

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：特別推進研究

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06295

研究課題名(和文) 制御性T細胞による免疫応答制御の包括的研究

研究課題名(英文) Study of the function and development of regulatory T cells

研究代表者

坂口 志文 (Shimon, Sakaguchi)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授(常勤)

研究者番号：30280770

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 422,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、制御性T細胞(Treg)による免疫抑制機構およびTregの分化機構、免疫疾患、がんにおけるTregの役割について研究を進めた。その結果、Tregの初期分化にはTreg特異的エピゲノム修飾に基づくエンハンサー領域を介したゲノム構造制御が必須であることを示した。さらに、特定のシグナル阻害により機能的に安定なTregが作製可能であること、腫瘍に浸潤したTregの選択的除去により抗腫瘍免疫応答を惹起できることを実験的に証明し、Tregによる新しい免疫療法への道を開いた。また、ヒトTregの全ゲノム解析から、自己免疫疾患の遺伝的感受性に関して、Treg機能の遺伝的変異の重要性を提示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、Tregの分化および免疫抑制機構の基礎的理解を進めた。その結果、Tregを標的とし、その量的・機能的減弱による、癌、病原微生物に対する新しい免疫賦活法の開発、一方、Tregの抗原特異的増殖、あるいは抗原特異的T細胞からの機能安定型Tregの分化誘導による自己免疫疾患や移植臓器拒絶反応に対する革新的治療法の開発、医療応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：This project has attempted to elucidate the molecular basis of immunosuppressive function and development of regulatory T cells (Tregs). In particular, we clarified that regulation of genomic structures at the Foxp3 locus based on Treg-specific epigenome is essential for early development of Tregs in the thymus. We also showed that functionally stable Tregs can be efficiently induced from antigen-specific conventional T cells by removal of certain signaling pathways. This enables a novel immunotherapy with functionally stable induced Tregs. We also proved that selective depletion of tumor-infiltrating effector Tregs, which hamper effective anti-tumor immunity, can evoke and enhance anti-tumor immune responses. In addition, we found that autoimmune disease-associated SNPs are frequently accumulated in the Treg-specific DNA demethylation regions in human Tregs, suggesting the importance of genetic variations in Treg function for determining genetic susceptibility to autoimmune diseases.

研究分野：免疫学

キーワード：自己免疫寛容 制御性T細胞 自己免疫疾患 Foxp3 エピジェネティクス

1. 研究開始当初の背景

免疫応答に対する“負”の制御は、現代免疫学の重要研究課題のひとつである。その理解は、正常自己組織に対する異常免疫応答としての自己免疫病、逸脱あるいは過剰な免疫反応としてのアレルギー、炎症性腸疾患などの免疫病の理解と治療・予防、また他人からの移植臓器に対する移植免疫寛容の導入に繋がる一方、自家腫瘍細胞に対する有効な腫瘍免疫の惹起法の開発にも繋がる。この“負”の免疫応答制御機構として、正常個体中に存在する内在性制御性 T 細胞 (Regulatory T cells、以下 Treg と略) の重要性が認識されつつあり、現在世界的に活発な研究が展開している。

内在性 Treg は、異常・過剰な免疫反応の抑制に特化した T 細胞群であり、免疫自己寛容、免疫恒常性の維持に中心的役割を果たしている。その異常は、自己免疫病、アレルギー、炎症性腸炎などの直接的原因となる。また、妊娠の継続を可能とする胎児母体免疫寛容の維持、炎症を伴う様々な慢性疾患の炎症抑制にも寄与しているとの知見が集積している。したがって、Treg の増殖・増強によって、自己免疫病、炎症性腸疾患の治療・予防、移植臓器に対する免疫寛容の誘導、胎児母体免疫寛容維持と流産の阻止が可能であり、一方、Treg の減少・減弱によって感染免疫、腫瘍免疫の強化が可能となると考えられる。実際、Treg の細胞療法は国内での研究は余り活発ではないものの、米国、欧州を中心に臨床試験が始まっている。しかしながら、これら Treg 応用の基盤となる基礎的理解は未だ不十分であり、早期の解明が課題となっている。

2. 研究の目的

本研究では、免疫自己寛容、免疫恒常性の確立と維持に不可欠である内在性 Treg による抑制的免疫制御、特に Treg による免疫抑制機構および Treg の発生・分化・増殖機構の分子的基礎を明らかにし、ヒト Treg の機能操作による病的および生理的免疫応答制御の基礎を確立する。

3. 研究の方法

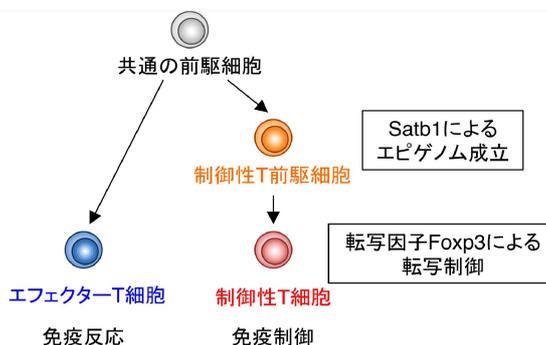
本研究は、Treg をモデルとした細胞系譜決定機構の分子的基礎の解明および Treg による免疫抑制機能の分子的基礎の解明を目指し、研究代表者による研究全体の統括のもと、研究分担者および研究協力者により以下の 6 項目について研究を遂行した。(1) Treg 特異的エピゲノムの成立機構と分化誘導要素の解析、(2) Treg の発生・分化におけるゲノム高次構造と分子基盤の解明、(3) ヒト Treg 亜群のエピゲノム解析と疾患関連遺伝子多型との相関解析、(4) 安定な誘導型 Treg (iTreg) の基礎的理解と誘導条件の確立、(5) Treg 特異的な TCR シグナルの制御機構と Treg TCR レパトア形成の分子的基盤、(6) Treg による抑制機構および被抑制 T 細胞の解析。

4. 研究成果

(1) Treg 特異的エピゲノムの成立機構と分化誘導要素の解析

Treg 分化とその細胞系譜の成立には Treg 特異的転写因子である Foxp3 発現とは独立して、Treg 特異的なエピゲノムパターンの誘導が必須である。そこで Treg 分化時に Foxp3 を発現する以前の Treg 前駆細胞におけるエピゲノム変化 (ヒストン修飾: H3K27ac) に焦点を置き、網羅的な解析を行った。この解析により、Treg には、Foxp3 および Treg 特徴的遺伝子の発現を制御する Treg 特異的なスーパーエンハンサー領域の存在を明らかにした。さらに、Treg の発生段階では、Foxp3 発現以前の Treg 前駆細胞で、Treg 特異的スーパーエンハンサー領域の活性化が惹起され、Treg 分化が誘導されることを示し、この現象に必要な分子としてゲノムオーガナイザー分子である Satb1 を同定した。マウスにおける T 細胞の Satb1 欠損は、Treg 特異的スーパーエンハンサー領域の活性化および Treg 特徴的遺伝子の発現を阻害し、胸腺での Treg 産生が顕著に低下した。さらに、このマウスでは胸腺由来 Treg の減少により、様々な臓器に重篤な自己免疫病を発症した。以上の結果から、Treg 前駆細胞における Satb1 を介したエピゲノム成立は、胸腺での Treg 発生過程で最も初期の事象であり、これに続く Foxp3 および他の Treg 機能遺伝子の発現に必須であることを明らかにした (図 1) (Kitagawa et al, *Nat Immunol*, 2017)。

図1: 制御性T細胞発生メカニズム



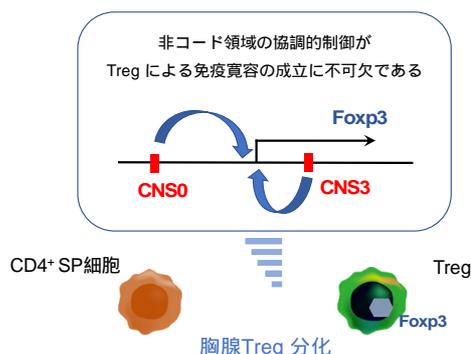
また一方で、Satb1 の末梢組織での役割として、Satb1 が病原性 Th17 細胞からの GM-CSF の産生誘導および PD-1 の発現抑制を介して慢性炎症の病態悪化に寄与することも明らかにし、報告した (Yasuda et al, *Nat Commun*, 2019)。

(2) Treg の発生・分化におけるゲノム高次構造と分子基盤の解明

Foxp3 遺伝子の安定的発現には Treg 特異的エピゲノム修飾に基づく Conserved non-coding sequence (CNS) エンハンサー領域を介したゲノム構造制御の重要性が示唆されているが、胸腺での Treg 分化の初期段階における CNS 領域の役割は不明であった。そこで、これまで申請者が同定した Treg 特異的スーパーエンハンサー領域中に点在する Foxp3 遺伝子座 CNS の中で、胸腺 T 細胞分化の初期に活性化される領域を同定するため、胸腺細胞において転写活性と相関するヒストン修飾 (H3K4me1, H3K27ac) を全ゲノムで網羅的に解析し、Treg 分化初期活性化エンハンサーとして Foxp3 転写開始点 8 kb 上流の CNS0、Foxp3 intron 2 に位置する CNS3 を同定した。また、H3K27ac-HiChIP によるゲノム 3 次元構造解析により、これらの領域が胸腺 Treg の分化に伴いエンハンサー/プロモータ相互に接近する頻度が増加することも明らかにした。

さらに、これら 2 領域の重要性を検討するため、CRISPR/Cas9 system により CNS0/CNS3 を欠損する double KO マウスを作成した。その結果、CNS0/CNS3 欠損マウスは、胸腺・末梢における顕著な Foxp3 陽性 Treg の減少を示し、致死的な自己免疫性炎症を発症した。一方で、CNS0、CNS3 それぞれ単独の欠損マウスでは Foxp3 陽性 Treg の減少はわずかであり、マウスは正常に発育した。また、KO マウス由来の胸腺ナイーブ T 細胞や CD25 陽性 Treg 前駆細胞からは、*in vitro* ならびに *in vivo* において Treg 分化障害が認められた。その分子機構の一端として、CNS0 はインターロイキン-2 (IL-2) シグナル下流の転写因子 STAT5 結合が認められ、IL-2 による Foxp3 発現に不可欠であることを見出した。以上の結果から、CNS0、CNS3 エンハンサー領域によるゲノム構造の協調的制御が、胸腺 Treg 分化と免疫寛容の維持に不可欠であることが証明された (図 2) (Kawakami et al. *Immunity*, in press)。

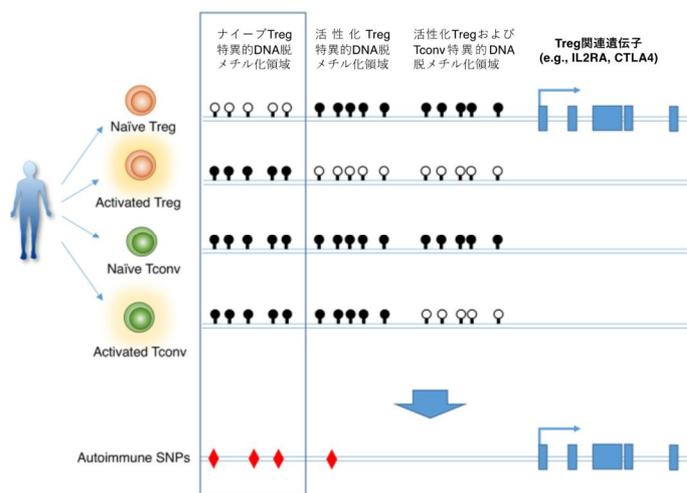
図2: CNS0およびCNS3によるFoxp3発現の協調的制御



(3) ヒト Treg 亜群のエピゲノム解析と疾患関連遺伝子多型との相関解析

I 型糖尿病、関節リウマチ、橋本甲状腺炎など一般的な自己免疫病の発症にヒト Treg が関与しているか議論がある。ヒト Foxp3 陽性 T 細胞は機能的に不均一な細胞集団であり、抑制活性を持つ Treg と抑制活性を持たない通常 T 細胞群を含む。そこで、各 Treg 亜群の発生・機能をエピゲノム状態 (DNA メチル化形成およびスーパーエンハンサー形成) の差異から解析し、さらに、エピゲノム情報から特定できる Treg 特異的 DNA 脱メチル化領域と自己免疫疾患関連一遺伝子多型 (SNP) の位置相関を解析した。まずヒト末梢血由来各亜群の全ゲノム DNA メチル化パターンを取得し、Treg 特異的脱メチル化領域および活性化 T 細胞特異的脱メチル化領域を決定した。次に、GWAS データベースおよび 1000 人ゲノムプロジェクトのデータを利用し、Treg 特異的 DNA 脱メチル化領域と疾患 SNP との関連を解析したところ、Treg 特異的 DNA 脱メチル化領域には自己免疫疾患に関連した SNP が極めて高く集中することを見出した。一方、T 細胞活性化に関わる DNA 脱メチル化領域では SNP の集中は見られなかった。さらに様々な疾患に関して、各 Treg 亜群の脱メチル化状態に基づく順位付けを行ったところ、ナイーブ Treg 細胞での脱メチル化率の高い疾患の中では自己免疫疾患が突出していた。これら結果から、自己免疫疾患の遺伝的感受性に関して、活性化 T 細胞よりも Treg 機能の遺伝的変異の重要性が示唆された (図 3) (Ohkura et al, *Immunity*, 2020)。

図3: ナイーブな制御性T細胞特異的DNA脱メチル化領域における自己免疫関連SNPsの集積



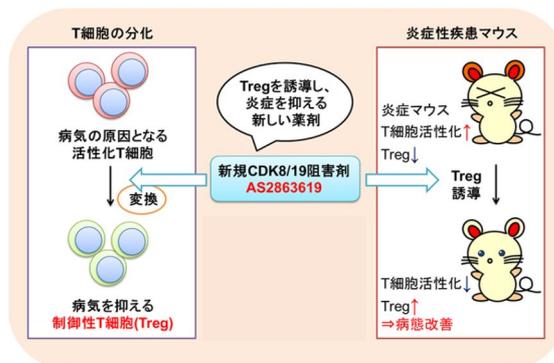
(4) 安定な誘導型 Treg (iTreg) の基礎的理解と誘導条件の確立

従来、TGF-β存在下の抗原刺激によって作製された誘導型 Treg (iTreg) は Treg 特異的な DNA 脱メチル化を有せず Foxp3 の発現が不安定であり、iTreg を用いた細胞療法を考える上での問題

点であった。そこで、Treg 特異的 DNA 脱メチル化を伴った安定型 iTreg の試験管内培養法の確立を目指して、Treg 特異的 DNA 脱メチル化を制御する刺激を探索したところ、TCR 刺激存在下で CD28 等の共刺激分子を減弱させることにより、Treg 特異的 DNA 脱メチル化が誘導されることを見出した。この経路は PKC や NF- κ B シグナル伝達系の活性化により阻害された。また、Treg 特異的 DNA 脱メチル化を誘導することが報告されているアスコルビン酸とも相乗的に作用し、Treg 特異的エピゲノムと免疫抑制能を上昇させた。以上の成果をもとに、免疫疾患治療のための改良型 iTreg 培養法の開発が期待できる (Mikami et al, *PNAS*, 2020)。

さらに、Treg を効率よく誘導する化合物の探索も行い、naive T 細胞だけでなく、メモリー型 T 細胞や CD8 陽性エフェクター T 細胞からも高効率で Treg を誘導できる化合物 AS2863619 を発見した。AS2863619 はシグナル伝達分子である CDK8/19 の機能を阻害することで、自己免疫疾患の標的自己抗原に特異的な T 細胞を Treg に変換できることが証明され、この化合物が強力な Treg 誘導薬であることが明らかとなった。また、皮膚炎症や I 型糖尿病、脳脊髄炎のモデルマウスに AS2863619 を投与することで、Treg が増加し、炎症病態が抑制されることも見出し報告した (図 4) (Akamatsu et al, *Sci Immunol*, 2019)。

図4：新規CDK8/19阻害剤によるTreg誘導



(5) Treg 特異的な TCR シグナルの制御機構と Treg TCR レパトア形成の分子的基盤

本研究担当者は、これまでに、Treg 特異的な TCR シグナルの制御機構を検証する過程で、TCR の下流シグナル遺伝子である LCK のリン酸化を阻害するチロシンキナーゼ阻害剤イマチニブの処理により、がん浸潤したエフェクター Treg が選択的にアポトーシスによって除去され、慢性骨髄性白血病患者の抗腫瘍免疫が有意に増強されることを発見した。このことから、イマチニブによる Treg の選択的除去が種々の腫瘍に対しての効果的な治療戦略になる可能性が示唆された (Tanaka et al, *J Exp Med*, 2020)。

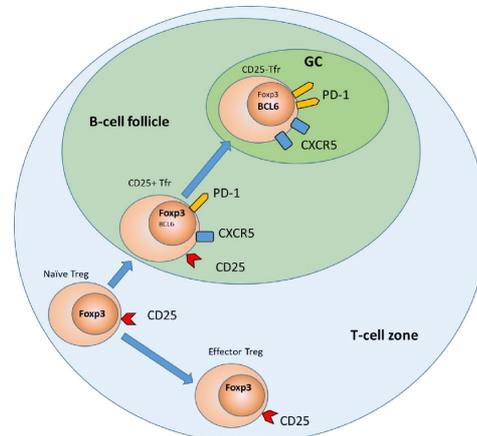
また、TCR 直下のシグナル分子である ZAP-70 の変異により Treg の減弱を伴った Th17 依存性の自己免疫性関節炎を自然発症する SKG マウスに関して、関節炎の惹起には Th17 に加えて、自然リンパ球 ILC2 と線維芽細胞様滑膜細胞による炎症性サイトカイン GM-CSF の産生が重要であることを新たに見出し報告した (Hirota et al, *Immunity*, 2018)。

(6) Treg による抑制機構および被抑制 T 細胞の解析

Treg は様々な免疫応答を制御するが、個々の免疫抑制機構の詳細は未だ完全には理解されていない。そこで、濾胞性 T ヘルパー細胞 (Tfh) を介し B 細胞からの抗体産生を制御する Treg サブセットである濾胞性 Treg (Tfr) に注目し、その抑制機構および特異的遺伝子の発現を解析した。その結果、Tfr が IL-2 受容体 CD25 の発現抑制に伴って抗体産生の場である胚中心への遊走能を獲得する可能性を新たに見出し、Treg が抗体産生制御に関与する仕組みを明らかにした (図 5) (Wing et al, *PNAS*, 2017)。

また、抗腫瘍免疫応答を制御する腫瘍浸潤 Treg にも注目し、腫瘍浸潤 Treg で高発現する抑制型受容体 PD-1 の役割について Treg 特異的 PD-1 欠損マウスを用いて検討を行った結果、PD-1 を阻害することで Treg の増殖能および免疫抑制能が増強され、エフェクター T 細胞による抗腫瘍免疫応答が減弱し、急速な腫瘍増大が惹起されることをヒトおよびマウスで明らかにした (Kamada et al, *PNAS*, 2019)。さらに、Treg に高発現する CTLA-4 分子についても解析を進め、様々な細胞傷害能を示す抗 CTLA-4 抗体を作製し、抗体依存性細胞障害 (ADCC) 活性の高い抗体を用いればヒト Treg を選択的に除去でき、その結果、抗腫瘍免疫応答を増強できることを示した (Ha et al, *PNAS*, 2019)。

図5：濾胞性制御性T細胞(Tfr)による抗体産生制御



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計56件（うち査読付論文 56件／うち国際共著 21件／うちオープンアクセス 55件）

1. 著者名 Nakatsukasa Hiroko, Oda Mayumi, Yin Jinghua, Chikuma Shunsuke, Ito Minako, Koga-lizuka Mana, Someya Kazue, Kitagawa Yohko, Ohkura Naganari, Sakaguchi Shimon, Koya Ikuko, Sanosaka Tsukasa, Kohyama Jun, Tsukada Yu-ichi, Yamanaka Soichiro, Takamura-Enya Takeji, Lu Qianjin, Yoshimura Akihiko	4. 巻 31
2. 論文標題 Loss of TET proteins in regulatory T cells promotes abnormal proliferation, Foxp3 destabilization and IL-17 expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 335 ~ 347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz008	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 Ha Danbee, Tanaka Atsushi, Kibayashi Tatsuya, Tanemura Atsushi, Sugiyama Daisuke, Wing James Badger, Lim Ee Lyn, Teng Karen Wei Weng, Adeegbe Dennis, Newell Evan W., Katayama Ichiro, Nishikawa Hiroyoshi, Sakaguchi Shimon	4. 巻 116
2. 論文標題 Differential control of human Treg and effector T cells in tumor immunity by Fc-engineered anti-CTLA-4 antibody	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 609 ~ 618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1812186116	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 Matoba Takuma, Imai Masaki, Ohkura Naganari, Kawakita Daisuke, Ijichi Kei, Toyama Tatsuya, Morita Akimichi, Murakami Shingo, Sakaguchi Shimon, Yamazaki Sayuri	4. 巻 144
2. 論文標題 Regulatory T cells expressing abundant CTLA-4 on the cell surface with a proliferative gene profile are key features of human head and neck cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2811 ~ 2822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32024	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 Svensson Mattias N.D, ...Sakaguchi Shimon, et al.	4. 巻 129
2. 論文標題 Reduced expression of phosphatase PTPN2 promotes pathogenic conversion of Tregs in autoimmunity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 1193 ~ 1210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI123267	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 Yasuda Keiko, Kitagawa Yohko, Kawakami Ryoji, Isaka Yoshitaka, Watanabe Hitomi, Kondoh Gen, Kohwi-Shigematsu Terumi, Sakaguchi Shimon, Hirota Keiji	4. 巻 10
2. 論文標題 Satb1 regulates the effector program of encephalitogenic tissue Th17 cells in chronic inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-08404-w	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 Tanaka Atsushi, Sakaguchi Shimon	4. 巻 49
2. 論文標題 Targeting Treg cells in cancer immunotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1140-1146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.201847659	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 Kamada Takahiro, Togashi Yosuke, Tay Christopher, Ha Danbee, Sasaki Akinori, Nakamura Yoshiaki, Sato Eiichi, Fukuoka Shota, Tada Yasuko, Tanaka Atsushi, Morikawa Hiromasa, Kawazoe Akihito, Kinoshita Takahiro, Shitara Kohei, Sakaguchi Shimon, Nishikawa Hiroyoshi	4. 巻 116
2. 論文標題 PD-1+ regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 9999 ~ 10008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1822001116	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 Matsuo Takashi, Hashimoto Motomu, Sakaguchi Shimon, Sakaguchi Noriko, Ito Yoshinaga, Hikida Masaki, Tsuruyama Tatsuaki, Sakai Kaoru, Yokoi Hideki, Shirakashi Mirei, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Yoshifuji Hajime, Ohmura Koichiro, Fujii Takao, Mimori Tsuneyo	4. 巻 202
2. 論文標題 Strain-Specific Manifestation of Lupus-like Systemic Autoimmunity Caused by Zap70 Mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 3161 ~ 3172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1801159	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 Schmidleithner Lisa, ...Sakaguchi Shimon, et al.	4. 巻 50
2. 論文標題 Enzymatic Activity of HPGD in Treg Cells Suppresses Tconv Cells to Maintain Adipose Tissue Homeostasis and Prevent Metabolic Dysfunction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 1232 ~ 1248.e14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2019.03.014	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 Kubagawa Hiromi, Honjo Kazuhito, Ohkura Naganari, Sakaguchi Shimon, Radbruch Andreas, Melchers Fritz, Jani Peter K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Functional Roles of the IgM Fc Receptor in the Immune System	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.00945	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 Canete Pablo F., ...Sakaguchi Shimon, et al.	4. 巻 216
2. 論文標題 Regulatory roles of IL-10-producing human follicular T cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 1843 ~ 1856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20190493	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 Yamaguchi Tomoyuki, Teraguchi Shunsuke, Furusawa Chikara, Machiyama Hiroaki, Watanabe Tomonobu M, Fujita Hideaki, Sakaguchi Shimon, Yanagida Toshio	4. 巻 31
2. 論文標題 Theoretical modeling reveals that regulatory T cells increase T-cell interaction with antigen-presenting cells for stable immune tolerance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 743 ~ 753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz043	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 Wing James B., Tanaka Atsushi, Sakaguchi Shimon	4. 巻 50
2. 論文標題 Human FOXP3+ Regulatory T Cell Heterogeneity and Function in Autoimmunity and Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 302 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2019.01.020	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 Takeuchi Yusuke, Hirota Keiji, Sakaguchi Shimon	4. 巻 10
2. 論文標題 Synovial Tissue Inflammation Mediated by Autoimmune T Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.01989	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 Cossarizza A, ...Sakaguchi Shimon, et al.	4. 巻 49
2. 論文標題 Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (second edition)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1457 ~ 1973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.201970107	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 Herppich Susanne, Toker Aras, Pietzsch Beate, Kitagawa Yohko, Ohkura Naganari, Miyao Takahisa, Floess Stefan, Hori Shohei, Sakaguchi Shimon, Huehn Jochen	4. 巻 10
2. 論文標題 Dynamic Imprinting of the Treg Cell-Specific Epigenetic Signature in Developing Thymic Regulatory T Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 2382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.02382	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 Wing James Badger, Tay Christopher, Sakaguchi Shimon	4. 巻 1189
2. 論文標題 Control of Regulatory T Cells by Co-signal Molecules	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 179 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-32-9717-3_7	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 Akamatsu Masahiko, Mikami Norihisa, Ohkura Naganari, Kawakami Ryoji, Kitagawa Yohko, Sugimoto Atsushi, Hirota Keiji, Nakamura Naoto, Ujihara Satoru, Kurosaki Toshio, Hamaguchi Hisao, Harada Hironori, Xia Guliang, Morita Yoshiaki, Aramori Ichiro, Narumiya Shuh, Sakaguchi Shimon	4. 巻 4
2. 論文標題 Conversion of antigen-specific effector/memory T cells into Foxp3-expressing Treg cells by inhibition of CDK8/19	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Immunology	6. 最初と最後の頁 eaaw2707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.aaw2707	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 Napier RJ, Lee EJ, Vance EE, Snow PE, Samson KA, Dawson CE, Moran AE, Stenzel P, Davey MP, Sakaguchi S, Rosenzweig HL.	4. 巻 201
2. 論文標題 Nod2 Deficiency Augments Th17 Responses and Exacerbates Autoimmune Arthritis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1889-1898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1700507	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 Hashimoto T, Takahashi H, Sakaguchi S.	4. 巻 142(6)
2. 論文標題 Regulatory T-cell deficiency and autoimmune skin disease: Beyond the scurfy mouse and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Allergy Clin. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1754-1756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.08.028	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 Wing JB, Tekguc M, Sakaguchi S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Control of Germinal Center Responses by T-Follicular Regulatory Cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.01910	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 Yamazaki S, Odanaka M, Nishioka A, Kasuya S, Shime H, Hemmi H, Imai M, Riethmacher D, Kaisho T, Ohkura N, Sakaguchi S, Morita A.	4. 巻 200
2. 論文標題 Ultraviolet B-Induced Maturation of CD11b-Type Langerin- Dendritic Cells Controls the Expansion of Foxp3+ Regulatory T Cells in the Skin.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Immunol.	6. 最初と最後の頁 119-129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1701056	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 Fuchs A, ---SakaguchiS, --- Trzonkowski P.	4. 巻 8
2. 論文標題 Minimum Information about T Regulatory Cells: A Step toward Reproducibility and Standardization.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2017.01844	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 Hirota K, Hashimoto M, Ito Y, Matsuura M, Ito H, Tanaka M, Watanabe H, Kondoh G, Tanaka A, Yasuda K, Kopf M, Potocnik AJ, Stockinger B, Sakaguchi N, Sakaguchi S.	4. 巻 48
2. 論文標題 Autoimmune Th17 cells induced synovial stromal and innate lymphoid cells secretion of the cytokine GM-CSF to initiate and augment autoimmune arthritis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Immunity.	6. 最初と最後の頁 1220-1232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2018.04.009	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 Sekido Y, Yasumizu Y, Nishimura J, Kayama H, Matsuno H, Ogino T, Miyoshi N, Takahashi H, Haraguchi N, Hata T, Matsuda C, Doki Y, Mori M, Takeda K, Ohkura N, Sakaguchi S, Mizushima T.	4. 巻 19:
2. 論文標題 Innate Myeloid Cell Subset-Specific Gene Expression Patterns in the Human Colon are Altered in Crohn's Disease Patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000490890	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 Matoba T, Imai M, Ohkura N, Kawakita D, Ijichi K, Toyama T, Morita A, Murakami S, Sakaguchi S, Yamazaki S.	4. 巻 144
2. 論文標題 Regulatory T cells expressing abundant CTLA-4 on the cell surface with a proliferative gene profile are key features of human head and neck cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Cancer	6. 最初と最後の頁 2811-2822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32024.	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 Shigeta N, Nakamura H, Kumasawa K, Imai K, Saito S, Sakaguchi S, Kimura T.	4. 巻 121
2. 論文標題 Are naive T cells and class-switched memory (IgD- CD27+) B cells not essential for establishment and maintenance of pregnancy? Insights from a case of common variable immunodeficiency with pregnancy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Hypotheses	6. 最初と最後の頁 36-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mehy.2018.09.014	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 Ikeno Y, Seo S, Iwaisako K, Yoh T, Nakamoto Y, Fuji H, Taura K, Okajima H, Kaido T, Sakaguchi S, Uemoto S.	4. 巻 16(1)
2. 論文標題 Preoperative metabolic tumor volume of intrahepatic cholangiocarcinoma measured by 18F-FDG-PET is associated with the KRAS mutation status and prognosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Transl. Med.	6. 最初と最後の頁 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12967-018-1475-x	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 Kuwabara R, Hamaguchi M, Fukuda T, Sakai H, Inui M, Sakaguchi S, Iwata H.	4. 巻 102
2. 論文標題 Long-term Functioning of Allogeneic Islets in Subcutaneous Tissue Pretreated with a Novel Cyclic Peptide without Immunosuppressive Medication.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transplantation.	6. 最初と最後の頁 417-425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000001923	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 Hirota K, Hashimoto M, Ito Y, Matsuura M, Ito H, Tanaka M, Watanabe H, Kondoh G, Tanaka A, Yasuda K, Kopf M, Potocnik AJ, Stockinger B, Sakaguchi N, Sakaguchi S.	4. 巻 48
2. 論文標題 Autoimmune Th17 cells induced synovial stromal and innate lymphoid cells secretion of the cytokine GM-CSF to initiate and augment autoimmune arthritis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Immunity.	6. 最初と最後の頁 1220-1232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2018.04.009	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 Carrascosa CL, Klein M, Kitagawa Y, Luckel C, Marini F, Konig A, Guralnik A, Raifer H, Hagner S, Raedler D, Bock A, Kang C, Lohoff M, Garn H, Schaub B, Berberich-Siebelt F, Sakaguchi S, Bopp T, Huber M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Reciprocal regulation of the I19 locus by counteracting activities of transcription factors IRF1 and IRF4.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 15366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms15366	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 Kitagawa Y, Ohkura N, Kidani Y, Vandenbon A, Hirota K, Kawakami R, Yasuda K, Motooka D, Nakamura S, Kondo M, Taniuchi I, Kohwi-Shigematsu T, Sakaguchi S.	4. 巻 18
2. 論文標題 Guidance of regulatory T cell development by Satb1-dependent super-enhancer establishment.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat. Immunol.	6. 最初と最後の頁 173-183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ni.3646	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 Garg G, Nikolouli E, Hardtke-Wolenski M, Toker A, Ohkura N, Beckstette M, Miyao T, Geffers R, Floess S, Gerdes N, Lutgens E, Osterloh A, Hori S, Sakaguchi S, Jaeckel E, Huehn J.	4. 巻 8(22)
2. 論文標題 Unique properties of thymic antigen-presenting cells promote epigenetic imprinting of alloantigen-specific regulatory T cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 35542-35557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.16221	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 Kato K, Kawase A, Azukizawa H, Hanafusa T, Nakagawa Y, Murota H, Sakaguchi S, Asada H, Katayama I.	4. 巻 86(3)
2. 論文標題 Novel interferon- enzyme-linked immunoSpot assay using activated cells for identifying hypersensitivity-inducing drug culprits.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 222-229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2017.03.007	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 Suzuki T, Murakami S, Biswal SS, Sakaguchi S, Harigae H, Yamamoto M, Motohashi H.	4. 巻 37(15)
2. 論文標題 Systemic Activation of NRF2 Alleviates Lethal Autoimmune Inflammation in Scurfy Mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 e00063-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00063-17	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 Kuwabara R, Hamaguchi M, Fukuda T, Sakai H, Inui M, Sakaguchi S, Iwata H.	4. 巻 102(3)
2. 論文標題 Long-term Functioning of Allogeneic Islets in Subcutaneous Tissue Pretreated with a Novel Cyclic Peptide without Immunosuppressive Medication.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transplantation.	6. 最初と最後の頁 417-425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000001923.	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 Hosokawa T, Kimura T, Nada S, Okuno T, Ito D, Kang S, Nojima S, Yamashita K, Nakatani T, Hayama Y, Kato Y, Kinehara Y, Nishide M, Mikami N, Koyama S, Takamatsu H, Okuzaki D, Ohkura N, Sakaguchi S, Okada M, Kumanogoh A.	4. 巻 199(6)
2. 論文標題 Lamtor1 Is Critically Required for CD4+ T Cell Proliferation and Regulatory T Cell Suppressive Function.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Immunol.	6. 最初と最後の頁 2008-2019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1700157	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 Kitagawa Y, Sakaguchi S.	4. 巻 49
2. 論文標題 Molecular control of regulatory T cell development and function.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Curr Opin Immunol.	6. 最初と最後の頁 64-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.coi.2017.10.002	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 Ikeda K, Kinoshita M, Kayama H, Nagamori S, Kongpracha P, Umamoto E, Okumura R, Kurakawa T, Murakami M, Mikami N, Shintani Y, Ueno S, Andou A, Ito M, Tsumura H, Yasutomo K, Ozono K, Takashima S, Sakaguchi S, Kanai Y, Takeda K.	4. 巻 21(7)
2. 論文標題 Slc3a2 Mediates Branched-Chain Amino-Acid-Dependent Maintenance of Regulatory T Cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 1824-1838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.10.082.	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 Yamazaki S, Odanaka M, Nishioka A, Kasuya S, Shime H, Hemmi H, Imai M, Riethmacher D, Kaisho T, Ohkura N, Sakaguchi S, Morita A.	4. 巻 200(1)
2. 論文標題 Ultraviolet B-Induced Maturation of CD11b-Type Langerin- Dendritic Cells Controls the Expansion of Foxp3+ Regulatory T Cells in the Skin.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Immunol.	6. 最初と最後の頁 119-129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1701056.	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

1. 著者名 Fuchs A, Gliwinski M, Grageda N, ...Sakaguchi Shimon, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Minimum Information about T Regulatory Cells: A Step toward Reproducibility and Standardization.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 1844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2017.01844.	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 Nafady-Hego H, Li Y, Ohe H, Elgendy H, Zhao X, Sakaguchi S, Bishop GA, Koshiba T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Utility of CD127 combined with FOXP3 for identification of operational tolerance after liver transplantation.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Transplant Immunology	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trim.2016.04.005	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 Klocke K, Sakaguchi S, Holmdahl R, Wing K.	4. 巻 113(17)
2. 論文標題 Induction of autoimmune disease by deletion of CTLA-4 in mice in adulthood.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PNAS	6. 最初と最後の頁 E2383-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1603892113	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 Vandenbon A, Dinh VH, Mikami N, Kitagawa Y, Teraguchi S, Ohkura N, Sakaguchi S.	4. 巻 113(17)
2. 論文標題 Immuno-Navigator: a co-expression database for cell type-specific network inference in the immune system.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PNAS	6. 最初と最後の頁 E2393-402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1604351113	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 Maeda Y, Kurakawa T, Umamoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, Hirota K, Matsushita M, Furuta Y, Narazaki M, Sakaguchi N, Kayama H, Nakamura S, Iida T, Saeki Y, Kumanogoh A, Sakaguchi S, Takeda K.	4. 巻 68
2. 論文標題 Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 2646-2661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.39783	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 Ureshino H, Shindo T, Nishikawa H, Watanabe N, Watanabe E, Satoh N, Kitaura K, Kitamura H, Doi K, Nagase K, Kimura H, Samukawa M, Kusunoki S, Miyahara M, Shin-I T, Suzuki R, Sakaguchi S, Kimura S.	4. 巻 4
2. 論文標題 Effector regulatory T cells reflect the equilibrium between antitumor immunity and autoimmunity in adult T cell leukemia.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Res.	6. 最初と最後の頁 644-649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066	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 Sood S, Brownlie RJ, Garcia C, Cowan G, Salmond RJ, Sakaguchi S, Zamoyska R.	4. 巻 197
2. 論文標題 Loss of the Protein Tyrosine Phosphatase PTPN22 Reduces Mannan-Induced Autoimmune Arthritis in SKG Mice.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Immunol	6. 最初と最後の頁 429-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1502656	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 Haseda F, Imagawa A, Nishikawa H, Mitsui S, Tsutsumi C, Fujisawa R, Sano H, Murase-Mishiba Y, Terasaki J, Sakaguchi S, Hanafusa T.	4. 巻 11(8)
2. 論文標題 Antibody to CMRF35-like molecule 2, CD300e: a novel biomarker detected in patients with fulminant type 1 diabetes.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLOS ONE.	6. 最初と最後の頁 e0160576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0160576	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 Miyara M, Chader D, Burlion A, Goldstein J, Sterlin D, Norol F, Trebeden-Negre H, Claer L, Sakaguchi S, Marodon G, Amoura Z, Gorochoy G.	4. 巻 8
2. 論文標題 Combination of IL-2, rapamycin, DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors for the expansion of human regulatory T cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 104733-104744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.10914	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 Morita T, Shima Y, Wing JB, Sakaguchi S, Ogata A, Kumanogoh A.	4. 巻 11(9)
2. 論文標題 The Proportion of Regulatory T Cells in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLOS ONE.	6. 最初と最後の頁 e0162306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/ journal.pone.0162306	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 Sasaki N, Yamashita T, Kasahara K, Fukunaga A, Yamaguchi T, Emoto T, Yodoi K, Matsumoto T, Nakajima K, Kita T, Takeda M, Mizoguchi T, Hayashi T, Sasaki Y, Hatakeyama M, Taguchi K, Washio K, Sakaguchi S, Malissen B, Nishigori C, Hirata KI.	4. 巻 37
2. 論文標題 UVB Exposure Prevents Atherosclerosis by Regulating Immunoinflammatory Responses.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol.	6. 最初と最後の頁 66-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.116.308063	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 Okubo K, Wada H, Tanaka A, Eguchi H, Hamaguchi M, Tomokuni A, Tomimaru Y, Asaoka T, Hama N, Kawamoto K, Kobayashi S, Marubashi S, Nagano H, Sakaguchi N, Nishikawa H, Doki Y, Mori M, Sakaguchi S.	4. 巻 2(12)
2. 論文標題 Identification of Novel and Noninvasive Biomarkers of Acute Cellular Rejection After Liver Transplantation by Protein Microarray.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Transplant Direct.	6. 最初と最後の頁 e118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TXD.0000000000000630	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 Nagase H, Takeoka T, Urakawa S, Morimoto-Okazawa A, Kawashima A, Iwahori K, Takiguchi S, Nishikawa H, Sato E, Sakaguchi S, Mori M, Doki Y, Wada H.	4. 巻 140
2. 論文標題 ICOS+ Foxp3+ TILs in gastric cancer are prognostic markers and effector regulatory T cells associated with Helicobacter pylori.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Cancer.	6. 最初と最後の頁 686-695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.30475	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 Saito T, Nishikawa H, Wada H, Nagano Y, Sugiyama D, Atarashi K, Maeda Y, Hamaguchi M, Ohkura N, Sato E, Nagase H, Nishimura J, Yamamoto H, Takiguchi S, Tanoue T, Suda W, Morita H, Hattori M, Honda K, Mori M, Doki Y, Sakaguchi S.	4. 巻 22
2. 論文標題 Two FOXP3+CD4+ T-cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature Med.	6. 最初と最後の頁 679-684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nm.4086	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 Tanaka A, Sakaguchi S.	4. 巻 27
2. 論文標題 Regulatory T cells in cancer immunotherapy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Res.	6. 最初と最後の頁 109-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/cr.2016.151	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 Glatman Zaretsky A, Konradt C, Depis F, Wing JB, Goenka R, Atria DG, Silver JS, Cho S, Wolf AI, Quinn WJ, Engiles JB, Brown DC, Beiting D, Erikson J, Allman D, Cancro MP, Sakaguchi S, Lu LF, Benoist CO, Hunter CA.	4. 巻 18
2. 論文標題 T Regulatory Cells Support Plasma Cell Populations in the Bone Marrow.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 1906-1916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.01.067	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

[学会発表] 計37件(うち招待講演 4件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Yoshiaki Yasumizu
2. 発表標題 Multi-layer omics analysis reveals myasthenia gravis specific neuronal molecular regulation pattern
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ee Lyn Lim
2. 発表標題 Phosphoinositide-3-kinase as a regulator of regulatory T cell immunosuppression
3. 学会等名 The Signal Transduction in the Immune System Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 James Wing
2. 発表標題 Exploring regulatory T-cell function and phenotype via mass cytometry.
3. 学会等名 8th Annual Fluidigm Mass Cytometry Summit (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大倉永也
2. 発表標題 制御性T細胞を標的としたsingle cell解析の実際
3. 学会等名 シングルセルゲノミクス研究会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大倉永也
2. 発表標題 制御性T細胞を標的とした臨床応用への取り組み
3. 学会等名 皮膚疾患治療最前線2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大倉永也
2. 発表標題 何が制御性T細胞の分化をドライブするのか? - 微量RNA-seq, single cell RNA-seqによるmaster regulatorの探索
3. 学会等名 日本生化学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Tanaka
2. 発表標題 Cancer immunotherapy targeting regulatory T cells
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naganari Ohkura
2. 発表標題 Regulatory T cell manipulation for enhancing anti-tumor immune activity
3. 学会等名 18th Surugadai International Symposium & Joint Usage/Research Program of Medical Research Institute International Symposium (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tekguc Murat
2. 発表標題 CTLA-4-dependent trogocytosis promotes the interactions between Tregs and Antigen-presenting cells
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiaki Yasumizu, Naganari Ohkura, Yamami Nakamura, Atsushi Tanaka, Shimon Sakaguchi
2. 発表標題 Single-cell transcriptomic atlas of thymic Treg development
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryoji Kawakami
2. 発表標題 A crucial role of the conserved non-coding sequences Foxp3-CNS0 and -CNS3 in the lineage specification of thymic Foxp3+ regulatory T cells
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 James Wing
2. 発表標題 Exploring regulatory T-cell function and phenotype via mass cytometry
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 James Wing
2 . 発表標題 High dimensional analysis of T-follicular regulatory cells
3 . 学会等名 The 48th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 R. Kawakami, Y. Kitagawa, K. Hirota, H. Watanabe, G. Kondo, K. Chen, N. Ohkura, S. Sakaguchi
2 . 発表標題 EPIGENETIC LANDSCAPE OF FOXP3 ENHANCER SITES DURING THYMIC FOXP3+ TREG DEVELOPMENT OF CNS0-AND CNS3-DEFICIENT MICE
3 . 学会等名 the 6th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (Cytokines 2018) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Yujiro Kidani, YohkoKitagawa, Naganari Ohkura, Shimon Sakaguchi
2 . 発表標題 Distinct transcriptional regulation in tumor-infiltrating regulatory T cells.
3 . 学会等名 The 47th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 James B Wing, Shimon Sakaguchi
2 . 発表標題 T-follicular regulatory cells in human blood.
3 . 学会等名 The 47th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Sayuri Yamazaki, Mizuyu Odanaka, Akiko Nishioka, Hiroaki Shime, Hiroaki Henmi, Masaki Imai, Tsuneyasu Kaisho, Naganari Ohkura, Shimon Sakaguchi, Akimichi Morita
2. 発表標題 Dendritic cells expressing a unique set of genes associated with immunological tolerance are specialized to expand thymus-derived Foxp3+ regulatory T cells in the ultraviolet B-exposed skin.
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takuma Matoba, Masaki Imai, Naganari Ohkura, Daisuke Kawakita, Kei Ijichi, Tatsuya Toyama, Akimichi Morita, Shingo Murakami, Shimon Sakaguchi, Sayuri Yamazaki
2. 発表標題 A new feature of regulatory T cells in human head and neck cancer.
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke Takeuchi, Hitomi Watanabe, Gen Kondo, Noriko Sakaguchi, Shimon Sakaguchi, Tsuneyo Mimori, Keiji Hirota:
2. 発表標題 A role of Ripk3 and Gsdmd in the development of autoimmune arthritis in SKG mice
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keiko Yasuda, Yohko Kitagawa, Ryoji Kawakami, Hitomi Watanabe, Gen Kondo, Terumi Kohwi-Shigematsu, Shimon Sakaguchi
2. 発表標題 Satb1-mediated regulation of GM-CSF and PD-1 in effector Th17 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yujiro Kidani, Yohko Kitagawa, Naganari Ohkura, Shimon Sakaguchi
2. 発表標題 Distinct transcriptional regulation in tumor-infiltrating regulatory T cells.
3. 学会等名 The 8th NIF Winter School on Advanced Immunology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 James B Wing, Naganari Ohkura, Shimon Sakaguchi
2. 発表標題 High dimensional analysis of T-follicular regulatory cells.
3. 学会等名 Keystone symposia: B Cell-T Cell Interactions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Tanaka
2. 発表標題 Treg-specific control of TCR signaling molecules
3. 学会等名 第46回日本免疫学会総会・学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ryoji Kawakami, Norihisa Mikami, Atsushi Sugimoto, Naganari Ohkura, Shimon Sakaguchi
2. 発表標題 Epigenomic signatures of extrathymic-derived regulatory T-cells
3. 学会等名 第46回日本免疫学会総会・学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshiaki Yasumizu, Naganari Ohkura, Yohko Kitagawa, Shimon Sakaguchi
2. 発表標題 Significance of the regulatory T cell-specific epigenetics in autoimmune disease susceptibility
3. 学会等名 第46回日本免疫学会総会・学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Keiko Yasuda, Yohko Kitagawa, Shimon Sakaguchi
2. 発表標題 Satb1 controls the differentiation and terminal effector function of Th17 cells
3. 学会等名 第46回日本免疫学会総会・学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 廣田圭司、伊藤能永、近藤玄、田中淳、坂口教子、坂口志文
2. 発表標題 SKGマウスの関節炎に関わるILCsサブセット
3. 学会等名 Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 田中淳、西川博嘉、野口晋佐、高橋直人、坂口教子、坂口志文
2. 発表標題 Selective control of regulatory T cells through TCR signaling molecule.
3. 学会等名 Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Atsushi Tanaka
2. 発表標題 Selective control of regulatory T cells through TCR signaling molecule.
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 Keiji Hirota
2. 発表標題 Inflammatory circuit of Th17 cells, fibroblast-like synoviocytes, and ILCs in the development of autoimmune arthritis.
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 Yohko Kitagawa, Naganari Ohkura, Yujiro Kidani, Shimon Sakaguchi
2. 発表標題 Epigenetic control of regulatory T cell identity and its assortment with autoimmune diseases in human.
3. 学会等名 第45回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 James Badger Wing, Hannah Hume, Michela Locci, Yohko Kitagawa, Christopher Tay, Kyoko Matsuda, Takeshi Inoue, Tomohiro Kurosaki, Shane Crotty, Cevayir Coban, Naganari Ohkura, Shimon Sakaguchi
2. 発表標題 A distinct subset of CD25 negative T-follicular regulatory cells localizes in the germinal centers
3. 学会等名 第45回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Motonao Osaki, Shimon Sakaguchi
2. 発表標題 Soluble form of CTLA-4 produced by regulatory T cells facilitates M2 macrophage differentiation in auto-inflammatory condition.
3. 学会等名 第45回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yujiro Kidani, Yohko Kitagawa, Naganari Ohkura, Shimon Sakaguchi
2. 発表標題 Specific transcriptional regulation of tumor infiltrating regulatory T cells.
3. 学会等名 第45回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Murat Tekguc, James Badger Wing, Motonao Osaki, Shimon Sakaguchi
2. 発表標題 Role of CTLA-4 in controlling expression of costimulatory molecules by antigen-presenting cells.
3. 学会等名 第45回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Daniel Y. Hu, Stephen R. Daley, Christopher C. Goodnow, Naganari Ohkura, Shimon Sakaguchi
2. 発表標題 Regulatory T cell precursors develop from negative selected CCR7+ Helios+ medullary thymocytes.
3. 学会等名 第45回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Motonao Osaki
2. 発表標題 Soluble form of CTLA-4 facilitates M2 macrophage differentiation, preferentially inhibiting Th1 but not Th2 in auto-inflammatory condition
3. 学会等名 The 6th NIF Winter School on Advanced Immunology
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 制御性T細胞の作製法	発明者 坂口 志文、三上 統久	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-155507	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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	ウィング ジェイムス (WING James) (00648694)	大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任准教授 (常勤) (14401)	
研究分担者	市山 健司 (ICHIYAMA Kenji) (60777960)	大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任助教 (常勤) (14401)	
研究分担者	三上 統久 (MIKAMI Norihisa) (20710388)	大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任助教 (常勤) (14401)	

	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
研究協力者	大倉 永也 (OHKURA Naganari) (20300949)	大阪大学・医学系研究科・特任教授 (常勤) (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	田中 淳 (TANAKA Atsushi)	大阪大学・医学系研究科・特任准教授（常勤） (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関