A. Iwamatsu, H. Koseki, and T. Hirano. Gab2, via PI-3K, regulates ARF1 in Fc $\epsilon$ RI-mediated granule translocation and mast cell degranulation. **J. Immunol.** 187: 932-941, 2011
11. Bin, B., T. Fukada, T. Hosaka, S. Yamasaki, W. Ohashi, S. Hojyo, T. Miyai, K. Nishida, S. Yokoyama and T. Hirano. Biochemical characterization of human ZIP13 protein: a homo-dimerized zinc transporter involved in the Spondylocheiro dysplastic Ehlers-Danlos syndrome. **J. Biol. Chem.** 286: 40255-40265, 2011
12. Nishida, K., T. Fukada, S. Yamasaki, M. Murakami, and T. Hirano. Zinc in Allergy, Autoimmune, and Hard and Connective Tissue Diseases. in **Zinc in Human Health** edited by L. Rink., IOS Press, 2011 in press

13. Fukada, T., K. Nishida, S. Yamazaki, M. Murakami, and T. Hirano. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling. **J Biol Inorg Chem.**16:1123-1134, 2011
14. Fukada, T., and T. Kambe. Molecular and genetic features of zinc transporters in physiology and pathogenesis. **Metallomics** 2011 3; 662-674
15. Murakami, M. and T. Hirano. A four step model for the IL-6 amplifier, a regulator of chronic inflammations in tissue specific MHC class II-associated autoimmune diseases. **Front. Immun.** 2:22. doi: 10.3389/fimmu.2011.00022
16. Arima Y., M. Harada, D. Kamimura, J-H. Park, F. Kawano, F. E. Yull, T. Kawamoto, Y. Iwakura, U.A.K. Betz, G. Márquez, T. S. Blackwell, Y. Ohira, T. Hirano, and M. Murakami. Regional Neural Activation Defines a Gateway for Autoreactive T Cells to Cross the Blood-Brain Barrier. **Cell.** 148: 447-457, 2012
17. Kayama H., Y. Ueda, Y. Sawa, S. G. Jeon, J. S. Ma, R. Okumura, A. Kubo, M. Ishii, T. Okazaki, M. Murakami, M. Yamamoto, H. Yagita and K. Takeda. Intestinal CX3C chemokine receptor 1<sup>high</sup> (CX3CR1<sup>high</sup>) myeloid cells prevent T-cell-dependent colitis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 109: 5010-5015, 2012
18. Yamasaki S., A. Hasegawa, S. Hojyo, W. Ohashi, T. Fukada, K. Nishida, and T. Hirano. A Novel Role of the L-Type Calcium Channel  $\alpha(1D)$  Subunit as a Gatekeeper for Intracellular Zinc Signaling: Zinc Wave. **PLoS One.** 2012; 7(6):e39654
19. Lee J., T. Nakagiri, T. Oto, M. Harada, E. Morii, Y. Shintani, M. Inoue, Y. Iwakura, S. Miyoshi, M. Okumura, T. Hirano, M. Murakami. IL-6 Amplifier, NF- $\kappa$ B-Triggered Positive Feedback for IL-6 Signaling, in Grafts Is Involved in Allogeneic Rejection Responses. **J Immunol.** 189: 1928-1936, 2012
20. Kusu, T., H. Kayama, M. Kinoshita, S. Gyu-Jeon, Y. Ueda, Y. Goto, R. Okumura, H. Saiga, T. Kurakawa, K. Ikeda, Y. Maeda, J. Nishimura, Y. Arima, K. Atarashi, K. Honda, M. Murakami, J. Kunisawa, H. Kiyono, M. Okumura, M. Yamamoto, and K. Takeda. Ecto-Nucleoside Triphosphate Diphosphohydrolase 7 Controls Th17 Cell Responses through Regulation of Luminal ATP in the Small Intestine. **J Immunol.** 190: 774-783, 2013
21. Lee, J., T. Nakagiri, D. Kamimura, M. Harada, T. Oto, Y. Susaki, Y. Shintani, M. Inoue, S. Miyoshi, E. Morii, T. Hirano, M. Murakami, M. and Okumura. IL-6 amplifier activation in epithelial regions of bronchi after allogeneic lung transplantation. **Int Immunol.** 25: 319-332, 2013
22. Sasaki, M., A. Tojo, Y. Okochi, N. Miyawaki, D. Kamimura, A. Yamaguchi, M. Murakami, and Y. Okamura. Autoimmune disorder phenotype in HVCN1 gene deficient mice. **Biochem. J.** 450:295-301, 2013
23. Murakami, M, M. Harada, D. Kamimura, H. Ogura, Y. Okuyama, N. Kumai, A. Okuyama, R. Singh, J-J Jiang, T. Atsumi, S. Shiraya, Y. Nakatsuji, M. Kinoshita, H. Kohsaka, M. Nishida, S. Sakoda, N. Miyasaka, K. Yamauchi-Takahara, and T. Hirano. Disease-Association Analysis of an Inflammation-Related Feedback Loop. **Cell Reports.** 3: 946-959, 2013
24. Mori, Y, M. Murakami, Y. Arima, D. Zhu, Y. Terayama, Y. Komai, Y. Nakatsuji, D. Kamimura and Y. Yoshioka. Early pathological alterations of lower lumbar cords detected by ultra-high field MRI in a mouse multiple sclerosis model. **Int Immunol.** in press
25. Atsumi, T., R. Singh, L. Sabharwal, H. Bando, J. Meng, Y. Arima, M. Yamada, M. Harada, J-J Jiang, D. Kamimura, H. Ogura, T. Hirano, and M. Murakami. Inflammation amplifier, a new paradigm in cancer biology. **Cancer Research.** 74: 8-14, 2014.

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

1. Murakami, M., and T. Hirano. Intracellular Zinc homeostasis and Zinc signaling. *Cancer Science* 99:1515-22, 2008, 2008.
2. Toshio Hirano. Interleukin 6 in autoimmune and inflammatory diseases. *Proceedings of the Japan Academy, Ser. B, Physical and Biological Sciences*, 86(7); 717-730. 2010.
3. 村上正晃、小椋英樹、平野俊夫 特集 サイトカインの新時代: 炎症と抗炎症のバランス制御から治療戦略まで「炎症回路と炎症性疾患」 *細胞工学* 28(11):1107-1112, 2009. (株)学研メディカル秀潤社発行
4. 村上正晃、平野俊夫 第2章 ヘルパーT細胞の分化とサイトカイン「IL-6とT細胞分化-gp130変異マウスの解析を中心に」 サイトカインによる免疫制御と疾患 28(12):77(1885)-83(1891), 2010. 実験医学増刊号(株)羊土社
5. 西田圭吾、平野俊夫 第3章 サイトカインによる炎症と抗炎症制御「亜鉛による免疫制御-アレルギー応答における亜鉛/亜鉛トランスポーターの役割」 サイトカインによる免疫制御と疾患 28(12):126(1934)-133(1941), 2010. 実験医学増刊号(株)羊土社
6. 平野俊夫 はじめに 医学のあゆみ「サイトカインと疾患-あらたな病態モデルから治療へ」234(5): 313, 2010. 医歯薬出版(株)
7. 村上正晃 OVERVIEW-サイトカイン機能の人為的制御をめざして 医学のあゆみ「サイトカインと疾患-あらたな病態モデルから治療へ」234(5): 317-321, 2010. 医歯薬出版(株)
8. 澤 幸久、村上正晃 肝由来の IL-7によるT細胞応答の制御 医学のあゆみ「サイトカインと疾患-あらたな病態モデルから治療へ」234(5): 426-432, 2010. 医歯薬出版(株)
9. 小椋英樹、村上正晃、平野俊夫 IL-6誘導性の”炎症回路”と自己免疫疾患 医学のあゆみ「サイトカインと疾患-あらたな病態モデルから治療へ」234(5): 495-500, 2010. 医歯薬出版(株)
10. 鶴岡峰子、村上正晃 話題-Foxp3陽性CD8<sup>+</sup>T細胞の発生とその機能 臨床免疫・アレルギー科 54(1): 97-104, 2010. 科学評論社
11. 平野俊夫 「伝達物質としての亜鉛を探究」大阪大学発!ときめきサイエンス 第一章 難病に挑む 免疫 p26-p27, 2010年3月31日発行 大阪大学出版会
12. 平野俊夫、石原克彦訳 Janeway's 免疫生物学 原書第7版「15 免疫応答の人為的制御」p655-p703, 2010年4月15日発行 (株)南江堂
13. 編集 吉村昭彦、上阪等、村上正晃、吉本隆之 「サイトカインによる免疫制御と疾患」実験医学増刊号 2010年8月1日発行 (株)羊土社
14. 企画 平野俊夫・村上正晃、医学のあゆみ【第5土曜特集】「サイトカインと疾患-あらたな病態モデルから治療へ」 vol.234 No. 5 2010年7月31日発行 医歯薬出版(株)
15. 鶴岡峰子、村上正晃 Foxp3陽性CD8<sup>+</sup>T細胞の発生とその機能 臨床免疫・アレルギー科 55(2): 127-135, 2011. 科学評論社
16. 平野俊夫、村上正晃 題60回藤原セミナー「亜鉛シグナルと細胞機能」を開催して 亜鉛栄養治療 1(2):A27, 2011.
17. Murakami, M. and T. Hirano. A four step model for the IL-6 amplifier, a regulator of chronic inflammations in tissue specific MHC class II-associated autoimmune diseases. *Front. Immun.* 2:22. doi: 10.3389/fimmu.2011.00022
18. 村上正晃・平野俊夫 免疫疾患・疾患モデルの作製と利用「第5項 IL-16」 p246-p251, 2011年6月30日発行 (株)エル・アイ・シー
19. Nishida, K., T. Fukada, S. Yamasaki, M. Murakami, and T. Hirano. Zinc in



- Allergy, Autoimmune, and Hard and Connective Tissue Diseases. Zinc in Human Health, *J Biol Inorg Chem*. 2011 October; 16(7): 1123–1134
20. Fukada, T., S. Yamasaki, K. Nishida, M. Murakami, and T. Hirano. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases. *Journal of Biological Inorganic Chemistry, J Biol Inorg Chem*. 2011 October; 16(7): 1123–1134.
  21. Murakami, M. and T. Hirano. The Molecular Mechanisms of Chronic Inflammation Development. *Front. Immunol.* 07 October 2012 | 3:323. doi: 10.3389/fimmu.2012.00323
  22. Murakami, M. and T. Hirano. The pathological and physiological roles of IL-6 amplifier activation. *Int. J. Biol. Sci.* 8(9): 1267-1280. 2012 IF 2.699, CI 1
  23. 村上正晃 基礎免疫学「13 細胞性免疫(T 細胞免疫)」免疫学コア講義、p113-120, 2012年11月15日改訂3版、南山堂
  24. 村上正晃:Local microbleeding and IL-17/IL-6 dependent arthritis MHC クラス 2 にリンクした炎症性疾患の4ステップモデルとは? 感染・炎症・免疫 第41巻第3号、p72-74、2012.
  25. 村上正晃、有馬康伸、平野俊夫 II 基礎研究 分子標的薬の作用機序・薬理作用/免疫炎症関連表的分分子・標的経路「IL-6 と受容体系経路」日本臨床増刊号 分指標的薬、2012年11月20日発行、p192-206、分子臨床社
  26. 村上正晃、有馬康伸、上村大輔 ビジュアルレビュー「IL-6 アンブの活性化と中枢神経系臓器への免疫細胞の侵入口形成」感染・炎症・免疫 第42巻第3号 p 28(210)-p40(220), 2012年10月30日発行 医薬の門社
  27. 有馬康伸、村上正晃「インターロイキン 6 による神経系と免疫系の融合」領域融合レビュー, 1, e006 (2012) DOI: 10.7875/leading.author.1.e006 2012年10月11日
  28. 村上正晃 Overview「日本免疫学会ニュースレター」うちのとくいわざ“EAE”、p23、2013.
  29. 有馬康伸、村上正晃「EAE”局所神経刺激の多発性硬化症モデルに与える影響の解析」、「日本免疫学会ニュースレター」うちのとくいわざ“EAE”、2013年4月号、p24、2013.
  30. 小椋英樹、村上正晃:炎症アンブルートと関連分子。臨床免疫・アレルギー科、59(3): p265-273, 2013.
  31. 村上正晃:EAE と血液脳関門。医学のあゆみ in press, 2013.
  32. 上村大輔、小椋英樹、村上正晃:炎症アンブと血液脳関門への病原 Th17 の侵入口形成。炎症と免疫、21(2): p108-116, 2013.
  33. 奥山祐子、村上正晃:特異的 T 細胞が関与しない関節炎の発症機序。臨床免疫・アレルギー科、59(2): p232-239, 2013.
  34. 有馬康伸、村上正晃:炎症アンブと免疫・神経クロストーク。医薬ジャーナル、49(2): p109-116, 2013.
  35. Kamimura, D., Y. Arima, T. Hirano, H. Ogura, and M. Murakami. IL-6 and inflammatory diseases. *Cytokine Frontiers: Regulation of Immune Responses in Health and Disease*, edited by Tomohiro Yoshimoto and Takayuki Yoshimoto Tokyo Japan, in press, 2013
  36. Ogura, H., Y. Arima, Kamimura, D., and M. Murakami. The Gate Theory: How Regional Neural Activation Creates a Gateway for Immune Cells via an Inflammation Amplifier. *Biomedical J.* in press
  37. Arima, Y., D. Kamimura, H. Ogura and M. Murakami. Regulation of immune cell infiltration into the CNS by regional neural inputs explained by the gate theory. *Mediators of Inflammation* in press
  38. Kamimura, D., H. Ogura, Y. Arima and M. Murakami. The Gateway Theory: Bridging Neural and Immune Signals in the CNS. *Frontiers in Neuroendocrine Science* in press
  39. Ogura, H., T. Atsumi, H. Bando, L. Sabharwal, M. Yamada, J.-J. Jiang, A.

Nakamura, Y. Arima, D. Kamimura, and M. Murakami. The reverse-direction method links mass experimental data to human diseases. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis** in press

(3)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 40件、国際会議 9件)

1. Masaaki Murakami, An IL-17-Triggered Positive Feedback Loop of IL-6 Signaling in Autoimmune Diseases. The 38th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology Kyoto December 2, 2008.
2. Toshio Hirano. Interleukin 6 Amplifier -a key player in inflammatory diseases -How extensive a view from the top of the mountain is!- Symposium of The Crafoord Prize Stockholm Sweden, May 12, 2009.
3. Masaaki Murakami. Liver as a regulator of T cells The 5<sup>th</sup> International Workshop of Kyoto T Cell Conference 2009 Kyoto June 4, 2009.
4. Toshio Hirano, IL-6 amplifier: a key player in autoimmune and inflammatory diseases. Singapore-Osaka, 1st Joint SIgN-IFReC Meeting Integrating Immunology and Bio-imaging . Singapore, June 18-19, 2009.
5. 平野俊夫 サイトカイン ハンティング-先頭を駆け抜けた日本人研究者達- 「インターロイキン6ハンティング」第74回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術総会, Kyoto June 26, 2009.
6. Toshio Hirano. Is Dysregulation of IL-6 Amplifier a Key Event of Rheumatoid Arthritis? The 9<sup>th</sup> World Congress on Inflammation, Industry Sponsored Symposium 2. 第9回国際炎症学会 Tokyo July 7, 2009.
7. Toshio Hirano. IL-6 amplifier”: a key player in autoimmune and inflammatory diseases. RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2009 Yokohama, July 10, 2009.
8. 平野俊夫 「インターロイキン6と30年: 目の前の山に登りきることが重要」日本免疫学会サマースクール, Hyogo July 16, 2009.
9. 平野俊夫 「亜鉛と免疫・アレルギー・炎症: 亜鉛はシグナル伝達分子である」第415回日本皮膚科学会大阪地方会第16回小林浩記念講演 Osaka October 10, 2009.
10. 平野俊夫 「免疫にとっての自己とは?その可塑性」、適塾平成21年度記念講演会 Osaka November 16, 2009.
11. Masaaki Murakami, Hideki Ogura, Yuko Okuyama, Yoichiro Iwakura, Kiyoshi Takatsu, & Toshio Hirano. The recognition of specific antigens is not always required for the development of tissue-specific autoimmune diseases associated with MHC II. 第39回日本免疫学会総会・学術集会 Osaka December 4, 2009.
12. 平野俊夫 特別講演「亜鉛と免疫・炎症・アレルギー: 亜鉛はシグナル伝達分子である(Zinc signaling in immunity, allergy and inflammation)」、日本薬学会第130年会 Okayama March 29, 2010.
13. 平野俊夫 「亜鉛と免疫・アレルギー・炎症: 亜鉛はシグナル伝達分子である」第109回日本皮膚科学会 Osaka April 7, 2010.
14. 平野俊夫セッション: シンポジウム3「リウマチ研究の最前線」、「インターロイキン6増幅回路と自己免疫疾患・慢性炎症性疾患」第54回日本リウマチ学会総会・学術集会 Kobe April 24, 2010.
15. Toshio Hirano. " Regulation of immune response by cytokine and zinc signaling", JSI symposium at IMMUNOLOGY 2010, Bethesda, USA, May 8, 2010.
16. Toshio Hirano. 「生命システムの動作原理と基盤技術」平成22年度CRESTシンポ

- ジウム Osaka June 1, 2010.
17. 平野俊夫 特別講演「亜鉛と免疫・炎症・アレルギー：亜鉛はシグナル伝達因子である」第26回日本 DDS(Drug Delivery System)学会 Osaka June 17, 2010.
  18. 平野俊夫「金属の関与する生体関連反応シンポジウム」、特別講演「Zinc is an intracellular signaling molecule.」日本薬学会第 20 回 Tokushima June 25, 2010.
  19. Toshio Hirano.「亜鉛トランスポーターと骨」” Zinc signaling in bone and immunity” 第 7 回 Bone Biology Forum Shizuoka August 21, 2010.
  20. 平野俊夫(指定発言者)「今 がん研究に求められること-がん研究に関する提言-」第 69 回日本癌学会学術集会 Osaka September 23, 2010.
  21. 平野俊夫「亜鉛シグナルと免疫・アレルギー・炎症(Zinc signaling in immunity, allergy and inflammation)」JDDW2010-第 52 回日本消化器病学会大会 Yokohama October 13, 2010.
  22. Toshio Hirano. “Zinc is an intracellular signaling molecule: early and late signal” The 60<sup>th</sup> Fujihara Seminar Zinc Signaling and Cellular Functions Osaka October 29-31, 2010.
  23. Masaaki Murakami. “Zinc and Th17-mediated autoimmune diseases”The 60<sup>th</sup> Fujihara Seminar Zinc Signaling and Cellular Functions Osaka October 29-31, 2010.
  24. 平野俊夫「炎症回路と 4 ステップモデル」 第三回埼玉抗 IL-6 療法研究会 Saitama December 1, 2010.
  25. 平野俊夫「亜鉛シグナルと免疫・アレルギー・炎症」第 26 回日本小児がん学会学術集会 Osaka December 18, 2010.
  26. 村上正晃「IL-17A-triggered positive-feedback for IL-6-signaling, a key player for inflammation, is associated with various human diseases」RCAI-CGM Joint Meeting Yokohama August 26, 2011.
  27. 村上正晃「Local neural pathway and a gateway for pathogenic T cells in the CNS」S3. Effector T cell functions and neuro-immune interactions. Symposium 2012 Annual meeting of Japanese society for immunology, Kobe, December 5, 2012.
  28. 平野俊夫「The roles of IL-6 amplifier in autoimmune diseases」CREST「免疫機構」領域－CREST/さきがけ「慢性炎症」領域合同国際シンポジウム Tokyo February 12, 2013.
  29. 村上正晃「炎症の誘導機構『炎症回路』と関節炎」第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会 Tokyo April 28, 2012.
  30. 村上正晃「神経刺激による血液脳関門の血管の制御：自己反応性 T 細胞の侵入口の形成」第 46 回北摂循環器研究会 Osaka June 6, 2012.
  31. 村上正晃「非免疫細胞に存在する炎症誘導機構、炎症回路」北海道大学遺伝子病制御研究所セミナー Hokkaido June 22, 2012.
  32. 村上正晃「神経刺激による血液脳関門への免疫細胞の侵入口の形成」第 22 回サイトメトリー学会学術集会-ランチョンセミナー Osaka June 30, 2012.
  33. 村上正晃「血液脳関門への免疫細胞の侵入口の形成と自己免疫疾患」第 12 回がん・エピゲノム研究会特別講演 Sendai July 11, 2012.
  34. 平野俊夫 特別講演「免疫アレルギーと Zn(亜鉛)」皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 Kanagawa July 14, 2012.
  35. 村上正晃「中枢神経系への免疫細胞の侵入メカニズム」第 40 回日本臨床免疫学会総会 Tokyo September 27, 2012.
  36. 村上正晃「免疫細胞の中枢神経系への侵入口と仕組みについて」第17回グリア研究会ランチョンセミナー Kobe October 2, 2012.
  37. 村上正晃「局所の神経活性化による病原性 T 細胞の中枢移行メカニズム」厚生労働

省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)神経変性疾患に関する調査研究  
班平成 24 年度「病態に根ざした ALS の新規治療法開発」分科班ワークショップ  
Tokyo October 5, 2012.

38. 村上正晃「局所の神経活性化による自己免疫病の制御」名古屋大学グローバル  
COE プログラム-系統講義ニューロサイエンスコース 第 5 回セミナー Nagoya  
October 18, 2012.
39. 村上正晃「炎症回路と炎症」第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会 Nagoya  
October 26, 2012.
40. 村上正晃「病原 T 細胞の中樞神経系への侵入口の形成メカニズム-非免疫細胞の  
炎症誘導機構“炎症回路”の役割-」平成 24 年度北海道大学獣医学研究科学術交  
流基金群講演会 Sapporo November 1, 2012.
41. 村上正晃 教育レビュートーク「活性化 T 細胞と中枢神経系の病気、病態」第41回  
日本免疫学会学術集会 Kobe December 5, 2012.
42. 村上正晃「Local neural pathway and a gateway for pathogenic T cells in the  
CNS」第41回日本免疫学会学術集会 Kobe December 5, 2012
43. 村上正晃「血液脳関門への免疫細胞の侵入口の形成-炎症回路のヒト病気への関  
連と定常時の機能-」第 13 回神経・筋の免疫疾患を考える会 Osaka February 23,  
2013.
44. 村上正晃「How is a gateway of immune cells created in the brain-blood  
barrier?」Neuro2013 (第36回日本神経科学大会、第56回日本神経化学会大会、  
第23回日本神経回路学会大会合同大会) Kyoto June 20, 2013
45. 村上正晃「A gravity-mediated gateway for autoreactive CD4+ T cells in the  
brain-blood barrier」34<sup>th</sup> International Society for Gravitational  
Physiology・International symposium, Toyohashi June 26, 2013
46. 村上正晃「炎症回路による病気、病態の制御」金沢大学がん進展制御研究所  
Kanazawa July 1, 2013.
47. 村上正晃「慢性炎症の誘導機構「炎症回路」の活性化とヒト疾患の関連」日本病態プ  
ロテアーゼ学会シンポジウム Osaka August 16, 2013.
48. 村上正晃「慢性炎症の誘導機構「炎症回路」の活性化」第6回 Symphony Tokyo  
September 23, 2013.
49. 村上正晃「炎症回路の活性化と慢性炎症性疾患」小児リウマチ学会シンポジウム  
Saitama October 12, 2013.

② 口頭発表 (国内会議 52 件、国際会議 9 件)

1. Yukihisa Sawa, Chika Kitabayashi, Daisuke Kamimura, Toshio Hirano,  
and Masaaki Murakami. The TLR-Type I IFN signaling cascade promotes  
T cell responses by inducing IL-7 expression in hepatocytes. 第 38 回日本免  
疫学会総会・学術集会 Kyoto December 1-3, 2008.
2. Naoko Ueda, Masaaki Murakami, Jingjing Jiang, Toshiyuki Fukada,  
Takanori Hasegawa, Ikuo Miura, Shigeharu Wakana, Daisuke Kamimura  
and Toshio Hirano. An ENU-mutant mouse having excess amount of  
memory/activated CD8+ T cells. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 Kyoto  
December 1-3, 2008.
3. Masae Sato, Daisuke Kamimura, Toru Atsumi, Arisa Moroi, Yoichiro  
Iwakura, Ulrich A. K. Betz, Akihiko Yoshimura, Mika Nishihara, \*Toshio  
Hirano, and \*Masaaki Murakami. IL-6-mediated IFN $\gamma$  regulation in  
CD8+ T cells controls superantigen-induced activated CD4+ T cell death in  
vivo 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 Kyoto December 1-3, 2008.

4. Hideki Ogura, Masaaki Murakami, Yuko Okuyama, Mineko Tsuruoka, Chika Kitabayashi, Minoru Kanamoto, Mika Nishihara, Yoichiro Iwakura & Toshio Hirano. IL-6 as a downstream target of IL-17 developed an autoimmune arthritis. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 Kyoto December 1-3, 2008.
5. Chika Kitabayashi, Minoru Kanamoto, Toshiyuki Fukada, Masaaki Murakami and Toshio Hirano. Zinc suppresses Th17-mediated autoimmune diseases via inhibition of STAT3 activation 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 Kyoto December 1-3, 2008.
6. Mineko Tsuruoka, Takayuki Nakagawa, Daisuke Kamimura, Hideki Ogura, Yuko Okuyama, Yasunobu Arima, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami\*. Foxp3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cells developed in a manner dependent on IL-6 regulate an autoimmune arthritis in vivo. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 Kyoto December 1-3, 2008.
7. Kamimura Daisuke, Jiang Jing-Jing, Sawa Yukihisa, Ueda Naoko, Ogura Hideki, Fukada Toshiyuki, Haegawa Takanori, Miura Ikuko, Wakana Shigeharu, Murakami Masaaki, Hirano Toshio. Impaired STAT activations in an ENU mutant mouse carrying excess memory T cells. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 Osaka December 3, 2009.
8. Yukihisa Sawa, Yasunobu Arima, Hideki Ogura, Chika Kitabayashi, Jing-Jing Jiang, Toru Fukushima, Hironao Suzuki, Daisuke Kamimura, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. Hepatic IL-7 Regulates CD4<sup>+</sup>T Cell-mediated Autoimmune diseases. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 Osaka December 2, 2009.
9. Hideki Ogura, Yuko Okuyama, Minoru Kanamoto, Yasunobu Arima, Mineko Tsuruoka, Shogo Asano, Yoichiro Iwakura, Kiyoshi Takatsu, Daisuke Kamimura, Masaaki Murakami, & Toshio Hirano. Specific antigen recognitions by activated CD4<sup>+</sup> T cells are not necessary for the development of a MHC class II-associated arthritis. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 Osaka December 3, 2009.
10. 三田恵理、小椋英樹、熱海徹、村上正晃、平野俊夫、Metallothionein I/II 分子による CD4<sup>+</sup>T 細胞依存性の自己免疫疾患の抑制機序 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 Osaka December 3, 2009.
11. Chika Kitabayashi, Toshiyuki Fukada, Minoru Kanamoto, Naoko Ueda, Wakana Ohashi, Shintaro Hojyo, Ichiro Azuma, Hiroshi Hirota, Masaaki Murakami and Toshio Hirano. Zinc prevents Th17 cell-mediated autoimmune disease by directly inhibiting STAT3. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 Osaka December 2, 2009.
12. Mineko Tsuruoka, Takayuki Nakagawa, Daisuke Kamimura, Hideki Ogura, Yuko Okuyama, Yasunobu Arima, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. Foxp3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cells inhibit the development of F759 arthritis. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 Osaka December 3, 2009.
13. 小林翔平、古閑比佐志、長瀬隆弘、大坪亮太、熱海徹、諸井亜理沙、小原收、平野俊夫、村上正晃、亜鉛シグナルの標的分子の探索と解析 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 Osaka December 3, 2009.
14. 浅野省吾、有馬康伸、鶴岡峰子、奥山祐子、原田誠也、岩倉洋一郎、小椋英樹、村上正晃、平野俊夫、関節局所での IL-6 amplify loop の活性化が F759 関節炎発症には重要である 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 Osaka December 3, 2009.
15. 澤 幸久、肝臓からの可溶性分子による T 細胞活性化制御機構 平野研究室 20 周年記念シンポジウム Osaka March 26, 2010.

16. 小椋 英樹、炎症回路の活性化における Th17 細胞の役割 平野研究室20周年記念シンポジウム Osaka March 26, 2010.
17. 奥山 祐子、炎症回路の引き金と関節炎発症 平野研究室20周年記念シンポジウム Osaka March 26, 2010.
18. 原田 誠也、炎症回路に影響を与える分子の網羅的スクリーニング 平野研究室20周年記念シンポジウム Osaka March 26, 2010.
19. 有馬 康伸、脳脊髄炎誘導性 Th17 細胞の中樞神経への侵入 平野研究室20周年記念シンポジウム Osaka March 26, 2010.
20. Toshio Hirano. Regulation of immune response by cytokine and zinc signaling JSI symposium at IMMUNOLOGY 2010 Bethesda, USA, May 8, 2010.
21. Toshio Hirano. 生命システムの動作原理と基盤技術 平成22年度 CREST シンポジウム Osaka June 1, 2010
22. Toshio Hirano. 亜鉛トランスポーターと骨 Zinc signaling in bone and immunity 第7回 Bone Biology Forum Shizuoka August 21, 2010.
23. 深田俊幸、北條慎太郎、北林千佳、大橋若奈、村上正晃、平野俊夫、「亜鉛と亜鉛トランスポーター: サイトカイン/増殖因子の情報伝達と病態形成への関与 (Zinc and its transporters: Their roles in intracellular signaling and diseases)」第75回インターフェロン・サイトカイン学会・学術集会 Kitakyusyu, June 26, 2010.
24. Atsumi, T., M. Sato, D. Kamimura, A. Moroi, Y. Iwakura, U. A. K. Betz, A. Yoshimura, M. Nishihara, T. Hirano, and M. Murakami. (\*equal contribution) IFN- $\gamma$  from CD8+ T cells, which is regulated by IL-6 signal, is involved in superantigen-mediated CD4+ T cell death. 第14回国際免疫学会議 Kobe August 22-27, 2010.
25. Yukihisa Sawa, Hironao Suzuki, Daisuke Kamimura, Yasunobu Arima, Hideki Ogura, Chika Kitabayashi, Jing-Jing Jiang, Toru Fukushima, Toshio Hirano and Masaaki Murakami. Hepatic IL-7, which is Induced by TLR-Type I IFN Signaling, Promotes T cell Responses. 第14回国際免疫学会議 Kobe August 22-27, 2010.
26. Hideki Ogura, Masaaki Murakami, Yuko Okuyama, Mineko Tsuruoka, Chika Kitabayashi, Minoru Kanamoto, Mika Nishihara, Yoichiro Iwakura, and Toshio Hirano. IL-6 plays roles not only for developing Th17 but also for inducing an IL-6 amplifier in autoimmune diseases. 第14回国際免疫学会議 Kobe August 22-27, 2010.
27. Toshio Hirano. Zinc is an intracellular signaling molecule: early and late signal The 60<sup>th</sup> Fujihara Seminar Zinc Signaling and Cellular Functions Osaka October 29-31, 2010.
28. Masaaki Murakami. *Zinc and Th17-mediated autoimmune diseases*, The 60<sup>th</sup> Fujihara Seminar Zinc Signaling and Cellular Functions Osaka October 29-31, 2010.
29. 平野俊夫、「炎症回路と4ステップモデル」第三回埼玉抗IL-6療法研究会 Saitama December 1, 2010.
30. 平野俊夫、「インターロイキン6アンプと自己免疫疾患:4ステップモデル」第2回全国共同利用・共同研究 徳島大学疾患酵素学研究センター酵素学拠点シンポジウム Osaka June 4, 2011.
31. 平野俊夫、「免疫アレルギーとZn(亜鉛)」皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 Kanagawa July 14, 2011.
32. Shohei Kobayashi, Takahiro Nagase, Ryota Otsubo, Arisa Moroi, Osamu Ohara, Toshio Hirano and Masaaki Murakami. Identification of molecules, which move from the nuclear to cytoplasm by extracellular zinc

- treatment. The 5<sup>th</sup> International Conference on Metals and Genetics (ICMG2011), Kobe September 04-08, 2011.
33. Ryota Otsubo, Hideki Ogura, Syouhei Kobayashi, Arisa Moroi, Kokithi Katsunuma Glen K Andrews, Toshio Hirano and Masaaki Murakami. Identification of a critical MTF-1 target gene for NFκB activation. The 5<sup>th</sup> International Conference on Metals and Genetics (ICMG2011), Kobe September 04-08, 2011.
  34. Masaaki Murakami. Zinc signaling and Inflammation. The 5<sup>th</sup> International Conference on Metals and Genetics (ICMG2011) Kobe September 04-08, 2011.
  35. Masaaki Murakami. The IL-6 amplifier activation, a key player of inflammation, in human diseases and disorders. 第40回日本免疫学会学術集会 Chiba November 27,2011
  36. Daisuke Kamimura Jing-jing Jiang, Shunji Mitani, Naoko Ueda, Mineko Tsuruoka, Takanori Hasegawa, Ikuko Miura, Shigeharu Wakana, Toshiyuki Fukada, and Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. An ENU-mutant mouse, which increased a stress signaling in naïve T cells. 第40回日本免疫学会学術集会 Chiba November 27,2011
  37. OKUYAMA Yuko, OGURA Hideki, ASANO Shogo, KANAMOTO Minoru, ARIMA Yasunobu, HARADA Masaya, IWAKURA Yoichiro, TAKATSU Kiyoshi, KAMIMURA Daisuke, HIRANO Toshio, MURAKAMI Masaaki. A Four-step Model for MHC Class II-Associated Autoimmune Diseases 第40回日本免疫学会学術集会 Chiba November 27,2011
  38. Singh Rajeev, Hideki Ogura, Yuko Okuyama, Daisuke Kamimura, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. A Zinc finger protein, ZFX is critical for IL-6 amplifier activation via NF-κB activation. 第40回日本免疫学会学術集会 Chiba November 27,2011
  39. Kokichi Katsunuma, Hironao Suzuki, Yuko Okuyama, Hideki Ogura, Daisuke Kamimura, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. Zinc finger motif containing protein A, ZFA regulates IL-6 amplifier activation via regulating NF-κB activity and promotes an autoimmune arthritis. 第40回日本免疫学会学術集会 Chiba November 27,2011
  40. Hideki Ogura, Yuko Okuyama, Eri Sanda, Daisuke Kamimura, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. A zinc finger motif containing protein, ZFZ regulates IL-6 amplifier activation via regulating NF-κB activity and promotes an autoimmune arthritis. 第40回日本免疫学会学術集会 Chiba November 27,2011
  41. Yasunobu Arima, Masaya Harada, Daisuke Kamimura, Jin-Haeng Park, Yoichiro Iwakura, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. Neural stimulation accelerates the IL-6 amplifier activation, which is critical for pathogenic CD4<sup>+</sup> T cell accumulation in the central nervous system. 第40回日本免疫学会学術集会 Chiba November 27,2011
  42. Arisa Moroi, Yuko Okuyama, Hideki Ogura, Daisuke Kamimura, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. A protein kinase, PKX is involved in the development of autoimmune diseases via regulating the IL-6 amplifier activation. 第40回日本免疫学会学術集会 Chiba November 27,2011
  43. Jihye Lee, Yuko Okuyama, Yoichiro Iwakura, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. IL-6 amplifier activation in donors plays a role in allogeneic rejections. 第40回日本免疫学会学術集会 Chiba November 27,2011
  44. 有馬康伸 Regional Neural Activation Directly Influenced Immune Signals

- In the Central Nervous System via the IL-6 Amplifier Activation. DGFI 8th Spring School on Immunology German March 12, 2012.
45. 村上正晃、河野史倫、大平充宣、重力刺激による中枢神経系への免疫細胞侵入口の形成 第58回日本宇宙航空環境医学会大会 Toyohashi November 15-17, 2012.
  46. LEE Jihye, HARADA Masaya, IWAKURA Yoichiro, HIRANO Toshio, MURAKAMI Masaaki. IL-6 amplifier activation in donors plays a role in allogenic rejection responses. 第41回日本免疫学会学術集会 KOBE December 5, 2012
  47. HARADA Masaya, OKUYAMA Yuko, KAMIMURA Daisuke, OGURA Hideki, NAKATSUJI Yuji, KOHSAKA Hitoshi, MIYASAKA Nobuyuki, HIRANO Toshio. Epieregulin is involved in inflammation development via IL-6 amplifier activation. 第41回日本免疫学会学術集会 KOBE December 5, 2012
  48. Yasunobu Arima, Masaya Harada, Daisuke Kamimura, Jin-Haeng Park, Yoichiro Iwakura, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. Regional neural activation directly influences immune signals in the central nervous system via the IL-6 amplifier activation. 第41回日本免疫学会学術集会 KOBE December 5, 2012
  49. KAMIMURA Daisuke, JIANG Jing-jing, MITANI Shunji, UEDA Naoko, TSURUOKA Mineko, YOSHIDA Hisahiro, KOSEKI Haruhiko, FUKADA Toshiyuki, OGURA Hideki, HIRANO Toshio, MURAKAMI Masaaki. Characterization of an ENU-mutant mouse with impaired T-cell homeostasis. 第41回日本免疫学会学術集会 KOBE December 5, 2012
  50. Ogura Hideki, Kamimura Daisuke, Harada Masaya, Rajeev Singh, Okuyama Yuko, Atsumi Toru, Shiraya Sayaka, Hirano Toshio, Murakami Masaaki. IL-6 amplifier, NF- $\kappa$ B-triggered positive-feedback for IL-6 signaling, is a key player in inflammation associated with various human diseases. 第41回日本免疫学会学術集会 KOBE December 5, 2012
  51. OKUYAMA Yuko, OGURA Hideki, ATSUMI Toru, JIANG JingJing, HIRANO Toshio, MURAKAMI Masaaki. SAG1 positively regulates NF $\kappa$ B signaling pathway via enhancing I $\kappa$ Ba ubiquitination and promotes inflammatory disease development. 第41回日本免疫学会学術集会 KOBE December 5, 2012
  52. Ryota Otsubo, Yuko Okuyama, Glen K Andrews, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. Molecular-X, which is a novel MTF-1 target gene regulates the IL-6 amplifier activation via NF $\kappa$ B activation. 第41回日本免疫学会学術集会 KOBE December 5, 2012
  53. Arisa Moroi, Yuko Okuyama, Hideki Ogura, Daisuke Kamimura, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. A protein kinase, PKN is involved in the IL-6 amplifier activation by regulating chromatin activation of NF- $\kappa$ B target genes. 第41回日本免疫学会学術集会 KOBE December 5, 2012
  54. NISHIDA Keigo<sup>1, 2</sup>, HASEGAWA Aiko<sup>1, 2</sup>, YAMASAKI Satoru<sup>1</sup>, OHASHI Wakana<sup>1</sup>, OGURA Hideki<sup>3</sup>, MURAKAMI Masaaki<sup>3</sup>, Toshio Hirano<sup>4</sup> Zinc released from mast cell plays a role in wound healing through GPR39/IL-6 axis 第42回日本免疫学会学術集会 Chiba Dec,5-7, 2013
  55. OKUYAMA Yuko<sup>1,2</sup>, NAKAMURA Akihiro<sup>1</sup>, ATSUMI Toru<sup>1</sup>, JIANG JingJing<sup>1</sup>, OGURA Hideki<sup>1</sup>, MURAKAMI Masaaki<sup>1</sup> SAG1, a new activator of NF- $\kappa$ B signaling, positively regulates I $\kappa$ Ba ubiquitination and promotes inflammatory disease development 第42回日本免疫学会学術集会 Kobe Dec,5-7, 2013



56. Yasunobu Arima<sup>1</sup>, Daisuke Kamimura<sup>1</sup>, and Masaaki Murakami<sup>1</sup>  
Ultra-high field MRI shows ischemic events in lower lumber cords during EAE development 第42回日本免疫学会学術集会 Kobe Dec,5-7, 2013
57. Daisuke Kamimura<sup>1</sup>, Hideki Ogura<sup>1</sup>, Yasunobu Arima<sup>1</sup>, Lavannya Sabharwal<sup>1</sup>, Moe Yamada<sup>1</sup>, Mineko Tsuruoka<sup>1</sup>, Takanori Hasegawa<sup>3</sup>, Hisahiro Yoshida<sup>4</sup>, Haruhiko Koseki<sup>3</sup>, Toshiyuki Fukada<sup>5</sup>, Toshio Hirano<sup>6</sup>, and Masaaki Murakami Characterization of an ENU mutant mouse line having reduced naïve T cells第42回日本免疫学会学術集会 Kobe Dec,5-7, 2013
58. Hideki Ogura, Rajeev Singh, Lavannya Sabharwal, Noriko Kumai, Azusa Okuyama, Toshio Hirano, Daisuke Kamimura, and Masaaki Murakami Genome-wide screen of negative regulators of the inflammation amplifier, a chemokine inducer in non-immune cells 第42回日本免疫学会学術集会 Kobe Dec,5-7, 2013
59. Hidenori Bando, Jing-Jing Jiang, Hideki Ogura, Toshio Hirano, Toru Atsumi, and Masaaki Murakami NAF1 is involved in inflammation via NFκB regulation第42回日本免疫学会学術集会 Kobe Dec,5-7, 2013
60. MENG Jie<sup>1</sup>, OGURA Hideki<sup>1</sup>, Toru Atsumi<sup>1</sup>, Daisuke Kamimura<sup>1</sup>, Toshio Hirano<sup>1</sup>, MURAKAMI Masaaki<sup>1</sup> PTKN, which is a kinase molecule, is critical for the development of inflammation via positively regulating NF-κB. 第42回日本免疫学会学術集会 Kobe Dec,5-7, 2013
61. HARADA Masaya<sup>1</sup>, NAKATSUJI Yuji<sup>3</sup>, KOHSAKA Hitoshi<sup>4</sup>, MIYASAKA Nobuyuki<sup>4</sup>, HIRANO Toshio<sup>5</sup>, and MURAKAMI Masaaki<sup>1,2</sup> **Epiregulin enhances inflammation amplifier activation by inducing growth factors amplifying circuit.** 第42回日本免疫学会学術集会 Kobe Dec,5-7, 2013

③ ポスター発表 (国内会議 18件、国際会議 11件)

1. Yukihiisa Sawa, Chika Kitabayashi, Daisuke Kamimura, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. The TLR - Type I IFN signaling cascade promotes T cell responses by inducing IL-7 expression in hepatocytes. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 Kyoto December 1-3, 2008.
2. Naoko Ueda, Masaaki Murakami, Jingjing Jiang, Toshiyuki Fukada, Takanori Hasegawa, Ikuo Miura, Shigeharu Wakana, Daisuke Kamimura and Toshio Hirano. An ENU-mutant mouse having excess amount of memory/activated CD8+ T cells. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 Kyoto December 1-3, 2008.
3. Masae Sato, Daisuke Kamimura, Toru Atsumi, Arisa Moroi, Yoichiro Iwakura, Ulrich A. K. Betz, Akihiko Yoshimura, Mika Nishihara, \*Toshio Hirano, and \*Masaaki Murakami. IL-6-mediated IFNγ regulation in CD8+ T cells controls superantigen-induced activated CD4+ T cell death in vivo 第38回日本免疫学会総会・学術集会 Kyoto December 1-3, 2008.
4. Hideki Ogura, Masaaki Murakami, Yuko Okuyama, Mineko Tsuruoka, Chika Kitabayashi, Minoru Kanamoto, Mika Nishihara, Yoichiro Iwakura & Toshio Hirano. IL-6 as a down stream target of IL-17 developed an autoimmune arthritis. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 Kyoto December 1-3, 2008.
5. Chika Kitabayashi, Minoru Kanamoto, Toshiyuki Fukada, Masaaki Murakami and Toshio Hirano. Zinc suppresses Th17-mediated

- autoimmune diseases via inhibition of STAT3 activation 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 Kyoto December 1-3, 2008.
6. Mineko Tsuruoka, Takayuki Nakagawa, Daisuke Kamimura, Hideki Ogura, Yuko Okuyama, Yasunobu Arima, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami\*. Foxp3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cells developed in a manner dependent on IL-6 regulate an autoimmune arthritis in vivo. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 Kyoto December 1-3, 2008.
  7. Yukihisa Sawa, Yasunobu Arima, Hideki Ogura, Chika Kitabayashi, Jing-Jing Jiang, Toru Fukushima, Daisuke Kamimura, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. "Hepatic IL-7 Enhances Autoimmune diseases." Singapore-Osaka, 1st Joint SIgN-IFReC Meeting "Integrating Immunology and Bio-imaging". Singapore June 18-19, 2009.
  8. Kamimura Daisuke, Jiang Jing-Jing, Sawa Yukihisa, Ueda Naoko, Ogura Hideki, Fukada Toshiyuki, Haegawa Takanori, Miura Ikuko, Wakana Shigeharu, Murakami Masaaki, Hirano Toshio. Impaired STAT activations in an ENU mutant mouse carrying excess memory T cells. 第 39 回日本免疫学会学術集会 Osaka December 3, 2009.
  9. Yukihisa Sawa, Yasunobu Arima, Hideki Ogura, Chika Kitabayashi, Jing-Jing Jiang, Toru Fukushima, Hironao Suzuki, Daisuke Kamimura, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. Hepatic IL-7 Regulates CD4<sup>+</sup>T Cell-mediated Autoimmune diseases. 第 39 回日本免疫学会学術集会 Osaka December 2, 2009.
  10. Hideki Ogura, Yuko Okuyama, Minoru Kanamoto, Yasunobu Arima, Mineko Tsuruoka, Shogo Asano, Yoichiro Iwakura, Kiyoshi Takatsu, Daisuke Kamimura, Masaaki Murakami, & Toshio Hirano. Specific antigen recognitions by activated CD4<sup>+</sup> T cells are not necessary for the development of a MHC class II-associated arthritis. 第 39 回日本免疫学会学術集会 Osaka December 3, 2009.
  11. 三田恵理、小椋英樹、熱海徹、村上正晃、平野俊夫、第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 Osaka「Metallothionein I/II 分子による CD4<sup>+</sup>T 細胞依存性の自己免疫疾患の抑制機序」第 39 回日本免疫学会学術集会 Osaka December 3, 2009.
  12. Chika Kitabayashi, Toshiyuki Fukada, Minoru Kanamoto, Naoko Ueda, Wakana Ohashi, Shintaro Hojyo, Ichiro Azuma, Hiroshi Hirota, Masaaki Murakami and Toshio Hirano. Zinc prevents Th17 cell-mediated autoimmune disease by directly inhibiting STAT3. 第 39 回日本免疫学会学術集会 Osaka December 2 2009.
  13. Mineko Tsuruoka, Takayuki Nakagawa, Daisuke Kamimura, Hideki Ogura, Yuko Okuyama, Yasunobu Arima, Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. Foxp3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cells inhibit the development of F759 arthritis. 第 39 回日本免疫学会学術集会 Osaka December 3, 2009.
  14. 小林翔平、古閑比佐志、長瀬隆弘、大坪亮太、熱海徹、諸井亜理沙、小原收、平野俊夫、村上正晃、亜鉛シグナルの標的分子の探索と解析 第 39 回日本免疫学会学術集会 Osaka December 3, 2009.
  15. 浅野省吾、有馬康伸、鶴岡峰子、奥山祐子、原田誠也、岩倉洋一郎、小椋英樹、村上正晃、平野俊夫、関節局所での IL-6 amplify loop の活性化が F759 関節炎発症には重要である 第 39 回日本免疫学会学術集会 Osaka December 3, 2009.
  16. Mineko Tsuruoka<sup>1</sup>, Takayuki Nakagawa<sup>1</sup>, Daisuke Kamimura<sup>1</sup>, Hideki Ogura<sup>1</sup>, Yuko Okuyama<sup>1</sup>, Yasunobu Arima<sup>1</sup>, Toshio Hirano<sup>1,2</sup>, and Masaaki Murakami. IL-6-mediated positive regulation of Foxp3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T

- cells is critical for the development of autoimmune diseases. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 第 14 回国際免疫学会議 Kobe August 22-27, 2010.
17. Yuko Okuyama, Hideki Ogura, Shogo Asano, Minoru Kanamoto, Yasunobu Arima, Mineko Tsuruoka, Yoichiro Iwakura, Kiyoshi Takatsu, Daisuke Kamimura, Masaaki Murakami, & Toshio Hirano. Specific antigen recognition by CD4<sup>+</sup> T cells is not required for a MHC class II-associated autoimmune arthritis. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 第 14 回国際免疫学会議 Kobe August 22-27, 2010.
  18. Kamimura D, Khiong K, Kitabayashi C, Ueda N, Sawa S, Sakamoto A, Kotzin BL, Rozzo SJ, Ishihara K, Verella-Garcia M, Kappler J, Marrack P, Hirano T, and Murakami M. Homeostatic proliferation of CD4<sup>+</sup> T cells is involved in the pathogenesis of a mouse model of Omenn syndrome. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 第 14 回国際免疫学会議 Kobe August 22-27, 2010.
  19. Chika Kitabayashi, Toshiyuki Fukada, Minoru Kanamoto, Wakana Ohashi, Shintaro Hojyo, Toru Atsumi, Naoko Ueda, Ichiro Azuma, Hiroshi Hirota, Masaaki Murakami\*, and Toshio Hirano. Zinc-mediated STAT3 suppression is involved in inhibition of autoimmune disease development via regulating Th17 differentiation. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 第 14 回国際免疫学会議 Kobe August 22-27, 2010.
  20. Arima Y, Jin GH, Hirano T, Murakami M. Combination of IL-2 plus anti-IL-2 mAbs reduces cancer metastasis through activation of NK cells. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 第 14 回国際免疫学会議 Kobe August 22-27, 2010.
  21. Masaya Harada, Mika Nishihara, Hideki Ogura, Arisa Moroi, Naoko Ueda, Mineko Tsuruoka, Chika Kitabayashi, Fumio Tsuji, Hiroyuki Aono, Katsuhiko Ishihara, Eric Huseby, Ulrich A. K. Betz, Masaaki Murakami and Toshio Hirano. IL-6-mediated STAT3 signaling in T cells directs the development of Th17 with a minimum effect on that of Treg in vivo. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 第 14 回国際免疫学会議 Kobe August 22-27, 2010.
  22. Chika Kitabayashi. *Zinc and CD4<sup>+</sup> T cell-mediated autoimmune diseases* The 60<sup>th</sup> Fujihara Seminar Zinc Signaling and Cellular Functions Osaka October 29-31, 2010.
  23. Arisa Moroi. Regulation of T cell Activation via a Metal Transporter The 60<sup>th</sup> Fujihara Seminar Zinc Signaling and Cellular Functions Osaka October 29-31, 2010.
  24. Shyohei Kobayashi. An attempt to identify molecules, which intracellular localizations are regulated by Zinc. The 60<sup>th</sup> Fujihara Seminar Zinc Signaling and Cellular Functions Osaka October 29-31, 2010.
  25. Hideki Ogura. A zinc finger motif containing protein regulates the activation of the IL-6 amplifier, which is a critical for the development of an autoimmune arthritis. The 60<sup>th</sup> Fujihara Seminar Zinc Signaling and Cellular Functions Osaka October 29-31, 2010.
  26. Masaya Harada, Daisuke Kamimura, Yuko Okuyama, Yuji Nakatsuji, Makoto Kinoshita, Hitoshi Kohsaka, Hideyuki Iwai, Nobuyuki Miyasaka, and Toshio Hirano, and Masaaki Murakami. Enhancement of IL-6 amplifier activation by a soluble factor, SFX, which accelerates the development of autoimmune diseases. 第 40 回日本免疫学会学術集会 Chiba November 28, 2011
  27. Ryota Otsubo, Yuko Okuyama, Glen K Andrews, Toshio Hirano, and

- Masaaki Murakami. A MTF-1target, which regulates the IL-6 amplifier activation. 第40回日本免疫学会学術集会 Chiba November 28,2011
28. MENG Jie, OGURA Hideki, MOROI Arisa, OKUYAMA Yuko, KAMIMURA Daisuke, HIRANO Toshio, MURAKAMI Masaaki. PTKN is critical for IL-6 amplifier activation via NF- $\kappa$ B activation. 第41回日本免疫学会学術集会 Kobe December 5,2012
29. 村上正晃 The roles of IL-6 amplifier in autoimmune diseases CREST「免疫機構」領域－CREST/さきがけ「慢性炎症」領域合同国際シンポジウム Tokyo February 12, 2013.

(4)知財出願

①国内出願 (2件)

②海外出願 (2件)

③その他の知的財産権  
なし

(5)受賞・報道等

①受賞

平野俊夫 The Crafoord Prize(平成21年5月11日)  
平野俊夫 吹田市市長賞(平成21年6月15日)  
平野俊夫 日本国際賞(平成23年4月20日)  
村上正晃 Frontiers 2012 Award(平成24年4月10日)

②マスコミ(新聞・TV等)報道

「日本人初のクラフォード賞」、産経新聞(朝刊)、January 16, 2009.  
「岸本元阪大学長ら受賞」、読売新聞(朝刊)、January 16, 2009.  
「阪大の岸本・平野教授にクラフォード賞」、朝日新聞(朝刊)、January 16, 2009.  
「ひと」福井新聞(朝刊)、February 16, 2009.  
「サイエンス」、読売新聞(朝刊)、February 23, 2009.  
「こんにちは研究室-大阪大学」産経新聞(朝刊)、October 15, 2009.  
「日本国際賞」に4人の研究者 NHK ニュース January 26, 2011.  
「日本国際賞に日米の研究者」NHK オンライン January 26, 2011.  
BSフジニュース January 26, 2011.  
「日本国際賞 岸本忠三大阪大学名誉教授らと「UNIX」開発者が選ばれる January 26, 2011.  
「日本国際賞受賞者に大阪大学元学長ら4人」読売新聞 January 26, 2011.  
「岸本さんら日本国際賞」朝日新聞 January 26, 2011.  
「日本国際賞に4氏: コンピューター基本ソフト開発米リッチー・トンプソン両博士: 免疫情報伝達の「IL-6」発見 岸本・平野両氏」毎日新聞 January 26, 2011.  
日本国際賞に阪大・岸本氏ら」日本経済新聞 January 26, 2011.  
「日本国際賞 岸本阪大元総長ら4氏: 自己免疫疾患の治療に道」産経新聞 January 26, 2011.  
「とれたて!科学 MONDAY: 「免疫の基礎研究新薬につなぐ」読売新聞(朝刊) January 31, 2011.

日本国際賞受賞の岸本氏「研究、取捨選択が大切」日経新聞(朝刊) January 31, 2011.

「日本国際賞を岸本氏と受賞」化学工業日報(日刊) February 9, 2011.

「日本国際賞受賞者に聞く 下」日刊工業新聞 February 10, 2011.

「レーザー: カードをめくる」日刊工業新聞 February 16, 2011.

「阪大の岸本氏、平野氏が日本国際賞受賞」週間医学界新聞 February 28, 2011.

「第 27 回日本国際賞 大阪大の岸本名誉教授と平野教授が受賞」Medical Tribune April 7, 2011.

「免疫細胞 神経侵入の仕組み解明」NHK ニュース February 3, 2012.

「免疫細胞 中枢神経に侵入解明」NHK ニュース 大阪放送局 February 3, 2012.

「世界初 阪大「免疫細胞の侵入口」解明」MBS ニュース February 3, 2012.

「中枢神経「侵入口」は腰」朝日新聞(朝刊) February 3, 2012.

「中枢神経に侵入する免疫細胞、入口は腰椎の血管に」朝日新聞デジタル February 3, 2012.

「免疫細胞の中枢神経系への侵入口と仕組みを世界で初めて解明-脳や脊髄系の病気の新たな予防、治療へ」独立行政法人科学技術振興機構プレスリリース February 3, 2012.

「JST と阪大、免疫細胞の中枢神経系への侵入口と仕組みを分子レベルで解明」日経プレスリリース February 3, 2012.

「病原、腰の血管から中枢神経へ 阪大などが侵入口解明」大阪日日新聞(朝刊) February 3, 2012.

「病原、腰の血管から中枢神経へ 阪大などが侵入口解明」中国新聞(朝刊) February 3, 2012.

「病原、腰の血管から中枢神経へ 阪大などが侵入口解明」徳島新聞(朝刊) February 3, 2012.

「病原、腰の血管から中枢神経へ 阪大などが侵入口解明」日本海新聞(朝刊) February 3, 2012.

「病原、腰の血管から中枢神経へ/阪大などが侵入口解明」佐賀新聞(朝刊) February 3, 2012.

「病原、腰の血管から中枢神経へ 阪大などが侵入口解明」大分・合同新聞(朝刊) February 3, 2012.

「病原、腰の血管から中枢神経へ 阪大などが侵入口解明」神奈川新聞-カナロコ February 3, 2012.

「阪大など、病原性免疫細胞が中枢神経系へ侵入する仕組みを分子レベルで解明」マイナビニュース February 3, 2012.

「免疫細胞 神経侵入の仕組み解明」がんニュース February 3, 2012.

「病原、腰の血管から中枢神経へ 阪大などが侵入口解明」47 ニュース February 6, 2012.

「免疫細胞 脳への入口発見」読売新聞(朝刊) February 19, 2012.

「関節リウマチ起こすたんぱく質=抑制する新薬期待—大阪大」Yahoo ニュース(時事通信) February 22, 2013

「過剰な免疫反応 メタボと関連」読売新聞 February 24, 2013

## § 6 研究期間中の活動

### 6.1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2012年10月8日	天王寺高校阪大医学部見学会講義	大阪大学医学部8階セミナー室	7人	天王寺高校の1年生の阪大医学部見学会のために研究概要を説明して研究室見学を行った。
2011年10月8日	天王寺高校阪大医学部見学会講義	大阪大学医学部8階セミナー室	9人	天王寺高校の1年生の阪大医学部見学会のために研究概要を説明して研究室見学を行った。
2011年11月12日	関西大倉高校阪大医学部見学会講義	大阪大学医学部8階セミナー室	5人	関西大倉高校の2年生の阪大医学部見学会のために研究概要を説明して研究室見学を行った。
2010年10月9日	天王寺高校阪大医学部見学会講義	大阪大学医学部8階セミナー室	7人	天王寺高校の1年生の阪大医学部見学会のために研究概要を説明して研究室見学を行った。