

令和 2 年 7 月 14 日現在

機関番号：82610

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05903

研究課題名(和文)リポクオリティが制御する膜マイクロドメインの動態と機能

研究課題名(英文)Significance of membrane microdomain Lipoquality in the regulation of inflammatory signals

研究代表者

反町 典子 (Toyama-Sorimachi, Noriko)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・分子炎症制御プロジェクト長

研究者番号：30217468

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 73,900,000円

研究成果の概要(和文)：細胞膜やオルガネラを構築する膜ドメインは、物理的区画であると同時にシグナルを媒介する場を提供する。本研究は、膜の特定の機能ドメインを構築する脂質分子種が炎症細胞の機能発現において果たす役割を、新たに開発された脂質プローブを用いて解析した。ゴルジ体やリソソーム上のスフィンゴミエリンによって構築されるドメインが、STINGやTLR9のシグナル伝達に重要な役割を果たすことを見出した。さらに膜タンパク質のシス型相互作用によるスフィンゴ脂質の膜ドメインが、マクロファージの大容量貪食に重要であることを見出した。本研究成果は、細胞内の脂質膜ドメインの新たな機能と新たな炎症制御機構を明らかにしたものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エネルギー源、メディエーターとしての役割についての理解に比し、膜としての脂質の機能解析の現状は、ツールも少なく困難が多い。そのような状況下で、本研究は新たな脂質プローブを用い、細胞機能発現における“膜脂質ドメインの質”の重要性を明らかにしたものである。同時に、膜受容体とシグナル分子という、タンパク質を中心として理解が進められてきた炎症応答に、膜脂質ドメインが担う細胞内の空間的炎症制御のメカニズムが明らかになったという点において、新たな炎症制御概念を樹立するとともに、治療戦略の作出に新たな可能性をもたらした。

研究成果の概要(英文)： Membrane lipid bilayer plays important functions not only as physical barrier of cells/organelles but also as signal platforms. We here investigated the role of lipid microdomains in inflammatory responses using newly established probes which specifically bind to phosphatidyl serine or sphingomyelin (SM). We found that SM was detected in the cytosolic leave of membranes of trans-golgi network, recycling endosomes and lysosomes. SM-enriched membrane domains in trans-golgi network recruited STING and TBK1, and mediated STING-dependent type I Interferon productions. STING palmitoylation was critical for its localization to SM-rich golgi membrane. We also found that SM-rich domain in lysosomes was constituted depending on MHC class I and its cis-interacting C-type lectin, and this domain played important role for macrophage phagocytosis. Our results revealed that SM-enriched membrane microdomains in organelle provide important platforms for transmitting various inflammatory signals.

研究分野：細胞生物学

キーワード：膜脂質ドメイン 炎症 シグナル伝達 リポクオリティ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自然免疫細胞では、脂質マイクロドメインに依存したエンドサイトーシスによって起炎物質や抗原を取り込み、エンドソームからリソソームにかかる小胞空間で炎症シグナルが伝達・修飾される。サイトカイン受容体や Toll 様受容体(TLR)をはじめとする病原体センサーの中には、エンドサイトーシスによって取り込まれ、その際、特定の脂質マイクロドメインと挙動を共にするものが多数知られている。核酸を認識する TLR7/9 は、エンドリソソームにおいてリガンドを認識し、NF κ B 経路と IRF 経路の活性化を誘導する。さらに、これら炎症細胞によるサイトカイン分泌におけるエキソサイトーシス、TLR 刺激に依存した MHC-class I のファゴソームへの輸送と抗原のプロセッシングなどでも報告があるように、炎症惹起には極めて重要なプロセスがエンドリソソームシステムにおける小胞空間に依存することが明らかとなってきた。特に、これまで細胞表面で議論されてきた脂質マイクロドメインは、エンドソームへ移行後もなおシグナル伝達のプラットフォームとして機能し、その際細胞内物質輸送と密接なかかわりのもとに、局所ごとに脂質組成に特徴をもつ膜ドメインがシグナルの“場”を提供し、細胞機能を制御していると考えられる。

申請者は、脂質マイクロドメインに依存した炎症シグナルの制御機構に焦点をあてて研究を進めており、これまでに炎症刺激に依存して惹起される、特定の脂質マイクロドメインに由来する小胞のダイナミックな輸送と再編成、および小胞内物質環境の管理制御がこれらの細胞の機能発現に重要であることを報告してきた。さらに、脂質マイクロドメインの主要な構成成分であるスフィンゴミエリン(SM)が、膜タンパク質との相互作用を介して炎症シグナルの媒介に重要な役割を果たすことを見出し、タンパク質機能と膜脂質の質(膜リポクオリティ)を連結させ包括的に炎症応答を理解する必要性が高まった。分担者の田口らによって独自に開発された SM とホスファチジルセリン(PS) をそれぞれ特異的に認識するタンパク質性蛍光プローブを用いることで、生細胞における PS/SM の輸送・分布等が高感度で観察できるようになったことから、これらの脂質が構築する膜ドメインの輸送・局在と細胞機能との連関を解析することで、新たな炎症制御機構の理解を目指した。

2. 研究の目的

炎症細胞では、脂質マイクロドメインは炎症シグナルの制御に重用であり、特定の脂質マイクロドメインに由来する小胞のダイナミックな輸送と再構成、および小胞内物質環境の管理制御が炎症細胞の機能発現には重要である。本研究では、炎症応答における膜脂質ドメインの制御機構と機能的重要性を、特にスフィンゴ脂質に着目して、膜脂質ドメインの輸送、炎症シグナル伝達における役割を明らかにすることを目的として行った。そのために、膜脂質ドメインを可視化するための新規プローブ開発にも取り組んだ。

3. 研究の方法

(1) 細胞内脂質ドメインの局在解析

分担者の田口らが独自に開発を行ってきた phosphatidylserine(PS)選択的プローブ、およびスフィンゴミエリンプローブを用いて、細胞内、細胞表面の脂質膜ドメインを可視化した。またこれらのプローブ遺伝子を細胞に導入し、生きた細胞内でオルガネラにおける脂質局在を解析した。

(2) 病原体センサーを介した自然免疫細胞応答の解析

培養細胞を種々の自然免疫センサーのアゴニストで刺激し、細胞内の脂質膜ドメインの動態を可視化した。また上清中のサイトカイン産生を ELISA によって解析し、並行して細胞内のサイトカイン mRNA を RT-qPCR によって定量した。また炎症シグナルについては、刺激細胞の total lysate を用いたウエスタンブロットによって解析した。

(3) 好中球のケモタキシス

骨髓より調整した好中球画分を用いて、フォルミル化ペプチドに対する細胞遊走を、ケモタキセルを用いた細胞遊走アッセイによって定量した。

(4) マクロファージ貪食応答の解析

マウス腹腔内より回収したマクロファージに、IgG でコートしたラテックスビーズを貪食させ、その過程での脂質膜ドメインの解析、および貪食ビーズ量を定量した。

4. 研究成果

(1) 新たな脂質プローブの開発(田口)

equinatoxin-II (EqII)は分子量約 20kDa のイソギンチャク由来の pore-forming toxin であり、SM に選択的に結合する (Bakrac et al., JBC, 2008)。分担者の田口らは、EqII に点変異を導入し、細胞毒性の極めて低い SM 選択的プローブの開発に成功した。この新規 SM 可視化プローブにより、細胞膜だけでなく細胞内小器官を含めた SM の動態をはじめて生細胞で追跡すること

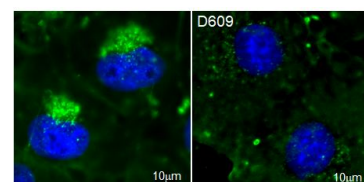


図 1. 細胞内小器官の SM の可視化
SM 合成阻害剤(左)によって EqII の
蛍光(右)は消失する

が可能になった (図 1)。

(2) 細胞内スフィンゴミエリンの局在解析 (田口、反町)

細胞毒性が極めて低い SM 選択的プローブ (改変型 equinatoxin-II) により細胞内の SM を可視化したところ、トランスゴルジネットワーク、リサイクリングエンドソーム、そしてリソソームなどのオルガネラの細胞質側脂質層に SM が存在していることが示唆された。また、トランスゴルジネットワークに局在する SM は、活性化状態にある自然免疫分子 STING と非常に良く共局在することが明らかになった。また、SM はマクロファージの分泌リソソームに局在することを見出した。さらに、改良型 Eq-II の発現を Doxycycline によって誘導できるトランスジェニックマウスを樹立し、自然免疫細胞における SM 局在を、細胞株ではなく *ex vivo* 生細胞で解析できる実験系を作出した。これらを用いて、SM が自然免疫細胞のオルガネラの細胞質側に存在することを見出した。このマウスは、遺伝子導入が困難な自然免疫細胞の SM ドメインを解析するための有用なツールとなった。

(3) 脂質プローブと蛋白質近傍分子同定法を組み合わせた PS 膜ドメインに局在するタンパク質の網羅的同定 (田口)

独自に開発を行ってきたリン脂質 phosphatidylserine (PS) 選択的プローブと、蛋白質近傍分子同定法を組み合わせることによって、PS の近傍に存在する蛋白質を網羅的に同定することに成功した。この手法は、特定の膜脂質に結合または近傍で協調して機能する蛋白質を、生細胞から同定する道をはじめて開いたもので、リポクオリティの理解に大きく貢献する基幹技術である。

(4) 好中球のケモタキシスにおける脂質膜ドメインの役割 (反町)

自然免疫細胞の膜マイクロドメインの構築と機能を、好中球のケモタキシスに着目して解析を進めた。MHC クラス I とそのシス型 C 型レクチン受容体 Ly49Q は、好中球の極性形成と遊走を制御する。これら分子のシス相互作用は、好中球上で GM1 とコレステロールが濃縮した脂質ドメインを構築すること、さらにこれら分子のシス相互作用に構築される膜ドメインが、これら受容体を介したシグナルに依存して好中球の SHIP1 および SHIP2 の局在制御を担っていることを見出した。興味深いことに、Ly49Q は好中球のケモタキシスの際に uropod への SHIP2 の集積を媒介し、これにより uropod の安定化を担っている可能性が示された。また好中球の極性形成にはダイナミンに依存したエンドサイトーシスが方向決定に必要であることを見出した。好中球の極性形成メカニズムにはまだ不明な点が残されている。本研究は、好中球遊走を制御するシグナル分子が、シス型受容体によって構築される膜ドメインによって時空間制御を受け、その結果好中球の極性形成が担われているという、膜ドメインと膜受容体の協調的機能による新たな制御機構を示す知見となった。

(5) オルガネラの脂質膜ドメインに依存した STING の新規活性制御機構 (田口)

自然免疫分子 STING は細胞質に存在するキナーゼ TBK1 を膜上にリクルートし自己リン酸化を引き起こすことで TBK1 を活性化し、自然免疫シグナルを発動する足場タンパク質と考えられている。田口らは、SM 選択的プローブにより細胞内の SM を可視化したところ、トランスゴルジネットワーク、リサイクリングエンドソーム、そしてリソソームなどのオルガネラの細胞質側脂質層に SM が存在していることを示唆するデータを得た。また、トランスゴルジネットワークに局在する SM は、活性化状態にある自然免疫分子 STING と非常に良く共局在することが明らかになった。さらに、TBK1、SM、種々のゴルジ体局在タンパク質の同時可視化実験を行ったところ、(1) TBK1 がリクルートされる場所は、SM が濃縮して存在するトランスゴルジネットワークであること、(2) STING のパルミトイル修飾阻害によって、TBK1 のゴルジ体へのリクルートが抑制されることを見出した。さらに、SM を含有するゴルジ体細胞質側脂質領域は、パルミトイル修飾化 STING の性状を変化させ、細胞質タンパク質 TBK1 のリクルートを促進する領域であることを明らかにした。これらを通じて、オルガネラ膜特異的なポクオリティの機能として、細胞質 DNA 応答自然免疫分子 STING が、ゴルジ体の中の SM で形成される膜ドメインで活性化を受け、I 型インターフェロン応答を惹起していることを明らかにした (Nature Commun 2016)。

(6) マクロファージ貪食機能におけるスフィンゴ脂質膜ドメインの役割 (反町)

SM 選択的プローブと種々の脂質プローブを用いて Ly49Q 周辺膜脂質の脂質分子種および分布を解析した結果、Ly49Q は SM、コレステロール、GM1 が濃縮した膜ドメインを構築し、細胞表面のみならずエンドリソソームにおいてもこれら脂質によって構築される膜ドメインが Ly49Q 依存的に検出された。一次構造より Ly49Q の膜貫通領域近傍に脂質相

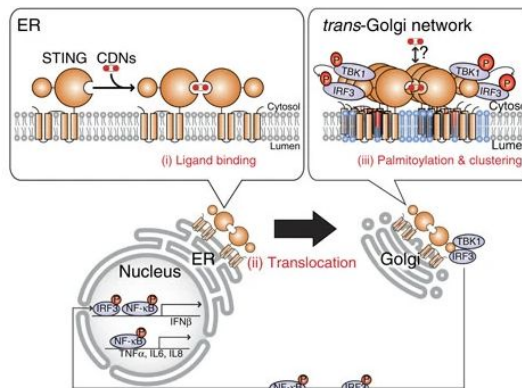


図 2.オルガネラ膜脂質ドメインに依存した STING の新規活性化機構 (Mukai K. et al. Nature Commun. 2016 より引用)

フィンゴ脂質と相互作用をしている可能性が強く示唆された。Ly49Q と MHC クラス I のシス型相互作用によって構築される膜ドメインの自然免疫応答における役割を解析したところ、Ly49Q はマクロファージのマクロピノサイトーシスに必須であり、マクロファージの大容量の貪食に際して、細胞膜容量の速やかに増大させるための分泌リソソームの開口放出を制御することを見出した。さらに興味深いことに、Ly49Q と MHC クラス I のシス型相互作用によって分泌リソソームにスフィンミエリン、GM1、コレステロールが濃縮された膜ドメインが構築され、この脂質ドメインの構築によってマクロファージの大容量貪食が可能となることが示唆された。マクロファージは、数十 μm の自身の直径に対し、20 μm 以上の大きさの物体を貪食することが可能といわれている。その際貪食対象を包み込む膜脂質の動員については、ほとんど解析がなされていなかったが、本研究はマクロファージがどのように大容量の貪食を可能にしているメカニズムの一端を、スフィンゴ脂質膜ドメインが担う分泌リソソームの開口放出として明らかにしたものであり、新規性独創性に富む成果となった(図3)。

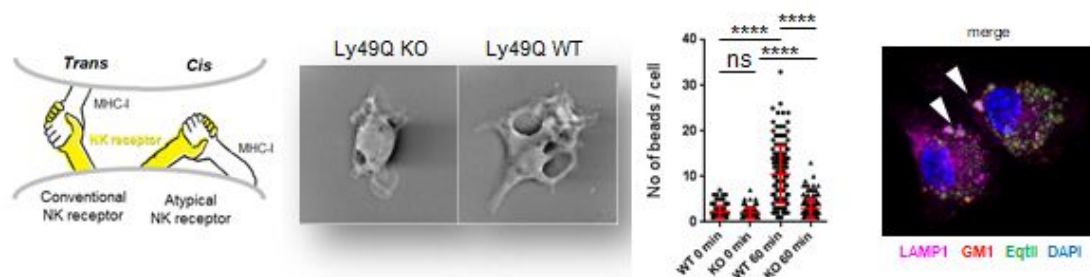


図2.シス型膜受容体相互作用が担う膜脂質ドメインのマクロファージ貪食作用における重要性
MHC クラス I と Ly49Q によるシス型相互作用は、マクロファージのマクロピノサイトーシスと貪食に必須の役割を果たす。シス型相互作用によって、分泌リソソームに SM と GM1 が集積した膜ドメインが形成されることで、大容量貪食が担われていることが示唆された。

(7) TLR シグナルにおける SM 代謝の重要性

マクロファージの自然免疫センサーの一つである TLR9 の応答において、リガンドが取り込まれた小胞で酸性スフィンゴミエリナーゼ(SMase)による SM→Ceramide の代謝が起きていることを発見し、さらに TLR9 応答の場合における Ceramide の生成、代謝制御が下流のシグナル伝達及びサイトカイン産生に重要であることを見出した。一方、短鎖 Ceramide を添加して Ceramide の増加をバイパスすると、短時間のうちに細胞内で Sphingosine に代謝されること、また SIP は I 型インターフェロン産生を抑制することから、エンドリソソームにおける SM 代謝産物の重要性が強く示唆された。

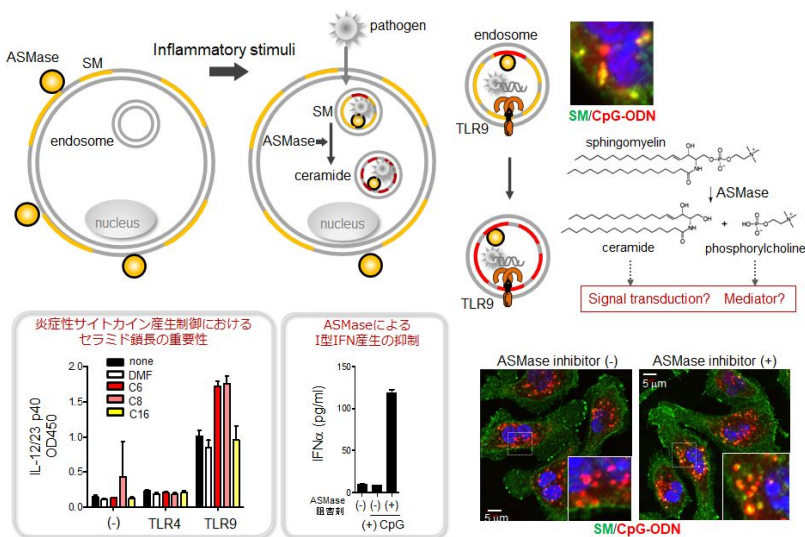


図3.シス型膜受容体相互作用が担う膜脂質ドメインのTLR9 応答における重要性
MHC クラス I と Ly49Q によるシス型相互作用は、TLR9 に依存した I 型 IFN 産生に必須の役割を果たしている。そのメカニズムの一端として、TLR9 シグナルが伝達されるエンドリソソームに SM を動員し、SM セラミド代謝を見出した。
エンドリソソーム上で SM は酸性スフィンゴミエリナーゼによってセラミドに変換されるが、この過程が I 型 IFN 産生の重要な制御因子であること、エンドリソソーム上のセラミド分子種が炎症性サイトカインの重要な制御因子となることを見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kobayashi T, Tsutsui H, Shimabukuro-Demoto S, Yoshida-Sugitani R, Karyu H, Furuyama-Tanaka K, Ohshima D, Kato N, Okamura T, Toyama-Sorimachi	4. 巻 29
2. 論文標題 Lysosome biogenesis regulated by the amino-acid transporter SLC15A4 is critical for functional integrity of mast cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int Immunol.	6. 最初と最後の頁 551-566
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/intimm/dxx063.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Wang XX, Hu Y, Keep RF, Toyama-Sorimachi N, Smith DE.	4. 巻 124
2. 論文標題 A novel role for PHT1 in the disposition of l-histidine in brain: In vitro slice and in vivo pharmacokinetic studies in wildtype and Pht1 null mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 94-102
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bcp.2016.11.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 小林俊彦、向井康治朗、田口友彦、反町典子	4. 巻 69
2. 論文標題 炎症・感染応答を担うオルガネラ	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床免疫アレルギー科	6. 最初と最後の頁 99-106
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsudaira T, Mukai K, Noguchi T, Hasegawa J, Hatta T, Iemura SI, Natsume T, Miyamura N, Nishina H, Nakayama J, Semba K, Tomita T, Murata S, Arai H, Taguchi T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Endosomal phosphatidylserine is critical for the YAP signalling pathway in proliferating cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1246
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-017-01255-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Wang XX, Hu Y, Keep RF, Toyama-Sorimachi N, Smith DE.	4. 巻 15
2. 論文標題 A novel role for PHT1 in the disposition of l-histidine in brain: In vitro slice and in vivo pharmacokinetic studies in wildtype and Pht1 null mice.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochem Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 94-102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2016.11.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 反町典子	4. 巻 67
2. 論文標題 細胞膜の機能的区画化におけるクラスターとドメインの概念とその制御	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 生体の科学 特集号「脂質ワールド」	6. 最初と最後の頁 220-226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi T, Tanaka T, and Toyama-Sorimachi N.	4. 巻 5(16)
2. 論文標題 Separation of Intracellular Vesicles for Immunoassays.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Bio-protocol	6. 最初と最後の頁 e1571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Seto E, Yoshida-Sugitani R, Kobayashi T, Toyama-Sorimachi N.	4. 巻 10(15)
2. 論文標題 The assembly of EDC4 and Dcp1a into processing bodies is critical for the translational regulation of IL-6.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0123223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0123223	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 小林俊彦、反町典子	4. 巻 34
2. 論文標題 細胞内アミノ酸輸送に依存した新たなTLRシグナル制御機構	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 細胞工学	6. 最初と最後の頁 557-561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小林俊彦、反町典子	4. 巻 33
2. 論文標題 リソソーム環境に依存した炎症シグナルと自己免疫疾患の病態	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 実験医学増刊号	6. 最初と最後の頁 75-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 2.Henmi, Y., Oe, N., Kono, N., Taguchi, T., Takei, K., and Tanabe, K.	4. 巻 342
2. 論文標題 Phosphatidic acid induces EHD3-containing membrane tubulation and is required for receptor recycling.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Exp. Cell Res.	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2016.02.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami, A., Maekawa, M., Kawai, K., Nakayama, J., Araki, N., Semba, K., Taguchi, T., Kamei, Y., Takada, Y., and Higashiyama, S.	4. 巻 110
2. 論文標題 Cullin-3/KCTD10 E3 complex is essential for Rac1 activation through RhoB degradation in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 650-661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13899	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taguchi, T., and Mukai, K.	4. 巻 59
2. 論文標題 Innate immunity signalling and membrane trafficking.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr. Opin. Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceb.2019.02.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuji, T., Cheng, J., Tatematsu, T., Ebata, A., Kamikawa, H., Fujita, A., Gyobu, S., Segawa, K., Arai, H., Taguchi, T., Nagata, S., and Fujimoto, T.	4. 巻 116
2. 論文標題 Predominant localization of phosphatidylserine at the cytoplasmic leaflet of the ER, and its TMEM16K-dependent redistribution.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. U S A	6. 最初と最後の頁 13368-13373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1822025116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanigawa, K., Maekawa, M., Kiyoi, T., Nakayama, J., Kitazawa, R., Kitazawa, S., Semba, K., Taguchi, T., Akita, S., Yoshida, M., Ishimaru, K., Watanabe, Y., and Higashiyama, S.	4. 巻 234
2. 論文標題 SNX9 determines the surface levels of integrin $\alpha 1$ in vascular endothelial cells: Implication in poor prognosis of human colorectal cancers overexpressing SNX9.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Cell. Physiol.	6. 最初と最後の頁 17280-17294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.28346	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hansen, A. L., Mukai, K., Schopfer, F. J., Taguchi, T., and Holm, C. K.	4. 巻 16
2. 論文標題 STING palmitoylation as a therapeutic target.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Mol Immunol	6. 最初と最後の頁 236-241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41423-019-0205-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 15件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Noriko Toyama-Sorimachi.
2. 発表標題 Sphingolipid microdomains in innate immune cells.
3. 学会等名 2nd International Conference on LipoQuality 2019 (60th ICBL Satellite Symposium) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 反町典子、田口友彦
2. 発表標題 Cis-interaction between NK receptor and MHC class I mediates bulk phagocytosis in macrophages
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 反町典子
2. 発表標題 エンドリソソームに依存した炎症制御-疾患横断的治療標的の探索に向けて-
3. 学会等名 免疫サマースクール2019 in 愛媛 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohiko Taguchi
2. 発表標題 Indication of the involvement of a Golgi sphingomyelin-enriched domain in the innate immunity signalling
3. 学会等名 GLYC025th (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 向井康治朗、仁木隆裕、新井洋由、田口友彦
2. 発表標題 自然免疫分子STINGの活性化分子機構
3. 学会等名 第92回生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田口友彦、向井康治朗
2. 発表標題 自然免疫分子STINGの活性を厳密に制御する細胞内物質輸送
3. 学会等名 2019年生理学研究所研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林俊彦、反町典子
2. 発表標題 炎症シグナルのハブとしてのエンドリソソームとその制御機構
3. 学会等名 第69回日本細胞生物学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小林俊彦、筒井英充、大島大輔、反町典子
2. 発表標題 リソソーム局在型オリゴペプチドトランスポーターSLC15A4によるマスト細胞の炎症応答制御機構
3. 学会等名 第12回トランスポーター研究会年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kobayashi T, Tsutsui H, Ohshima D, Toyama-Sorimachi N
2. 発表標題 Regulatory role of SLC15A3 in the systemic inflammation.
3. 学会等名 第46回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kobayashi T, Tsutsui H, Ohshima D, Toyama-Sorimachi N.
2. 発表標題 Regulatory role of a lysosome-resident oligopeptide transporter SLC15A4 in the inflammatory responses of mast cells.
3. 学会等名 Annual meeting of the International Cytokine and Interferon Society (Cytokines 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Noriko Toyama-Sorimachi, Toshihiko Kobayashi
2. 発表標題 Lysosome-resident amino acid/oligopeptide transporter, SLC15A4, as a therapeutic target for systemic lupus erythematosus.
3. 学会等名 第32回年会薬物動態学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Noriko Toyama-Sorimachi
2. 発表標題 トランスポータータンパク質を標的とした自己免疫疾患治療薬の探索
3. 学会等名 第138年会日本薬学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田口友彦、向井康治朗
2. 発表標題 自然免疫分子STINGの活性化を支えるゴルジ体脂質ドメイン
3. 学会等名 第61回日本脂質生化学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriko Toyama-Sorimachi
2. 発表標題 Environmental control of endosomes/lysosomes by SLC15A4 is crucial for inflammatory responses and disease pathogenesis.
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 反町典子
2. 発表標題 自己免疫疾患の新規治療標的としてのエンドリソソームシステムと創薬への取り組み
3. 学会等名 千葉大学リーディング大学院セミナー（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kobayashi T, Ohshima D, Toyama-Sorimachi N
2. 発表標題 Regulatory role of an oligopeptide transporter SLC15A4 in inflammatory responses in mast cells.
3. 学会等名 16th International Congress of Immunology（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kobayashi T, Ohshima D, Toyama-Sorimachi N.
2. 発表標題 Transporter SLC15A4 Regulates Allergic Reactions by Controlling Mast Cell Homeostasis and Inflammatory Response
3. 学会等名 Gordon Research Conference “Membrane Transport Proteins” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kobayashi T, Ohshima D, Toyama-Sorimachi N.
2. 発表標題 The Histidine transporter SLC15A4 regulates allergic responses by tuning the endo/lysosomal condition of mast cells.
3. 学会等名 第44回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Machida A, Kobayashi T, Toyama-Sorimachi N.
2. 発表標題 A possible involvement of endo-exocytosis coupling machinery in granule-dependent NK cytotoxicity.
3. 学会等名 第44回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Yutaka Handa, Noriko Toyama-Sorimachi
2. 発表標題 Role of inhibitory receptor Ly49Q on SCV formation and inflammatory response triggered by Salmonella
3. 学会等名 第89回 日本細菌学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yutaka Handa, Noriko Toyama-Sorimachi
2. 発表標題 A cis-interaction MHC class I receptor, Ly49Q mediates macropinocytic uptake of extracellular antigens
3. 学会等名 第44回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Noriko Toyama-Sorimachi, Yutaka Handa
2. 発表標題 MHC class I and its cis-interacting receptor shape GPCR signaling platform and orchestrate neutrophil chemotaxis
3. 学会等名 第44回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 半田 浩、反町 典子
2. 発表標題 サルモネラ感染における抑制性レセプターLy49Qの機構解析
3. 学会等名 日本細菌学会関東支部インターラボセミナー（招待講演）
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 田口友彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルビュー社	5. 総ページ数 9
3. 書名 The Lipid	

1. 著者名 田口友彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルビュー社	5. 総ページ数 5
3. 書名 The Lipid	

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立国際医療研究センター研究所分子炎症制御プロジェクト http://square.umin.ac.jp/Sori_Lab/ 分子炎症制御プロジェクト 反町研究室 http://square.umin.ac.jp/Sori_Lab/ 第19回免疫サマースクール in 湘南 http://www.ss2017.umin.jp/ 国立研究開発法人国立国際医療研究センター http://www.rincgm.jp/department/pro/01/ 国立国際医療研究センター研究所分子炎症制御プロジェクト http://square.umin.ac.jp/Sori_Lab/results.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分 担者	田口 友彦 (Taguchi Tomohiko) (10300881)	東北大学・生命科学研究所・教授 (11301)	