

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07539

研究課題名(和文) 全ての患者に適応可能な代謝産物を標的とする革新的がん免疫療法の開発

研究課題名(英文) Development of innovative cancer immunotherapy targeting metabolites applicable to all patients

研究代表者

柴田 健輔 (Shibata, Kensuke)

山口大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：50529972

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：T細胞はがん由来抗原を認識することで、がん細胞の死滅、転移、増殖を制御する。T細胞リガンドの同定は、がん生物学を理解するための必須条件であるが、T細胞が認識するがん関連代謝産物の同定と機能は不明である。本研究では、葉酸合成経路で生成される大腸腫瘍関連代謝産物である5-ホルミルテトラヒドロ葉酸(5-ホルミルTHF)が、MR1拘束性T(MR1T)細胞のがん由来抗原であることを見出した。さらに大腸がんマウスモデルを用いた解析で、5-ホルミルTHFはMAIT細胞依存的な抗がん活性を誘導することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MR1T細胞は、2014年に様々な病原体が産生するビタミンB合成中間体を認識し感染防御に働くこと(A. J. Corbett, Nature, 2014)、そしてMR1T細胞特異的検出試薬の開発により特にヒト健常人末梢血中の抗原特異的T細胞の中で最も頻度が高いことが明らかとなり(DI. Godfrey, Na. Rev. Immunol., 2015)、その機能が注目されている。本研究では、世界に先駆けてMR1T細胞が認識するがん抗原を見出し、その抗原を用いた抗がん効果を確認した。したがって本研究成果は、代謝産物に着目した世界で初めての新規治療法の開発につながる事が期待される。

研究成果の概要(英文)：Through recognition of cancer-derived antigens, T cells contribute to killing, metastasis and growth of cancerous cells. Identification of T cell antigens is prerequisite for understanding of cancer biology; however, identity and functions of tumor-associated metabolites recognized by T cells remained unclear. Herein, we demonstrate that a colorectal tumor-associated metabolite, 5-formyl tetrahydrofolate (5-formyl THF) that is generated in the folate synthetic pathway, induces TCR-dependent activation of mouse mucosal-associated invariant T (MAIT) cells. Genetic deletion of Aminomethyltransferase (Amt), encoding a converting enzyme to generate 5-formyl THF, in the colorectal tumor impaired the activation of mouse MAIT cells, whereas Amt-overexpressing colorectal tumors enhanced it. 5-formyl THF had an MAIT cell-dependent anti-tumor activity both in vitro and in vivo.

研究分野：免疫学

キーワード：T細胞 代謝産物 免疫療法

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 大腸ガンについて

大腸ガンは、世界のガン関連死の主な原因であり、2018年の死亡率では第2位である<sup>1</sup>。その大腸ガン患者の生存期間は、浸潤した細胞傷害性 T 細胞の頻度と正の相関があることが報告されている<sup>2</sup>。細胞傷害性 T 細胞は、主に主要組織適合複合体 (MHC) クラス I 拘束性 T 細胞と非拘束性 T 細胞の 2 つのサブセットに分類される。これまで、ガン由来のペプチドを認識する MHC クラス I 制限性 T 細胞は、ガン免疫療法への応用に向けて広く研究されてきた<sup>3</sup>。さらに近年、MHC クラス I 非拘束性 T 細胞サブセットの抗ガン効果への関与が報告され注目されている。様々なガン組織の遺伝子発現解析で、CD161 をコードする *KLRB1* 遺伝子の発現レベルが高い患者において、生存率が高いことが報告された<sup>4</sup>。CD161 は、MHC クラス I 非拘束性 T 細胞サブセットの一つである MR1 拘束性 T (MRIT) 細胞に高発現する<sup>5</sup>。実際、MRIT 細胞はガン組織に浸潤し、何らかの抗原を認識し抗ガン活性を示すことも報告されている<sup>6,7</sup>。一方、メラノーママウスモデルで MRIT 細胞は、ガン促進活性を有し、その作用は T 細胞受容体を介するシグナルを阻害する抗体により低下した<sup>8</sup>。このように MRIT 細胞は、T 細胞受容体 (TCR) 依存的に抗ガンもしくは促進作用に関わると考えられるが、その認識抗原は不明である。したがって、腫瘍微小環境における MRIT 細胞の機能を理解するために、MRIT 細胞が認識する抗原の同定が期待される。

#### (2) MR1 拘束性 T 細胞について

Mucosal associated invariant T (MAIT) 細胞は、MR1 T 細胞の中で最も頻度が高いサブセットで、多様性に乏しい TCR $\alpha$  鎖を発現する (ヒトでは TRAV1-2/TRAJ33、マウスでは *Trav1/Traj33*)<sup>9</sup>。その MAIT 細胞の TCR $\alpha$  鎖は、特定の TCR $\beta$  鎖 (ヒトでは主に TRBV6 と TRBV20-1、マウスでは *Trbv13* と *Trbv19*) と優先的にヘテロ二量体を形成する。MAIT 細胞はその TCR を介して、微生物のリボフラビン前駆体である 5-(2-オキソプロピリデンアミノ)-6-D-リビチルアミノウラシル (5-OP-RU) および 5-(2-オキソエチリデンアミノ)-6-D-リビチルアミノウラシル (5-OE-RU) を認識する<sup>10</sup>。実際、大腸ガン患者から分離された腫瘍組織に存在する細菌は、TCR 依存性の MAIT 細胞活性化を誘導した<sup>11</sup>。さらに、微生物由来の MAIT 細胞抗原に加え、ガン細胞由来抗原の存在の可能性が報告されている<sup>8</sup>。しかし、どのようなガン細胞由来代謝産物が MAIT 細胞に認識されるかは不明である。

### 2. 研究の目的

前述の背景を受けて、以下に 2 点を研究目的とした。

(1) MAIT 細胞の抗腫瘍活性のメカニズムを明らかにする。

(2) MAIT 細胞の人為的機能制御法の確立に基づく治療応用研究の有効性を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) マウス

BALB/c マウスは九動から購入した。C57BL/6 背景 *Mr1*<sup>-/-</sup> マウスは Dr. Susan Gilfillan (Washington University, USA) から提供された。C57BL/6 背景 *Traj33*<sup>-/-</sup> マウスは先に我々が樹立した<sup>12</sup>。C57BL/6 背景の *Mr1*<sup>-/-</sup> マウスと *Traj33*<sup>-/-</sup> マウスは、BALB/c マウスに 10 世代以上戻し交配し使用した。本研究は山口大学医学部動物実験倫理委員会の承認を得た。実験は山口大学動物実験指針の管理下で行われた。

#### (2) 用いた細胞株

マウス MR1 を過剰発現する線維芽細胞株 (NIH3T3.mMR1 株) と、マウス大腸ガン細胞株 MC38 および CT26 とそれらにマウス MR1 を過剰発現させた MC38.mMR1 株および CT26.mMR1 株を用いた。*Aminomethyltransferase* (*Amt*) 遺伝子を欠損させた CT26 細胞は、CRISPR-Cas9 システムによって作製した。オフターゲット解析は、CRISPRdirect ソフトウェア (<https://crispr.dbcls.jp>) または CRISPRdesign ソフトウェア (<http://crispr.mit.edu>) を用いて行った。*Amt* 遺伝子を破壊するためのターゲット配列は CCCTCTGGGTTTCGCTGCAGG、GAGTGGGCGACTCTGGGACCAAGG および GCCTGCAGGCGAAAACCCAGAGG であった。*Amt* 過剰発現 CT26.mMR1 株は、pGreenPuro 発現ベクター (System Biosciences) に *Amt* 遺伝子をクローニングした後、レンチウイルスを用いて導入し、ピューロマイシンで選択し樹立した。変異体作製には、ENU (0.3mg/mL) 処理した CT26.mMR1 株を限界希釈によりクローニングし、各クローンをフローサイトメトリーにより表面 MR1 発現でスクリーニングした。

#### (3) 化合物

Ac-6-FP は Schircks laboratories から購入した。メチルグリオキサール (Cat. # M0250)、ジヒドロ葉酸 (DHF) (Cat. # 4033-27-6) および 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ葉酸 (THF) (Cat. # 135-16-0) は Sigma-Aldrich から購入した。5-ホルミル THF (Cat. # HY-13664) は、MedChemExpress から購入した。5-A-RU (Cat. #A629245)、10-ホルミル THF (Cat. #F701095)、5, 10-メチレン THF (Cat. #3432-99-5) および 5-メチル THF (Cat. #134-35-0) は、Toronto Research Chemicals から購入した。5-OP-RU は、DMSO 中の 5-A-RU を等モル比のメチルグリオキサールと反応させることにより作成した。5-OP-RU 濃度は、5-A-RU がすべて 5-OP-RU に変換されたと仮定して算出した。

#### (4) レポーターアッセイ

ヒトおよびマウス MAIT  $\alpha$   $\beta$  TCR 発現レポーター細胞株 (マウス TCR は 6C2、12F12、ヒト TCR は クロノタイプ#2 および クロノタイプ#6) は、マウス胸腺腫への MAIT  $\alpha$   $\beta$  TCR のレトロウイルス遺伝子導入により作製した<sup>13,14</sup>。

#### (5) ヒト抹消血を用いたシングルセル解析

ヒト抹消血を用いた研究は、山口大学医学部附属病院臨床研究推進センターの施設審査委員会 (IRB シリアルナンバー: H27-183) の承認を得た。血液サンプルの単核球は、BD Vacutainer CPT を用いて調製した。単核球はセルバンカー (日本全薬工業) に懸濁し、使用まで -80°C で保存した。約  $2 \times 10^4$  個の細胞を Chromium マイクロ流体チップにロードし、Chromium コントローラー (10X Genomics 社製) を用いて、シングルセルゲルビーズエマルジョンを作製した。その後、各サンプルの RNA を Veriti Thermal Cycler (Thermo Fisher Scientific 社製) で逆転写し、cDNA を増幅した。その後、約 50 ng の cDNA を、T 細胞ライブラリーの cDNA 濃縮およびライブラリー構築に使用した。ライブラリーのフラグメントサイズは Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent) で確認した。ライブラリーは Illumina NovaSeq 6000 でペアエンドモード (read1: 28bp;



ニスト活性を示し、その活性は抗 MR1 抗体の添加によって完全に阻害されたことから、TCR を介する認識の可能性が示唆された (図 3E)。

ただ、5-ホルミル THF は葉酸合成経路の中間体であることから、5-ホルミル THF から変換される他の下流化合物がマウス MAIT 細胞の抗原となる可能性を考えた。この可能性を検証するため、直接 5-ホルミル THF の合成を誘導するアミノメチル転移酵素 *Aminomethyltransferase (Amt)* 遺伝子を CRISPR-Cas9 システムによって破壊した CT26.mMR1 株を作成した (図 3D)。我々は 3 つの独立した *Amt* 欠損 CT26.mMR1 株を樹立し、塩基配列決定によって遺伝子の破壊を確認した。さらに LC/MS 分析により、*Amt* 欠損 CT26.mMR1 株では 5-ホルミル THF が減少していることを確認した。これらの *Amt* 欠損 CT26.mMR1 株は、CT26.mMR1 株と比較して、6C2 のレポーター活性 (図 3F) が低下していた。逆に、*Amt* 過剰発現 CT26.mMR1 株は、6C2 のレポーター活性 (図 3G) を増加させた。さらに、外因性の 5-ホルミル THF は、6C2 の用量依存的な活性化を誘導し (図 3I)、MR1 の発現も亢進させた (図 3H)。5-ホルミル THF による活性化は、500  $\mu$ M 以上の濃度において他の MAIT レポーター細胞 12F12 でも認められた (図 3I)。以上の結果から、5-ホルミル THF がガン由来の MAIT 細胞認識抗原であると考えられた。

#### (4) 5-ホルミル THF を認識するヒト MR1T 細胞の同定

以前の研究で、マウスとヒトの MAIT 細胞は、それぞれの MR1 オルソログに対して、交差反応性を示すことが明らかとなっている<sup>19</sup>。そこで次に、5-ホルミル THF を認識するヒト MAIT 細胞を同定するため、*Amt* 欠損 CT26.mMR1 株、もしくは CT26.mMR1 株と共培養する実験を行った。CT26.mMR1 株と共培養したヒト MAIT 細胞は、*Amt* 欠損 CT26.mMR1 株と比較して強い増殖を誘導した (図 5A の上側の 2 つのパネル)。この増殖は、MAIT 細胞アンタゴニスト Ac-6-FP の添加によって完全にブロックされた (図 5A の下側の 2 つのパネル) ことから、TCR 依存性の増殖であると考えられた。その 5-ホルミル THF 反応性ヒト MAIT 細胞クロナタイプを同定するため、単一細胞 RNA-TCR-seq 解析を行った (図 5B-D)。次元削減解析を行った結果、TRAV1-2<sup>+</sup>MAIT 細胞は 5 つのクラスターに分類された (図 5B)。中でもクラスター#1 の細胞は、TCR 依存性の活性化を受けたヒト MAIT 細胞によって誘導される GNLY (図 5C) 等の抗ガン活性に関連する遺伝子を高レベルに発現していた<sup>20</sup>。TCR レパトア解析の結果、17 の MAIT 細胞クロナタイプが同定された。その中で、クロナタイプ#2 と#6 は、*Amt* 存在下でその頻度が増加し (図 5D)、クラスター#1 に属していた (図 5C)。これらのクロナタイプ#2 と#6 の 5-ホルミル THF に対する反応性を調べるために、TCR を発現する GFP レポーター細胞株を作製した。その結果、いずれのレポーター細胞も CT26.mMR1 株との共培養で GFP 発現が誘導され、*Amt* 非存在下でその発現が低下した (図 5E)。その低下した活性は、5-ホルミル THF の添加により回復した (図 5F)。以上より、マウス MAIT 細胞と同様に、これらのヒトクロナタイプが TCR 依存性に 5-ホルミル THF を認識していることが明らかとなった。

#### (5) 5-ホルミル THF はマウス MR1T 細胞の抗ガン活性を誘導する

最後に MAIT 細胞の抗ガン活性を調べるため、マウス T 細胞に MAIT TCR をレトロウイルスを用いて導入し、CT26.mMR1 株と共培養後の細胞傷害活性を調べた (図 6A)。その結果、TCR を導入していないマウス T 細胞と比較して、マウス MAIT TCR を過剰発現した T 細胞はいずれも、乳酸脱水素酵素の放出が亢進していたことから、細胞傷害活性の増強が示唆された (図 6B)。CT26.mMR1 株に対する MAIT レポーター細胞 12F12 よりも 6C2 の活性が高いことと一致して (図 3I)、6C2 TCR 過剰発現マウス T 細胞では、12F12 TCR 過剰発現 T 細胞よりも高い細胞傷害活性を認めた (図 6C)。6C2 TCR 過剰発現 T 細胞の細胞傷害活性は、5-ホルミル THF の添加によってさらに増強され、抗 MR1 抗体がその効果を阻害したことから、TCR 依存性の反応であることが明らかとなった (図 6C)。次に、5-ホルミル THF が生体内で MAIT 細胞の抗ガン活性を誘導するかどうかを検討した。そのため、CT26 株を左脇腹に皮下接種した野生型または *Tra33*<sup>-/-</sup>マウスに、5-ホルミル THF を腹腔内投与し、ガンサイズを比較した。5-ホルミル THF を投与した野生型マウスでは、PBS を投与した対照群と比較してガンサイズが有意に減少した。この効果は、MAIT 細胞を持たない *Tra33*<sup>-/-</sup>マウスでは観察されなかった (図 5E)。これらのことから 5-ホルミル THF は、MAIT 細胞を介したガン退縮を誘導する能力を有すると考えた。

本研究では、5-ホルミル THF がガン由来 MAIT 細胞抗原であることを明らかにした。近年の免疫チェックポイント阻害剤を用いた免疫療法の成功により、ガン由来抗原を認識する T 細胞の同定と機能の検討が特に注目されている。したがって、抗ガン活性を誘導しうる新規 T 細胞抗原の同定は、ガン免疫療法のための代替アプローチとして臨床応用につながることを期待される。

#### <引用文献>

1. Wong, S. H., and Yu, J. (2019). Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16, 690-704. 10.1038/s41575-019-0209-8.
2. Pages, F., Berger, A., Camus, M., Sanchez-Cabo, F., Costes, A., Molitor, R., Mlecnik, B., Kirilovsky, A., Nilsson, M., Damotte, D., et al. (2005). Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 353, 2654-2666. 10.1056/NEJMoa051424.
3. Yarchoan, M., Johnson, B. A., 3rd, Lutz, E. R., Laheru, D. A., and Jaffee, E. M.

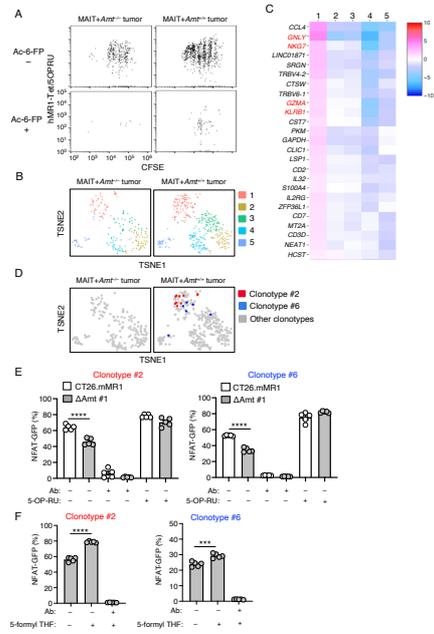


Figure 5. 5-ホルミル THF を認識するヒト MAIT 細胞の同定

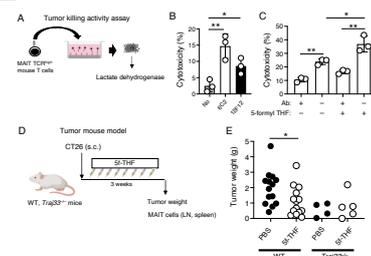


Figure 6. 5-ホルミル THF は MAIT 細胞による抗ガン作用を誘導する

- (2017). Targeting neoantigens to augment antitumour immunity. *Nat Rev Cancer* *17*, 569. 10.1038/nrc.2017.74.
4. Gentles, A.J., Newman, A.M., Liu, C.L., Bratman, S.V., Feng, W., Kim, D., Nair, V.S., Xu, Y., Khuong, A., Hoang, C.D., et al. (2015). The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nat Med* *21*, 938–945. 10.1038/nm.3909.
  5. Dusseaux, M., Martin, E., Serriari, N., Peguillet, I., Premel, V., Louis, D., Milder, M., Le Bourhis, L., Soudais, C., Treiner, E., and Lantz, O. (2011). Human MAIT cells are xenobiotic-resistant, tissue-targeted, CD161hi IL-17-secreting T cells. *Blood* *117*, 1250–1259. 10.1182/blood-2010-08-303339.
  6. Ling, L., Lin, Y., Zheng, W., Hong, S., Tang, X., Zhao, P., Li, M., Ni, J., Li, C., Wang, L., and Jiang, Y. (2016). Circulating and tumor-infiltrating mucosal associated invariant T (MAIT) cells in colorectal cancer patients. *Sci Rep* *6*, 20358. 10.1038/srep20358.
  7. Won, E.J., Ju, J.K., Cho, Y.N., Jin, H.M., Park, K.J., Kim, T.J., Kwon, Y.S., Kee, H.J., Kim, J.C., Kee, S.J., and Park, Y.W. (2016). Clinical relevance of circulating mucosal-associated invariant T cell levels and their anti-cancer activity in patients with mucosal-associated cancer. *Oncotarget* *7*, 76274–76290. 10.18632/oncotarget.11187.
  8. Yan, J., Allen, S., McDonald, E., Das, I., Mak, J.Y.W., Liu, L., Fairlie, D.P., Meehan, B.S., Chen, Z., Corbett, A.J., et al. (2020). MAIT Cells Promote Tumor Initiation, Growth, and Metastases via Tumor MR1. *Cancer Discov* *10*, 124–141. 10.1158/2159-8290.CD-19-0569.
  9. Koay, H.F., Gherardin, N.A., Xu, C., Seneviratna, R., Zhao, Z., Chen, Z., Fairlie, D.P., McCluskey, J., Pellicci, D.G., Uldrich, A.P., and Godfrey, D.I. (2019). Diverse MR1-restricted T cells in mice and humans. *Nat Commun* *10*, 2243. 10.1038/s41467-019-10198-w.
  10. Corbett, A.J., Eckle, S.B., Birkinshaw, R.W., Liu, L., Patel, O., Mahony, J., Chen, Z., Reantragoon, R., Meehan, B., Cao, H., et al. (2014). T-cell activation by transitory neo-antigens derived from distinct microbial pathways. *Nature* *509*, 361–365. 10.1038/nature13160.
  11. Li, S., Simoni, Y., Becht, E., Loh, C.Y., Li, N., Lachance, D., Koo, S.L., Lim, T.P., Tan, E.K.W., Mathew, R., et al. (2020). Human Tumor-Infiltrating MAIT Cells Display Hallmarks of Bacterial Antigen Recognition in Colorectal Cancer. *Cell Rep Med* *1*, 100039. 10.1016/j.xcrm.2020.100039.
  12. Yamana, S., Shibata, K., Hasegawa, E., Arima, M., Shimokawa, S., Yawata, N., Takeda, A., Yamasaki, S., and Sonoda, K.H. (2022). Mucosal-associated invariant T cells have therapeutic potential against ocular autoimmunity. *Mucosal Immunol* *15*, 351–361. 10.1038/s41385-021-00469-5.
  13. Matsumoto, Y., Kishida, K., Matsumoto, M., Matsuoka, S., Kohyama, M., Suenaga, T., and Arase, H. (2021). A TCR-like antibody against a proinsulin-containing fusion peptide ameliorates type 1 diabetes in NOD mice. *Biochem Biophys Res Commun* *534*, 680–686. 10.1016/j.bbrc.2020.11.019.
  14. Shibata, K., Shimizu, T., Nakahara, M., Ito, E., Legoux, F., Fujii, S., Yamada, Y., Furutani-Seiki, M., Lantz, O., Yamasaki, S., et al. (2022). The intracellular pathogen *Francisella tularensis* escapes from adaptive immunity by metabolic adaptation. *Life Sci Alliance* *5*, 26508/lsa.202201441.
  15. Chua, W.J., Kim, S., Myers, N., Huang, S., Yu, L., Fremont, D.H., Diamond, M.S., and Hansen, T.H. (2011). Endogenous MHC-related protein 1 is transiently expressed on the plasma membrane in a conformation that activates mucosal-associated invariant T cells. *J Immunol* *186*, 4744–4750. 10.4049/jimmunol.1003254.
  16. Young, M.H., U'Ren, L., Huang, S., Malleveay, T., Scott-Browne, J., Crawford, F., Lantz, O., Hansen, T.H., Kappler, J., Marrack, P., and Gapin, L. (2013). MAIT cell recognition of MR1 on bacterially infected and uninfected cells. *PLoS One* *8*, e53789. 10.1371/journal.pone.0053789.
  17. Kelly, J., Minoda, Y., Meredith, T., Cameron, G., Philipp, M.S., Pellicci, D.G., Corbett, A.J., Kurts, C., Gray, D.H., Godfrey, D.I., et al. (2019). Chronically stimulated human MAIT cells are unexpectedly potent IL-13 producers. *Immunol Cell Biol* *97*, 689–699. 10.1111/imcb.12281.
  18. McWilliam, H.E., Eckle, S.B., Theodossis, A., Liu, L., Chen, Z., Wubben, J.M., Fairlie, D.P., Strugnell, R.A., Mintern, J.D., McCluskey, J., et al. (2016). The intracellular pathway for the presentation of vitamin B-related antigens by the antigen-presenting molecule MR1. *Nat Immunol* *17*, 531–537. 10.1038/ni.3416.
  19. Huang, S., Martin, E., Kim, S., Yu, L., Soudais, C., Fremont, D.H., Lantz, O., and Hansen, T.H. (2009). MR1 antigen presentation to mucosal-associated invariant T cells was highly conserved in evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* *106*, 8290–8295. 10.1073/pnas.0903196106.
  20. Boulouis, C., Sia, W.R., Gulam, M.Y., Teo, J.Q.M., Png, Y.T., Phan, T.K., Mak, J.Y.W., Fairlie, D.P., Poon, I.K.H., Koh, T.H., et al. (2020). Human MAIT cell cytolytic effector proteins synergize to overcome carbapenem resistance in *Escherichia coli*. *PLoS Biol* *18*, e3000644. 10.1371/journal.pbio.3000644.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shibata Kensuke, Motozono Chihiro, Nagae Masamichi, Shimizu Takashi, Ishikawa Eri, Motooka Daisuke, Okuzaki Daisuke, Izumi Yoshihiro, Takahashi Masatomo, Fujimori Nao, Wing James B., Hayano Takahide, Asai Yoshiyuki, Bamba Takeshi, Ogawa Yoshihiro, Furutani-Seiki Makoto, Shirai Mutsunori, Yamasaki Sho	4. 巻 13
2. 論文標題 Symbiotic bacteria-dependent expansion of MR1-reactive T cells causes autoimmunity in the absence of Bcl11b	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-34802-8	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 Shibata Kensuke, Shimizu Takashi, Nakahara Mashio, Ito Emi, Legoux Francois, Fujii Shotaro, Yamada Yuka, Furutani-Seiki Makoto, Lantz Olivier, Yamasaki Sho, Watarai Masahisa, Shirai Mutsunori	4. 巻 5
2. 論文標題 The intracellular pathogen Francisella tularensis escapes from adaptive immunity by metabolic adaptation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.202201441	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 Yamana Satoshi, Shibata Kensuke, Hasegawa Eiichi, Arima Mitsuru, Shimokawa Shotaro, Yawata Nobuyo, Takeda Atsunobu, Yamasaki Sho, Sonoda Koh-Hei	4. 巻 15
2. 論文標題 Mucosal-associated invariant T cells have therapeutic potential against ocular autoimmunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 351 ~ 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-021-00469-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Braganza Chriselle D., Motozono Chihiro, Sonoda Koh-Hei, Yamasaki Sho, Shibata Kensuke, Timmer Mattie S. M., Stocker Bridget L.	4. 巻 56
2. 論文標題 Agonistic or antagonistic mucosal-associated invariant T (MAIT) cell activity is determined by the 6-alkylamino substituent on uracil MR1 ligands	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 5291 ~ 5294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cc00247j	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 柴田健輔
2. 発表標題 粘膜関連T細胞が認識するガン由来抗原の同定
3. 学会等名 ITAM workshop
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柴田健輔
2. 発表標題 細胞内寄生性病原細菌Francisella tularensisは代謝経路を変化させることで適応免疫から回避する
3. 学会等名 第51回日本免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田健輔
2. 発表標題 MAIT細胞は自己免疫性眼疾患に対して治療効果を有する
3. 学会等名 EMBO workshop (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kensuke Shibata
2. 発表標題 Mucosal-associated invariant T cells have therapeutic potential against autoimmune uveitis.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	山崎 晶  (Yamasaki Sho)  (40312946)	大阪大学・微生物病研究所・教授    (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
---------	---------