Day 3　　免疫寛容

講義内容：

9:00 ～　9:15　**イントロダクション**

谷口維紹先生 (東京大学　医学系研究科免疫学講座教授)

9:15 ～ 10:45　**免疫系にとっての自己とは？**
そしてどうして病気になるのか

山本一彦先生（東京大学）

10:45 ～ 11:00　質疑応答及び休憩

11:00 ～ 12:30　**制御性 T 細胞と免疫寛容**

坂口志文先生（京都大学再生医科学研究所）

12:30 ～ 12:40　質疑応答

13:30 ～ 15:00　**The multiple roles of IgG antibodies**
in the immune response

Dr. Jeffrey V. Ravetch（Rockefeller University）

15:00 ～ 15:15　質疑応答

学生委員：　侯聡志、眞鍋葉子、竹宮聖一

コーディネーター：　谷口維紹先生

～ Introduction ～

血の気の多い、ものものしき免疫系の細胞たち。彼らは体中をめぐりながら、次から次へと沢山の敵かもしれないものに出会う。ずらりと並んだ上皮細胞。進入した病原体。そうしたものの一つ一つが、敵か、敵でないか、は重要な問題だ。細胞たちは敵ならば武器を振りかざすつもりだ。――そこへ「敵じゃないよ」の声がかかる。

この、戦わないで、と教える「声」こそが、末梢性免疫寛容である。抑制性 T 細胞が、この声をかける。あるいは、抗体と結合した抑制性 Fc レセプターが引き起こす免疫細胞内の抑制性シグナルが、この声だ。

細胞たちはさらに、次から次へと敵らしきものに出会う。それが敵だと認識すれば、その敵に特化した猛者の分身がどっと増える。すなわち抗原に特異的な T 細胞が増える。それが制御不能になったら大変だ。

敵か敵でないか、すなわち生体にとって有用か無用か、という判断を誤れば、自己が攻撃され、がんが見逃されていく。そして私たちの体が悲鳴を上げるのだ。

免疫が何に寛容になるのか、どのように寛容になるのか。
免疫の細胞たちの戦うシーンを眺める視界を鮮やかにどんどんクリアにしてこられた 4 人の素敵な研究者の方々が、私たちと語るために教壇に立たれます。
目の前のものと戦うか、否か、という決断が次から次へと下されている免疫細胞がたたかう現場のリアルな息遣いがきこえてくるような珠玉のテーマたちを、どうぞ生き生きとお楽しみください。

イントロダクション

谷口維紹先生

9：00 ～ 9：15

～前提知識～

以下のキーワードを調べておけば役立つと思います。
Fc 受容体、ITAM, ITIM motifs, 抗体のアイソタイプ、retrovirus-mediated gene transfer, T 細胞抗原受容体、制御性 T 細胞；Regulatory T 細胞（Tre g）、FoxP3 転写因子

～講義概要～

「免疫寛容」（immunological torelance）、すなわち免疫系の根幹ともいえる自己と非自己の識別機構の研究の歴史は古い。1957 年に Ehrlich らは山羊の赤血球を他の山羊に注入すると溶血性の抗体が産生されることを発見した。それまで自己への免疫応答はそもそも出来ないものだと考えられていたが、この発見により、彼等はむしろ動物が自己破壊性の応答を回避する「調節的な工夫」が必要であると考え、"horror autotoxicus" と呼んだ。やがて「自己に対する免疫寛容は個体の遺伝的特性ではなく、その発生過程で獲得される」ことが判明したのである。

いうまでもなく、自己寛容の分子機構の解明は、自己免疫疾患の治療法を開発する上で必須の情報を与えると期待されているためこの分野の動向は大きな関心を持って注視されている。本統合講義ではまず、自己免疫疾患の発症と治療に関する研究で世界を先導している山本一彦教授（本学医学部）にご自身の研究室での最近の展開について解説して頂く予定である。

Burnet が「クローン選択説」で提唱したように、自己反応性リンパ球（禁止クローン）は一次リンパ組織（胸腺、骨髄）において「負の選択」を受けることによって除去される、といういわゆる中枢性寛容獲得の機構が存在することが明らかとなったが、それに加え、末梢での寛容の獲得と維持機構が存在することが明らかとなっている。とりわけ注目されているのが制御性 T 細胞 (Regulatory T cells) であるが、この細胞群は，外来抗原に対する免疫応答の抑制という context ではなく、自己免疫病の発症機構の基礎的研究から免疫自己寛容の維持に必須の細胞群として同定されたものであることに注目したい。今回は制御性 T 細胞を発見し、末梢性寛容の研究に大きなブレークスルーをもたらした坂口志文教授（京都大学再生医学研究所）に最新の知見を含めて解説していただくことを期待している。

免疫系の活性化の制御機構は近年分子レベルでの解明が大きく進み、リンパ球におけるシグナル伝達やその破綻による免疫寛容の破綻についても顕著な進展が見られている。なかでも、抗体分子の受容体である Fc 受容体の遺伝子発見とその機能の解析は、各種アレルギー反応における抗体・Fc 受容体によるシグナル伝達に新しい知見をもたらすとともに、抗体による免疫応答の仕組みについてその概念を一変させた、といっても過言ではない。本講義では、Fc 受容体の遺伝子発見から一貫して本分野を先導してきた Jeffrey Ravetch 教授（ロックフェラー大学）に、はるか米国からこの講義のためにお越しいただき、Fc 受容体シグナル系から見た免疫寛容の維持と破綻のメカニズムについて、実際のヒト疾患との関わりとともに最新情報を含めて解説して頂く予定である。

免疫学は脳・神経科学と並び、高次生命現象を理解する学問分野として急速に体系化が進んでおり、医学諸分野での疾患研究の基礎としての免疫学の重要性が広く認識されるようになっている。今後、免疫系という精緻に構成された生体の防御機構のより深い理解と応用によって、免疫病の原因解明とその治療法の確立、あるいはがんの免疫療法といった医学への更なる貢献がなされていくことが期待される。

～学生へのメッセージ～

"Discovery consists of seeing what everybody has seen and thinking what nobody has thought" ；常に自分の intuition を大切にしてください。

～御略歴～

1978 年	チューリッヒ大学大学院博士課程卒
1979 年	癌研究会癌研究所生化学部・研究員
1983 年	同・部長
1984 年	大阪大学細胞工学センター・教授
1985 年	東京大学医学部・教授
1997 年	東京大学大学院医学系研究科・教授
2004 年	米国がん学会国際問題検討委員会・座長
2005 年	日本学術会議・会員
2006 年	ニューヨーク大学医学部・附属教授

～表彰等～

朝日賞、ロベルトコッホ賞（ドイツ)、ハマー賞（米国)、国際インターフェロン学会ミルスタイン賞、藤原賞、慶應医学賞、日本学士院賞、米国がん学会・ペツコラー財団がん研究国際賞（米国・イタリア)、ベローナ大学・名誉医学博士、チューリッヒ大学・名誉博士、米国免疫学会名誉会員、米国ナショナルアカデミー・外国人会員、など

～研究の内容～

免疫と発がんを繋ぐ情報発現ネットワークの解析

～論文業績～

私の３０年近い研究歴の中で２５０報程度の欧文論文を発表；その中で、Nature, Science、Cell の３誌には５０報程度。

免疫システムにとっての自己とは？そしてどうして自己免疫疾患になるのか？

山本一彦先生

9：15 ～ 10：45

～前提知識と講義概要～

1．自己免疫疾患とは

関節リウマチ（RA）、全身性エリテマトーデス (SLE)、橋本病など、自己免疫疾患と呼ばれている疾患は多くある。しかし、それぞれの疾患が本当に自己免疫応答によって発症しているのか否かを決定することは容易ではない。厳密には、モデル動物において自己反応性のリンパ球の移入により病態が再現するなどの条件を満たすWitebsky の仮説があるが、ヒトでは、自己抗体の存在、臓器病変へのリンパ球の浸潤、免疫抑制薬が効果あるなどを総合して自己免疫疾患と判断している。

2．免疫システムにとって自己とは

リンパ球を中心とする免疫システムは外界のあらゆる異物を認識しなければならない。そこで、T 細胞、B 細胞においてT 細胞抗原受容体（TCR）、B 細胞抗原受容体（BCR）は、V(D)J 組み換え、遺伝子変換、体細胞突然変異などにより、抗原特異性の限りない多様化を作り出している。しかし、これらランダムに生じた抗原受容体の半数以上が自己の抗原と反応してしまうことが報告されている。したがって、このように必然的に生じてしまう自己反応性のリンパ球を除去するか、有効に働かないようにする種々のメカニズムがなくてはならない。これを免疫学的寛容（immunological tolerance）と呼ぶ。一方、すべての自己の抗原が通常の状態で免疫システムにさらされているわけではない。これらの自己抗原には免疫学的寛容は成立していない。

3．自己との反応がどうして引き起こされるのか

自己反応性をもつリンパ球が完全に除去されれば問題はない。しかし、どうもそれは現実的でないようである。事実、胸腺や骨髄など、T 細胞、B 細胞が分化する場で多くの自己反応性リンパ球が除去されるが、それでも末梢に自己反応性リンパ球は存在する。そこで、自己抗原を認識するリンパ球の反応を抑制したり、増殖させないような複数のメカニズムが存在する。さらに、自己反応性のリンパ球を積極的に抑制する制御性 T 細胞と呼ばれる細胞集団もある（坂口教授の講義）。そして、これらのメカニズムが破られると自己反応性リンパ球が増殖すると考えられる。

一方、抗原側から見ると、まずは、骨髄や胸腺で自己抗原が免疫系に提示されることが重要で、これがないと自己と反応するリンパ球が大量に作られてしまう。また、もともと免疫システムにさらされていない自己抗原がどこかの組織で発現したり自己抗原の修飾が起こった場合、免疫系は自己でないと判断して免疫応答が開始される。さらに外来抗原との免疫応答の一部が自己の抗原と交差反応してしまうこともある。

4．自己免疫疾患関連遺伝子とは

単一の遺伝子異常で自己免疫現象を呈するまれな疾患もあるが、多くの自己免疫疾患はそうではない。免疫学的寛容に関係した遺伝子が変異して、そうでない個体に比べて自己免疫になりやすい状態になる場合がある。この変異は遺伝子異常でないので、集団の中で一定の割合で維持される。それらの変異が幾つか重なり、それに環境からの影響があった場合、自己免疫疾患が発症すると考えられている。現在、common disease（ありふれた疾患）の疾患関連遺伝子変異が、全ゲノムにわたる関連解析で見つけられる様になってきた。

リンパ球に関しては、T 細胞のシグナルに関与するPTPN22、B 細胞のシグナルに関与する FCRL3 などがある。また、抗原側の修飾では、関節リウマチにおけるシトルリン化酵素 (PADI4) を挙げることができる。

５．抗原特異的な免疫制御は可能か

将来的な免疫療法がいろいろ考えられている。上述の種々のパスウェイを修復する治療薬や最終的な効果分子であるサイトカインを抑制する治療法が現在続々と開発されている。しかし、それらの多くは抗原非特異的な要素を標的としており、必ずしも異常な免疫応答だけが制御されない可能性がある。免疫応答全体が抑制される場合、感染症や発癌の危険性が増大する。

したがって、理想的な免疫治療を行うためには、抗原特異的な免疫制御法の検討も重要である。経口トレランスなど幾つかの方法が考えられている。免疫応答において、T 細胞は抗原特異的な刺激でクローナルな増殖をするという点に注目すると、新しい視点や方法論が開けてくる。

～御略歴～

１９７７年　東京大学医学部医学科を卒業
東京大学医学部附属病院と山梨県立中央病院で内科研修医
１９７９年　東京大学医学部物療内科に入局
１９８０年　東京大学医学部免疫学教室で研究に従事
１９８２年　ドイツ癌研究センター（ハイデルベルク）
　　　　　免疫遺伝学研究所客員研究員
１９８５年　帰国　東京大学医学部物療内科で勤務
１９９１年　東京大学医学部物療内科の講師となる
１９９３年　聖マリアンナ医科大学難病治療
　　　　　研究センター助教授として転出
１９９５年　九州大学生体防御医学研究所
　　　　　臨床免疫学部門の教授となる
　　　　　附属病院の内科科長も併任
１９９７年　東京大学大学院医学系研究科内科学専攻
　　　　　アレルギーリウマチ学の教授となり
現在に至る
医学部附属病院アレルギーリウマチ内科の科長も併任

～研究の内容～

自己免疫疾患の研究をいろいろな方向からやっています。東大免疫学教室の多田富雄教授そしてドイツの癌研究センターの Haemmerling 教授のもとで基礎免疫学の勉強をした後、およそ２０年前に、自己抗体が認識する自己抗原の遺伝子クローニングの研究を始めました。自己抗原の分析を通じて、抗原特異的な免疫応答の重要性が実感できました。

そのころも現在も、膠原病などの自己免疫疾患の治療法は副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬などの抗原非特異的なものが主体です。これらで疾患はかなりコントロール出来ますが、多くの副作用があり、重篤な感染症になったり、癌が生じたりすることもあります。これではとても理想的な治療法とは言えません。何とか、抗原特異的な免疫療法を開発したいと考えました。

抗原特異的な免疫応答の中心は何と言っても T 細胞です。T 細胞が抗原を認識するのは T 細胞受容体（TCR）です。そこでこの TCR に注目して、自己免疫疾患の臓器病変などの現場でリアルタイムにどんな TCR が使われているかを検出するシステムが出来ないかと考えまし

た。細胞で発現している mRNA を増幅する RT-PCR と SSCP(single strand conformation polymorphism：一本鎖の核酸は立体構造が違うので、その差を検出する電気泳動法) を組み合わせることで、ユニークなシステムが出来ました。これを使うと、免疫応答に応じて、どんな T 細胞クローンがその現場で増殖しているかが分かりました。

免疫応答の現場で活躍する重要な T 細胞クローンが分かるようになりましたから、次にその一つの細胞で使われている TCR に注目しました。T 細胞が抗原を認識するには、細胞毎に異なる多様性のある TCR の α 鎖と β 鎖という２つの分子が必要です。そして単一細胞で発現している TCR の α と β 鎖の遺伝子情報を全部回収する手法があれば、それを別のリンパ球に入れて、抗原特異的なリンパ球を人工的に再現出来ます。こんな単純な命題ですが、このシステムを完成させるのに多くの共同研究者とともに１０年近くかかりました。しかし、これは将来的な自己免疫疾患、感染症、癌などの治療に使えると考えています。

このような手法を使いながら免疫応答を解析している過程で、今まで知られていなかった新しいタイプの制御性 T 細胞を見つけました。現在、その解析とそれを用いた治療法の開発も進めています。

２０００年頃、医科学研究所の中村祐輔教授から、関節リウマチのゲノム解析を一緒にやらないかとお声がかかりました。理化学研究所に遺伝子多型研究センターが新設され、そこのチームリーダーを併任させて頂くことになりました。何人もの大学院生が研究に参画しました。その当時世界的には無理であろうと考えられていた、ゲノム全体に分布する一塩基多型（SNP）を使って、患者と健常人で多型頻度を比較するという関連解析の手法を中村教授は推進しました。センターの複数の研究チームが世界で初めての疾患関連遺伝子を見つけ Nature Genetics 誌などに報告しました。我々のチームも幾つかの関節リウマチに関連する遺伝子を報告しました。これらの発見を通して、自己免疫疾患の発症のメカニズムに対する新しい考え方が出来つつあります。これらの先端的な研究成果と驚異的な技術的な進歩で、ゲノムワイドの関連解析は２００６年頃から世界中の研究者が研究を開始しはじめました。現在、ものすごい競争が繰り広げられています。

～論文業績～

TCR と抗原特異的免疫制御

Yamamoto K et al. Antigen-specific immunotherapy for autoimmune diseases.
Expert Opin Biol Ther. 2007 7:359-67. Review.

Fujio K et al. Gene therapy of arthritis with TCR isolated from the inflamed paw.
J Immunol. 2006 177:8140-7.

Fujio K et al. Nucleosome-specific regulatory T cells engineered by triple gene transfer suppress a systemic autoimmune disease.
J Immunol. 2004 173:2118-25.

疾患関連遺伝子

Yamamoto K,Yamada R Lessons from a genomewide association study of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2007 357:1250-1. Editorial

Kochi Y et al. A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities.
Nat Genet. 2005 37:478-85.

Tokuhiro S et al. An intronic SNP in a RUNX1 binding site of SLC22A4, encoding an organic cation transporter, is associated with rheumatoid arthritis.
Nat Genet. 2003 35:341-8.

Suzuki A. et al.Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis.
Nat Genet. 2003 34:395-402.

～学生へのメッセージ～

免疫システムは高次機能システムと言われています。多くの細胞、分子が関与し、生まれたままのゲノム情報ではなく、抗原認識のための受容体遺伝子がランダムに変化し、そしてそれが選択されることによる可塑性のあるシステムです。このようにして個人の免疫システムが完成し、さらに外界からの刺激で反応しながら、システム自体がどんどん変化しています。それらの総体として個人の免疫システムは働いており、そして個体の維持になくてはならないものです。従って、免疫システムが変調を来すと、自己免疫疾患、アレルギー、感染症、癌などの疾患になります。

我々はまだ免疫システムの全容を理解していません。しかし、免疫に関与する多くの細胞や分子が分かりつつあります。２１世紀には、これらがどのような相互作用で免疫機能を発揮するのか、それぞれの疾患ではどこが異常なのかをきちっと把握して、副作用のない理想的な免疫療法を開発しなくてはならない時期に来ていると思います。また現実にそれらが可能な段階に人類の科学技術は到達していると思います。自己免疫疾患、アレルギー、臓器移植、感染症、そして癌という、人類に課せられた多くの疾患に立ち向かう為には、基礎と臨床の免疫学者が一緒になって、研究をどんどん推進する必要があります。今までは動物モデルが中心でした。しかし、これからはヒトの免疫システムの研究も同時に推進しなくては最終的な疾患の克服につながりません。やることは沢山あります。魅力に満ちた分野です。

制御性 T 細胞と免疫寛容

坂口志文（さかぐちしもん）先生

11：00 ～ 12：30

～講義概要～

正常な免疫系は、病原微生物などの非自己抗原に反応するが、正常な自己抗原には反応しない。この自己に対する免疫不応答、即ち免疫自己寛容が、正常個体でどのように確立され、どのように維持されるか、を知ることは、免疫学のみならず現代医学の重要な課題である。正常個体中に存在する制御性 T 細胞は、免疫自己寛容の維持、免疫応答の抑制的制御による免疫恒常性の維持に枢要である。内在性制御性 T 細胞は、CD25 (IL-2 receptor α-chain) 分子を構成的に発現する特異な T 細胞群である。正常動物末梢 CD ４＋ T 細胞の約 5 - １０％を占める CD25 ＋ T 細胞を除去すると、甲状腺炎、糖尿病など様々な自己免疫病が自然発症してくる。このような CD25 ＋ CD4 ＋制御性 T 細胞の少なくとも一部は、正常胸腺で機能的に成熟した状態で産生される。制御性 T 細胞の末梢での維持には IL-2 が必須であり、CD25 分子は単なる制御性 T 細胞のマーカーではなく、IL-2 レセプターの構成分子として必須の分子である。一方、Foxp3 は、制御性 T 細胞の発生、機能発現を制御するマスター制御遺伝子である。転写因子 Foxp3 は、胸腺、末梢の CD25 ＋ CD ４＋ T 細胞に特異的に発現しており、正常 T 細胞に Foxp3 を発現させると、機能、表現型の点で内在性制御性 T 細胞と同等の制御性 T 細胞に転換できる。Foxp3 ＋ CD25 ＋ CD4 ＋制御性 T 細胞の量的・質的異常は、様々な自己免疫疾患／炎症性疾患の直接的原因となる。例えば、小児の免疫不全疾患である IPEX(Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) 症候群では、高頻度に I 型糖尿病、甲状腺炎､炎症性腸疾患のみならず､重篤なアレルギー（皮膚炎、食物アレルギー）を発症する。また、内在性制御性 T 細胞、あるいは Foxp3 遺伝子の導入により作製した制御性 T 細胞を用いて、自己免疫病、アレルギーなど様々な免疫疾患の予防・治療が可能である。内在性制御性 T 細胞の制御能を強化すれば､移植臓器に対する拒絶反応を抑制し､長期の移植免疫寛容を誘導できる。逆に、内在性制御性 T 細胞の除去あるいは機能弱化は、自家腫瘍に対して有効な免疫応答を惹起できる。本講義では、自己／非自己に対する病的､生理的免疫応答制御における制御性 T 細胞の役割､制御性 T 細胞を用いた免疫疾患の治療、予防の可能性について議論する。

～参考文献～

Sakaguchi S, and Powrie F. Emerging challenges in regulatory T cell function and biology. Science. 317:627-629, 2007.

Fehervari, Z. and Sakaguchi, S. Peacekeepers of the immune system. Scientific American. 295:56-63, 2006.
(翻訳 :「免疫の“守護神 " 制御性 T 細胞」日経サイエンス２００７年１月号２２－３０頁)

～御略歴～

1976年3月　京都大学医学部医学科卒業
1976年5月　医師免許取得
1976年4月　京都大学大学院医学研究科入学
1977年10月　愛知県癌センター研究所
実験病理部門研究生
1980年4月　京都大学医学部免疫研究施設
及び附属病院輸血部医員
1983年9月　京都大学医学部博士号取得
1983年9月　Johns Hopkins 大学客員研究員
1987年7月　Stanford 大学客員研究員
1989年7月　Scripps 研究所免疫学部助教授
1992年10月　新技術事業団「さきがけ２１研究」
研究員
1995年4月　（財）東京都老人総合研究所
免疫病理部門部門長
1999年2月　京都大学再生医科学研究所
生体機能調節学分野教授
2007年10月　京都大学再生医科学研究所所長

～表彰～

1986年7月　Lucille P. Markey Award for Biomedical Science
2003年11月　持田記念学術賞
2004年6月　Cancer Research Institute's 2004 William B. Coley Award for Distinguished Research in Basic and Tumor Immunology
2005年11月　武田医学賞
2005年12月　高峰記念三共賞
2007年4月　文部科学大臣表彰科学技術賞

所属学会：日本免疫学会（理事）、日本リウマチ学会、日本病理学会、
アメリカ免疫学会（American Association of Immunologists）
学術誌編集：Journal of Experimental Medicine (Advisory Editor), Immunity (Editorial Board),
Immunological Reviews (Editorial Board), Journal of Immunology (Associate Editor)
Seminars in Immunopathology (Advisory Editor)

The multiple roles of IgG antibodies in the immune response

Dr. Jeffrey V. Ravetch

13：30～15：00

～前提知識と講義概要～

Antibodies were first described by Kitasato and von Behring over 100 years ago as "anti-toxins", molecules capable of neutralizing the toxic effects of infectious agents. The mechanisms by which IgG antibodies mediate these effector activities is now appreciated to result from their selective ability to activate cells of the innate immune system, such as macrophages, by engagement of specialized IgG receptors, known collectively as Fc receptors. These effector pathways are also critical to the therapeutic activity of IgG antibodies for the treatment of cancers and infectious diseases. In addition to mediating effector responses, IgG antibodies are potent regulators of the immune response insuring that tolerance to self is maintained. Perturbations in these regulatory pathways contribute to autoimmunity. The therapeutic potential of manipulating these pathways to restore tolerance and prevent autoimmune diseases is emerging as a significant new approach to the treatment of these diseases.

～学生へのメッセージ～

Enjoy the lecture

～前提知識～：

I'll provide the background you'll need to follow the lecture

～参考文献～

Nimmerjahn, F. and Ravetch, J.V. (2008) Fc γ receptors as regulators of immune responses.Nature., vol ume 8: 34-47

～御略歴～

Jeffrey V. Ravetch, M.D., Ph.D. is currently the Theresa and Eugene Lang Professor at the Rockefeller University and Head of the Leonard Wagner Laboratory of Molecular Genetics and Immunology since 1996.

Dr. Ravetch, a native of New York City, received his undergraduate training in molecular biophysics and biochemistry at Yale University, earning his B.S. degree in 1973, where he pursued research studies with Donald M. Crothers on the thermodynamic and kinetic properties of synthetic oligoribonucleotides. He continued his training at the Rockefeller University – Cornell Medical School MD/Ph.D program, earning his doctorate in 1978 in genetics with Norton Zinder and Peter Model by investigating the genetic basis for the regulation of viral replication and gene expression for the single stranded DNA bacteriophage f1. In 1979 he earned his M.D. from Cornell University Medical School. Following postdoctoral studies at the NIH with Phil Leder where he identified and characterized the genes for the human IgM antibody and the DNA elements involved in switch recombination, in 1982 Dr. Ravetch joined the faculty of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and Cornell Medical College. His laboratory cloned the first genes for Fc receptors, identified the SHIP inhibitory receptor signaling pathway and contributed significantly to understanding the mechanisms of antibody mediated effector responses, establishing the FcR pathways as fundamental components of the immune response. In addition to his studies on antibody receptors, Dr. Ravetch has made fundamental contributions to the genetics of the malaria parasite and with the identification of the first cytokine, IP-10, established this class of molecules as novel mediators of inflammation.

He has published over 155 papers in the highest

profile journals in molecular biology, immunology and molecular parasitology.

Dr. Ravetch has received numerous awards for his research including the Burroughs-Wellcome Scholar Award, the Pew Scholar Award, the Boyer Award, the Kunkel Lecturer, the Ecker Lecturer, the NIH Merit Award, the Lee C. Howley, Sr. Prize for arthritis research, the AAI-Huang Foundation Meritorious Career Award and the William B. Coley Award. In 2006, he was elected to the National Academy of Sciences and to the Institute of Medicine in 2007.

He has contributed extensively to the scientific community by serving as a member of the Scientific Advisory Boards of the Cancer Research Institute, the Irvington Institute for Medical Research and the Damon Runyon Foundation. He has been active in biotechnology for the last decade, having served as a consultant or member of the Scientific Advisory Boards of Millennium Pharmaceuticals, Exelexis Pharmaceuticals, Regeneron Pharmaceuticals, Medimmune, Genentech and Novartis. He founded MacroGenics in 2000 with Leroy Hood, Alan Aderem and Reudi Aebersold and Centaurus Pharmaceuticals in 2007.

CURRICULUM VITAE

Date and Place of Birth: May 3, 1951; New York, New York

Education:

June 1973 -B.S., Yale University, New Haven, CT

June 1978 -Ph.D., Laboratory of Genetics (N. Zinder and P. Model), The Rockefeller University, New York, NY

June 1979 -M.D., Cornell University Medical College, New York, NY

Postdoctoral Training: 1979 - 1982 Laboratory of Molecular Genetics (P. Leder), NICHD, NIH, Bethesda, MD

Positions and Appointments:

1997- Theresa and Eugene M. Lang Chair, The Rockefeller University

1996- Professor, The Rockefeller University

1993-Adjunct Professor, Department of Microbiology and Immunology, Jefferson Medical College and Jefferson Cancer Institute

1990 -1996 Attending, Division of Hematologic Oncology, Department of Medicine, Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases

1990 - 1996 Member, Division of Molecular Biology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ; Professor, Cornell University Medical College

1986 - 1990 Associate Attending, Division of Medical Oncology, Hematology-Lymphoma Service, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

1986 - 1990 Associate Member, Division of Molecular Biology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Associate Professor, Cornell University Medical College

1984 - 1987 Guest Investigator, Laboratory of Cellular Physiology and Immunology, The Rockefeller University

1982 - 1986 Assistant Member, Division of Molecular Biology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Assistant Professor, Cornell University Medical College

1979 - 1982 Research Associate, Laboratory of Molecular Genetics, NICHD, National Institutes of Health

1973 - 1979 Biomedical Fellow, The Rockefeller University

1972 - 1973 Teaching Assistant, Dept. of Chemistry, Yale University

Honors and Awards:

NSF Summer Research Fellowships, 1971, 1972

Cum laude, Yale College, 1973

Charles E. Culpeper Fellow, 1983-1985

Pew Scholar, 1985-1989

Burroughs-Wellcome Award in Molecular Parasitology, 1986

Irma T. Hirschl/Monique Weill-Caulier Trust Career Scientist Award, 1986

Boyer Research Award, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1988

Kunkel Lecturer, Rockefeller University, 1996

NIH MERIT Award, 1997

Ecker Lecturer, Case Western Reserve University, 2000

Lee J. Howley, Jr. Award, 2004

AAI-Huang Foundation Meritorious Career Award, 2005

Member, National Academy of Sciences, 2006

William B. Coley Award, Cancer Research Institute, 2007

Member, Institute of Medicine, 2007

Patents:

5,116,965-Methods of obtaining histidine-rich protein genes of plasmodia
5,723,593-Diagnostic assay for Charcot Marie Tooth disease type 1B
5,728,377-Methods and compositions Incorporating IP-10
5,824,487-Method for screening for targets for anti-inflammatory or anti-allergic agents.
5,876,927-Nucleic acid diagnostic assay for Charcot-Marie-Tooth Disease type IB
5,877,396-Mice mutant for Fc Receptors and method of treating autoimmune disease.
6,676,927-Animal model and methods for its use in the selection of cytotoxic antibodies
7,038,031-DNA encoding FcγR receptor protein on NK cells.

Other Activities:

National

Ad hoc member, Immunobiology Study Section, 1986-1990
Ad hoc member, Tropical Medicine and Parasitology Study Section, 1988-1990
Member, Allergy and Immunology Study Section, 1990-1994
Member, Blood Diseases Advisory Panel of The New York Community Trust, 1990-1996
Founder and Organizer (with D. Wirth and L. van der Ploeg), Annual Woods Hole Molecular Parasitology Meeting, 1990-1992
NIH Task Force on Immunology and Aging, 1994
Institute of Medicine, Nat'l Academy of Sciences, Committee on Malaria Vaccines, 1995
AAI, American Association of Immunologists, Public Affairs Committee, 2003-2005

Editorial

Advisory Editor, The Journal of Experimental Medicine
Transmitting Editor, International Immunology
Editorial Advisory Board, Current Drug Targets – Inflammation & Allergy

Scientific Advisory Board

Cancer Research Fund of the Damon Runyon - Walter Winchell Foundation 1996-2000;Cancer Research Institute;Irvington Institute for Medical Research;Portola Pharmaceuticals

Professional Memberships:

American Society for Biochemistry and Molecular Biology, American Society for Cell Biology, Harvey Society, AAAS
,AAI,The Kunkel Society

Home Address: 500 Park Ave., 39th floor
Tel. #: (212) 371-1247 New York, NY 10022
Office Address: The Rockefeller University
Tel. #: (212) 327-7321 1230 York Ave., Box 98
FAX #: (212) 327-7318 New York, NY 10021
E-Mail: ravetch@rockefeller.edu

Dependents#: 2 Military Services: 1979-1982 USPHS Surgeon (04)

- Memo-