

- immunized with inactivated virus and ether-split vaccines. *Jpn. J. Vet. Res.* 48, 197-203.
5. Park, C. H., Ozaki, H., Takada, A., Kida, H., Ochiai, K. and Umemura, T. (2001): Primary target cells of virulent strains of type A influenza virus in chicken embryos. *Aiwan Pathol.* 30, 269-272.
 6. Ozaki, H., Sugiyura, T., Sugita, S., Imagawa, H. and Kida, H. (2001): Detection of antibodies to the nonstructural protein (NS1) of influenza A virus allows distinction between vaccinated and infected horses. *Vet. Microbiol.* 82, 111-119.
 7. Watanabe, T., Watanabe, S., Neumann, G., Kida, H. and Kawaoaka, Y. (2002): Immunogenicity and protective efficacy of replication-incompetent influenza virus-like particles. *J. Virol.* 76, 767-773.
 8. Ninomiya, A., Ogasawara, K., Kajino, K., Takada, A. and Kida, H. (2002): Intranasal administration of a synthetic peptide vaccine encapsulated in liposome together with an anti-CD40 antibody induces protective immunity against influenza A virus in mice. *Vaccine* 20, 3123-3129.
 9. Takada, A., Matsushita, S., Ninomiya, A., Kawaoaka, Y. and Kida, H. (2003): Intranasal immunization with formalin-inactivated virus vaccine induces a broad spectrum of heterosubtypic immunity against influenza A virus infection in mice. *Vaccine* 21, 3212-3218.
 10. Tanaka, H., Park, C.H., Ninomiya, A., Ozaki, H., Takada, A., Umemura, T. and Kida, H. (2003): Neurotropism of the 1997 Hong Kong H5N1 influenza virus in mice. *Vet. Microbiol.* 95, 1-13.
 11. Ishiguro, N., Takada, A., Yoshitaka, M., Ma, X., Kikuta, H., Kida, H. and Kobayashi, K. (2004): Induction of interferon-inducible protein-10 and monokine induced by interferon- γ from human endothelial cells infected with Influenza A virus. *Arch. Virol.* 149, 17-34.

北村幸彦氏の「KIT受容体を介した肥満細胞とカハール介在細胞の分化と癌化」に対する授賞審査要旨

北村幸彦氏は一貫して血液病理学の分野で研究を続けてきたが、その中心は肥満細胞の起源分化と癌化に関する研究である。更に、肥満細胞の癌化の研究からカハール介在細胞の癌化の研究に発展し、治療法の新しい展開につながった。肥満細胞とカハール介在細胞は共に一九世紀後半に発見された細胞である。肥満細胞はエールリッヒにより発見され、その機能については石坂公成・照子夫妻により発見されたIgEを介して、即時型アレルギー反応のエフェクター細胞として働くことが明らかになった。しかし、肥満細胞の起源と分化過程については未解明のまま、結合組織固有の細胞として一生を送ると考えられてきた。

北村氏は肥満細胞の起源に疑問を持ち、ページヌマウスの肥満細胞がもつ巨大顆粒をマーカーとし、骨髓移植法を用いて、肥満細胞が骨髓に由来する事を示した。またその分化過程についても研究を進め、骨髓中にある多分化能造血幹細胞の由来する肥満細胞の前駆

細胞は、未分化のまま骨髄を離れて血液中を移動、結合組織や粘膜組織に侵入し、増殖した後肥満細胞に分化する事を示した。分化後も増殖力を持つ。さらに、即時型アレルギー反応に際し、エフェクター細胞として脱顆粒した後にも増殖し、再度顆粒を生産して元の形に復する。

結合組織内にある典型的な肥満細胞以外に、消化管や気道の粘膜内には分化形質の異なる肥満細胞が存在し、結合組織型肥満細胞と区別して粘膜型肥満細胞とよばれている。両者は各々最終的に分化した細胞と考えられていたが、北村氏は結合組織型と粘膜型の肥満細胞の分化形質は、肥満細胞が存在する組織に依存して、相互に変換可能である事を示した。

北村氏は上記の研究の過程で二種類の突然変異マウス、 Sl/Sl^H マウスと W/W^u マウスが肥満細胞を欠損しているが異なった遺伝子座の変異であることを発見した。その時点では Sl 遺伝子座、 W 遺伝子座がコードしている物質は不明であったが、その後 Sl 遺伝子座が肥満細胞の最も重要な増殖因子である stem cell factor (SCF) をコードし、 W 遺伝子座は SCF の受容体である $c-kit$ 受容体チロシンキナーゼ (Kit) をコードしている事が分かった。さらに第三の肥満細胞欠損マウスである MITE 突然変異マウスの肥満細胞欠損の機構についても研究を進め、成長したマウスの組織内で、前駆細胞が肥満細胞に

分化する過程に、MITE 転写因子が必須である事を示した。

肥満細胞とその前駆細胞は Kit を発現している。北村氏は Kit 遺伝子の機能喪失性突然変異である W/W^u マウスが肥満細胞を欠損しているのなら、 Kit 遺伝子の機能獲得性突然変異は肥満細胞の癌化の原因になりうるのではないかと考えて、肥満細胞腫瘍の細胞株を調べ、

二つのタイプの Kit 遺伝子の機能獲得突然変異を発見した。このうちチロシンキナーゼ領域の突然変異はヒトの肥満細胞腫瘍、傍細胞膜領域の突然変異はイヌの肥満細胞腫瘍の原因として見出される事が分かった。

一方、カハール介在細胞はカハールにより発見された細胞で、消化管の運動にきわめて重要な役割を果たす事が示唆されて来たが、カハール介在細胞の腫瘍については、その存在さえ考慮されていない。一九九二年にカハール介在細胞が Kit を発現していることが見出され、また、肥満細胞を欠損する W/W^u マウスがカハール介在細胞も欠損しているのが発見された事に刺激されて、北村氏らはカハール介在細胞に由来する腫瘍の探索を行った。ヒトの消化管筋層で最も頻度の高い消化管間質細胞腫 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) が実はカハール介在細胞に由来する腫瘍である事を発見し、さらに GIST の原因が Kit 遺伝子の機能獲得性突然変異である事を明らかにした。ヒトの GIST で見られる Kit 遺伝子の機能獲得

性突然変異はヒトの肥満細胞腫瘍で見られるタイプと異なり、傍細胞膜領域の突然変異である。

一部の GIST は生物学的に悪性で腹腔内播種と肝臓への転移を起す。このような GIST は外科的に完全に切除する事もできない。放射線治療や従来の化学療法剤に有効なものはない。GIST の原因が 3 遺伝子の機能獲得性突然変異であるという北村氏らの一九九八年の発見から出発して、GIST に有効な治療薬がみつかった。メシル酸イマチニブは慢性骨髄性白血病の原因である bcr-abl チロシンキナーゼの阻害剤として造られたものであるが、この薬剤が KIT 受容体チロシンキナーゼも阻害することがわかったので、一例の GIST 患者で試したところ著明な治療効果があった。多数例に拡大して試験された結果、北村氏らの発見からわずか五年の間に我が国を含め世界中で、メシル酸イマチニブの GIST への適応が承認された。

以上のように、北村氏は肥満細胞の起源、分化、性質ならびにその癌化機構についても明らかにした。また、カハール介在細胞の癌としての GIST を明確に位置付け、その癌化機構も明らかにした。この研究はそれまで治療法のなかった悪性 GIST の治療法の発見につながった。これらの貢献により北村氏は大阪科学賞、日本医師会賞、武田医学賞、高松宮妃癌研究基金学術賞、紫綬褒章等、多くの賞を

受けている。

主要論文の目録

1. Kitamura Y, Shimada M, Hatanaka K, and Miyano Y: Development of mast cells from grafted bone marrow cells in irradiated mice. *Nature* 268: 442-443, 1977.
2. Kitamura Y, Go S, and Hatanaka K: Decrease of mast cells in W/W^m mice and the increase by bone marrow transplantation. *Blood* 52: 447-452, 1978.
3. Kitamura Y, and Go S: Decreased production of mast cells in S1/SF^a anemic mice. *Blood* 53: 492-497, 1979.
4. Kitamura Y, Shimada M, Go S, Matsuda H, Hatanaka K, and Seki M: Distribution of mast cell precursors in hematopoietic and lymphopoietic tissues of mice. *J Exp Med* 150: 482-490, 1979.
5. Kitamura Y, Matsuda H, and Hatanaka K: Clonal nature of mast-cell clusters in W/W^m mice after bone marrow transplantation. *Nature* 281: 154-155, 1979.
6. Shimada M, Kitamura Y, Yokoyama M, Miyano Y, Maeyama K, Yamatodani A, Takahashi Y, and Taisuta M: Spontaneous stomach ulcer in genetically mast cell depleted W/W^m mice. *Nature* 293: 682-664, 1980.
7. Kitamura Y, Yokoyama M, Matsuda H, Ohno T, and Mori KJ: Spleen colony forming cell as common precursor for tissue mast cells and granulocytes. *Nature* 291: 159-160, 1981.
8. Yokoyama M, Taisuta M, Baba M, and Kitamura Y: Bile reflux: a possible cause of stomach ulcer in non-treated mutant mice of W/W^m genotype. *Gastroenterology* 82: 857-863, 1982.
9. Sonoda T, Kanayama Y, Hara H, Hayashi C, Tadokoro M, Yonezawa T, and Kitamura Y: Proliferation of peritoneal mast cells in the skin of W/W^m mice which genetically lack mast cells. *J Exp Med* 160: 138-151, 1984.

10. Nakano T, Sonoda T, Hayashi C, Yamatodani A, Kanayama Y, Asai H, Yonezawa T, Kitamura Y, and Galli SJ: Fate of bone marrow-derived cultured mast cells after intracutaneous, intraperitoneal, and intravenous transfer into genetically mast cell deficient *W/W^u* mice: evidence that cultured mast cells can give rise to both "connective tissue-type" and "mucosal" mast cells. *J Exp Med* 162: 1025-1043, 1985.
11. Sonoda S, Sonoda T, Nakano T, Kanayama Y, Kanakura Y, Asai H, Yonezawa T, and Kitamura Y: Development of mucosal mast cells after injection of a single connective tissue-type mast cells in the stomach mucosa of genetically mast cell-deficient *W/W^u* mice. *J Immunol* 137: 1319-1322, 1986.
12. Hamaguchi Y, Kanakura Y, Fujita J, Takeda S, Nakano T, Tsurui S, Honjo T, and Kitamura Y: Interleukin 4 as an essential factor for in vitro clonal growth of murine connective tissue type mast cells. *J Exp Med* 155: 268-273, 1987.
13. Otsu K, Nakano T, Kanakura Y, Asai H, Kaiz HR, Austen KF, Stevens RL, Galli SJ, and Kitamura Y: Phenotypic changes of bone marrow-derived mast cells after intraperitoneal transfer into *W/W^u* mice that are genetically deficient in mast cells. *J Exp Med* 165: 615-627, 1987.
14. Kitamura Y: Heterogeneity of mast cells and phenotypic change between subpopulations. *Annu Rev Immunol* 7: 59-76, 1989.
15. Kuritu A, Sonoda S, Kanakura Y, Jozaki K, Yamatodani A, and Kitamura Y: Proliferative potential of degranulated murine peritoneal mast cells. *Blood* 74: 925-929, 1989.
16. Ebi Y, Kasugai T, Seino Y, Onoue H, Kanemoto T, and Kitamura Y: Mechanism of mast cell deficiency in mutant mice of *mi/mi* genotype: an analysis by co-culture of mast cells and fibroblasts. *Blood* 75: 1247-1251, 1990.
17. Matsuda H, Watanabe N, Kiso Y, Hirota S, Ushio H, Kannan Y, Azuma M, Koyama H, and Kitamura Y: Necessity of IgE antibodies and mast cells for manifestation of resistance against larval *Haemaphysalis longicornis* ticks in mice. *J Immunol* 144: 259-262, 1990.
18. Matsuda H, Kannan U, Usio H, Kiso Y, Kanemoto T, Suzuki H, and Kitamura Y: Nerve growth factor induces development of connective tissue-type mast cells in vitro from murine bone marrow cells. *J Exp Med* 174: 7-14, 1991.
19. Niwa Y, Kasugai T, Ohno K, Morimoto M, Yamazaki M, Dohmae K, Nishimune Y, Kondo K, and Kitamura Y: Anemia and mast cell depletion in mutant rats that are homozygous at "White spotting (*W_s*)" locus. *Blood* 78: 1936-1941, 1991.
20. Tsujimura T, Hirota S, Nomura S, Niwa Y, Yamazaki M, Tono T, Morii E, Kim HM, Kondo K, Nishimune Y, and Kitamura Y: Characterization of *W_s* mutant allele of rats: a 12 base deletion in tyrosine kinase domain of *c-kit* gene. *Blood* 78: 1942-1946, 1991.
21. Ebi Y, Kanakura Y, Jippo-Kanemoto T, Tsujimura T, Furitsu T, Ikeda H, Adachi S, Kasugai T, Nomura S, Kanayama Y, Yamatodani A, Nishikawa SI, and Kitamura Y: Low *c-kit* expression of cultured mast cells of *mi/mi* genotype may be involved in their defective responses to fibroblasts that express the ligand for *c-kit*. *Blood* 80: 1454-1462, 1992.
22. Kasugai T, Okada M, Morimoto M, Arizono N, Maeyama K, Yamada M, Tei H, Dohmae K, Onoue H, Newlands GFJ, Watanabe T, Nishimune Y, Miller HRP, and Kitamura Y: Infection of Nippostrongylus brasiliensis induced normal increase of basophils in mast cell-deficient *W_s/W_s* rats with a small deletion at the kinase domain of *c-kit*. *Blood* 81: 2521-2529, 1993.
23. Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, Ikeda H, Kitayama H, Koshimizu U,

- Singhahara H, Butterfield JH, Ashman LK, Kanayama Y, Matsuzawa Y, Kitamura Y, and Kanakura Y: Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene *c-kit* in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of *c-kit* product. *J Clin Invest* 92: 1736-1744, 1993.
24. Tsujimura T, Furitsu T, Morimoto M, Isozaki K, Nomura S, Matsuzawa N, Kitamura Y, and Kanakura Y: Ligand-independent activation of *c-kit* receptor tyrosine kinase in a murine mastocytoma cell line P-815 generated by a point mutation. *Blood* 83: 2619-2626, 1994.
25. Isozaki K, Hirota S, Nakama A, Miyagawa JI, Shinomura Y, Xu Z, Nomura S, and Kitamura Y: Disturbed intestinal movement, bile reflux to the stomach, and deficiency of *c-kit*-expressing cells in *W^g/W^g* mutant rats. *Gastroenterology* 109: 456-464, 1995.
26. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Tunio GM, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, and Kitamura Y: Gain-of-function mutations of *c-kit* in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279: 577-580, 1998.
27. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, Hashimoto K, Isozaki K, Nakamura H, Kanakura Y, Tanaka T, Takebayashi A, Matsuda H, and Kitamura Y: Familial gastrointestinal stromal tumors with germ line mutation of KIT. *Nature Genet* 19: 323-324, 1998.
28. Ito A, Morii E, Kim DK, Kataoka TR, Jippo T, Maeyama K, Nojima H, and Kitamura Y: Inhibitory effect of the transcription factor encoded by the *mi* mutant allele in cultured mast cells of mice. *Blood* 93: 1189-1196, 1999.
29. Ito A, Jippo T, Wakayama Y, Morii E, Koma Y, Onda H, Nojima H, Iseki S, and Kitamura Y: SgIGSF: a new mast-cell adhesion molecule used for attachment to fibroblasts and transcriptionally regulated by MTF. *Blood* 101: 2601-2608, 2003.
30. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kimoshita K, Shinomura Y, and Kitamura Y: Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 125: 660-667, 2003.
31. Jippo T, Morii E, Ito A, and Kitamura Y: Effect of anatomical distribution of mast cells on their defense function against bacterial infections: demonstration using partially mast cell-deficient *Ig/Ig* mice. *J Exp Med* 197: 1417-1425, 2003.
32. Morii E, Oboki K, Ishihara K, Jippo T, Hirano T, and Kitamura Y: Roles of MTF for development of mast cells in mice: effects on both precursors and tissue environments. *Blood* 104: 1656-1661, 2004.