

平成23年度特別経費（プロジェクト分）  
「香川グライコリソース（希少糖・ヒト型糖鎖）を用いたナノ糖質生命科学研究推進事業」  
研究グループ別研究成果報告書

（本報告書は、必要に応じてホームページ上で公開しますので、知的財産に関連する記述等については注意してください。）

<b>研究組織</b>				
研究グループの組織について記述してください。メンバーは教員ばかりでなく、本研究に携わっている非常勤職員・学生も記載してください。				
研究課題名	ガレクチン9作用の分子細胞生物学・生化学・病態生理学的解析			
グループリーダー	氏名	所属・職名	連絡先	
	平島光臣	医学部・教授	e-mail	本人
				秘書等
メンバー	氏名	所属・職名 (学年)	分担事項・役割等	
	大水総一	医学部・学内講師	ガレクチン9作用の分子細胞生物学的解析	
	仁木敏朗	医学部・助教	ガレクチン9の作製と生化学的解析	
	門脇 健	医学部・大学院生（3年生）	ガレクチン9作用の病態生理学的解析	

## 平成 23 年度研究成果概要

研究成果概要についてわかりやすく記載してください。できるだけ、図を挿入してください。すでに当該年度に外部に発表を行った成果については、研究業績欄の業績番号と対応させてください。

これまでの報告で Gal-9 が自己免疫モデル動物で IFN $\gamma$  産生 Th1 細胞のアポトーシスを Gal-9/Tim-3 による Pathway で誘導することを明らかにしていたが、Th1 細胞と同様に IL-17 を産生する Th17 細胞のアポトーシスを同様の機序で誘導することを世界で初めて明らかにするとともに、Gal-9 は Th17 細胞の分化抑制と抑制性 T 細胞の増加作用を Tim-3 非依存的に誘導することを明らかにして。また、骨髄移植で臨床的に問題となっている GVH 反応が Gal-9 による T 細胞のアポトーシスを誘導することで抑制されることも明らかにされた。肺がんモデルでは形質細胞様マクロファージを増加させることで抗腫瘍効果を発揮することを明らかにするとともに、当該細胞の分化が M-CSF によるマクロファージへの分化を Gal-9 が修飾することによることが示された。興味あることにこのマクロファージと同様の細胞が Gal-9 による急性呼吸促拍症候群モデルの治療効果についても重要な作用を示すことが明らかにされ、現在、これらの細胞の各種疾患における作用について検討を始めている。また、炎症治療効果を示すといわれる別のガレクチン、Gal-1 による治療効果は Gal-9 が重要な作用を示していることも明らかにされた。本年度特に進んだ研究としては各種のウィルス感染における Gal-9 の作用についてであり、本年度は 4 編のみであるが、下記に示した revise 中の論文を始め準備中の論文に Gal-9 による HIV 感染予防効果をはじめとして多くのウィルス関連の論文が見られる。

2011 年の論文数は 9 編、Total Impact Factor は 53.278、平均では 5.919 であった。また 2012 年で印刷中の論文がすでに 7 報で impact factor はすでに 49.4 に達している。さらに現在 Journal of Clinical Investigation, Blood, Journal of Immunology, Journal of Investigative Dermatology, European Journal of Immunology などの High impact factor のジャーナルに revise 中の論文が 9 編と、本学における研究の進展とともに世界の研究者との共同研究の進展に本プロジェクトが一部ではあっても貢献したことは異論がないと思われる。また、本プロジェクト遂行中にこれまでは Gal-9 を in vitro で投与するか、モデル動物に外からの投与による研究であった。生体内で Gal-9 がどのような細胞に発現、産生されるかが全く不明であったが、Gal-9 を表面に発現している T 細胞やマクロファージが存在することを明らかにし、現在これらの細胞について詳細な研究を進めている。

**今後の研究計画**

平成 23 年度に得られた研究成果を踏まえ、今後の研究計画について具体的に記載してください。図を挿入してもかまいません。

**特記すべき事項**

本研究に関する受賞（学生対象の賞も含む）・プレスリリース・大型外部資金獲得につながった等、特記すべき事項があれば記述してください（ささいなことでもかまいません）。本欄は必須ではありませんので、「該当なし。」でも可ですが、できるだけ記載してください。

## 研究業績

本研究に関連した、平成 23 年度中の発表した、[1] 査読がある原著論文 (Corresponding Author には\*印を付す。), [2] 著書, [3] 招待講演, [4] 学会発表 (発表者には○印), [5] 産業財産権 (特許等), [6] その他 (プロシーディング, 査読がない論文, 投稿記事等) を通し番号を付して記入してください。本事業の参加者にはアンダーラインを引いてください。記入欄が足りない場合は、用紙を追加してください。

### [1] 査読がある原著論文

1. Galectin-9 ameliorates acute GVH disease through the induction of T-cell apoptosis., Sakai Kazuki, Kawata Eri, Ashihara Eishi, Nakagawa Yoko, Yamauchi Akira, Yao Hisayuki, Nagao Rina, Tanaka Ruriko, Yokota Asumi, Takeuchi, Miki, Hirai Hideyo, Kimura Shinya, Hirashima Mitsuomi, Yoshimura Norio, Maekawa Taira. ,Eur J Immunol, 41(1): 67-75, 2011 ,2011 [IF<sub>2010</sub> = 4.942]
2. Dysregulation of TIM-3-galectin-9 pathway in the cystic fibrosis airways., Vega-Carrascal I, Reeves EP, Niki T, Arikawa T, McNally P, O'Neill SJ, Hirashima M, McElvaney NG. , J. Immunol.,186(5): 2897-2909,2011 [IF<sub>2010</sub> = 5.745]
3. Endogenous galectin-1 and acute inflammation: emerging notion of a galectin-9 pro-resolving effect., Iqbal AJ, Sampaio AL, Maione F, Greco KV, Niki T, Hirashima M, Perretti M, Cooper D., Am. J. Pathol.,178(3): 1201-1209,2011 [IF<sub>2010</sub> = 5.224]
4. Galectin-9 administration ameliorates CVB3 induced myocarditis by promoting the proliferation of regulatory T cells and alternatively activated Th2 cells., Lv K, Xu W, Wang C, Niki T, Hirashima M, Xiong S. ,Clin Immunol,140 (1): 92-101,2011 [IF<sub>2010</sub> = 3.932]
5. Coexpression of Tim-3 and PD-1 identifies a CD8+ T-cell exhaustion phenotype in mice with disseminated acute myelogenous leukemia., Zhou Q, Munger ME, Veenstra RG, Weigel BJ, Hirashima M, Munn DH, Murphy WJ, Azuma M, Anderson AC, Kuchroo VK, Blazar BR. ,Blood,117 (17): 4501-4510,2011 [IF<sub>2010</sub> = 9.9]
6. Galectin-9 attenuates acute lung injury by expanding CD14- plasmacytoid dendritic cell-like macrophages., Kojima K, Arikawa T, Saita N, Goto E, Tsumura S, Tanaka R, Masunaga A, Niki T, Oomizu S, Hirashima M, Kohrogi H. ,Am J Respir Crit Care Med,184 (3): 328-339,2011 [IF<sub>2010</sub> = 10.689]
7. Functional characterization of lipopolysaccharide derived from symbiotic bacteria in rice as a macrophage-activating substance., Kadowaki T, Inagawa H, Kohchi C, Hirashima M, Soma G. ,Anticancer Res,31: 2467-2476,2011 [IF<sub>2010</sub> = 1.428]
8. Influence of galectin-9/Tim-3 interaction on herpes simplex virus-1 latency., Reddy PB, Sehrawat S, Suryawanshi A, Rajasagi NK, Mulik S, Hirashima M, Rouse BT ,J Immunol,187(11):5745-55,2011 [IF<sub>2010</sub> = 5.745]
9. Galectin-9 signaling prolongs survival in murine lung-cancer by inducing macrophages to differentiate into plasmacytoid dendritic cell-like macrophages., Kadowaki T, Arikawa T, Shinonaga R, Oomizu S, Inagawa H, Soma G, Niki T, Hirashima M ,2011, Clin Immunol,in press [IF<sub>2010</sub> = 3.932]
10. Galectin-9 suppresses Th17 cell development in an IL-2-dependent but Tim-3-independent manner, Oomizu S, Arikawa, T, Kadowaki T, Ueno M, Nishi N, Yamauchi A, Hirashima M, Clin Immunol, in

press

[IF<sub>2010</sub> = 3.932]

11. Galectin-9 ameliorates herpes simplex-induced inflammation through apoptosis, Shim JA, Park S, Lee ES, Niki T, Hirashima M, Sohn S, Immunobiology, 2012, in press [IF<sub>2010</sub> = 4.114]
12. Possible regulatory role of galectin-9 on Ascaris suum-induced eosinophilic lung inflammation in mice. Katoh S, Oomizu S, Niki T, Shimizu H, Obase Y, Korenaga M, Oka M, Hirashima M. Int Arch Allergol Immunol, 2012, In press. [IF<sub>2010</sub> = 2.235]
13. Tim-3 is an inducible human NK cell receptor that enhances interferon gamma production in response to galectin-9. Michelle K. Gleason, Todd R. Lenvik, Valarie McCullar, Martin Felices, M. Shea O'Brien, Sarah A. Cooley, Michael R. Verneris, Frank Cichocki, Carol J. Holman, Angela Panoskaltis-Mortari, Toshiro Niki, Mitsuomi Hirashima, Bruce R. Blazar and Jeffrey S. Miller. Blood 2012, In press [IF<sub>2010</sub> = 9.900]
14. A novel IL-12-TIM-3 pathway induces T cell exhaustion and predicts reduced survival in patients with follicular B-cell non-Hodgkin lymphoma. Zhi-Zhang Yang, Deanne M. Grote, Steven C. Ziesmer, Toshiro Niki, Mitsuomi Hirashima, Anne J. Novak, Thomas E. Wizig, Stephan M. Ansell. J. Clin Invest. 2012, In press. [IF<sub>2010</sub> = 15.387]
15. Galectin-9 binding to Tim-3 renders activated human CD4+ T cells less susceptible to HIV-1 infection. Shokrollah Elahi, Toshiro Niki, Mitsuomi Hirashima, Helen Horton. Blood, 2012, In press [IF<sub>2010</sub> = 9.900]

[2] 著書

[3] 招待講演

- 1, Mitsuomi Hirashima, 教育講演 Galectin-9 is an important conductor in innate and adaptive immunity., 第10回オステオポンチン研究会, 2011. 6. 18\*-19、札幌市, 2011
- 2, 平島光臣, 安定化ガレクチン9: 抗感染活性を有する免疫正常化因子の開発, B型肝炎 Reactivation セミナー, 2011. 9. 5、東京都 (東京国際フォーラム), 2011

[4] 学会発表(○は発表者)

- 1, ○仁木敏朗, 安定化ガレクチン9の開発と自己免疫疾患モデルでの有効性, 国際バイオ EXPO (バイオアカデミックフォーラム), 2011. 6. 29-7. 1\*, 東京都, 2011
- 2, ○Oomizu Souichi, Arikawa Tomohiro, Niki Toshiro, Kadowaki Takeshi, Nishi Nozomu, Yamauchi Akira, Hirashima Mitsuomi, Tr1細胞から放出される IL-10 でなくガレクチン9が Th17細胞の分化を抑制する / Critical role of galectin-9 but not IL-10 from Type1 regulatory T cells to regulate T helper 17 cell development., 第40回日本免疫学会学術集会, 2011. 11. 27~29、千葉市, 2011
- 3, ○Kadowaki Takeshi, Arikawa Tomohiro, Oomizu Souichi, Inagawa Hiroyuki, Hirashima Mitsuomi. , ガレクチン-9は単球をpDC様マクロファージに分化することで、マウス肺癌モデルにおける生残率を向上させる / Galectin-9 switches monocyte differentiation to plasmacytoid dendritic cell-like macrophages to prolong the survival of lung cancer-bearing mice. , 第40回日本免疫学会学術集会, 2011

[5] 産業財産権 (特許等)

[6] その他 (プロシーディング, 査読がない論文, 投稿記事等)

