

令和元年6月25日現在

機関番号：24701

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19568

研究課題名(和文)タンパク質分解システムの新規機能的意義の解明

研究課題名(英文)Clarification of novel functions of the protein degradation system

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) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：プロテアソームはタンパク質複合体であり、不要なタンパク質を分解除去することにより細胞、個体の恒常性維持に関与している。プロテアソームの構成成分の遺伝子変異により、自己炎症性疾患と呼ばれる、難治性の炎症病態が生じるが、その病態についてはほとんどわかっていない。自己炎症性疾患患者において見出された新規のプロテアソームサブユニット遺伝子変異をマウスに導入することにより、この変異が多彩な免疫異常を示すことを明らかにした。この変異マウスは、自己炎症性疾患の炎症病態の解明に有用でユニークなモデルマウスと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

単一遺伝子の変異によって難治性の炎症病態を来す自己炎症性疾患の病態を明らかにすることは、当該疾患ばかりでなく、がんや炎症など一般的な炎症病態の治療法の開発にも有用である。本研究では、自己炎症性疾患患者由来の新規の遺伝子変異を持つマウスを作成し、その変異が多彩な免疫異常をきたすユニークな表現型を呈することを明らかにした。この変異マウスの解析を進めることにより、炎症病態の新たなメカニズムを明らかにし、新規の炎症制御剤の開発に結びつく成果が期待される。

研究成果の概要(英文)：Proteasome is a protein complex and involved in cell or individual homeostasis by degrading unnecessary proteins. Genetic mutation of a proteasome subunit leads to refractory inflammations, called autoinflammatory diseases, but the underlying pathological mechanisms remain largely unknown. We have generated mutant mice carrying a novel genetic mutation of a proteasome subunit, which was found in an autoinflammatory patient and found multiple immune disorders in the mutant mice. The mutant mice are novel and quite useful for clarifying the pathogenesis of autoinflammatory diseases.

研究分野：免疫学

キーワード：炎症 タンパク質分解 免疫プロテアソーム 遺伝子変異

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞内の不要あるいは不良のタンパク質は、ユビキチン化を受けた後、プロテアソームと呼ばれるタンパク質複合体により分解除去される。プロテアソームは、7個のサブユニットがリング状に会合したリング2個と7個のサブユニットがリング状に会合したリング2個から構成される構造がコア構造となっている。タンパク質分解活性は、1、2、5、3種のサブユニットに依存しており、多くの細胞では、プロテアソームは、1、2、5を含む構成的プロテアソームと呼ばれる形で発現されているが、造血系の細胞、サイトカイン刺激を受けた細胞では、1、2、5の代わりに、誘導型のサブユニット 1i、2i、5i を持つ免疫プロテアソームという形で発現されており、特に胸腺皮質上皮細胞では、5i の代わりに 5t を持つ胸腺プロテアソームという形で発現されている。この免疫プロテアソーム、胸腺プロテアソームは、タンパク質の分解処理ばかりでなく、MHC クラス I 拘束性の抗原ペプチドの生成にも関与し、CD8 陽性 T 細胞 (キラー T 細胞) の生成、レパトリーの形成にも重要な役割を果たしている。

5i のアミノ酸置換を起こすホモ遺伝子変異 (p.G201V) が、難治性の凍瘡様皮膚炎 (しもやけ) と進行性脂肪萎縮 (やせ) を主徴とする中條西村症候群 (Nakajo-Nishimura syndrome、NNS) の原因遺伝子変異であることが同定されて以来、様々なプロテアソームサブユニットの遺伝子変異が難治性の炎症病態と関連することが明らかになり、プロテアソーム関連自己炎症性症候群 (proteasome-associated autoinflammatory syndrome、PRAAS) という新しい自己炎症性疾患が提唱され、受け入れられつつある。患者由来の細胞を用いた解析では、プロテアソームの機能低下により、不要なタンパク質が細胞内に蓄積し、I 型インターフェロン (IFN) などの産生が亢進することが指摘され、実際ほとんどの PRAAS 患者で、いわゆる I 型 IFN 異常症 (Type I interferonopathy) が認められている。しかし、これまでに樹立された、プロテアソームサブユニットを欠損するマウスを用いた解析では、1i、2i、5i に加えて、5t を欠損するマウス (4 KO マウス) においても、CD8 陽性 T 細胞の減少は認められるものの、炎症病態は認められず、一方 PRAAS では炎症病態は認められるが、T 細胞異常は通常認められない。このように、PRAAS の病態を反映するようなモデルマウスが得られておらず、PRAAS の病態に関してはほとんどわかっていない。

5i のアミノ酸置換を起こすホモ遺伝子変異 (p.G201V) が、難治性の凍瘡様皮膚炎 (しもやけ) と進行性脂肪萎縮 (やせ) を主徴とする中條西村症候群 (Nakajo-Nishimura syndrome、NNS) の原因遺伝子変異であることが同定されて以来、様々なプロテアソームサブユニットの遺伝子変異が難治性の炎症病態と関連することが明らかになり、プロテアソーム関連自己炎症性症候群 (proteasome-associated autoinflammatory syndrome、PRAAS) という新しい自己炎症性疾患が提唱され、受け入れられつつある。患者由来の細胞を用いた解析では、プロテアソームの機能低下により、不要なタンパク質が細胞内に蓄積し、I 型インターフェロン (IFN) などの産生が亢進することが指摘され、実際ほとんどの PRAAS 患者で、いわゆる I 型 IFN 異常症 (Type I interferonopathy) が認められている。しかし、これまでに樹立された、プロテアソームサブユニットを欠損するマウスを用いた解析では、1i、2i、5i に加えて、5t を欠損するマウス (4 KO マウス) においても、CD8 陽性 T 細胞の減少は認められるものの、炎症病態は認められず、一方 PRAAS では炎症病態は認められるが、T 細胞異常は通常認められない。このように、PRAAS の病態を反映するようなモデルマウスが得られておらず、PRAAS の病態に関してはほとんどわかっていない。

2. 研究の目的

PRAAS 様の皮膚炎を呈するが、脂肪萎縮を示さない症例について、両親との間でトリオエクスオーム解析を行うことにより、プロテアソームサブユニット 1i の de novo の新規ヘテロアミノ酸置換変異 ($\beta 1i X$ ヘテロ変異) を見出した。このアミノ酸は、ヒトからマウス、魚類、は虫類と種を超えて保存されていた。本研究では、 $\beta 1i X$ 変異マウスを作成、解析することにより、免疫プロテアソームの新たな機能的意義、病理的意義を明らかにする。

3. 研究の方法

CRISPR 法を用いて、 $\beta 1i X$ 変異マウスを作成した。 $\beta 1i X$ ホモ変異マウスは生後 6 か月以内に死亡したが、大部分の $\beta 1i X$ ヘテロ変異マウスには外見上特に顕著な異常は認められなかった。そこで $\beta 1i X$ ヘテロ変異マウスを中心に、生化学的、免疫学的解析を行った。

4. 研究成果

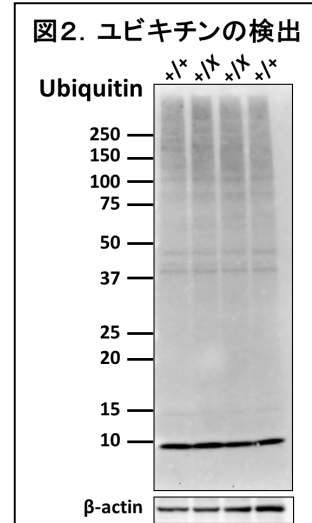
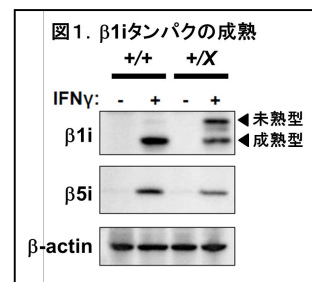
(1) 生化学的解析

野生型マウス由来の胎児線維芽細胞において、インターフェロンガンマ (IFN- γ) 刺激により、19kDa の $\beta 1i$ タンパクが誘導されるが、 $\beta 1i X$ ヘテロ変異由来の胎児線維芽細胞においては、このタンパクに加えて、分子量の大きいタンパクが検出された (図 1)。通常 $\beta 1i$ タンパクはプロセッシングを受けた成熟型 (19kDa) の形でプロテアソームに組み込まれるので、この結果から、 $\beta 1i X$ 変異により、プロテアソームの成熟障害が生じていることが示唆された。

プロテアソームの機能低下により、ユビキチンの蓄積が認められる。実際、PRAAS でもユビキチンの蓄積が認められる。しかし、脾臓細胞を用いて、ユビキチン量を解析したところ、野生型マウスと $\beta 1i X$ ヘテロ変異マウスとの間で、ユビキチン量にほとんど違いは認められなかった (図 2)。この結果から、プロテアソームの機能低下は軽度であると考えられた。

(2) 免疫学的解析

胸腺については、 $\beta 1i X$ ヘテロ変異マウスにおいて萎縮しており、胸腺細胞数も著明に減少していた (図 3)。胸腺細胞のサブセット構成については、CD8 陽性 T 細胞の減少が最も顕著で



あったが、すべてのサブセットが減少していた。

脾臓については、 $\beta 1i X$ ヘテロ変異マウスにおいて、CD8 陽性 T 細胞、CD4 陽性 T 細胞ばかりでなく、B 細胞も数が減少していた (図 4)。

骨髄については、 $\beta 1i X$ ヘテロ変異マウスにおいて、CD11b 陽性細胞の増加が認められた。増加した CD11b 陽性細胞は、CD115 陽性の単球と CD115 陰性 Ly6G 陽性の好中球から構成されていた。

以上のように、 $\beta 1i X$ ヘテロ変異マウスにおいては、プロテアソームの成熟障害が認められるにもかかわらず、ユビキチン蓄積を指標とするプロテアソームの機能低下は軽度であった。しかし、免疫学的には、単球、好中球が増加するなど自然免疫担当細胞が増加している一方で、T 細胞、B 細胞、すなわち獲得免疫担当細胞が減少していた。

また、マウスの所見を基に、 $\beta 1i X$ ヘテロ変異を持つ患者を再解析、再検討したところ、プロテアソームの成熟障害が認められること、皮膚病変におけるユビキチン蓄積はほとんど認められないこと、末梢血中で、骨髄系細胞が増加している一方で、T 細胞、B 細胞の減少が認められるなど、いくつかの共通点が明らかになった。

これまでのプロテアソームサブユニット変異は、単一遺伝子のホモ変異か、複合ヘテロ変異、あるいは、二つの遺伝子のヘテロ変異のいずれかであり、単一遺伝子のヘテロ変異は報告されていない。また、ユビキチンの蓄積が認められないことから、プロテアソームの機能の低下は軽度であると考えられるにもかかわらず、ヘテロ変異マウスの表現型が、従来報告されているプロテアソームサブユニット欠損マウスよりも多岐にわたり、CD8 陽性 T 細胞以外にも異常が認められることも重要である。今回得られた結果から、 $\beta 1i X$ ヘテロ変異によって生じたプロテアソームの機能異常は、これまでにはわかっていないユニークな機序で病態を引き起こしていることが示唆される。

PRAAS は希少な疾患であるが、プロテアソーム機能異常は加齢や種々の炎症性疾患に付随して認められる。 $\beta 1i X$ ヘテロ変異マウスはユニークで有用な PRAAS モデルマウスであり、その解析を進めることにより、PRAAS ばかりでなく種々の病態におけるプロテアソーム異常の病理的意義が明らかになることが期待される。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 22 件)

原著論文 (全て査読有、研究代表者を含むもの)

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**. Cholera toxin B induces interleukine-1 β production from resident peritoneal macrophages through pyrin as well as NLRP3 inflammasome. *Int Immunol*, in press. DOI: 10.1093/intimm/dxz004

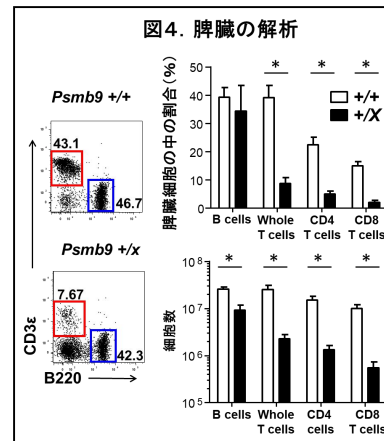
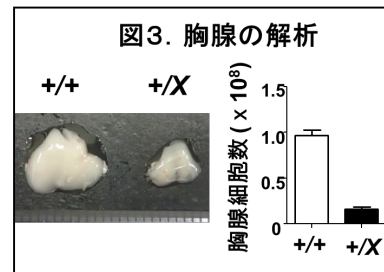
K. Ikumi, M. Odanaka, H. Shime, M. Imai, S. Osaga, O. Taguchi, E. Nishida, H. Hemmi, **T. Kaisho**, A. Morita, S. Yamazaki. Hyperglycemia is associated with psoriatic inflammation in both humans and mice. *J Invest Dermatol* 139:1329-1338.e7, 2019. DOI: 10.1016/j.jid.2019.01.029

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. Sox8 is essential for M-cell maturation to accelerate IgA response at the early stage after weaning in mice. *J Exp Med* 216:831-846, 2019. DOI: 10.1084/jem.20181604

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. Olle, B. Roberts, M. Hattori, R. J. Xavier, K. Atarashi, K. Honda. A defined commensal consortium induces CD8 T cells and anti-cancer immunity. *Nature* 565:600-605, 2019. DOI: 10.1038/s41586-019-0878-z

S. Gopinath, M. Kim, T. Rakib, P. Wong, M. V. Zandt, N. Barry, **T. Kaisho**, A. Goodman, A. Iwasaki. 2018. Topical application of aminoglycoside antibiotics enhances host resistance to viral infections in a microbiota-independent manner. *Nat Microbiol* 3:611-621, 2018. DOI: 10.1038/s41564-018-0138-2.

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. Heme ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis through providing intestinal



macrophages with noninflammatory profiles. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 115:8418-8423, 2018.

DOI:10.1073/pnas.1808426115

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. 2018. Ultraviolet B-induced maturation of CD11b-Type langerin- dendritic cells controls the expansion of Foxp3+ regulatory T cells in the skin. J Immunol. 200:119-129, 2018. DOI: 10.4049/jimmunol.1701056.

A. Brewitz, S. Eickhoff, S. Dähling, T. Quast, S. Bedoui, R. A. Kroczek, C. Kurts, N. Garbi, W. Barchet, M. Iannacone, F. Klauschen, W. Kolanus, **T. Kaisho**, M. Colonna, R. N. Germain, W. Kastentmüller. CD8+ T cells orchestrate pDC-XCR1+ dendritic cell spatial and functional cooperativity to optimize priming. Immunity 46:205-219, 2017. DOI : 10.1016/j.immuni.2017.01.003.

C. Shimokawa, T. Kanaya, M. Hachisuka, K. Ishiwata, H. Hisaeda, Y. Kurashima, H. Kiyono, T. Yoshimoto, **T. Kaisho**, H. Ohno. Mast cells are crucial for induction of group 2 innate lymphoid cells and clearance of helminth infections. Immunity 46:863-874, 2017. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.04.017.

Y. Ishida, A. Kimura, M. Nosaka, Y. Kuninaka, H. Hemmi, I. Sasaki, **T. Kaisho**, N. Mukaida, *T. Kondo. Essential involvement of the CX3CL1-CX3CR1 axis in bleomycin-induced pulmonary fibrosis via regulation of fibrocyte and M2 macrophage migration. Sci Rep 7:16833, 2017.

DOI:10.1038/s41598-017-17007-8

原著論文（全て査読有、研究代表者を含まず、研究分担者のみ含むもの）

N. Kanazawa, F. Honda-Ozaki, MK. Saito. Induced pluripotent stem cells representing Nakajo-Nishimura syndrome. Inflamm Regen 39: 11, 2019. DOI: 10.1186/s41232-019-0099-8.

F. Honda-Ozaki, M. Terashima, A. Niwa, N. Saiki, Y. Kawasaki, H. Ito, A. Hotta, A. Nagahashi, K. Igura, I. Asaka, HL. Li, M. Yanagimachi, F. Furukawa, **N. Kanazawa**, T. Nakahata, MK. Saito. Pluripotent stem cell model of Nakajo-Nishimura syndrome untangles proinflammatory pathways mediated by oxidative stress. Stem Cell Reports 10: 1835-50, 2018. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.04.004.

N. Saito, M. Minami-Hori, H. Nagahata, H. Nozaki, S. Iinuma, S. Igawa, K. Kanno, M. Kishibe, N. **Kanazawa**, A. Ishida-Yamamoto. Novel PSTPIP1 gene mutation in pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis syndrome. J Dermatol 45: e213-4, 2018. DOI: 10.1111/1346-8138.14259.

T. Yoshimasu, N. Mikita, T. Ikeda, **N. Kanazawa**, F. Furukawa, M. Jinnin. Combination use of triamcinolone acetonide and immunotherapy as a new therapeutic option in alopecia totalis. Trends Immunother 2: 149, 2018.

Y. Inaba, **N. Kanazawa**, T. Yoshimasu, T. Shimokawa, M. Nosaka, T. Kondo, F. Furukawa. Severe lupus erythematosus-like skin lesions in MRL/lpr mice with homozygous Kitwsh/wsh mutation. Mod Rheumatol 28: 319-26, 2018. DOI: 10.1080/14397595.2017.1341591.

総説（全て査読無）

小笹俊哉、**改正恒康**. 2018. XCR1+樹状細胞による腸管免疫制御機構. 医学のあゆみ 265(13):1241-1247 The roles of XCR1+ dendritic cells in intestinal homeostasis.

大田友和、**改正恒康**. 2017. 樹状細胞による腸管免疫恒常性維持機構. 実験医学（増刊） 35(7):61-67(1103-1109) Crucial roles of dendritic cells in intestinal immune homeostasis.

改正恒康. 2017. 樹状細胞. 臨床免疫・アレルギー科 67 (6):606-611.

総説（全て査読無、研究代表者を含まず、研究分担者のみ含むもの）

金澤伸雄：プロテアソーム関連自己炎症性症候群-中條-西村症候群と関連疾患．医学のあゆみ 267; 689-95, 2018

金澤伸雄：プロテアソーム関連自己炎症性症候群（中條-西村症候群を中心に）.日本臨床 76; 1777-84, 2018

① **金澤伸雄**：クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）と自己炎症性疾患．日本臨床皮膚科医会雑誌 35848-53, 2018

② **金澤伸雄**：中條-西村症候群．リウマチ科 59: 463-9, 2018

〔学会発表〕(計 28 件)

1.国内学会（シンポジウム）

T. Kaisho 2018.12.10-12. Current overview of functions and development of dendritic cells. 第 47 回日本免疫学会総会（日本免疫学会総会・学術集会記録, Overview talk, 2018）福岡国際会議場福岡

改正恒康、邊見弘明、**金澤伸雄**、加藤喬、稲葉豊、小笹俊哉 2018.7.11-7.12 プロテアソーム関連自己炎症性症候群のマウスモデル. 第 39 回日本炎症・再生学会 京王プラザホテル 東京

改正恒康、邊見弘明、小笹俊哉 2018.5.31-6.3. 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.リーガロイヤルホテル広島 広島（第 117 回日本皮膚科学会総会）

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** 2018.4.13-14. 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。第25回分子皮膚科学フォーラム(函館)

2.国内学会(一般演題)

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 Analysis of mice carrying a novel mutation in a proteasome subunit gene identified in an autoinflammatory disease patient. 2019.2.2-3 東京都 東京ガーデンテラス紀尾井町 第2回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 口演

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. Impaired development of dendritic cells in proteasome subunit mutant mice. 2018.12.10-12, 福岡 福岡市 福岡国際会議場 (第47回日本免疫学会総会・学術集会記録)(口頭発表)

I. Sasaki, T. Orimo, H. Hemmi, T. Ozasa, Y. Fukuda-Ohta, M. Morinaka, S. Fukuda, K. Furukawa, E. Kuroda, K. J. Ishii, **T. Kaisho**. Cholera toxin B can induce interleukine-1 β production in peritoneal macrophages through activation of pyrin inflammasome. 2018.12.10-12, 福岡 福岡市 福岡国際会議場 (第47回日本免疫学会総会・学術集会記録)(口頭発表)

M. Odanaka, K. Ikumi, H. Shime, M. Imai, H. Hemmi, **T. Kaisho**, A. Morita, S. Yamazaki. Hyperglycemia is associated with psoriatic inflammation in both humans and mice. 2018.12.10-12, 福岡 福岡市 福岡国際会議場 (第47回日本免疫学会総会・学術集会記録)

N. Kinjo, H. Mishima, A. Kinoshita, K. Yoshiura, T. Mizushima, J. Hamazaki, S. Murata, H. Hemmi, **T. Kaisho**, **N. Kanazawa**. A case of neonatal-onset proteasome-associated autoinflammatory syndrome resembling but distinct from Nakajo-Nishimura syndrome. 2018.12.10-12, 福岡 福岡市 福岡国際会議場 (第47回日本免疫学会総会・学術集会記録)

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**. Analysis of mice carrying a novel mutation in a proteasome subunit gene identified in an autoinflammatory disease patient. 2018.12.10-12, 福岡 福岡市 福岡国際会議場 (第47回日本免疫学会総会・学術集会記録)(口頭発表)

K. Negoro, M. Tane, M. Morinaka, Y. Fukuda, I. Sasaki, **T. Kaisho**. An Ets family member, Ets2 is required for Cholera toxin-induced arginase-1 gene expression. 2017.12.12-14, 宮城 仙台市 仙台国際センター (第46回日本免疫学会総会・学術集会記録)

I. Sasaki, T. Orimo, H. Hemmi, T. Ozasa, Y. Fukuda, S. Fukuda, **T. Kaisho**. Roles of arginine and methionine metabolism in cholera toxin-induced adjuvant effects. 2017.12.12-14, 宮城 仙台市 仙台国際センター (第46回日本免疫学会総会・学術集会記録)

H. Kayama, M. Kohyama, H. Arase, **T. Kaisho**, K. Takeda. Spi-C inhibits expression of a subset of Toll-like receptor 4-inducible genes in intestinal CX3CR1high macrophages and prevents colonic inflammation. 2017.12.12-14, 宮城 仙台市 仙台国際センター (第46回日本免疫学会総会・学術集会記録)

A. Taruya, A. Kimura, Y. Ishida, M. Nosaka, K. Yumi, I. Sasaki, **T. Kaisho**, T. Kondo. Decline of lysyl oxidase protein causes acute aortic dissection in Spi-B knockout mice. 2017.12.12-14, 宮城 仙台市 仙台国際センター (第46回日本免疫学会総会・学術集会記録)

国内学会(一般演題、研究代表者を含まず、研究分担者のみ含むもの)

金澤伸雄: 自己炎症症候群をめぐる最新の話題。第48回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会、2018.11.16-18、奈良

金澤伸雄、尾崎富美子、寺嶋聖佳、丹羽明、柳町昌克、古川福実、中畑龍俊、斎藤潤: iPS細胞を用いた中條-西村症候群の病態解明と治療薬開発の試み 第39回日本炎症・再生医学会、2018.7.11-12、東京

金澤伸雄、尾崎富美子、寺嶋聖佳、丹羽明、柳町昌克、古川福実、中畑龍俊、斎藤潤: iPS細胞を用いた中條-西村症候群の病態解明と治療薬開発の試み 第117回日本皮膚科学学会総会、2018.5.31-6.3、広島

金澤伸雄、クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)と自己炎症性疾患。第34回日本臨床皮膚科医会総会・学術大会、2018.4.28-29、仙台

3.国際学会

C. Shimokawa, T. Kanaya, M. Hachisuka, K. Ishiwata, H. Hisaeda, Y. Kurashima, H. Kiyono, T. Yoshimoto, **T. Kaisho**, H. Ohno. 2018.11.29-12.1. Mast Cells Are Crucial for Induction of Group 2 Innate Lymphoid Cells and Clearance of Helminth Infections. The 3rd International Conference on Innate Lymphoid Cells (ILC2018) (Tokyo, Japan).

T. Kaisho. 2018.6.10-14 (6.12) Immune regulation by a dendritic cell subset expressing a chemokine

receptor, XCR1. 15th International Symposium on Dendritic Cells (Aachen, Germany)

⑳ J. Argilaguuet, M. Pedragosa, A. Esteve-Codina, G. Riera, E. Vidal, C. Peligero-Cruz, D. Andreu, **T. Kaisho**, G. Bocharov, B. Ludewig, S. Heath, A. Meyerhans. 2018.6.10-14 Time-resolved systems analysis of virus infection fate regulation: the XCL1-XCR1 communication axis links T cell exhaustion with effector maintenance. 15th International Symposium on Dendritic Cells (Aachen, Germany)

㉑ S. Yamazaki, M. Odanaka, H. Shime, M. Imai, A. Nishioka, S. Kasuya, D. Riethmacher, H. Hemmi, **T. Kaisho**, N. Ohkura, S. Sakaguchi, A. Morita. 2018.5.19 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. International Investigative Dermatology 2018 (Ohlando, USA)

㉒ K. Ikumi, M. Odanaka, H. Shime, M. Imai, O. Taguchi, H. Hemmi, **T. Kaisho**, S. Yamazaki, A. Morita. 2018.5.19 Successful treatment of psoriatic inflammation restores hyperglycemia. International Investigative Dermatology 2018 (Ohlando, USA)

㉓ A. Kimura, Y. Ihida, M. Nosaka, S. Izumi, H. Yamamoto, Y. Kuninaka, T. Kato, F. Yuri, **T. Kaisho**, T. Kondo. 2017.7-14-16. Spi-B plays a protective role in pressure overload-induced heart failure through attenuation of cardiac inflammation. 22nd World Congress Heart Disease (Vancouver, Canada)

国際学会 (研究代表者を含まず、研究分担者のみ含むもの)

㉔ Mori M, **Kanazawa N**, Kunimoto K, Murata K, Ito H. Clinical and pathological features in patients with Nakajo-Nishimura syndrome and inclusion body myositis. The 19d International Congress of Neuropathology, 2018.9.23-27, Tokyo, Japan

㉕ **Kanazawa N**, Saito N, Igawa S, Kishibe M, Ishida-Yamamoto A. A Japanese family of PASH (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis) syndrome with a distinct PSTPIP1 mutation and review of related syndromes, PAPA, PAMI, PAPASH, PsAPASH, PASS, and PAC. 13th Meeting of the German-Japanese Society for Dermatology, 2018.6.13-15, Rottach-Egern, Germany

㉖ **Kanazawa N**, Honda-Ozaki F, Terashima M, Niwa A, Yanagimachi M, Furukawa F, Nakahata T, Saito MK. Pluripotent stem cell model of Nakajo-Nishimura syndrome untangles proinflammatory pathways mediated by oxidative stress. International Investigative Dermatology 2018, 2018.5.16-19, Orlando, USA

㉗ Kunimoto K, Inaba Y, Nakatani Y, Kinjo N, Kinoshita A, Yoshiura K, Jinnin M, **Kanazawa N**. Comparative immunohistochemical study of the skin lesions of Nakajo-Nishimura syndrome and PSMB9-related proteasome-associated autoinflammatory syndrome with cutaneous adverse reactions induced by a proteasome inhibitor. International Investigative Dermatology 2018, 2018.5.16-19, Orlando, USA

〔図書〕なし

〔産業財産権〕なし

〔その他〕ホームページ

<http://www.wakayama-med.ac.jp/med/seitai/index.php>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：金澤 伸雄

ローマ字氏名：Kanazawa Nobuo

所属研究機関名：和歌山県立医科大学

部局名：皮膚科学

職名：准教授

研究者番号 (8 桁) : 90343227