

アレルギー疾患に関わるサイトカインシグナル伝達制御と IL-4 転写調節機構

久保允人

ヘルパー T 細胞は、それぞれ固有のサイトカインを産生することにより獲得免疫系の中心を担う免疫細胞である。2 型ヘルパー T (Th2) 細胞は、アレルギー病態に関与する一連のサイトカイン IL-4, IL-5, IL-13 を産生することからアレルギーを制御する T 細胞として知られる。Th2 細胞から産生されるサイトカインをコードする遺伝子は、哺乳類では同一の染色体上に接近して存在しており、その構造も非常によく保存され、同調的に制御されていることが知られている。ここでは、Th2 細胞の制御に関わるサイトカインシグナルとサイトカイン遺伝子の転写調節について紹介する。

アレルギー、特に I 型は免疫グロブリン IgE によって引き起こされる疾患である。IgE は肥満細胞上の Fc レセプターに会合した状態で生体に存在することから、正常人では血清中に非常に微量しか存在しない。これに対し、アレルギー患者の血清中にはアレルゲン (アレルギーをひき起こす抗原となる物質) 特異的 IgE が高頻度で存在するため、肥満細胞上の IgE はアレルゲン特異的なものに置き換わってしまう。そのため、アレルゲンは、特異的に反応する IgE に結合しやすい状態にあり、肥満

細胞は容易に活性化されてしまう。活性化された肥満細胞は脱顆粒を起こし、炎症を誘導するヒスタミン、ロイコトリエン、血小板凝固因子 (PAF) などの化学物質を放出し、これがアレルギー性の炎症反応をひき起こす。B 細胞に働いて免疫グロブリン遺伝子のクラススイッチをひき起こし、B 細胞からの IgE 産生を制御するインターロイキン 4 (IL-4) の主な臨床的意義はアレルギーにあると言える。この I 型アレルギー疾患には花粉症を代表として、喘息やアトピー性皮膚炎などが含まれる。また、IL-13 は気道上皮に直接働いて喘息病態を制御する。一方、IL-5 は好酸球の増殖・分化を制御して炎症反応をひき起こす。

IL-4 を代表とするアレルギーを制御するサイトカインの多くは、ヘルパー T 細胞の中でも特にタイプ 2 のサブセットの細胞 (Th2 細胞) から産生される (図 1)。また、メモリー型 T 細胞、NKT 細胞や、一部の CD8T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞からも少量ではあるが産生されることが知られている。これら Th2 サイトカインは T 細胞以外からも産生され、肥満細胞、好塩基球、好酸球なども産生源となる。T 細胞が IL-4 を産生するためには、ナイーブ T 細胞が機能型 T 細胞である Th2 に分化する必要がある (図 1)。Th2 への分化過程においては、T 細胞抗原レセプター (TCR) を介した抗原刺激による下流シグナル

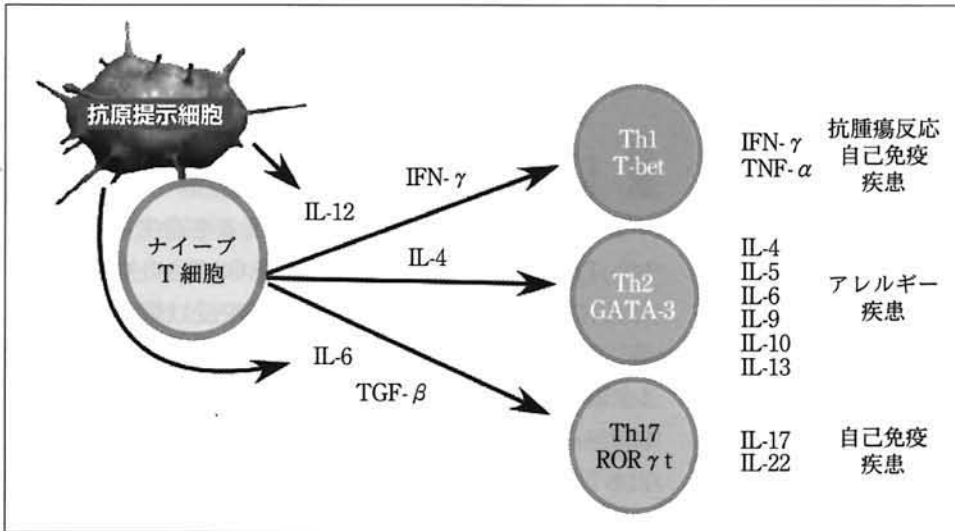


図1 ■免疫反応を制御するヘルパーT細胞と産生されるサイトカイン

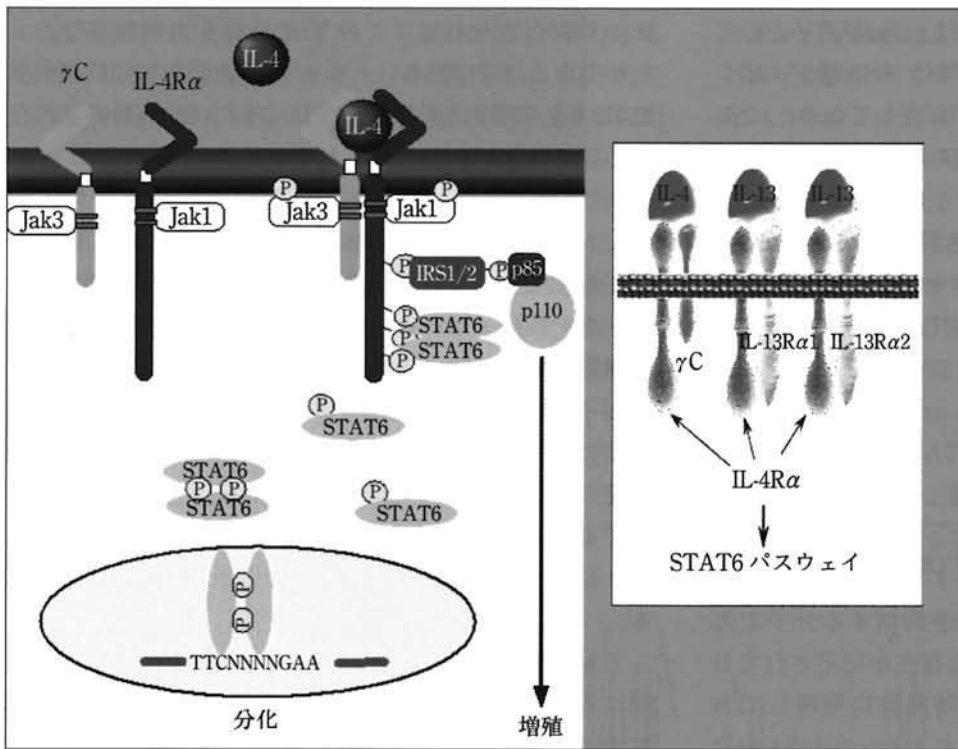


図2 ■IL-4受容体を介するJak-STATシグナル伝達系とIL-3受容体との関係
 γ C: 共通 γ 鎖, IL-4R α : IL-4レセプター α 鎖

と、IL-4-STAT6を介したサイトカインシグナル経路の両者が活性化され、転写因子GATA-3が誘導されることが絶対的条件となる。

アレルギー疾患に関わるサイトカインシグナル伝達制御

IL-4レセプターはIL-2ファミリーに属するI型レセプターに属し、リガンドであるIL-4に対して高親和性をもつ α 鎖とIL-2ファミリーに共通のレセプターである γ 鎖の2つから構成されている。IL-4レセプターはI型サイトカイン受容体の特徴である細胞外のN末端に4つのシステイン残基が一定の間隔で存在する共通のユ

ニットをもち、細胞外領域のC末端側にはTrp-Ser-X-Trp-Serからなる共通のユニット(WSボックス)を保存する^(1,2)。 α 鎖と γ 鎖の細胞質内領域にはチロシキナーゼ(Janus kinase, Jak)が会合するBox1と呼ばれる領域が存在し、 α 鎖と γ 鎖にはそれぞれJak1とJak3が結合している。 γ 鎖はIL-2ファミリーに共通のレセプターで、IL-2、IL-4以外にIL-7、IL-9、IL-15、IL-21に対するレセプターでも使われる構成分子である。そのため、 γ 鎖の機能はリンパ系の発生過程において重要な役割をもつことから、この遺伝子に異常をもつヒトは、重篤な免疫不全症を起こすこととなる。 γ 鎖遺伝子はX染色体に位置することから、X染色体連鎖性重症免疫不全症

(XSCID)の原因遺伝子であることが証明されている^(3,4)。

Jak1とJak3の下流にはsignal transduction for activated T cell (STAT)と呼ばれる転写因子が存在しており、IL-4はSTAT6を活性化する(図2)。STAT6は120 kDaからなる分子で、分子内にSH2, SH3様ドメインとロイシンジッパー、ヘリックス・ループ・ヘリックス構造をもつ。刺激が存在しない状況では、STAT6分子は細胞質内に存在するが、IL-4シグナルが導入されるとIL-4レセプター α 鎖の細胞質内領域に位置するチロシン残基がリン酸化され、STAT6はその分子中央に存在するSH2領域を使って α 鎖のリン酸化チロシンに結合し、自身のチロシン残基をリン酸化することになる^(5,6)。リン酸化STAT6は細胞質へと遊離し、リン酸化チロシンとSH2領域を使ってホモ2量体を形成する。2量体となったSTAT6は核へと移行し、転写因子として機能する(図2)。STAT6分子のSH2, SH3様ドメインの上流にはDNAと結合する領域が存在しており、この領域は4個のナンセンス塩基を挟んだGAA-XXXX-TTCからなる配列を認識してDNAに結合することができ、最終的に目的遺伝子の転写を調節することになる(図2)。また、 α 鎖はIL-13レセプターにおいても使われており、そのためIL-4とIL-13はSTAT6を介するシグナルを共有している⁽⁵⁾。

SOCS (suppressor of cytokine signaling) は、サイトカインによって誘導されるJak/STATシグナル伝達系を介してその発現が制御され、発現したSOCSは分子中央にあるSH2を介して、リン酸化したサイトカイン受容体あるいはJakキナーゼに結合することによって、様々なサイトカイン受容体の働きを抑制する分子である。その構造からファミリー分子の存在が同定されており、その中でSOCS5はTh1細胞特異的に発現しており、IL-4レセプター α 鎖の細胞内ドメインのJak1が会合するbox1と呼ばれる領域に恒常的に会合する。そのため、Jak1がレセプターに会合できなくなり、IL-4レセプターシグナルを抑制することでTh2分化を抑制する⁽⁷⁾。一方、I型アレルギー病態に関連しては、SOCS3分子の発現が高い傾向にある。このTh2特異的に発現するSOCS3は、IL-12レセプター β 鎖の細胞内ドメインのリン酸化チロシン残基に会合する。その結果、IL-12レセプターシグナルを抑制することでTh1分化を抑制し、Th2反応が促進される⁽⁸⁾。すなわち、SOCS3はTh2に発現することにより、その反応を促進する働きをもつ分子なのである。また、SOCS3はIL-6レセプターの一部であるgp130に強く結合して、そのシグナル経路を抑制的に制御していることが知られている。このIL-6シ

グナルの抑制は、Th17の分化を抑制する方向で機能していることが明らかにされている⁽⁹⁾。

T細胞からの初期IL-4産生制御

T細胞がTh2として高濃度のIL-4を産生するためには、Th2分化を制御する転写因子GATA-3を発現するために抗原刺激に加えIL-4の刺激を受け取る必要がある。その産生源の一つとして、ナイーブT細胞による低レベルのIL-4発現がある。ナイーブT細胞が抗原刺激によって微量なIL-4を産生するためには、IL-2を介したSTAT5の活性化が必要とされることが報告されている^(10,11)(図2)。T細胞特異的なSTAT5欠損は、生体レベルで起こるTh2反応性を減弱させるが、分化過程にIL-4を存在させれば、このTh2分化を再構築させることができる。すなわち、ナイーブT細胞が初期抗原刺激でIL-4を発現するためには、IL-2-STAT5経路の活性化が必要ではないかと考えられている。

また、筆者らは、IL-4の産生源としてメモリー型T細胞とNKTの重要性を報告している⁽¹²⁾。これらT細胞がIL-4を産生するためには、多くの細胞の分化制御に関わるシグナル分子であるNotchのシグナルが重要である。T細胞が抗原刺激を受ける際、Notch下流に存在する転写因子RBP-Jが*Il4*遺伝子座に存在するシス作用領域に結合することにより、メモリー型T細胞とNKTは高濃度のIL-4を産生できるようになる。生体内ではこれらT細胞の数は限られてはいるが、局所的に高濃度のIL-4を産生することで効率の良いTh2分化が誘導される。

アレルギーに「なりやすい」「なりにくい」といった体質にも、この初期IL-4産生能を決める遺伝的要因が関与すると考えられる。筆者らはTh2反応が異なる近交系マウスを用い、初期IL-4産生能を指標に、この遺伝的要因を決める遺伝子がマウス染色体16番目に存在することを見いだした⁽¹³⁾。この遺伝子はMina53という脱メチル化酵素活性を有するJmjcドメイン構造をもつ転写因子をコードしており、発現はT細胞受容体(TCR)を介した抗原刺激によって制御されている。高いTh2反応を示すマウス系統(BALB/c)ではMina53の発現が低く、低い反応性をもつマウスでは発現が高いことから、Mina分子は*Il4*のリプレッサーであることが予想された。実際、Mina分子はNFAT (nuclear factor of activated T cell) と競合することにより*Il4*プロモーターに結合してその働きを強く抑制することから、Mina分子は*Il4*のリプレッサーとして働くことでTh2バイア

スを決める遺伝的因子であることが明らかにされた。

Th2 分化と IL-4 産生制御

ナイーブ T 細胞が Th2 に分化する過程には、転写因子 GATA-3 を誘導する IL-4 の存在下で TCR を介した抗原刺激と IL-4-STAT6 を介するサイトカインシグナル経路の両者が必要となる。このことから、GATA-3 は、分化決定のマスターレギュレーターと考えられ、*Il4* 遺伝子座に結合することにより、そのクロマチン構造を変化させることで、T 細胞における IL-4 産生を制御する^(14~16)。この GATA-3 の重要性は、活性化した T 細胞特異的に GATA-3 の発現を欠失させることができる OX40 のプロモーターを使ったコンディショナルの系において証明されている。ナイーブ T 細胞が Th2 移行する過程で GATA-3 を欠損させた T 細胞は Th2 に分化できないが、これに対して Th2 分化後に GATA-3 を欠損させた T 細胞では、正常に IL-4 を産生する⁽¹⁷⁾。このことは、GATA-3 はナイーブ T 細胞から Th2 への分化過程に重要な働きをもつのに対し、一度 Th2 に分化してしまうと GATA-3 が存在しない状況でも IL-4 を産生することが可能であることを示している。この欠損マウスの解析から、GATA-3 はナイーブ T 細胞が Th2 細胞へ

と分化する過程で絶対的に必要とされる転写因子であり、一方、分化が決定してしまうとその転写制御には関与しないことが明らかにされたと言える。

IL-4 転写におけるクロマチン制御

Il4 遺伝子の制御領域とクロマチンリモデリング

IL-4 をコードする遺伝子は、ヒトでは第 5 番染色体、マウスでは第 11 番染色体にコードされており、その領域には IL-4 と同様 Th2 細胞から産生される IL-5 や IL-13 などのサイトカイン遺伝子がクラスターを形成している。ナイーブ T 細胞がヘルパー T 細胞へと分化するためには、特定のサイトカイン遺伝子の転写スイッチをオンの状態にしなければならない。そのためには、クロマチンの立体構造を変化させ、転写を制御する領域に転写因子が会合しやすい状況をつくるクロマチンの構造変化（クロマチンリモデリング）が必要となる。この構造変化が起こる動態は DNase I の制限酵素に対する感受性を指標に追跡することができ、DNase I 高感受性領域を HS 領域と呼んでいる。*Il4* 遺伝子座の両側に存在する 2 つの遺伝子、すなわち *Il13* 遺伝子座と分子モーター KIF3A 遺伝子座の間には 11 個所の HS 領域が存在し、*Il13* と *Il4* 遺伝子間に存在する HSS3 と、*Il4* 遺伝子 3'

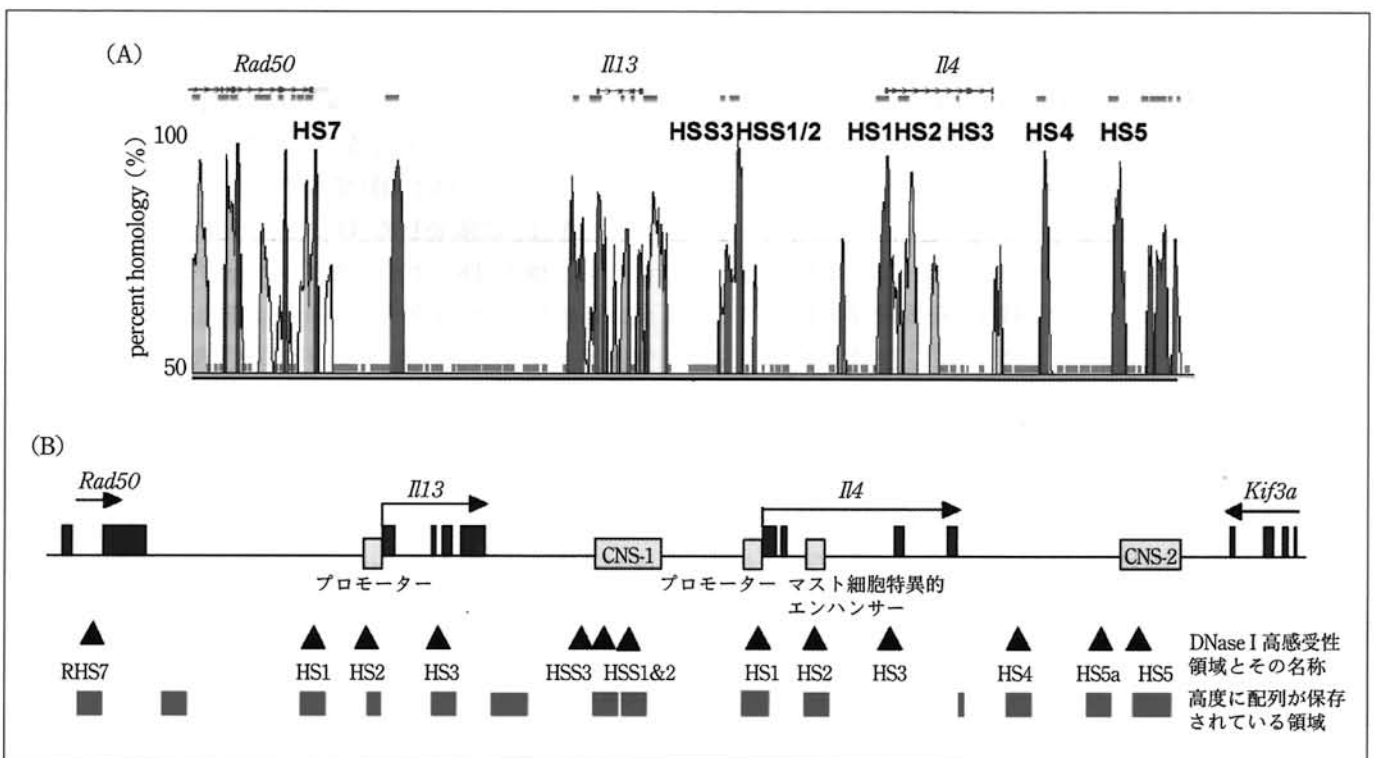


図 3 ■ *Il13/Il4* 遺伝子座におけるゲノム配列の保存と DNase I 高感受性領域 (HS 領域)

(a) マウスおよびヒト *Il13/Il4* 遺伝子座のゲノム配列の比較。青：エクソン、ピンク：イントロン、黄色：3' 非転写領域、赤：非転写領域。(b) *Il13/Il4* 遺伝子座における HS 領域

側にある HS4 以外は, Th2 分化特異的に現われる HS 領域である. 一方, HSS3 と HS4 は Th1 と Th2 いずれにおいても現われる HS 領域である. また, 同様の Th2 特異的に現われる HS 領域は *Il13* 遺伝子でも 3 個所存在している (図 3)^(18,19).

IL-4 を含む IL-5, IL-13 などの Th2 サイトカインの遺伝子は, ヒトでは第 5 染色体の 5q31 領域に, マウスでは第 11 染色体でクラスターを形成しており, 存在する遺伝子座の配置は動物種間で非常によく保存されている. ところが, マウスとヒトとの間でゲノム配列を比較すると, 非常に限られた領域においてのみ高い相同性が見られ, conserved noncoding sequence (CNS) が 16 個所存在する (図 3)⁽²⁰⁾. これら CNS は HS 領域と高い相関関係にあり, そのうち *Il4* 遺伝子座の近縁には CNS-1 と CNS-2 と呼ばれる領域が同定されている. CNS-1 は *Il13* と *Il4* 遺伝子の間に存在する 401 bp にわたる領域で, マウスとヒトとの間で 84% の相同性が保たれ, HS 領域 HSS1 と HSS2 に相当する. CNS-2 は *Il4* 遺伝子の 3' 下流約 6.5 K に存在する 163 bp に渡る領域で, 約 83% の相同性が保たれている. CNS-2 は Th2 分化に伴いリモデリングが起こる HS5 に相当している.

Il4 遺伝子のクロマチン制御とヒストン修飾

遺伝子の転写スイッチはクロマチンレベルで制御されており, 転写のオンあるいはオフは, クロマチンが構造的変化をすることにより転写因子がアクセスできることが条件となる. 染色体 DNA の最小構造はヌクレオソームと呼ばれ, 4 種類のヒストン (H2A, H2B, H3, H4) からなるコアヒストンの周りに 146 塩基からなる DNA 二重らせんが巻き付いた構造からなる. 遺伝子のスイッチをオンにするためには, このヌクレオソームを構成するヒストン分子内の特定のリジン残基 (K) が化学修飾される必要がある. この修飾にはアセチル化, メチル化, リン酸化などが関与しており, ヒストン上の特定の場所で起こる化学修飾が, 遺伝子のオンあるいはオフの状態をコードしている. ヒストン 3 (H3) 上の 9 番目と 14 番目のリジン残基 (H3K9&14) のアセチル化, あるいは 4 番目のリジン残基 (H3K4) のメチル化は, 活性化を示すヒストンコードであり, 一方 H3K9 と H3K27 に起こるメチル化は抑制を示すヒストンコードである.

Il13/Il4 遺伝子座に存在する HS 領域は, Th2 分化に伴いヒストンがアセチル化され, H3K4 がメチル化されることによりクロマチンリモデリングが進行する⁽²¹⁾. ナイーブ CD4 T 細胞は刺激を受けて分裂を始めると, 分化環境にかかわらずクロマチンは一度ほどかれた状態と

なり, 転写因子が結合しやすい状況がつけられる. Th1 分化環境下でのアセチル化は, その後急速に減衰する. 一方, Th2 分化環境下ではアセチル化は維持される. このとき, H3K4 のメチル化は刺激後 36~48 時間の間で Th2 でのみ起こることから, H3K4 のメチル化は Th2 特異的に起こるアセチル化の維持に働くと考えられる⁽²²⁾. また, GATA-3 による Th2 への分化決定が, TCR シグナル導入後 48 時間以内に規定されていることと考え合わせると, GATA-3 の作用と H3K4 のメチル化のタイミングが一致することから, GATA-3 はメチル化を制御することで分化を規定すると考えられる⁽²³⁾.

ゲノム欠損マウスによる HS 領域の役割の解析

HS2 欠損マウス

Th2 分化に伴う IL-4 産生におけるそれぞれの HS 領域の機能を解析する目的で, それぞれの HS 領域を欠失するマウスを作製した. HS2 欠損マウスより得たナイーブ T 細胞を Th2 分化条件においたときに見られる IL-4 産生は, 通常の 10 分の 1 以下に減少していた. また, HS2 欠損 Th2 細胞では, IL-4 産生だけが欠失しており, IL-5 や IL-13 などの Th2 サイトカインは正常に認められた. このことから, HS2 は従来肥満細胞特異的に働くエンハンサーとして同定された領域であったが^(24,25), T 細胞でも重要な働きをもつことがわかってきた. また, それぞれの Th2 サイトカイン遺伝子座におけるヒストンアセチル化, K4 のメチル化についてもサイトカイン産生と同じパターンをとることが明らかにされた. すなわち, HS2 欠損 Th2 細胞ではアセチル化, K4 メチル化は *Il4* 遺伝子に局限してほぼ完全に認められない. これに対し, 他の Th2 サイトカイン遺伝子座でのアセチル化, K4 メチル化は正常であった. また, HS2 には Th2 マスターレギュレーターである GATA-3 が結合しうる配列が存在しており, HS2 欠損 Th2 細胞に GATA-3 を過剰発現させても IL-4 産生の傷害は回復しないことから, GATA-3 による IL-4 産生は HS2 領域によって制御されることが明らかにされた. すなわち, Th2 分化環境下で発現した GATA-3 は, HS2 領域に結合することにより Th2 分化環境下での IL-4 産生を制御していた.

CGRE 欠損マウス

HS2 欠損に対し, *Il13* 遺伝子の遠位プロモーターに相当する CGRE (conserved GATA-3 responsive element) を欠失させたマウスでは, Th2 分化条件においたときに見られる IL-13 の産生が非常に強く抑制される.

ところが、この Th2 細胞は正常に IL-4, IL-5 を産生することができる。さらには、ヒストンアセチル化、K4 のメチル化についてもサイトカイン産生と同じパターンを示していた。CGRE にも GATA-3 が結合しうる配列が存在している⁽²²⁾。HS2 同様、CGRE 欠損 Th2 細胞に GATA-3 を過剰発現させても、IL-13 産生の傷害は回復しないことから、CGRE 領域は GATA-3 を介して IL-13 の産生を制御する領域と考えられた。

CNS-1 および CNS-2 欠損マウス

HSS1, 2(CNS-1) あるいは HS5a/5(CNS-2) を含む領域をゲノムから欠失させたマウスでも 2 次抗原刺激時での Th2 サイトカインの産生抑制が報告されているが、IL-4 産生が完全に抑えられることはない^(26, 27)。実際、CNS-2 欠損マウスではナイーブ T 細胞を Th2 分化条件においたときに見られる IL-4 産生の減弱は、正常レベルの 2/3 程度である (図 4)。このことは、これら領域は Th2 分化に関与はあるが、HS2 とは異なり決定要因ではないことを示している。筆者らの解析では、CNS-2 は Notch シグナルによって制御されていることが明らかにされており、この制御はメモリー型の T 細胞や NKT 細胞からの初期抗原刺激時における IL-4 産生に限局することがわかってきている⁽¹²⁾。CNS-2 欠損マウスでは、初期抗原刺激時における IL-4 産生が完全に消失していることから、CNS-2 の働きは分化に必要とされる初期抗原刺激時におけるメモリー型の T 細胞や NKT 細胞からの IL-4 産生を制御するエンハンサーと考えられる。

HS4 欠損マウス

HS4 領域を欠失させたマウスでは、Th1 細胞だけではなくナイーブ T 細胞でも IL-4 産生が起こることから、この領域はサイレンサーとしての働きがあることが報告されている⁽²⁸⁾。この領域には Runx に対する結合配列が存在しており、Th1 細胞での HS4 によるサイレンサー機能は、この領域によって制御されることが報告されている⁽²⁹⁾。

Locus control region (LCR) による Th2 サイトカインの包括的制御

Il13 遺伝子座の上流に位置する複製修復酵素 *Rad50* 遺伝子座内の 3' 側のイントロン内に存在する HS 領域 RHS7 が、IL-4 産生とともに Th2 から産生されるサイトカインを包括的に制御する LCR として働きうることが示唆されている⁽³⁰⁾。この RHS7 領域を欠損するマウスでは、*Il4* のみならず、*Il13* や *Il5* といった同じ Th2 クラ

スターにのっている遺伝子の発現が顕著に抑制されることから、LCR としての働きが考えられている。Spilianakis らは、この領域が同一染色体上に存在する複数の遺伝子を統合的に結合することが、この領域の LCR としての働きであるという遠位クロマチン間相互作用 (interchromosomal associations) と呼ぶ新しい制御メカニズムを提唱している^(31, 32)。

Il13/Il4 locus を含めた 200 kb にわたるクロマチンの構造変化を統合的に制御する転写因子として STAB1 (special AT-rich sequence binding protein 1) が報告されている⁽³³⁾。STAB1 を中心として、*Il4* locus に存在する CNS-1 や CNS-2 は、*Il13* や *Il5* のプロモーターと結合することにより、Th2 クラスタにのっている遺伝子の発現が統合的に制御される可能性を提唱している。この場合、STAB1 の RHS7 領域への結合が比較的弱いことは、RHS7 による LCR としての働きと STAB1 によるクロマチン構造の制御は別とも考えられる。また、Th1 において STAB1 と同じようなインシュレーター的働きをもつ CCCTC 結合因子 (CTCF)⁽³⁴⁾ が、Th2 分化においてもクラスタにのっている遺伝子の発現に関与していることが、CTCF 欠損マウスの解析から報告されている⁽³⁵⁾。このように、Th2 クラスタにのっている遺伝子の多くは一見包括的にコントロールされているようにも見えるが、単一な細胞で見た場合、IL-4 と IL-13 の産生が必ず同調しているわけではない。また、LCR 欠損マウスで Th2 クラスタ遺伝子が完全に消失するわけでもない。そのため、LCR による制御がどこまで有効な手段として Th2 クラスタ遺伝子に働いているのか疑問も残るところである。

文献

- 1) N. Harada, B. E. Castle, D. M. Gorman, N. Itoh, J. Schreurs, R. L. Barrett, M. Howard & A. Miyajima: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 857 (1990).
- 2) R. L. Idzerda *et al.*: *J. Exp. Med.*, **171**, 861 (1990).
- 3) K. Sugamura, H. Asao, M. Kondo, N. Tanaka, N. Ishii, K. Ohbo, M. Nakamura & T. Takeshita: *Annu. Rev. Immunol.*, **14**, 179 (1996).
- 4) M. Nogchi, H. Yi, H. M. Rosenblatt, A. H. Filipovich, S. Adelstein, W. S. Modi, O. W. McBride & W. J. Leonard: *Cell*, **73**, 147 (1993).
- 5) H. Jiang, M. B. Harris & P. Rothman: *J. Allergy Clin. Immunol.*, **105**, 1063 (2000).
- 6) K. Nelms, A. D. Keegan, J. Zamorano, J. J. Ryan & W. E. Paul: *Annu. Rev. Immunol.*, **17**, 701 (1999).
- 7) Y. Seki *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 13003 (2002).
- 8) Y. Seki *et al.*: *Nature Med.*, **9**, 1047 (2003).
- 9) Z. Chen *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 8137 (2006).
- 10) J. Cote-Sierra, G. Foucras, L. Guo, L. Chiodetti, H. A.

- Young, J. Hu-Li, J. Zhu & W. E. Paul: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 3880 (2004).
- 11) H. Yamaue, J. Zhu & W. E. Paul: *J. Exp. Med.*, **202**, 793 (2005).
- 12) S. Tanaka, J. Tsukada, W. Suzuki, K. Hayashi, K. Tanigaki, M. Tsuji, H. Inoue, T. Honjo & M. Kubo: *Immunity*, **24**, 689 (2006).
- 13) M. Okamoto *et al.*: *Nature Immunol.*, **10**, 872 (2009).
- 14) H. Kurata, H. J. Lee, A. O'Garra & N. Arai: *Immunity*, **11**, 677 (1999).
- 15) W. Ouyang *et al.*: *Immunity*, **12**, 27 (2000).
- 16) H. J. Lee *et al.*: *J. Exp. Med.*, **192**, 105 (2000).
- 17) J. Zhu *et al.*: *Nature Immunol.*, **5**, 1157 (2004).
- 18) D. U. Lee, S. Agarwal & A. Rao: *Immunity*, **16**, 649 (2002).
- 19) G. E. Crawford *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 992 (2004).
- 20) G. G. Loots *et al.*: *Science*, **288**, 136 (2000).
- 21) A. Baguet & M. Bix: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 11410 (2004).
- 22) M. Yamashita *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **277**, 42399 (2002).
- 23) N. Seki *et al.*: *J. Immunol.*, **172**, 6158 (2004).
- 24) J. A. Hural, M. Kwan, G. Henkel, M. B. Hock & M. A. Brown: *J. Immunol.*, **165**, 3239 (2000).
- 25) R. Yagi, S. Tanaka, Y. Motomura & M. Kubo: *Mol. Cell. Biol.*, **27**, 8087 (2007).
- 26) M. Mohrs *et al.*: *Nature Immunol.*, **2**, 842 (2001).
- 27) D. C. Solymar, S. Agarwal, C. H. Bassing, F. W. Alt & A. Rao: *Immunity*, **17**, 41 (2002).
- 28) K. M. Ansel *et al.*: *Nature Immunol.*, **5**, 1251 (2004).
- 29) I. M. Djuretic *et al.*: *Nature Immunol.*, **8**, 145 (2007).
- 30) G. R. Lee, C. G. Spillanakis & R. A. Flavell: *Nature Immunol.*, **6**, 42 (2005).
- 31) C. G. Spillanakis & R. A. Flavell: *Nature Immunol.*, **5**, 1017 (2004).
- 32) C. G. Spillanakis & R. A. Flavell: *Nature Immunol.*, **8**, 681 (2007).
- 33) S. Cai, C. C. Lee & T. Kohwi-Shigematsu: *Nature Genet.*, **38**, 1278 (2006).
- 34) M. Sekimata *et al.*: *Immunity*, **31**, 551 (2009).
- 35) C. Ribeiro de Almeida *et al.*: *J. Immunol.*, **182**, 999 (2009).

プロフィール

久保 允人 (Masato Kubo) <略歴> 1991年東京大学大学院医学系研究科博士後期課程修了(医博)後、米国トロント大学留学、米国 Syntex Research 研究所留学、日本シンテックス(株)新治リサーチセンター免疫研究所研究員を経て、1995年東京理科大学生命科学研究科/2000年同大学助教授/2003年(独)理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターチームリーダー/2009年東京理科大学生命科学研究科生命工学部門教授(兼担)、現在にいたる

阪田 忠 (Tadashi Sakata) <略歴> 2005年東北大学大学院生命科学研究科生態システム生命科学研究科博士課程後期3年修了(生命科学博)後、シンガポール・テマセク生命科学研究所研究員を経て、東北大学大学院生命科学研究科研究員、現在にいたる

たると研究テーマと抱負>植物の生殖・発育と環境ストレス耐性メカニズム<趣味>登山

白須 賢 (Ken Shirasu) <略歴> 1993年米国カリフォルニア大学デービス校遺伝学卒業/同年米国ソーク・ノーブル研究所ポスドク/1996年英国ジョン・ネスセンターセイブズベリー研究所研究員/2000年同研究所グループリーダー/2006年(独)理化学研究所植物科学研究センターグループディレクター、現在にいたる<研究テーマと抱負>生物多様性<趣味>料理、子育て、アフリカ

鈴木 康司 (Koji Suzuki) <略歴> 1990年東京大学農学部農芸化学科卒業/1992年同大学大学院農学系研究科農芸化学専攻修士課程修了/同年アサヒビール

(株)商品技術研究所/2009年同社名古屋工場品質管理部長、現在にいたる。この間、2007~2009年ビール国際技術委員会分析委員会副委員長、2004年農博(東京大学)<研究テーマと抱負>ビールの品質管理、工場現場に役立つ微生物管理法の構築をしていきたい<趣味>中国語、運動

都木 靖彰 (Yasuaki Takagi) <略歴> 1984年北海道大学水産学部水産増殖学科卒業/1991年東京大学海洋研究所大橋臨海研究センター助手/2002年北海道大学大学院水産科学研究科教授/2005年同大学大学院水産科学研究科教授、現在にいたる<研究テーマと抱負>魚類の硬組織(骨、ウロコ、耳石)の形成機構を分子レベルで解明すること<趣味>犬の散歩