

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04088

研究課題名(和文) 樹状細胞サブセットによる免疫制御機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the immune regulation by dendritic cell subsets

研究代表者

改正 恒康 (Kaisho, Tsuneyasu)

和歌山県立医科大学・先端医学研究所・教授

研究者番号：60224325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞は、サブセットや局在する組織により機能的特性が異なる。その機能的特性を理解し、その特性に基づいて免疫機構を制御することが重要である。本研究ではまず、がん抗原ペプチドを、抗がん活性の強い樹状細胞サブセットへ選択的に送達させるためのワクチンを作成し、マウスのがんモデルで有効な抗がん免疫を誘導することができた。また、これまで免疫アジュバント作用を持つことが知られていたが作用機序が不明であったコレラ毒素が、マウス腹腔に常在するマクロファージに作用し、炎症性サイトカインの産生を誘導すること、そしてその誘導に関与する分子機構を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で示した抗がんワクチン療法は、これまで十分機能していなかったがん抗原ペプチド療法を有効に使用できる方法論を示した点で有用であり、マウスモデルで標的となっている抗原提示細胞がヒトにも存在している点からも非常に意義深い成果であると言える。また、マウス組織に常在するマクロファージにおけるコレラ毒素による炎症性サイトカイン産生誘導作用およびその分子基盤を明らかにした点に関しても、その免疫アジュバント作用を有効に活用できる道が開けたことを示している点で非常に重要な成果であると言える。

研究成果の概要(英文)：Antigen presenting cells such as dendritic cells or macrophages show their specific functions, depending on their subsets or tissue localization. It is crucial to understand those functions and regulate immune responses based on the understanding. We have generated a novel type of anti-cancer vaccine by which cancer peptide antigens can be delivered to a dendritic cell subset with high ability to support anti-cancer cytotoxic T cell immunity. The vaccine could induce potent anti-cancer immune responses and effects in mice models. We have also analyzed immune adjuvant effects of the cholera toxin (CT). CT was found to activate murine resident peritoneal macrophages to produce a proinflammatory cytokine, IL-1beta. We have further clarified the molecular mechanisms by which CT induces production of IL-1beta in the macrophage.

研究分野：免疫学

キーワード：樹状細胞 がん免疫 ケモカイン 炎症性サイトカイン 遺伝子改変マウス 免疫アジュバント

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

樹状細胞 (DC) やマクロファージは多彩な機能を持ち、病原体センサーなどの刺激により炎症性サイトカインや I 型インターフェロン (IFN) を産生することにより自然免疫応答を増強すると共に、抗原提示能力を増強し、共刺激分子の発現や T 細胞分化誘導サイトカインの産生を介して、ヘルパー T 細胞や細胞傷害性 T 細胞の活性化、分化を誘導する。近年、DC やマクロファージがいくつかのサブセットから構成されること、そしてそれらのサブセットがそれぞれの機能的特性を介して、免疫応答を制御していることが明らかになってきた。このような DC、マクロファージのサブセットがどのように病原体センサーを介して活性化され、その機能を発揮するのか、そしてその分子基盤はどうなっているのか、さらに、その理解に基づいて、どのように防御免疫、疾患制御の手段を構築するのが重要な課題となっている。

2. 研究の目的

(1) ケモカイン受容体 XCR1 を発現する DC (XCR1+DC) は、全 DC の 5-10% を占める DC サブセットである。死細胞を取り込む能力、また、外来抗原を T 細胞に提示しキラー T 細胞の分化を誘導する能力 (クロスプレゼンテーション能力) が高いことから、微生物感染やがん免疫の際の防御的な細胞傷害性免疫応答に重要であることが明らかにされてきている。しかし、この DC サブセットを標的としたがん免疫療法はまだ確立されていない。本研究では、まず、XCR1+DC を標的とした新規のがん免疫療法の確立を目指す。

(2) 近年、様々な免疫アジュバントを認識する病原体センサーの同定が進んでいるものの、未だ作用機序が明らかでない免疫アジュバントが存在する。コレラ毒素 (Cholera toxin, CT) はその一つであり、コレラ症の病因物質である一方で、炎症性サイトカインや IgA 産生を誘導するなど、強力な免疫アジュバント活性が知られている。しかし、どのように樹状細胞やマクロファージを活性化するのか、そしてその作用にどのような分子機構が関与しているのかについてはほとんどわかっていない。本研究では、CT による免疫アジュバント作用がどの細胞でどのような機構を介して機能しているかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 従来のがん抗原ペプチドワクチンでは、多様な抗原提示細胞に非特異的に送達されるために十分な抗がん効果が得られなかったのではないかと、がん抗原ペプチドワクチンを選択的に XCR1+DC に送達することができれば、効率的にキラー T 細胞を誘導し強力な抗がん効果が得られるのではないかと考えた。そこで、XCR1 のリガンドであるケモカイン XCL1 とがん抗原ペプチドを連結させたがん抗原ペプチド連結ワクチンを作成し、その抗がん効果をマウスモデルで検討した。

(2) CT は、コレラ菌により産生されるタンパク質複合体であり、1 個の A サブユニット (CTA) と 5 個の B サブユニット (CTB) から構成される。CTB は、細胞膜面上の糖脂質 GM1 に結合し、CT を細胞内へ誘導し、細胞内に侵入した CTA が、細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、下痢などの症状を引き起こす。CTB の機能としては、リポ多糖 (Lipopolysaccharides, LPS) と相乗的に、骨髄由来マクロファージから炎症性サイトカイン IL-1 β の産生を誘導することが報告されている。しかし、この場合の IL-1 β 産生には、CTB との結合を介して細胞内へ侵入した LPS によるタンパク分解酵素カスパーゼの活性化が関与している、CTB はシャペロンとして機能しているだけであり、CTB 自身の作用についてはよくわかっていない。本研究では、CTB の直接作用を解析した。

4. 研究成果

(1) XCR1+DC へのがん抗原ペプチドの選択的送達とその抗がん効果

がん抗原としては、MHC クラス I と共に提示されることが知られている、卵白アルブミン (Ovalbumin, OVA) 由来のペプチド (OT-I 抗原ペプチド) を使用した。そして、この OT-I 抗原ペプチドとマウス XCL1 を連結させたタンパク質を XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンとして作成した。この XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンを DC に添加したところ、MHC クラス I と OT-I 抗原ペプチドの複合体が、XCR1+DC の膜面上には提示されたが、XCR1 陰性 DC (XCR1-DC) の膜面上には提示されなかった (図 1)。このことから、XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンは、XCR1+DC に選択的に送達され、抗原提示されることが示された。

次に、XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンによる抗原特異的キラー T 細胞誘導活性を検討した。野生型

図 1. XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンの XCR1+DC への送達

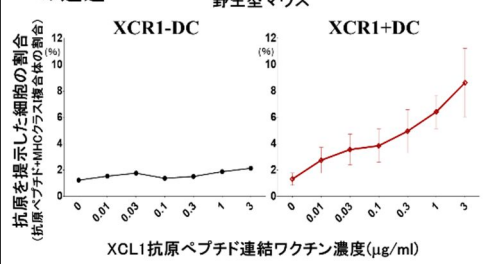
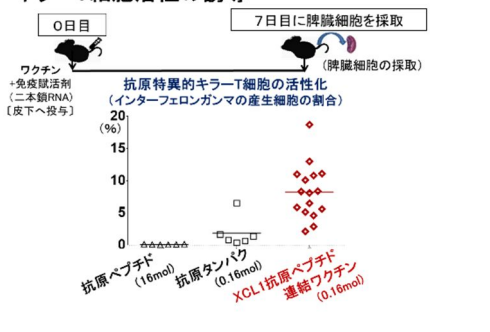


図 2. XCL1 抗原ペプチド連結ワクチン投与によるキラー T 細胞活性の誘導



マウスに、抗原ペプチド、抗原タンパク、XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンを免疫賦活剤（二本鎖 RNA）と共に投与し、7日後に免疫したマウスから脾臓細胞を採取し、抗原特異的キラーT細胞の活性化を IFN- γ の産生細胞の割合により評価した。抗原ペプチドは抗原タンパク、XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンの 100 倍量(モル数による)を投与したが、抗原特異的キラーT細胞の活性化は全く認められなかった。また、抗原タンパク、XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンは同量を投与したが、抗原タンパクと比較して、XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンの投与により、著明な抗原特異的キラーT細胞の活性化が誘導された(図2)。また、この XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンによる抗原特異的キラーT細胞の活性化は、XCR1 を欠損するマウスでは著明に減弱していた(図3)。以上の結果から、XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンは、XCR1 を介して XCR1+DC に送達された後、効率的な抗原特異的キラーT細胞の活性化を誘導することが示された。

次に、XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンが抗がん効果を発揮するかどうかをマウスがんモデルで検討した。がん細胞としては、OVA を発現するマウス悪性黒色腫(メラノーマ)細胞株(B16-OVA)を使用した。B16-OVA を接種した後、7日目と14日目に、抗原ペプチド、抗原タンパクあるいは XCL1 抗原ペプチド連結ワクチン(図2と同量)を免疫賦活剤(二本鎖 RNA)と共に皮下投与し、がんの大きさを測定した。その結果、XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンを投与した場合のみ、抗がん効果(治療的効果)が認められた(図4)。

さらに、XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンの免疫チェックポイント阻害剤との併用効果を検討した。B16-OVA を接種した後、7日目と14日目に XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンを免疫賦活剤(二本鎖 RNA)と共に皮下投与した。免疫チェックポイント阻害剤としては抗 PD-1 抗体を使用し、14、17、21日目に投与した。この XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンと免疫チェックポイント阻害剤の双方を投与した群(併用投与群)と、未投与群、免疫チェックポイント阻害剤単独投与群、XCL1 抗原ペプチド連結ワクチン単独投与群との間でがんの大きさについて比較検討を行った。その結果、未投与群、免疫チェックポイント阻害剤単独投与群、XCL1 抗原ペプチド連結ワクチン単独投与群と比較して、併用投与群においてがんの増殖が著明に抑制された(図5)。

以上のように、がん抗原ペプチドをケモカイン XCL1 と連結させること(XCL1 抗原ペプチド連結ワクチン)により、生体内でがん抗原ペプチドが XCR1+DC へ送達され、強力な抗原特異的キラーT細胞活性化の誘導と共に抗がん効果の増強が認められた。また XCL1 抗原ペプチド連結ワクチンと抗 PD-1 抗体を併用投与することで、抗がん効果が増強することも示された(図6)。

XCR1+DC はヒトにも存在し、キラーT細胞の誘導、免疫チェックポイント阻害剤の抗がん作用にも関与していることがわかってきている。今後様々ながん抗原を、ヒト XCL1 を介してヒト XCR1+DC へ送達することにより、有望ながん免疫療法の開発が進むことが期待される。

(2) CTB による炎症性サイトカイン IL-1 β 産生誘導機構

まず、CTB の直接の作用を検討するために、CTB と結合せず、細胞内に侵入しない大腸菌 O55:B5 株由来の LPS (LPS O55:B5) を使用した。LPS O55:B5 の存在下で CTB は、骨髄由来マクロファージからは IL-1 β 産生を誘導しなかったが、マウス腹腔内に常在するマクロファージ(resident peritoneal macrophage, RPM)

図3. XCL1抗原ペプチド連結ワクチン投与によるキラーT細胞活性誘導のXCR1依存性

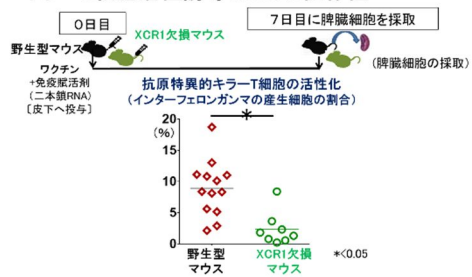


図4. XCL1抗原ペプチド連結ワクチンの抗がん効果

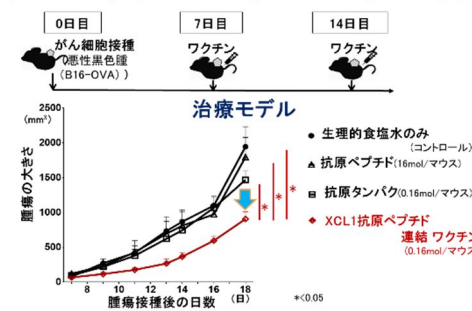


図5. 免疫チェックポイント阻害剤との併用におけるXCL1抗原ペプチド連結ワクチンの抗がん効果

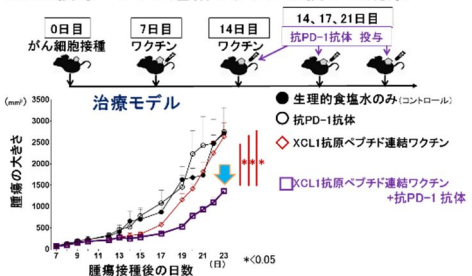


図6. XCL1抗原ペプチド連結ワクチンによる抗がん効果

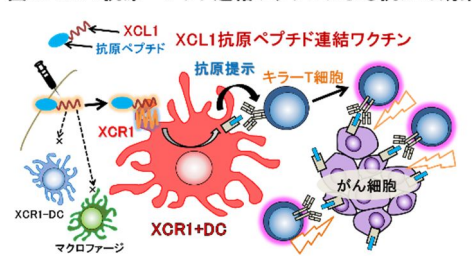
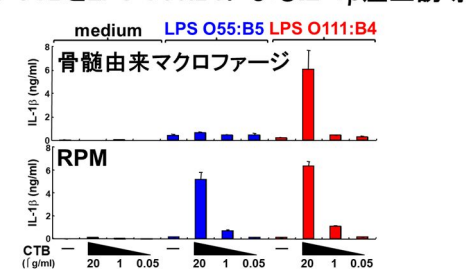


図7. CTBとLPS O55:B5によるIL-1 β 産生誘導



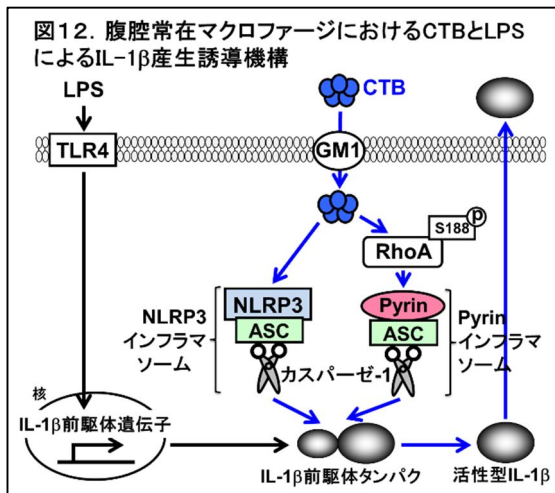
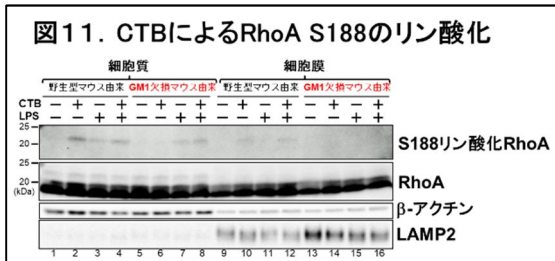
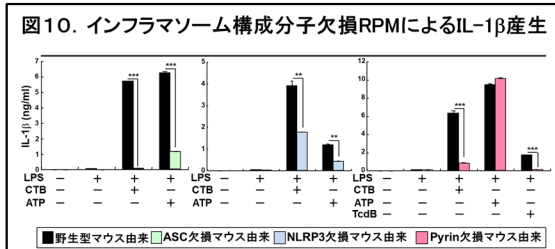
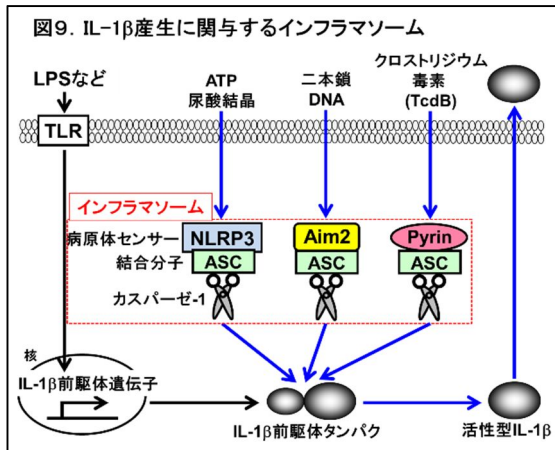
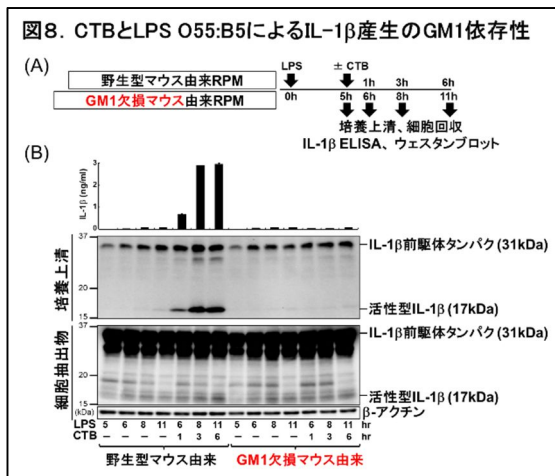
からは IL-1 β 産生を誘導した (図 7)。一方、CTB と結合し、細胞内に侵入する大腸菌 O111:B4 株由来の LPS の存在下では、CTB は、骨髄由来マクロファージ、RPM のいずれの細胞からも IL-1 β の産生を誘導した。また、このような LPS O55:B5 と CTB による IL-1 β 産生は、他の組織由来マクロファージに比較して、RPM で最も顕著に認められた。

活性型 IL-1 β の産生には、IL-1 β 前駆体遺伝子の発現誘導と IL-1 β 前駆体のタンパク切断が必要である。LPS O55:B5 刺激後に CTB を添加したところ、IL-1 β 前駆体のタンパク切断が誘導され、CTB が IL-1 β 前駆体のタンパク切断に関与することが明らかとなった (図 8)。

CTB は細胞膜上の糖脂質ガングリオシド GM1 に結合し、細胞内に侵入する。そこで糖脂質 GM1 を介した CTB の細胞内侵入が IL-1 β の産生に必要などうかを、糖脂質 GM1 欠損マウス (GM1 合成に必要な β 1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase を欠損するマウス) を用いて検討した。野生型 RPM と比較して、糖脂質 GM1 欠損 RPM では、IL-1 β 前駆体のタンパクの発現は認められたが、活性型 IL-1 β の産生が顕著に障害されていた (図 8)。このことから、糖脂質 GM1 を介した CTB の細胞内侵入が IL-1 β 産生に必要なことが明らかとなった。

IL-1 β 前駆体のタンパク切断には、インフラマソームと呼ばれるタンパク複合体が関与している。インフラマソームは、病原体センサー (NLRP3 や pyrin など) タンパク切断酵素 (カスパーゼ) そしてカスパーゼと病原体センサーをつなぐアダプター分子 ASC などから構成され、病原体センサーの名前を冠して NLRP3 インフラマソームや pyrin インフラマソームなどと呼称される (図 9)。そこで、これらのインフラマソーム構成分子を欠損するマウスを用いて、どのようなインフラマソームが CTB と LPS O55:B5 による IL-1 β 産生誘導に関与するのかを検討した。野生型 RPM と比較して、ASC 欠損、NLRP3 欠損、pyrin 欠損 RPM では CTB と LPS O55:B5 による IL-1 β 産生誘導が顕著に障害されていた (図 10)。このことから、CTB と LPS O55:B5 による IL-1 β 産生誘導には、NLRP3 インフラマソームと pyrin インフラマソームの両方が関与していることが明らかになった。

定常状態では、Pyrin インフラマソームの活性化は、GTP と結合し細胞膜近傍に局在する低分子量 G タンパク RhoA によりブレーキがかかっている。これまでにわかっている Pyrin インフラマソームのリガンドは、いずれも RhoA にリン酸化や ADP リボシル化など様々な形の翻訳後修飾を誘導し、RhoA を細胞膜近傍から細胞質内へ移行させることにより、RhoA のブレーキを解除し、Pyrin インフラマソームを活性化することがわかっている。CTB 刺激により RhoA において、顕著な分子量の変化は認められなかったが、188 番目のセリン残基 (S188) のリン酸化が、細胞膜画分よりも細胞質画分に優位に誘導され (図 11、レーン 2・10 を比較) またこの誘導は GM1 欠損マウス由来の RPM で消失した (図 11、レーン



2.6を比較)。このことから、RPMにおいて、CTBはGM1を介して細胞内に侵入した後、RhoAのS188をリン酸化することによりRhoAを細胞膜から細胞質へ移行させ、pyrinインフラマソームを活性化していると考えられた。

以上のように、CTBが生体内のマクロファージ、RPMに作用して、LPSと協調してIL-1 β の産生を誘導すること、そしてその産生誘導の分子基盤として、NLRP3インフラマソームやpyrinインフラマソームが関与することが明らかになった(図12)。CTBの作用機序の解明により、CTの免疫アジュバント活性の有効活用への道が開けることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 S. Gopinath, M. Kim, T. Rakib, P. Wong, M. Van Zandt, N. Barry, T. Kaisho, A. Goodman, A. Iwasaki	4. 巻 3
2. 論文標題 Topical application of aminoglycoside antibiotics enhances host resistance to viral infections in a microbiota-independent manner	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Microbiology	6. 最初と最後の頁 611-621
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41564-018-0138-2	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 H. Kayama, M. Kohyama, D. Okuzaki, D. Motooka, S. Barman, R. Okumura, M. Muneta, K. Hoshino, I. Sasaki, W. Ise, H. Matsuno, J. Nishimura, T. Kurosaki, S. Nakamura, H. Arase, T. Kaisho, K. Takeda.	4. 巻 115
2. 論文標題 Heme ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis through providing intestinal macrophages with noninflammatory profiles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 8418-8423
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1808426115	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 T. Tanoue, S. Morita, D.R. Plichta, A.N. Skelly, W. Suda, Y. Sugiura, S. Narushima, H. Vlamakis, I. Motoo, K. Sugita, A. Shiota, K. Takeshita, K. Yasuma, D. Riethmacher, T. Kaisho, J.M. Norman, D. Mucida, M. Suematsu, T. Yaguchi, V. Bucci, T. Inoue, Y. Kawakami, B. Oille, B. Roberts, M. Hattori, R.J. Xavier, K. Atarashi, K. Honda	4. 巻 565
2. 論文標題 A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 600-605
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41586-019-0878-z	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 T. Orimo, I. Sasaki, H. Hemmi, T. Ozasa, Y. Fukuda-Ohta, T. Ohta, M. Morinaka, M. Kitauchi, T. Yamaguchi, Y. Sato, T. Tanaka, K. Hoshino, K. I. Katayama, S. Fukuda, K. Miyake, M. Yamamoto, T. Satoh, K. Furukawa, E. Kuroda, K. J. Ishii, K. Takeda, T. Kaisho	4. 巻 31
2. 論文標題 Cholera toxin B induces interleukin-1 production from resident peritoneal macrophages through the pyrin inflammasome as well as the NLRP3 inflammasome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 657-668
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/intimm/dxz004	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 K. Ikumi, M. Odanaka, H. Shime, M. Imai, S. Osaga, O. Taguchi, E. Nishida, H. Hemmi, T. Kaisho, A. Morita, S. Yamazaki.	4. 巻 139
2. 論文標題 Hyperglycemia Is Associated with Psoriatic Inflammation in Both Humans and Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 1329-1338.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2019.01.029	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 S. Kimura, N. Kobayashi, Y. Nakamura, T. Kanaya, D. Takahashi, R. Fujiki, M. Mutoh, Y. Obata, T. Iwanaga, T. Nakagawa, N. Kato, S. Sato, T. Kaisho, H. Ohno, K. Hase.	4. 巻 216
2. 論文標題 Sox8 is essential for M cell maturation to accelerate IgA response at the early stage after weaning in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 831-846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20181604	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 Y. Yamashita, A. Nishikawa, Y. Iwahashi, M. Fujimoto, I. Sasaki, H. Mishima, A. Kinoshita, H. Hemmi, N. Kanazawa, K. Ohshima, K.-i. Imadome, S.-i. Murata, K.-i. Yoshiura, T. Kaisho, T. Sonoki, S. Tamura.	4. 巻 109
2. 論文標題 Identification of a novel CCDC22 mutation in a patient with severe Epstein Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and aggressive natural killer cell leukemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 744-750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02595-0	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 T. Yahata, M. Mizoguchi, A. Kimura, T. Orimo, S. Toujima, Y. Kuninaka, M. Nosaka, Y. Ishida, I. Sasaki, Y. Fukuda-Ohta, H. Hemmi, N. Iwahashi, T. Noguchi, T. Kaisho, T. Kondo, K. Ino.	4. 巻 110
2. 論文標題 Programmed cell death ligand 1 disruption by clustered regularly interspaced short palindromic repeats /Cas9 genome editing promotes antitumor immunity and suppresses ovarian cancer progression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1279-1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13958	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 小笹俊哉、改正恒康	4. 巻 265(13)
2. 論文標題 XCR1+樹状細胞による腸管免疫制御機構	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1241-1247
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 水本有紀、勝田将裕、宮澤基樹、北畑裕司、宮本篤、中森幹人、尾島敏康、松田健司、邊見弘明、玉田耕治、改正恒康、山上裕機	4. 巻 45
2. 論文標題 生体内における樹状細胞への腫瘍抗原送達システムによる新規がんペプチドワクチン療法	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 1469-1471
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 A. Brewitz, S. Eickhoff, S. Daehling, T. Quast, S. Bedoui, R. A. Kroczeck, C. Kurts, N. Garbi, W. Barchet, M. Iannacone, F. Klauschen, W. Kolanus, T. Kaisho, M. Colonna, R. N. Germain, W. Kastenmueller.	4. 巻 46
2. 論文標題 CD8+ T cells orchestrate pDC-XCR1+ dendritic cell spatial and functional cooperativity to optimize priming.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 205-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2017.01.003.	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 C. Shimokawa, T. Kanaya, M. Hachisuka, K. Ishiwata, H. Hisaeda, Y. Kurashima, H. Kiyono, T. Yoshimoto, T. Kaisho, H. Ohno.	4. 巻 46
2. 論文標題 Mast cells are crucial for induction of group 2 innate lymphoid cells and clearance of helminth infections	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 863-874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2017.04.017.	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 D. Fernandez-Ruiz, LS. Lau, N. Ghazanfari, .names of 12 authors were removed,, A. Cozijnsen, V. Mollard, AD. Uboldi, CJ. Tonkin, TF. de Koning-Ward, PR. Gilson, T. Kaisho, A. Haque, BS. Crabb, FR. Carbone, GI. McFadden, WR. Heath.	4. 巻 199
2. 論文標題 Development of a novel CD4+ TCR transgenic line that reveals a dominant role for CD8+ DC and CD40-Signaling in the generation of helper and CTL responses to blood stage malaria.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Immunol.	6. 最初と最後の頁 4165-4179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1700186.	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 Y. Ishida, A. Kimura, M. Nosaka, Y. Kuninaka, H. Hemmi, I. Sasaki, T. Kaisho, N. Mukaida, T. Kondo.	4. 巻 7
2. 論文標題 Essential involvement of the CX3CL1-CX3CR1 axis in bleomycin-induced pulmonary fibrosis via regulation of fibrocyte and M2 macrophage migration.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 16833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-17007-8	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 S. Yamazaki, M. Odanaka, A. Nishioka, S. Kasuya, H. Shime, H. Hemmi, M. Imai, D. Riethmacher, T. Kaisho, N. Ohkura, S. Sakaguchi and A. Morita.	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 該当する
1. 著者名 大田友和、改正恒康	4. 巻 35
2. 論文標題 樹状細胞による腸管免疫恒常性維持機構	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1103-1109
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 改正恒康	4. 巻 67
2. 論文標題 樹状細胞	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 606-611
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 Argilaguët, J, Pedragosa, M, Esteve-Codina, A, Riera, G, Vidal, E, Peligero-Cruz, C, Casella, V, Andreu, D, Kaisho, T, Bocharov, G, Ludewig, B, Heath, S, Meyerhans, A.	4. 巻 29
2. 論文標題 Systems analysis reveals complex biological processes during virus infection fate decisions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genome Res	6. 最初と最後の頁 907-919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gr.241372.118	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 N. Tsuchiya, R. Zhang, T. Iwama, N. Ueda, T. Liu, M. Tatsumi, Y. Sasaki, R. Shimoda, Y. Osako, Y. Sawada, Y. Kubo, A. Miyashita, S. Fukushima, Z. Cheng, R. Nakaki, K. Takubo, S. Okada, S. Kaneko, H. Ihn, T. Kaisho, Y. Nishimura, S. Senju, I. Endo, T. Nakatsura, Y. Uemura.	4. 巻 29
2. 論文標題 Type I interferon delivery by iPSC-derived myeloid cells elicits antitumor immunity via XCR1+ dendritic cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 162-175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.08.086.	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 S. Kimura, Y. Nakamura, N. Kobayashi, K. Shiroguchi, E. Kawakami, M. Mutoh, H. Iwanaga, T. Yamada, M. Hisamoto, M. Nakamura, N. Udagawa, S. Sato, T. Kaisho, T. Iwanaga, K. Hase.	4. 巻 11
2. 論文標題 Osteoprotegerin-dependent M-cell self-regulation balances gut infection and immunity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13883-y	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 Y. Nakamura, H. Mimura, J. Kunisawa, Y. Furusawa, D. Takahashi, Y. Fujimura, T. Kaisho, H. Kiyono, K. Hase.	4. 巻 未定
2. 論文標題 Microfold Cell-Dependent Antigen Transport Alleviates Infectious Colitis by Inducing Antigen-Specific Cellular Immunity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-020-0263-0	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 Y. Mizumoto, H. Henmi, M. Katsuda, M. Miyazawa, Y. Kitahata, A. Miyamoto, M. Nakamori, T. Ojima, K. Matsuda, M. Nakamura, K. Hayata, Y. Fukuda-Ohta, M. Sugiyama, T. Ohta, T. Orimo, S. Okura, I. Sasaki, K. Tamada, H. Yamaue, T. Kaisho.	4. 巻 122
2. 論文標題 Anticancer effects of chemokine-directed antigen delivery to a cross-presenting dendritic cell subset with immune checkpoint blockade.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Cancer	6. 最初と最後の頁 1185-1193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-020-0757-2	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 R. Miyazaki, H. Saiga, T. Kato, T. Bakoshi, R. Senba, A. Shintani, M. Suzuki, K. Takao, I. Sasaki, A. Iizuka, M. Sugiyama, N. Iwami, Y. Fukuda-Ohta, H. Henmi, T. Tanaka, M. Miyake, T. Kaisho, K. Hoshino.	4. 巻 30;525
2. 論文標題 The mechanism of action of Spi-B in the transcriptional activation of the interferon- 4 gene.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 477-482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.101.	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 D. Ashour, P. Arampatzi, V. Pavlovic, K. U Forstner, T. Kaisho, A. Beilhack, F. Erhard, M. B Lutz.	4. 巻 21;5
2. 論文標題 IL-12 From Endogenous cDC1, and Not Vaccine DC, Is Required for Th1 Induction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 135143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.135143.	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 -

〔学会発表〕 計56件（うち招待講演 22件 / うち国際学会 12件）

1. 発表者名 改正恒康、邊見弘明、小笹俊哉
2. 発表標題 皮膚科医に知っていただきたい樹状細胞の機能のおよび病理的意義
3. 学会等名 第117回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 改正恒康、邊見弘明、金澤伸雄、加藤喬、稲葉豊、小笹俊哉
2. 発表標題 プロテアソーム関連自己炎症性症候群のマウスモデル
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Kaisho
2. 発表標題 Current overview of functions and development of dendritic cells
3. 学会等名 第47回日本免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金澤伸雄、中谷友美、原知之、稲葉豊、国本佳代、古川福実、神人正寿、金城紀子、水島恒裕、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎、加藤喬、福田有里、邊見弘明、改正恒康
2. 発表標題 中條 - 西村症候群からプロテアソーム関連自己炎症/免疫不全症候群へ
3. 学会等名 第25回分子皮膚科学フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下友佑、田村志宣、福田有里、小笹俊哉、金澤伸雄、邊見弘明、吉浦孝一郎、改正恒康、園木孝志
2. 発表標題 新規LIG4遺伝子変異を導入したLIG4症候群モデルマウス A mouse model of LIG4 syndrome with novel LIG4 mutation
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. Hemmi, T. Ozasa, A. Kinoshita, T. Kato, T. Orimo, I. Sasaki, Y. Fukuda-Ohta, N. Kinjo, K. Yoshiura, T. Mizushima, N. Kanazawa, T. Kaisho
2. 発表標題 Impaired development of dendritic cells in proteasome subunit mutant mice
3. 学会等名 第47回日本免疫学会総会・学術集会記録
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 I. Sasaki, T. Orimo, H. Hemmi, T. Ozasa, Y. Fukuda-Ohta, M. Morinaka, S. Fukuda, K. Furukawa, E. Kuroda, K. J. Ishii, T. Kaisho
2. 発表標題 Cholera toxin B can induce interleukine-1 production in peritoneal macrophages through activation of pyrin inflammasome
3. 学会等名 第47回日本免疫学会総会・学術集会記録
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 R. Miyazaki, H. Saiga, T. Kaisho, K. Hoshino.
2. 発表標題 The mechanism of action of Spi-B in transcriptional activation of the interferon-4 gene
3. 学会等名 第47回日本免疫学会総会・学術集会記録
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 A. Miyamoto, H. Hiroaki, Y. Mizumoto, M. Katsuda, Y. Fukuda-Ohta, K. Hoshino, H. Yamaue, T. Kaisho.
2 . 発表標題 Cancer Vaccine Composed of Whole Tumor Cells Genetically Modified to Secrete the XCL1
3 . 学会等名 第47回日本免疫学会総会・学術集会記録
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 S. Yamazaki, M. Odanaka, A. Nishioka, H. Shime, H. Hemmi, M. Imai, T. Kaisho, N. Ohkura, S. Sakaguchi, A. 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 第47回日本免疫学会総会・学術集会記録
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 M. Odanaka, K. Ikumi, H. Shime, M. Imai, H. Hemmi, T. Kaisho, A. Morita, S. Yamazaki
2 . 発表標題 Hyperglycemia is associated with psoriatic inflammation in both humans and mice
3 . 学会等名 第47回日本免疫学会総会・学術集会記録
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 N. Kobayashi, S. Kimura, Y. Nakamura, T. Kanaya, T. Kaisho, H. Ohno, K. Hase
2 . 発表標題 Sox8 is essential for the differentiation of M cells and antigen-specific IgA response
3 . 学会等名 第47回日本免疫学会総会・学術集会記
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 S. Kimura, Y. Nakamura, N. Kobayashi, T. Kaisho, K. Hase
2 . 発表標題 Osteoprotegerin-dependent M-cell self-regulation balances gut infection and immunity
3 . 学会等名 第47回日本免疫学会総会・学術集会記録
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Y. Nakamura, H. Mimuro, J. Kunisawa, T. Kaisho, H. Kiyono, K. Hase
2 . 発表標題 M-cell-dependent antigen uptake mitigates infectious colitis by shaping mucosal barrier function
3 . 学会等名 第47回日本免疫学会総会・学術集会記録
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 N. Kinjo, H. Mishima, A. Kinoshita, K. Yoshiura, T. Mizushima, J. Hamazaki, S. Murata, H. Hemmi, T. Kaisho, N. Kanazawa
2 . 発表標題 A case of neonatal-onset proteasome-associated autoinflammatory syndrome resembling but distinct from Nakajo-Nishimura syndrome
3 . 学会等名 第47回日本免疫学会総会・学術集会記録
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 T. Ozasa, H. Hemmi, A. Kinoshita, T. Kato, T. Orimo, I. Sasaki, Y. Fukuda-Ohta, N. Kinjo, K. Yoshiura, T. Mizushima, N. Kanazawa, T. Kaisho
2 . 発表標題 Analysis of mice carrying a novel mutation in a proteasome subunit gene identified in an autoinflammatory disease patient
3 . 学会等名 第47回日本免疫学会総会・学術集会記録
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本篤、勝田将裕、邊見弘明、宮澤基樹、北畑裕司、水本有紀、小林良平、改正恒康、山上裕機
2. 発表標題 XCR1+DCへの選択的な送達を目的とした新規抗がんワクチンの開発
3. 学会等名 第46回和歌山悪性腫瘍研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 八幡環、岩橋尚幸、野口智子、溝口美佳、東嶋左緒里、改正恒康、近藤稔和、井籠一彦
2. 発表標題 CRISPR/Cas9による腫瘍上のPD-L1欠損はマウス卵巣癌モデルにおいて抗腫瘍免疫を促進し、腫瘍進展を抑制する
3. 学会等名 第46回和歌山悪性腫瘍研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金澤伸雄、小笹俊哉、邊見弘明、加藤喬、折茂貴是、佐々木泉、福田(大田)有里、改正恒康、木下晃、吉浦孝一郎、金城紀子、水島恒裕
2. 発表標題 Analysis of mice carrying a novel mutation in a proteasome subunit gene identified in an autoinflammatory disease patient
3. 学会等名 第2回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Kaisho
2. 発表標題 Immune regulation by a dendritic cell subset expressing a chemokine receptor, XCR1
3. 学会等名 15th International Symposium on Dendritic Cells(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 S. Yamazaki, M. Odanaka, H. Shime, M. Imai, A. Nishioka, S. Kasuya, D. Riethmacher, H. Hemmi, T. Kaisho, N. Ohkura, S. Sakaguchi, A. Morita
2 . 発表標題 Foxp3+ regulatory T cells are expanded by ultraviolet B-exposed PD-L1+ skin dendritic cell expressing a unique set of genes in a CSF1-independent manner
3 . 学会等名 International Investigative Dermatology 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 K. Ikumi, M. Odanaka, H. Shime, M. Imai, O. Taguchi, H. Hemmi, T. Kaisho, S. Yamazaki, A. Morita
2 . 発表標題 Successful treatment of psoriatic inflammation restores hyperglycemia
3 . 学会等名 International Investigative Dermatology 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 J. Argilaguet, M. Pedragosa, A. Esteve-Codina, G. Riera, E. Vidal, C. Peligero-Cruz, D. Andreu, T. Kaisho, G. Bocharov, B. Ludewig, S. Heath, A. Meyerhans
2 . 発表標題 Time-resolved systems analysis of virus infection fate regulation: the XCL1-XCR1 communication axis links T cell exhaustion with effector maintenance
3 . 学会等名 15th International Symposium on Dendritic Cells (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 C. Shimokawa, T. Kanaya, M. Hachisuka, K. Ishiwata, H. Hisaeda, Y. Kurashima, H. Kiyono, T. Yoshimoto, T. Kaisho, H. Ohno
2 . 発表標題 Mast Cells Are Crucial for Induction of Group 2 Innate Lymphoid Cells and Clearance of Helminth Infections
3 . 学会等名 The 3rd International Conference on Innate Lymphoid Cells (ILC2018) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 木村章彦、福田有里、加藤喬、佐々木泉、改正恒康、近藤稔和
2. 発表標題 Spi-Bは圧負荷による心不全の病態形成において炎症と線維化を抑制して保護的に機能する
3. 学会等名 第38回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水本有紀、勝田将裕、宮澤基樹、北畑裕司、宮本篤、中森幹人、松田健司、尾島敏康、早田啓治、邊見弘明、改正恒康、山上裕機
2. 発表標題 樹状細胞サブセットに注目したがんペプチドワクチンの開発
3. 学会等名 第38回 癌免疫外科研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村有孝、國澤純、改正恒康、清野宏、長谷耕二
2. 発表標題 粘膜感染防御における腸管特殊上皮M細胞の役割の解明
3. 学会等名 第160回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水本有紀、勝田将裕、宮澤基樹、北畑裕司、宮本篤、中森幹人、尾島敏康、松田健司、早田啓治、邊見弘明、改正恒康、山上裕機
2. 発表標題 がん抗原ペプチドの生体内樹状細胞サブセット送達によるワクチン療法の開発
3. 学会等名 第30回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 K. Negoro, M. Tane, M. Morinaka, Y. Fukuda, I. Sasaki, T. Kaisho
2 . 発表標題 An Ets family member, Ets2 is required for Cholera toxin-induced arginase-1 gene expression.
3 . 学会等名 第46回日本免疫学会総会学術集会記録
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 I. Sasaki, T. Orimo, H. Hemmi, T. Ozasa, Y. Fukuda, S. Fukuda, T. Kaisho.
2 . 発表標題 Roles of arginine and methionine metabolism in cholera toxin-induced adjuvant effects.
3 . 学会等名 第46回日本免疫学会総会学術集会記録
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 H. Kayama, M. Kohyama, H. Arase, T. Kaisho, K. Takeda.
2 . 発表標題 Spi-C inhibits expression of a subset of Toll-like receptor 4-inducible genes in intestinal CX3CR1high macrophages and prevents colonic inflammation.
3 . 学会等名 第46回日本免疫学会総会学術集会記録
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 A. Taruya, A. Kimura, Y. Ishida, M. Nosaka, K. Yumi, I. Sasaki, T. Kaisho, T. Kondo.
2 . 発表標題 Decline of lysyl oxidase protein causes acute aortic dissection in Spi-B knockout mice.
3 . 学会等名 第46回日本免疫学会総会学術集会記録
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 A. Kimura, Y. Ihida, M. Nosaka, I. Sasaki, H. Yamamoto, Y. Kuninaka, T. Kato, Y. Fukuda, T. Kaisho, T. Kondo.
2. 発表標題 Spi-B plays a protective role in pressure overload-induced heart failure through attenuation of cardiac inflammation.
3. 学会等名 22nd World Congress Heart Disease (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 N. Kanazawa, Y. Nakatani, Y. Inaba, K. Kunimoto, N. Kinjo, S. Hamada, T. Mizushima, A. Kinoshita, K. Yoshiura, J. Hamazaki, S. Murata, H. Ohnishi, T. Orimo, H. Hemmi, T. Kaisho
2. 発表標題 Novel proteasome-related autoinflammation and immunodeficiency disease caused by a distinct heterozygous missense mutation in the PSMB9 gene.
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水本有紀、勝田将裕、宮澤基樹、北畑裕司、宮本篤、邊見弘明、改正恒康、山上裕機
2. 発表標題 生体内樹状細胞サブセット送達によるがんペプチドワクチン療法の開発
3. 学会等名 第45回和歌山悪性腫瘍研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水本有紀、勝田将裕、宮澤基樹、北畑裕司、宮本篤、中森幹人、尾島敏康、松田健司、邊見弘明、玉田耕治、改正恒康、山上裕機
2. 発表標題 生体内樹状細胞送達システムによる新規がんペプチドワクチン療法
3. 学会等名 第39回癌免疫外科研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水本有紀, 勝田将裕, 宮澤基樹, 北畑裕司, 宮本篤, 尾島敏康, 中森幹人, 玉田耕治, 改正恒康, 山上裕機
2. 発表標題 樹状細胞サブセットに注目した新規がんペプチドワクチン療法の開発
3. 学会等名 第73回消化器外科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水本有紀, 勝田将裕, 宮澤基樹, 北畑裕司, 宮本篤, 中森幹人, 松田健司, 尾島敏康, 邊見弘明, 玉田耕治, 改正恒康, 山上裕機
2. 発表標題 樹状細胞サブセットに注目したがんペプチドワクチン療法
3. 学会等名 第77回日本癌学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水本有紀, 勝田将裕, 邊見弘明, 宮澤基樹, 北畑裕司, 宮本篤, 小林良平, 中森幹人, 尾島敏康, 松田健司, 中村公紀, 早田啓治, 玉田耕治, 改正恒康, 山上裕機
2. 発表標題 樹状細胞サブセットへの送達に注目したがんペプチドワクチン療法
3. 学会等名 第31回日本バイオセラピー学会学術集会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本田堯, 土橋隆俊, 番場正博, 大方詩子, 渡辺絵美子, 宮川俊一, 杉浦仁, 稲葉豊, 神人正寿, 井澤和司, 邊見弘明, 改正恒康, 三嶋博之, 木下晃, 吉浦孝一郎, 金澤伸雄
2. 発表標題 乳児期から発熱と凍瘡様皮疹を反復し、新規のインターフェロン調節遺伝子異常が疑われた親子例
3. 学会等名 第2回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田村志宣、山下友佑、福田有里、小笹俊哉、金澤伸雄、安岡弘直、邊見弘明、大島孝一、改正恒康、園木孝志
2. 発表標題 複合免疫不全症を来す新規LIG4症候群モデルマウスは炎症性腸疾患を自然発症する
3. 学会等名 第59回リンパ網内系学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木泉、折茂貴是、邊見弘明、古川綱一、改正恒康
2. 発表標題 コレラ毒素Bサブユニットは細胞内病原体センサーNLRP3とPyrinを介して炎症性サイトカインIL-1 β の産生を誘導する
3. 学会等名 第29回日本樹状細胞研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 邊見弘明、小笹俊哉、加藤喬、折茂貴是、大田（福田）有里、金澤伸雄、改正恒康
2. 発表標題 ヒト疾患由来プロテアソームサブユニット突然変異導入マウスにおける樹状細胞分化障害
3. 学会等名 第29回日本樹状細胞研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田村志宣、山下友佑、折茂貴是、福田有里、小笹俊哉、中嶋一貴、金澤伸雄、邊見弘明、大島孝一、改正恒康、園木孝志
2. 発表標題 Lig4遺伝子改変マウスを用いた腸管免疫寛容破綻の病態解明
3. 学会等名 第47回日本臨床免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木泉、折茂貴是、邊見弘明、土屋慧馬、井上正一、熊谷直光、古川鋼一、改正恒康
2. 発表標題 コレラ毒素Bサブユニットによる炎症性サイトカインIL-1 産生誘導機構
3. 学会等名 第26回日本免疫毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Odanaka, K. Ikumi, H. Shime, M. Imai, E. Nishida, H. Hemmi, T. Kaisho, A. Morita, S. Yamazaki.
2. 発表標題 Successful treatment of psoriatic inflammation improves hyperglycemia in humans and mice.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会・学術集会記録（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Hemmi, T. Orimo, I. Sasaki, T. Kato, Y. Fukuda-Ohta, N. Kinjo, S. Hamada, A. Kinoshita, K. Yoshiura, H. Ohnishi, N. Kanazawa, T. Kaisho.
2. 発表標題 Defective dendritic cell and monocyte development in proteasome subunit mutant mice Defective dendritic cell and monocyte development in proteasome subunit mutant mice.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会・学術集会記録（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 I. Sasaki, S. Morita, D. Okuzaki, T. Orimo, H. Hemmi, K. Furukawa, T. Kaisho.
2. 発表標題 Roles of endoplasmic reticulum stress in cholera toxinB-induced interleukine-1 production from resident peritoneal macrophages.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会・学術集会記録（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 N. Kanazawa, N. Kinjo, S. Hamada, T. Mizushima, A. Kinoshita, K. Yoshiura, J. Hamazaki, S. Murata, H. Ohnishi, T. Orimo, H. Hemmi, T. Kaisho.
2. 発表標題 Novel proteasome-related autoinflammation and immunodeficiency disease caused by a distinct heterozygous missense mutation in the PSMB9 gene.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会・学術集会記録（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 邊見弘明、折茂貴是、佐々木泉、加藤喬、大田(福田)有里、金城紀子、濱田聡、木下晃、吉浦孝一郎、大西秀典、金澤伸雄、改正恒康
2. 発表標題 Impaired development of myeloid cells in mice carrying a patient-derived proteasome subunit mutation.
3. 学会等名 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 I. Sasaki, T. Orimo, H. Hemmi, T. Ozasa, Y. Fukuda-Ohta, M. Morinaka, T. Kaisho.
2. 発表標題 Novel molecular mechanisms for cholera toxin B-induced interleukin-1 production from tissue-resident macrophages.
3. 学会等名 Wakayama-Shandong Medical & Nursing Symposium 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. Hemmi, N. Kanazawa, N. Kinjo, S. Hamada, H. Ohnishi, T. Mizushima, A. Kinoshita, K.-I. Yoshiura, T. Kaisho.
2. 発表標題 Generation and analysis of mice carrying a novel heterozygous missense mutation of a protease subunit, PSMB9, in patients with autoinflammation and immunodeficiency.
3. 学会等名 The 10th Biannual Meeting of the International Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases（国際学会）
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kinjo, S. Hamada, K. Nakanishi, H. Mishima, A. Kinoshita, K.-I. Yoshiura, T. Mizushima, J. Hamazaki, S. Murata, H. Hemmi, T. Kaisho, N. Kanazawa.
2 . 発表標題 A case of neonatal-onset proteasome-associated autoinflammation and immunodeficiency disease resembling but distinct from Nakajo-Nishimura syndrome.
3 . 学会等名 The 10th Biannual Meeting of the International Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 S. Yamazaki, M. Odanaka, H. Shime, M. Imai, H. Hemmi, T. Kaisho, N. Ohkura, S. Sakaguchi, A. Morita.
2 . 発表標題 Regulatory T cells with a distinctive feature expand through dermal dendritic cells in the ultraviolet B exposed skin.
3 . 学会等名 16th International Workshop on Langerhans Cells (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 N. Kobayashi, S. Kimura, Y. Nakamura, T. Kanaya, T. Kaisho, H. Ohno, T. Iwanaga, K. Hase.
2 . 発表標題 Sox8 is essential for the maturation of M cells and accelerates IgA response at the early stage after weaning.
3 . 学会等名 The 18th Awaji International Forum on Infection and Immunity. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 I. Sasaki, T. Orimo, H. Hemmi, K. Furukawa, T. Kaisho.
2 . 発表標題 Cholera toxin B can induce interleukine-1β production from resident peritoneal macrophages in synergy with lipopolysaccharides.
3 . 学会等名 The 18th Awaji International Forum on Infection and Immunity. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 T.Kaisho and S. Akira.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ELSEVIER	5. 総ページ数 1808
3. 書名 Seventh Edition Rheumatology vol.1	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>2017年11月8日 出前授業 免疫学 ブラックジャックと免疫療法で癌に挑む 和歌山向陽高校</p> <p>2019年2月 新聞 ・紀伊民報 2019年2月21日 (第22978号) 日刊 ・読売新聞 2019年2月28日</p> <p>テレビ ・テレビ和歌山 2019年2月18日 放送</p> <p>2020年3月 新聞 ・わかやま新報 2020年3月17日 (第22106号) 朝刊 https://www.wakayamashimpo.co.jp/2020/03/20200317_92750.html ・日高新報 2020年3月18日 (第21897号) 朝刊 https://www.hidakashimpo.co.jp/news1/2020/03</p> <p>テレビ ・テレビ和歌山 2020年3月16日 放送</p> <p>インターネット ・日本の研究.com 2020年3月17日 https://research-er.jp/articles/view/87282 和歌山県立医科大学 先端医学研究所 生体調節機構研究部 http://www.wakayama-med.ac.jp/med/seitai/index.php</p>

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
---------------------------	-----------------------	----