

平成２２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

研究組織					
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による免疫反応制御機構				
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	mitsuomi@med.kagawa-u.ac.jp
				秘書等	hsangawa@med.kagawa-u.ac.jp
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		
	有川智博	医学部・助教	ガレクチン９作用の分子免疫学的解析		
	門脇 健	医学部・大学院生（２年生）	ガレクチン９作用の病態生理学的解析		

平成 22 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。なお、本欄は、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。

平成 22 年度研究成果概要

ガレクチン 9 はこれまでの研究で過剰免疫状態では免疫抑制作用を示すが、悪性腫瘍などで見られる免疫低下状態では逆に免疫を正常状態まで増強させることが知られている。このようなガレクチン 9 のサーモスタット様作用はガレクチン 9 が生体の恒常性に関与した物質であることを強く示唆している。ワールドワイドの共同研究を含めた本年度の研究成果は論文数 17 編、インパクトファクター合計は 97.171 で平均 5.7 であった。研究業績は大別すると

1. ガレクチン 9 による T 細胞誘導炎症の抑制機構が細胞レベル、または分子レベルで解明が進んでいる。(論文番号：1, 4, 7, 9, 14, 16, 17)
2. これまで報告していた上皮性の癌のみでなく白血病や骨髄腫に対してもガレクチン 9 が治療効果を示す可能性が提唱された。(論文番号：2, 5, 17)
3. ガレクチン 9 は細菌感染のみならず Virus 感染症においても重要な作用を示していることが明らかにされた。(論文番号：9, 10)
4. ガレクチン 9 が効果をしめす可能性のある疾患の探索 今回特記すべきは遺伝性の疾患で現在効果的な治療法がなく、若年で死に至る嚢胞性肺線維症とガレクチン 9 が関係有るとの報告(論文番号：4, 12, 15)
5. 構造や機能などに関する基礎的な生理学的研究(論文番号：3, 8, 11, 13)

今後の研究計画

平成 22 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。

今後の研究計画

これまではガレクチン 9 に限らず、外から物質を加えた研究が主体であった。ガレクチン 9 が生体内でどのように疾患制御に関係しているかについての検討がなされていなかった。我々は最近ガレクチン 9 を表面に発現している T 細胞が存在し、その細胞群がガレクチン 9 による治療に非常に重要な働きを示すことを明らかにした（現在投稿準備中）。その後の予備的な研究で他の細胞にもガレクチン 9 を表面に発現している細胞が存在することが示唆されたことから、ガレクチン 9 発現細胞の同定とその機能についてさらなる検討を進めたい。

また、次年度もワールドワイドでの共同研究に関しては 100 をこえる共同研究が行われており、今後ますます共同研究の輪を広げて行きたい。さらに今回は米国の NIH に共同研究者として数件グラントを申請している。

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。

該当なし。

研究業績

本研究に関連した，[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。なお，本欄は，必要に応じてホームページ上で公開します。

[1] 査読がある原著論文（Corresponding Author には*印を付す。）

1. Arikawa T, Saita N, Oomizu S, Ueno M, Matsukawa A, Katoh S, Kojima K, Nagahara K, Miyake M, Yamauchi A, Kohroggi H, and Hirashima M*. (2010) Galectin-9 expands immunosuppressive macrophages to ameliorate T cell-mediated lung inflammation. *Eur J Immunol*, 40(2): 548-558.
2. Kobayashi T, Kuroda J*, Ashihara E, Oomizu S, Terui Y, Taniyama A, Adachi S, Takagi T, Yamamoto M, Sasaki N, Horiike S, Hatake K, Yamauchi A, Hirashima M, Taniwaki M (2010) Galectin-9 exhibits anti-myeloma activity through JNK and p38 MAP kinase pathways. *Leukemia*, 24 (4): 843-850.
3. Tanikawa R, Tanikawa T, Hirashima M, Yamauchi A, Tanaka Y*. (2010) Galectin-9 induces osteoblast differentiation through the CD44/Smad signaling pathway. *BBRC*, 394(2): 317-322.
4. Katoh S*, Nobumoto A, Matsumoto N, Matsumoto K, Ehara N, Niki T, Inada H, Nishi N, Yamauchi A, Fukushima K, Hirashima M. (2010) Involvement of galectin-9 in lung eosinophilia in patients with eosinophilic pneumonia. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 153(3): 294-302.
5. Kuroda J*, Yamamoto M, Nagoshi H, Kobayashi T, Sasaki N, Shimura Y, Horiike S, Kimura S, Yamauchi A, Hirashima M, Taniwaki M. (2010) Targeting activating transcription factor 3 by galectin-9 induces apoptosis and overcomes various types of treatment resistance in chronic myelogenous leukemia. *Molecular Cancer Research*, 8 (7): 994-1001.
6. Kadowaki T, Inagawa H, Kohchi C, Hirashima M, Soma G*. (2010) Preparation of lipopolysaccharide derived from Pantoea agglomerans labeled with fluorescence as a tracer for kinetics analysis. *Anticancer Res*, 30(8): 3151-3157.
7. Dardalhon V, Anderson AC, Karman J, Apetoh L, Chandwaskar R, Lee DH, Cornejo M, Nishi N, Yamauchi A, Quintana FJ, Sobel RA, Hirashima M, Kuchroo VK*. (2010) Tim-3/galectin-9 pathway: regulation of Th1 immunity through promotion of CD11b+Ly-6G+ myeloid cells. *J. Immunol.*, 185: 1383-1392.
8. Mishra R, Grzybek M, Niki T, Hirashima M, Simons K*. (2010) Galectin-9 trafficking regulates apical-basal polarity in Madin-Darby canine kidney epithelial cells. *PNAS*, 107 (41): 17633-17638.
9. Mengshol JA, Golden-Mason L, Arikawa T, Smith M, Niki T, McWilliams R, Randall J, McMahan R, Rangachari M, Dobrinskikh E, Busson P, Polyak SJ, Hirashima M, Rosen HR*. (2010) A crucial role for Kupffer cell-derived galectin-9 in regulation of T cell immunity in chronic hepatitis C infection. *Plos One*, 5(3): e9504.
10. Sehrawat S, Reddy PBJ, Rajasagi N, Suryawanshi A, Hirashima M, Rouse BT*. (2010) Galectin-9/TIM-3 interaction regulates virus-specific primary and memory CD8+ T cell response. *PLoS Pathogens*, 6 (5): e1000882.
11. Horlacher T, Oberli MA, Werz DB, Krock LH, Bufali S, Stocker B, Mishra R, Sobek J, Simons K, Hirashima M, Niki T, Seeberger PH*. (2010) Determination of carbohydrate-binding preferences of human galectins with carbohydrate microarrays., *ChemBioChem*, 11 (11): 1563-1573.
12. Chagan-Yasutan H, Shiratori B, Siddiqi UR, Saitoh H, Ashino Y, Arikawa T, Hirashima M, Hattori T*. (2010) The increase of plasma galectin-9 in a patient with insulin allergy: a case report. *Clin Mol Allergy*, 8: 12 (1-4).
13. Yoshida H, Teraoka M, Nishi N, Nakakita S, Nakamura T, Hirashima M, Kamitori S*. (2010) X-ray structures of human galectin-9 C-terminal domain in complexes with a biantennary oligosaccharide and sialyllactose. *J Biol Chem*, 285 (47): 36969-36976.
14. Sakai K, Kawata E, Ashihara E*, Nakagawa Y, Yamauchi A, Yao H, Nagao R, Tanaka R, Yokota A, Takeuchi M, Hirai H, Kimura S, Hirashima M, Yoshimura N, Maekawa T. (2011) Galectin-9 ameliorates acute GVH disease through the induction of T-cell apoptosis. *Eur J Immunol*, 41(1): 67-75.
15. Vega-Carrascal I, Reeves EP*, Niki T, Arikawa T, McNally P, O' Neill SJ, Hirashima M, McElvaney NG. (2011) Dysregulation of TIM-3/Galectin-9 pathway in the cystic fibrosis airways. *J. Immunol.*, in press.

16. Iqbal AJ, Sampaio ALF, Maione F, Greco KV, Niki T, Hirashima M, Cooper D*, Perretti M*. (2011) Endogenous galectin-1 in a murine model of paw edema: emerging notion of galectin-9 pro-resolving effect. *Am. J. Pathol.*, in press.
17. Zhou Q, Meghan E. Munger ME, Veenstra RG, Hirashima M, Munn DH, Murphy WJ, Azuma M, Anderson AC, Kuchroo VK, and Blazar BR*. (2011) Co-expression of T-Cell Immunoglobulin and Mucin 3 Protein (Tim-3) and Program Death-1 (PD-1) Identifies a T-Cell Exhaustion Phenotype in Mice with Disseminated Acute Myelogenous Leukemia. *Blood*, in press.

[2] 著書

該当なし。

[3] 招待講演

18. ○Hirashima M. Galectin-9 beneficially modulates macrophage functions in inflammation and cancer. 18th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages. 2010 5.20-21, Kumamoto.
19. ○平島光臣. Galectin-9 と Tim-3 による免疫制御機構について. 東京医科歯科大学大学院 2010.10.26、東京.
20. ○Hirashima M. Galectin-9 in autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. 18th Yonsei International Gastroenterology Symposium. 2010.12.4, Seoul, Korea.

[4] 学会発表（発表者には○印）

21. ○平島光臣. ガレクチン9 とマクロファージ. 第9回四国免疫フォーラム. 2010.6.19、愛媛県東温市
22. ○Oomizu S, Arikawa T, Niki T, Yamauchi A, Hirashima M. Galectin-9 down-regulates Th17 cell differentiation independently of Tim-3/Galectin-9 interaction. 第14回国際免疫学会議、2010.8.23、神戸市

[5] 産業財産権（特許等）

該当なし。

[6] その他（プロシーディング、査読がない論文、投稿記事等）

23. 平島光臣、太水総一、有川智博. ガレクチン. 日本臨床、広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査-その数値をどう読むか-第7版、68 (7): 149-151, 2010.