

科学研究費補助金研究成果報告書

平成24年 5月11日現在

機関番号：12602

研究種目：特定領域研究

研究期間：2007～2011

課題番号：19059002

研究課題名（和文） 自己と非自己の識別提示と制御

研究課題名（英文） Distinct presentation and control of self and non-self

研究代表者

榑木 俊聡 (OHTEKI TOSHIAKI)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：50233200

研究成果の概要（和文）：腸粘膜関連リンパ組織（GALT）に Tip-DC が存在し、一酸化窒素の産生を介して IgA 産生誘導を担うこと、GALT では cDC よりも pDC が T 細胞非依存性 IgA 産生誘導能に優れていることを見出した。一方、末梢において、NLR シグナルが CD8⁺DC のクロスプライミングを亢進させること、重篤な感染症や炎症時に単球由来 DC が自己血球貪食依存性に過剰な免疫反応を抑制することを見出した。さらにマウス骨髄において、主に cDC を供給する E2-2^{low}DC 前駆細胞、pDC 供給能に優れた E2-2^{high}DC 前駆細胞の同定に成功した。

研究成果の概要（英文）：We found that, in the gut-associated lymphoid tissue (GALT), naturally occurring TNF/iNOS-producing DCs (Tip-DCs) regulate both T cell-dependent and -independent IgA induction, and pDCs play a prominent role in T cell-independent IgA induction. In the peripheral lymphoid tissues under severe infection, monocyte-derived DCs (Mo-DCs) perform hemophagocytosis to fine-tune excessive immune responses. Furthermore, in the BM, we identified a clonogenic progenitor with prominent pDC developmental potential.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	17,000,000	0	17,000,000
2008年度	17,000,000	0	17,000,000
2009年度	17,000,000	0	17,000,000
2010年度	10,000,000	0	10,000,000
2011年度	10,000,000	0	10,000,000
総計	71,000,000	0	71,000,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：Tip-DCs, cDCs, pDCs, IgA, Mo-DCs, DC progenitor

1. 研究開始当初の背景

DC の分化成熟・活性化・死は DC が抗原を捕獲後に起こる一連の反応である。そのいずれのステップの偏向や異常も、獲得免疫系の賦活あるいは寛容誘導に重大な影響を及ぼすことが明らかになりつつある。DC による自己抗原の提示により、自己反応性 T 細胞のクローン麻痺や除去、さらには調節性 T 細胞

(Treg) の誘導を介した免疫寛容が成立する。これとは対照的に、粘膜や皮膚から侵入した病原微生物(外来抗原)は Toll 様受容体 (TLR) リガンドをはじめとするさまざまな病原微生物特有の構造体を発現しており、それらの刺激による炎症性サイトカインの生産も相まって DC の分化成熟・活性化が効率良く起こり、その結果 T 細胞の活性化 (免疫賦活)

に至る。しかしながら、DC による獲得免疫系の賦活あるいは免疫寛容の誘導がどのようになされるのか、その詳細は不明な点が多い。

2. 研究の目的

生体内では、アポトーシスを起した自己の組織や細胞由来の抗原（自己抗原）が樹状細胞（DC）により取り込まれた後、所属リンパ節で恒常的に T 細胞に提示されており、自己抗原に対する不応答（寛容）成立に寄与している。しかしながら、DC による自己抗原と外来抗原の識別提示機構、およびその結果として誘導される免疫寛容あるいは賦活への運命決定制御の分子基盤は不明である。本研究課題では、DC による自己抗原と外来抗原の識別提示機構を、抗原捕獲後の DC の分化成熟・活性化・死（アポトーシス）・DC サブセット間のクロストーク・サイトカイン環境・DC と調節性 T 細胞との相互作用など、さまざまな指標に基づき明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) マウス

野生型 (WT) C57BL/6 および BALB/c マウスは日本クレアから購入した。B6.*iNos*^{-/-}、B6.*Ifnar1*^{-/-}、B6.*Cd11c-Cre* は Taconic、B&K Universal, Jackson laboratory から各々購入した。B6.*Rag2*^{-/-}、B6.*Myd88*^{-/-}*Trif*^{-/-}、B6.OT-I、B6.*Nod1*^{-/-}、B6.*Il10*^{fl/fl}、B6.*Il10*^{Venus} マウスは実験動物中央研究所、審良静男博士、William R. Heath 博士、Tak W. Mak 博士、Axel Roers 博士、本田賢也博士より各々分与された。すべての動物実験は、秋田大学および東京医科歯科大学の組換え DNA 実験安全委員会および動物実験委員会の審査・承認を経て遂行した。実験に当っては、各々の大学動物実験指針を遵守した。

(2) 試薬・ウイルスの *in vivo* 投与

iNOS あるいは NO の IgA 産生における役割を検討するため、WT マウスに 2.5% (w/v) aminoguanidine, 4.5 mM L-N⁶-(1-iminoethyl)-lysine, 3 mg/day carboxy-PTIO を、7~14 日間腹腔内および飲水投与した。Nod1, Nod2 リガンドならびに OVA は、通常 50 µg を静脈内投与した。高濃度 TLR リガンド投与には、CpG (ODN-1668) または poly I:C を 200 µg を静脈内投与した。血球貪食の抑制には、phosphatidylserine (PS) 受容体である Tim1, Tim4, α_v, β3 に対するブロッキング抗体を各々 500 µg 静脈内投与した。リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) clone 13 (赤塚俊隆博士より分与) は 2 x 10⁶ pfu を静脈内投与した。

(3) 抗体量・サイトカイン・AST/ALT・ウイルス力価の測定

血清、腸管内容物、糞便、培養上清からサンプルを回収し、IgM, IgG, IgA, IgG1, IgG2b, IgG2c, IgG3, IFN-α, IFN-β, TNF-α, IL-6, IL-10 を ELISA により定量した。血清 AST/ALT の測定には Fuji DRI-CHEM 3500 V アナライザーを用いた。ウイルス力価は、LCMV を含む血清を MC57G 細胞と 48 時間培養後免疫染色を行い、酵素抗体法により発色後プラークをカウントした。

(4) フローサイトメーター

さまざまな臓器から調整した免疫細胞は、FcR ブロッキング抗体あるいは正常マウス血清で処理した後、以下に示す分子に対する抗体で染色した。CD11c, mPDCA1, B220, MHC class II, CD8α, CD23, F4/80, TCRγδ, CD40, CD11b, CD80, CD86, CD103, DX5, CD205, CD19, CCR7, IgA, Ly6G, Ly6C, IL-5Rα (高津聖志博士より分与), iNOS, TNF-α, APRIL, BAFF, IFNAR1, CD69, TACI, BCMA, BAFF-R, CD3, CD4, TER-119, CD49b, Gr-1, CD25, CD45.1, CD45.2, c-Kit, Flt3, M-CSFR, IL-7Rα, CD34, Siglec-H, CD45RA, CCR9, Ly49Q (反町典子博士より分与)。DC 内に貪食された TER-119⁺ 赤芽球系細胞の検出は、細胞表面に露出している TER-119 抗原を精製抗 TER-119 抗体でマスクした後、定法に従って細胞内染色を行った。LCMV 特異的 CTL の検出には、H-2K^b LCMV gp34-41 テトラマーを用いた。必要に応じて Moflo セルソーターにてソーティングを行い、FACSCantoII、FACSCalibur で FlowJo ソフトウェアを用いて解析した。

(5) PCR

定法に従い各種免疫細胞を調整し、半定量 PCR により *pIgR*, *Aicda*, *α-GT*, *α-CT*, *Tgfb1*, *Tgfb1*, *iNos*, *Gapdh* を、SYBR green を用いた定量 PCR により *Aicda*, *Tnfsf13* (APRIL), *Tnfsf13b* (BAFF), *Ifna*, *Ifnb*, *Pkr*, *Tgfb1*, *Tgfb1*, *Smad3*, *Runx3*, *Nod1*, *Nod2*, *Tap1*, *Sec61*□*1*, *Canx*, *Calr*, *Cst3*, *β-actin*, *Tcf4*, *Irf8*, *Sfp1*, *Spib*, *Stat3*, *Gfi1*, *Batf3*, *Id2*, *Gapdh* を検出した。

(6) 免疫組織化学

定法に従い、腸間膜リンパ節 (MLN)、パイエル板 (PP) を含むさまざまな組織を包埋後凍結切片を作製し、以下の分子に関して蛍光免疫染色を行った。CD11c, mPDCA1, CD19, IgA, IgD, ER-TR7, IFN-α, IFN-β, CD45。

(7) DC 前駆細胞の分化能解析

精製した DC 前駆細胞の DC 分化能を *ex vivo*, *in vivo* において検討した。*ex vivo* では、2 x 10⁴ DC 前駆細胞を 100 ng/ml ヒト Flt3L-Ig と共に 8 日間培養し、分化した DC サブセットをフローサ

イトメーターで解析した。*in vivo*におけるDC分化能は、 5×10^4 DC前駆細胞を9 Gy放射線照射マウスに移入、10日後に脾臓および骨髄中のDCサブセットを同様に解析した。

(8) 統計処理

Student's t-testを行い、 $P < 0.05$ を有意水準5%において有意であると判定した。

4. 研究成果

(1) GALT IgA産生におけるDCの役割

① TNF/iNOS産生性DC (Tip-DCs) はIgAの産生を調節する

IgAは、病原微生物だけでなく常在菌に対する宿主防御という観点から重要な機能を担っている。ヒトおよびマウスの末梢リンパ組織において、形質細胞の約20%がIgA産生性を示すが、腸粘膜関連リンパ組織 (GALT) では、IgA産生性を示す形質細胞が80%以上を占める。以前からこの事実は知られていたものの、なぜIgA産生偏向がGALTで誘導されるのか？は長年の疑問であった。我々は、一酸化窒素合成酵素を欠く (*iNos*^{-/-}) マウスでIgAクラススイッチが障害されていることを見出した。iNOSはTGF- β 受容体の発現誘導を介してT細胞依存性IgAクラススイッチを、APRILやBAFFの産生誘導を介してT細胞非依存性IgAクラススイッチを、各々調節していた。興味深いことに、iNOSはGALT DCの一部に発現しており、当該DCの詳細な解析により、リステリア感染などで報告されているTip-DCsに酷似していることが判明した。同様の細胞は脾臓などの末梢二次リンパ組織には殆ど観察されなかった。また常在菌刺激をToll様受容体で認識することによって、Tip-DCsがGALTに誘導されていた。

② pDC は T 細胞に依存しない IgA 産生誘導能に優れている

定常状態において、DC は cDC と pDC に大別される。GALT には cDC と pDC の両者が存在するが、pDC の機能は不明な点が多い。我々は、cDC との比較において、腸間膜リンパ節やパイエル板の pDC をパイエル板ナイーブ B 細胞と共培養すると、有意に高い IgA 産生が誘導されることを見出した。pDC には cDC よりも高いレベルの APRIL および BAFF が発現しており (一部は膜結合型)、pDC の優れた IgA 産生誘導能はこの APRIL および BAFF に依存していることを確認した。興味深いことに、pDC の APRIL および BAFF 発現は GALT ストローマ細胞の産生する生理的 I 型 IFN に依存しており、さらに同ストローマ細胞から I 型 IFN が産生されるためには腸内常在菌を TLR を介して認識する必要であった。なぜ pDC だけがストローマ細胞由来 I 型 IFN 刺激に反応して APRIL および BAFF

を発現するのであろうか？我々はさらに検討を重ね、GALT pDC 上には明確な I 型 IFN 受容体の発現が認められたものの、cDC 上のそれは極めて軽微であった。これらの結果から、GALT に移入してきた pDC が、局所でストローマ細胞の産生する生理的 I 型 IFN 刺激を受け、APRIL/BAFF の発現を獲得して、直接 B 細胞からの IgA 産生を誘導するという、一連の過程が示唆された。

これらの IgA に関する研究成果は、GALT の恒常性維持だけでなく、粘膜ワクチン開発に有用な情報を提供するものと考えられる。

(2) 末梢免疫賦活および免疫寛容誘導におけるDCの役割

① NLRシグナルによるDCクロスプライミングの増強効果

Nucleotide oligomerization binding domain (Nod)は細菌由来ペプチドグリカンを認識する細胞質センサーである。我々は、Nod 様受容体 (NLR) の DC クロスプライミングにおける機能を検証した。卵白アルブミン (OVA) 単独、あるいは OVA と共に Nod リガンドを *in vivo* 投与後、脾臓から DC を調整し OT-I 細胞と共培養した。その結果、Nod リガンドにより OT-I 細胞の増殖が亢進した。DC サブセット解析の結果、CD8 α^+ DC がこの現象の責任細胞であり、同 DC 内の抗原クロスプレゼンテーション関連分子群、MHC クラス I 分子上に提示される OVA 抗原ペプチド、さらには共刺激分子の発現が上昇していた。これらの結果に基づき、OVA ペプチドをパルスした脾臓細胞を標的細胞とした *in vivo* CTL アッセイにより、さらには OVA を発現するマウス胸腺細胞腫 EG7 移植による抗腫瘍特異的 CTL の評価系において、DC クロスプライミング機能の亢進と腫瘍の退縮を確認した。NLRシグナルがDCクロスプライミングの増強に有効なことが明らかとなった。TLRシグナルにも同様の効果が報告されているが、多くのウイルスはさまざまな戦略で TLRシグナルを抑制し免疫監視機構から逃れることが知られており、NLRシグナルがDCクロスプライミングの増強が有効かもしれない。

② 単球由来 DC による自己血球貪食と免疫寛容誘導

免疫反応は諸刃の剣であり、病原微生物から宿主を守ると同時に宿主を傷つける側面をもつ。より重度の感染症ほど、免疫反応のより厳密な制御が必要になるが、その機構は不明である。我々は、高濃度の TLR リガンドあるいは高い複製効率を示し慢性感染を呈するリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) clone 13 (C13) 株を用いてその機構の一端を明らかにした。WT マウスに高濃度 TLR リガンドを投与または LCMV C13 を感染させる

と、炎症性単球由来 DC (Mo-DC) がアポトーシスを起こした自己赤芽球系細胞を貪食する現象を見出した。重要なことに、Mo-DC は自己血球貪食依存性に IL-10 を産生し、この Mo-DC による血球貪食を阻害したマウス、あるいは血球貪食した Mo-DC からの IL-10 産生が誘導されない (*CD11c-Cre/Il10^{fl/fl}*) マウスでは、LCMV C13 感染による CTL 活性が亢進し、ウィルス排除効率と共に自己組織 (肝臓) 傷害が増強し約 60% のマウスが死亡した。これとは対照的に、LCMV C13 を感染させただけのマウスは全個体が生存し慢性感染期に移行した。

これらの結果は、重篤な感染症や炎症時に誘導される DC による自己血球貪食は、過剰な免疫反応を抑制し個体の生存を保証する新しい免疫寛容の仕組みであり、個体の生存と引き換えに病原体の慢性感染を許容するという“生物学的取り引き”を示唆しており (投稿中)、重篤な感染症の治療において、病原微生物との共存が重要な選択肢の 1 つになることを示している。

(3) DC 前駆細胞の同定

すべての血液細胞は骨髄幹細胞を源とし、DC も例外ではないが、DC にのみ分化するように運命決定された DC 前駆細胞の全容を明らかにすることを目的として研究を推進した。

① 共通 DC 前駆細胞 (CDP) の同定

DC 分化能が Lin Flt3⁺ 分画にほぼ限局されていることは Flt3 やそのリガンドを欠損するマウスの解析、さらにはそれら分子の中和抗体実験により明らかにされてきた。我々は、スイスとの共同研究により Lin Flt3⁺ 分画の詳細な解析を行い、*c-Kit^{int}M-CSFR⁺IL-7R α* (Lin Flt3⁺*c-Kit^{int}M-CSFR⁺IL-7R α*) が DC への分化能を有し、他の血液細胞への分化能を示さない共通 DC 前駆細胞 (CDP) であることを見出した。

② pDC への優れた分化能を示す新規 DC 前駆細胞の同定

CDP の同定は、DC 分化系譜の観点からも大きな前進であったが、CDP から分化供給される DC の大部分は cDC であるため、主に pDC の供給を担うもう 1 つの DC 前駆細胞の存在が示唆された。これらの背景に基づき、新規 DC 前駆細胞を同定した。この分画からは絶対数にして CDP の 7~8 倍の pDC が分化したが、cDC は 1/3~1/4 程度に減少していた。CDP 同様、他の細胞系列への分化能はなかった。さらに新規 DC 前駆細胞の特徴として、pDC 分化に必須の転写因子 E2-2 を高発現していた。この前駆細胞の同定によって、DC 前駆細胞を再定義する必要性が生じ、従来の CDP を E2-2^{low} CDP、新規前駆細胞を E2-2^{high} CDP とすることを提案した。前者が主に cDC の、後者が pDC の供

給源として寄与していると考えられた (投稿中)。ヒト DC 前駆細胞の同定は残された課題であるが、これらの成果は、DC の分化系譜を書き換えるだけでなく、DC 前駆細胞を用いた疾患治療への応用が期待できる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 31 件)

- ① Liu J, Guo Y-M, Hirokawa M, Iwamoto K, Ubukawa K, Michishita Y, Fujishima N, Tagawa H, Takahashi N, Xiao W, Yamashita J, Ohteki T, Sawada K. A synthetic double-stranded RNA, poly I:C, induces a rapid apoptosis of human CD34⁺ cells. *Exp Hematol* 40, 330-341 (2011). 査読有
- ② 樗木俊聡, 手塚裕之 pDC による新たな IgA 産生誘導メカニズム. *医学のあゆみ* 240, 182-183 (2012).
- ③ 樗木俊聡 pDC による新たな IgA 産生誘導の仕組み. *感染・炎症・免疫* 41, 83-84 (2011).
- ④ 手塚裕之, 安部由紀子, 樗木俊聡 形質細胞様樹状細胞による T 細胞非依存性 IgA 産生誘導機構. *臨床免疫・アレルギー科* 55, 687-692 (2011).
- ⑤ 樗木俊聡 腸管粘膜における樹状細胞の役割 *日本耳鼻咽喉科学会会報* 114, 107-113 (2011).
- ⑥ 樗木俊聡, 手塚裕之 T 細胞非依存性 IgA 産生誘導における形質細胞様樹状細胞の質的優位性. *細胞工学* 30, 376-380 (2011).
- ⑦ Tezuka H, Abe Y, Asano J, Sato T, Liu J, Iwata M, Ohteki T. Prominent role of plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independent IgA induction. *Immunity* 34, 247-257 (2011). 査読有
- ⑧ Tezuka H, Ohteki T. A gas governing mucosal immunity. *Vaccine*, 28, 8039-8040 (2010). Review
- ⑨ Tezuka H, Ohteki T. Regulation of intestinal homeostasis by dendritic cells. *Immunol Rev* 234, 247-258 (2010). Review
- ⑩ 樗木俊聡, 手塚裕之 TNF/ α /iNOS 産生 DC と IgA 分泌 *医学のあゆみ* 234, 453-457 (2010).
- ⑪ Kanazawa Y, Saito Y, Supriatna Y, Tezuka H, Kotani T, Murata Y, Okazawa H, Ohnishi H, Kinouchi Y, Nojima Y, Ohteki T, Shimosegawa T, Matozaki T. Role of SIRP α in regulation of mucosal immunity in the intestine. *Genes Cells* 15, 1189-1200 (2010). 査読有
- ⑫ Guo Y-M, Ishii K, Hirokawa M, Tagawa H, Ohyagi H, Michishita Y, Ubukawa K, Yamashita J, Ohteki T, Onai N, Kawakami K, Xiao W, Sawada K. CpG-ODN 2006 and human parvovirus B19 genome consensus

- sequences selectively inhibit growth and development of erythroid progenitor cells. *Blood* 115, 4569-4579 (2010). 査読有
- ⑬ Asano J, Tada H, Onai N, Sato T, Horie Y, Fujimoto Y, Fukase K, Suzuki A, Mak TW, Ohteki T. Nod-like receptor signaling enhances dendritic cell-mediated cross-priming *in vivo*. *J Immunol* 184, 736-745 (2010). 査読有
- ⑭ Yamada J, Hamuro J, Fukushima A, Ohteki T, Terai K, Iwakura Y, Yagita H, Kinoshita S. MHC-matched corneal allograft rejection in an IFN- γ /IL-17-independent manner in C57BL/6 mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50, 2139-2146 (2009). 査読有
- ⑮ Sato T, Onai N, Yoshihara H, Arai F, Suda T, Ohteki T. Interferon regulatory factor-2 protects quiescent haematopoietic stem cells from type-I interferon-dependent replicative exhaustion. *Nat Med* 15, 696-700 (2009). 査読有
- ⑯ Tomita T, Kanai T, Totsuka T, Nemoto Y, Okamoto R, Tsuchiya K, Sakamoto N, Ohteki T, Hibi T, Watanabe M. IL-7 is essential for lymphopenia-driven turnover of colitogenic CD4⁺ memory T cells in Chronic colitis. *Eur J Immunol* 39, 2737-2747 (2009). 査読有
- ⑰ Miyagawa F, Tagaya Y, Kim BS, Patel HJ, Ishida K, Ohteki T, Waldmann TA, Katz SI. IL-15 serves as a costimulator in determining the activity of autoreactive CD8 T cells in an experimental mouse model of graft-versus-host-like disease. *J Immunol* 181, 1109-1119 (2008). 査読有
- ⑱ Kuroda S, Nishio M, Sasaki T, Horie Y, Kawahara K, Sasaki M, Natsui M, Matozaki T, Tezuka H, Ohteki T, Forster I, Mak TW, Nakano T, Suzuki A. Effective clearance of intracellular *Leishmania major* in vivo requires Pten in macrophages. *Eur J Immunol* 38, 1331-1340 (2008). 査読有
- ⑲ Terme M, Chaput N, Combadiere B, Ma A, Ohteki T, Zitvogel L. Regulatory T cells control dendritic cell/NK cell cross-talk in lymph nodes at the steady state by inhibiting CD4⁺ self-reactive T cells. *J Immunol* 180, 4679-4686 (2008). 査読有
- ⑳ 小内伸幸, 樗木俊聡 樹状細胞による Th 分化制御. *分子細胞治療* 7, 162-170 (2008).
- ㉑ 手塚裕之, 安部由紀子, 樗木俊聡 腸管における樹状細胞のトラフィッキングと IgA 生産誘導機構. *臨床免疫・アレルギー科* 49, 10-15 (2008).
- ㉒ 手塚裕之, 安部由紀子, 樗木俊聡 IgA クラススイッチを誘導するパイエル板樹状細胞. *臨床免疫・アレルギー科* 50, 216-221 (2008).
- ㉓ 手塚裕之, 安部由紀子, 樗木俊聡 腸管粘膜樹状細胞による IgA クラススイッチ制御-腸内常在菌の役割. *医学のあゆみ* 227, 326-331 (2008).
- ㉔ 手塚裕之, 安部由紀子, 樗木俊聡 腸管での IgA 生産を司る TNF/iNOS 生産性樹状細胞とその作用機構. *生体の科学* 59, 268-274 (2008).
- ㉕ 手塚裕之, 安部由紀子, 樗木俊聡 消化管粘膜での免疫応答における樹状細胞の役割-小腸粘膜樹状細胞によるクラススイッチ制御. *実験医学* 26, 3236-3242 (2008).
- ㉖ 樗木俊聡, 安部由紀子, 手塚裕之, 樹状細胞による IgA 生産誘導機構の新知見. *炎症と免疫* 16, 209-214 (2008).
- ㉗ 安部由紀子, 手塚裕之, 樗木俊聡 粘膜樹状細胞による IgA クラススイッチ誘導機構. *感染・炎症・免疫* 38, 271-274 (2008).
- ㉘ Onai, N, Obata-Onai, A Schmid MA, Ohteki T, Jarrossay D, Manz MG. Identification of clonogenic common Flt3⁺M-CSFR⁺ plasmacytoid and dendritic cell progenitors in mouse bone marrow. *Nat Immunol* 8, 1207-1216 (2007). 査読有
- ㉙ Tezuka H, Abe Y, Iwata M, Takeuchi H, Ishikawa, H, Matsushita M, Shiohara T, Akira S, Ohteki T. Regulation of IgA production by naturally occurring TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Nature* 448, 929-933 (2007). 査読有
- ㉚ Kishimoto H, Ohteki T, Yajima N, Kawahara K, Natsui M, Kawarasaki S, Hamada K, Horie Y, Kubo Y, Arase S, Taniguchi M, Vanhaesebroeck B, Mak TW, Nakano N, Koyasu S, Sasaki T, Suzuki A. The Pten/PI3K pathway governs the homeostasis of V α 14 iNKT cells. *Blood* 109, 3316-3324 (2007). 査読有
- ㉛ Ohteki T. The dynamics of dendritic cell-mediated innate immune regulation. *Allergy International* 56, 209-214 (2007). Review
- [学会発表] (計 23 件)
- ① 樗木俊聡 卓越した pDC 分化能をもつ新規 DC 前駆細胞の同定. 第 36 回皮膚科免疫セミナー, 2012 年 3 月 3 日, 東京
- ② 樗木俊聡 Role for plasmacytoid dendritic cells in gut IgA induction. 第 4 回免疫特定領域国際シンポジウム, 2012 年 1 月 28 日, 京都
- ③ Ohteki T. Role for plasmacytoid dendritic cells in gut IgA induction. CFCD 3rd International pDC Workshop, 2011.12.8. Paris
- ④ Ohteki T. Prominent role for pDCs in mucosal IgA induction. The 6th Chiba University Global COE Symposium 2011 年 11 月 30 日,

- 千葉
- ⑤ 榑木俊聡 樹状細胞による腸管免疫調節機構新. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2011 年 11 月 10 日, 東京
 - ⑥ 榑木俊聡 樹状細胞による新しい免疫寛容誘導機構. 日本免疫学会第 13 回免疫サマースクール 2011 in ZAO, 2011 年 8 月 2 日, 蔵王
 - ⑦ 榑木俊聡 自己と非自己の識別揭示と制御. 特定領域研究「免疫自己系」平成 23 年度第 1 回班会議, 2011 年 7 月 19 日, 京都
 - ⑧ 榑木俊聡 腸管粘膜における IgA 生産機構. 東京医科大学大学院セミナー, 2011 年 7 月 14 日, 東京
 - ⑨ Ohteki T, Ohyagi H, Sawada K and Onai N. Dendritic cells hemophagocytose to fine-tune immune responses. The 6th International Symposium of Institute Network. Tokyo Medical and Dental University, 2011 年 6 月 9 日, 東京
 - ⑩ 榑木俊聡 粘膜免疫と感染症 第 11 回日本抗加齢医学会総会, 2011 年 5 月 28 日, 京都
 - ⑪ 榑木俊聡 樹状細胞による新規免疫寛容誘導機構 第 9 回北東北血液研究会, 2011 年 5 月 14 日, 秋田
 - ⑫ 榑木俊聡 腸管粘膜免疫系に関する最近の知見. 第 39 回日本免疫学会, 2009 年 12 月 4 日, 大阪
 - ⑬ 榑木俊聡 粘膜関連リンパ組織における IgA 生産誘導機構 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2009 年 10 月 30 日, 秋田
 - ⑭ 榑木俊聡 IgA 産生と粘膜免疫応答. 第 13 回日本ワクチン学会学術集会, 2009 年 9 月 26 日, 札幌
 - ⑮ 榑木俊聡 樹状細胞による IgA 生産誘導のメカニズム. 第 46 回日本消化器免疫学会総会 2009 年 7 月 23 日, 松山
 - ⑯ 榑木俊聡 樹状細胞による IgA 生産調節機構. 第 74 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 2009 年 6 月 26 日, 京都
 - ⑰ Ohteki T. Regulation of mucosal IgA production by dendritic cell. The 10th International Symposium on Dendritic Cells, 2008.10.1-5, Kobe
 - ⑱ Ohteki T. Regulation of mucosal IgA production by dendritic cells. The 2nd International Symposium of WPI-IFReC “Dynamics of Immune Responses”, 2009.2.13, Osaka
 - ⑲ Ohteki T, Abe Y, Tezuka H. Regulation of mucosal IgA production by dendritic cells. 第 38 回日本免疫学会学術集会 Symposium 5 Dendritic cell 2008 年 12 月 1-3 日, 京都
 - ⑳ 榑木俊聡, 手塚裕之, 安部由紀子. 腸管粘

膜組織における IgA 生産調節機構. 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会シンポジウム「血球細胞の分化系譜」, 2008 年 12 月 9-14 日, 神戸

- ㉑ 榑木俊聡 Mechanisms of IgA production in the mucosa-associated lymphoid tissue. 第 3 回 JSI-RCAI 免疫ワークショップ「粘膜免疫機構の制御と破綻-粘膜免疫における基礎と臨床の対話-」, 2008 年 3 月 14 日, 横浜
- ㉒ 榑木俊聡 粘膜免疫系を支配するガス. 第 32 回阿蘇シンポジウム, 2008 年 8 月 1-2 日, 阿蘇
- ㉓ Ohteki T. Regulation of IgA production by naturally occurring TNF/iNOS-producing dendritic cells. The Korean Association of Immunobiologies 55th Fall Conference 2007.11, Korea

[図書] (計 3 件)

- ① 手塚裕之, 榑木俊聡 共生の成立・維持における宿主機能. 腸内生態系を調整する消化管防御システム. 丸善出版, (財)日本ビフィズス菌センター(編) 腸内共生系のバイオサイエンス. pp.173-182 (2011).
- ② 手塚裕之, 安部由紀子, 榑木俊聡 粘膜系樹状細胞(誘導組織). (株)シナジー, 清野宏(編) 臨床粘膜免疫学. pp.266-274 (2010).
- ③ 榑木俊聡 樹状細胞による免疫調節ダイナミズム. 南山堂, 谷口維紹, 山本一彦(編) 免疫応答と免疫病態の統合的分子理解. pp.125-134 (2007).

[その他]

(1)受賞

- ① 榑木俊聡 榑木俊聡 第 10 回日本免疫学会賞受賞 樹状細胞による免疫調節ダイナミズム研究. 2007 年 11 月 21 日

(2)報道関連情報

- ① Tezuka H et al., Immunity 34, 247-257 (2011) に関する記事が 2 月 18 日付の日刊工業新聞、日経産業新聞朝刊に掲載された。2011 年 2 月 18 日

(3)ホームページ

<http://www.tmd.ac.jp/mri/bre/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

榑木 俊聡 (OHTEKI TOSHIAKI)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号: 50233200