

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：24701

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19384

研究課題名（和文）プロテアソーム機能異常により惹起される免疫病態の分子基盤の解明

研究課題名（英文）Underlying mechanisms for immune disorders caused by proteasome dysfunctions

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）：獲得免疫不全を呈する自己炎症性疾患患者2症例において、プロテアソームサブユニットbeta1iをコードする遺伝子に、新規のヘテロ接合性アミノ酸置換バリエーション（beta1i G156Dバリエーション）が共通して検出された。このバリエーションをマウスに導入し、解析したところ、ヘテロ変異マウスにおいて、獲得免疫不全が再現されると共に、自然免疫担当細胞の中では、単球、好中球の増加が認められた。この結果から、免疫不全を呈するプロテアソーム関連自己炎症症候群という新規の疾患概念を提唱するに至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロテアソームサブユニットの新規の遺伝子バリエーションが同定され、そのバリエーションを持つマウスにおいてヒト病態が再現された。プロテアソームの機能異常は、稀少疾患ばかりでなく、がん、神経変性、老化などcommon diseaseにおいてもみとめられる。本研究で樹立された遺伝子改変マウスの更なる解析により、プロテアソーム機能異常により生じる様々な病態解明が進むことが期待される。

研究成果の概要（英文）：A novel heterozygous missense variant (p.G156D variant) was commonly detected in the gene encoding the proteasome subunit beta1i in two patients showing autoinflammatory manifestations with acquired immune deficiency. This variant was introduced into mice and analyzed. In the heterozygous mutant mice, acquired immunodeficiency was reproduced and, concerning the innate immune cells, monocytes and neutrophils were increased in number. The results led us to propose a new disease category, proteasome-associated autoinflammatory syndrome with immunodeficiency.

研究分野：免疫学

キーワード：プロテアソーム タンパク質分解 自己炎症 免疫不全

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

細胞の恒常性維持には、不要または合成不良のタンパク質をユビキチン化して分解除去するシステムが必須である。プロテアソームは、この分解除去に必須のタンパク質複合体である。プロテアソームは、7つの $\alpha$  ( $\alpha 1\sim 7$ )、7つの $\beta$  ( $\beta 1\sim 7$ ) サブユニットから構成される。タンパク質の分解活性を担うのは、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 5$ 、3つのサブユニットであるが、プロテアソームは、それら $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 5$ を持つ構成的プロテアソーム、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 5$ の代わりに誘導型サブユニット $\beta 1i$ 、 $\beta 2i$ 、 $\beta 5i$ を持つ免疫プロテアソーム、および $\beta 5i$ の代わりに $\beta 5t$ 、つまり $\beta 1i$ 、 $\beta 2i$ 、 $\beta 5t$ を持つ胸腺プロテアソームのいずれかの形で存在している。いずれのプロテアソームもタンパク質の分解、除去に関与するが、免疫、胸腺プロテアソームは、MHCクラスIと会合する抗原ペプチドの生成にも関与し、CD8(キラー)T細胞の生成、応答にも関与する。

近年、プロテアソームサブユニットの遺伝子変異(バリエーション)によりプロテアソーム関連自己炎症性症候群(Proteasome-associated autoinflammatory syndrome, PRAAS)と呼ばれる自己炎症性疾患が起きることがわかってきた(J Clin Invest 125: 4196, 2015)。この病気は難治性の全身性炎症、進行性の脂肪萎縮(やせ)などを特徴とし、不要なタンパク質の蓄積により、小胞体ストレスが亢進している。しかし、その病態はマウスでは再現されず、病態形成機序は全く不明である。

研究分担者金澤は、新生児期よりPRAAS様の症状を示しながらも、通常PRAASでは認められない獲得免疫不全を呈する患者(琉球大学小児科、金城紀子先生)において、 $\beta 1i$ (遺伝子名PSMB9)の新規のde novo(両親には認められない)ヘテロ接合性アミノ酸置換バリエーション(156番目のアミノ酸グリシンのアスパラギンへの置換、 $\beta 1i$  G156Dヘテロバリエーション)を見出した。さらに、岐阜大小児科(大西秀典先生)にても、新生児期よりPRAAS様の症状を示しながら、免疫不全を呈する患者に同じ遺伝子バリエーションが検出された。

これまで、すべての誘導型サブユニット $\beta 1i$ 、 $\beta 2i$ 、 $\beta 5i$ を欠損するマウス、さらに、 $\beta 5t$ をも欠損するマウスが作成されているが、どのマウスにおいても、抗原提示機能の低下によりCD8T細胞の減少は認められるものの、他の免疫担当細胞はほぼ正常である(Nat Immunol 17: 938, 2016)。このことから、 $\beta 1i$  G156Dバリエーションは、従来のPRAASに認められる機能喪失型バリエーションではなく、機能阻害型あるいは機能獲得型の新規のバリエーションであり、タンパク質の蓄積や抗原提示機能の障害とは異なる病理機転により免疫異常を惹起していることが示唆される。

### 2. 研究の目的

本研究では、 $\beta 1i$  G156DバリエーションをCRISPR法によりマウスに導入した。このマウスの解析を進め、プロテアソームサブユニットの新規遺伝子バリエーションによって生じる多彩な免疫異常病態の分子基盤、細胞生物学的基盤を明らかにする。

### 3. 研究の方法

$\beta 1i$  G156Dバリエーションを有するマウスから、様々な細胞を調製し、生化学的解析、FACS解析、遺伝子発現解析などを行う。

### 4. 研究成果

#### (1) プロテアソームの解析

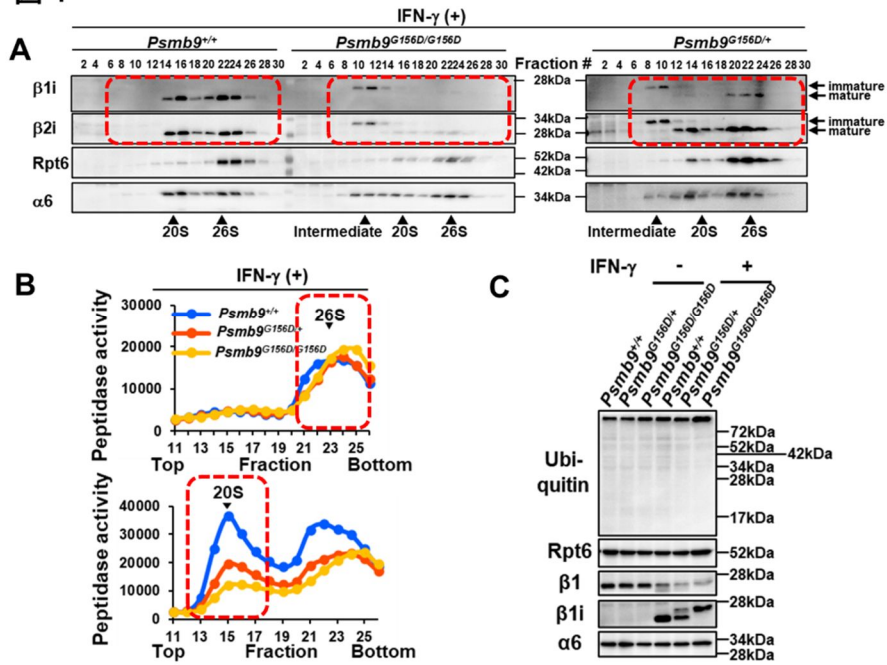
野生型、 $\beta 1i$  G156Dヘテロ変異および $\beta 1i$  G156Dホモ変異マウス由来の胎児線維芽細胞から抽出したタンパク質をグリセロール密度勾配遠心により分画し、プロテアソームサブユニットに対する抗体を用いて解析した。

野生型マウスにおいては、プロテアソームサブユニット $\beta 1i$ 、 $\beta 2i$ は部分分解を受けた後、プロテアソームに取り込まれるので、通常20S、26Sの分画で検出される。しかしながら、 $\beta 1i$  G156Dヘテロ変異マウスにおいては、 $\beta 1i$ 、 $\beta 2i$ 共に、部分分解を受けず、特に $\beta 1i$ は20S、26Sの分画にはほとんど検出されず、分子量の小さい分画(Intermediate)に検出された(図1A)。一方、プロテアソーム活性に関しては、20S分画では低下していたが、26S分画ではほとんど低下していなかった(図1B、赤点線内)。また、脾臓において、ユビキチンの蓄積はほとんど見られなかった(図1C)。 $\beta 1i$  G156Dホモ変異マウスにおいても、 $\beta 1i$ 、 $\beta 2i$ 共に部分分解が障害され、20S、26Sの分画にほとんど検出されず、20S分画のプロテアソーム活性は低下していたが、26S分画のプロテアソーム活性は保持され、ユビキチンの蓄積もほとんど見られなかった(図1)。

通常PRAAS患者では20S、26Sどちらのプロテアソーム活性も低下し(図1B、赤点線内)、ユビキチンの蓄積も認められる。 $\beta 1i$  G156D変異マウスで認められた所見、すなわち、 $\beta 1i$ の成熟障害、プロテアソームの形成障害、20Sプロテアソーム活性の低下、26Sプロテアソーム活性の保持、ユビキチンの蓄積がほとんど見られないという所見は、患者由来の細胞で得られた所見とも一致する。

この結果から、 $\beta 1i$  G156D変異においては、通常PRAASと異なり、プロテアソームの形成が障害されるものの、成熟型(26S)プロテアソームの活性が保持され、ユビキチン化タンパク質はほぼ正常に分解処理されていると考えられた。

図 1



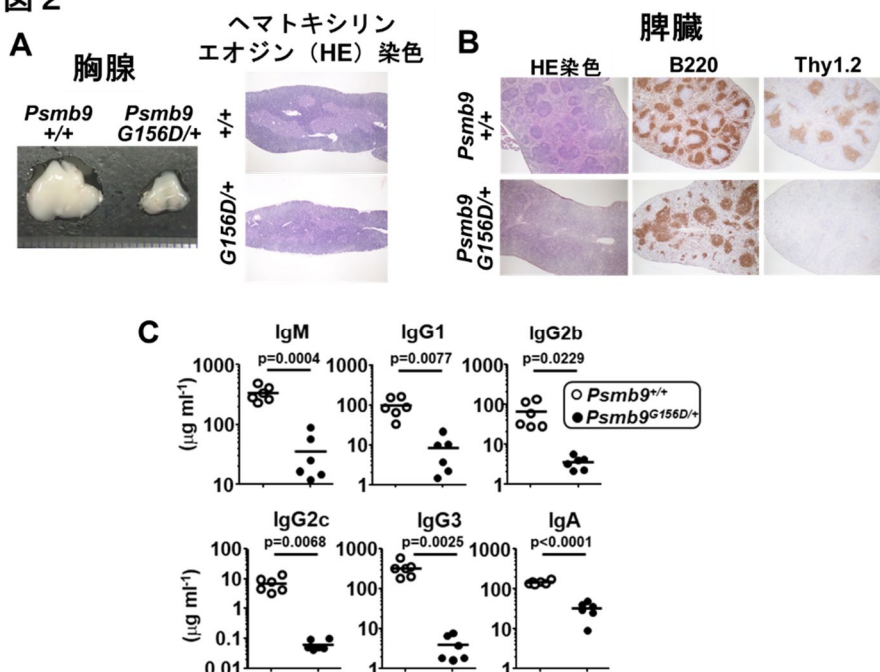
(2) 免疫系の解析

$\beta$ 1i G156D ヘテロ変異マウスでは胸腺が小さく、皮髄境界が不鮮明であり、脾臓では T 細胞が、CD4T 細胞、CD8T 細胞共に顕著に減少していた (図 2 A、B)。B 細胞の減少は T 細胞ほど顕著ではなかったが、血中免疫グロブリンは全てのアイソタイプで顕著に低下していた (図 2 B、C)。また、アラムを免疫アジュバントとして用いた場合の抗原特異的な抗体価の上昇もほとんど認められなかった。また、 $\beta$ 1i G156D ホモ変異マウスでは、T 細胞、B 細胞共にほとんど欠失していた。

自然免疫系については、 $\beta$ 1i G156D ヘテロ変異マウスにおいて、樹状細胞が減少していたが、単球、好中球は増加していた。また、 $\beta$ 1i G156D ホモ変異マウスでは、樹状細胞はほとんど欠失していた。

この結果から、 $\beta$ 1i G156D 変異により、獲得免疫、樹状細胞に関しては不全、生成障害をきたす一方で、単球、好中球については活性化が生じていることが明らかになった。

図 2

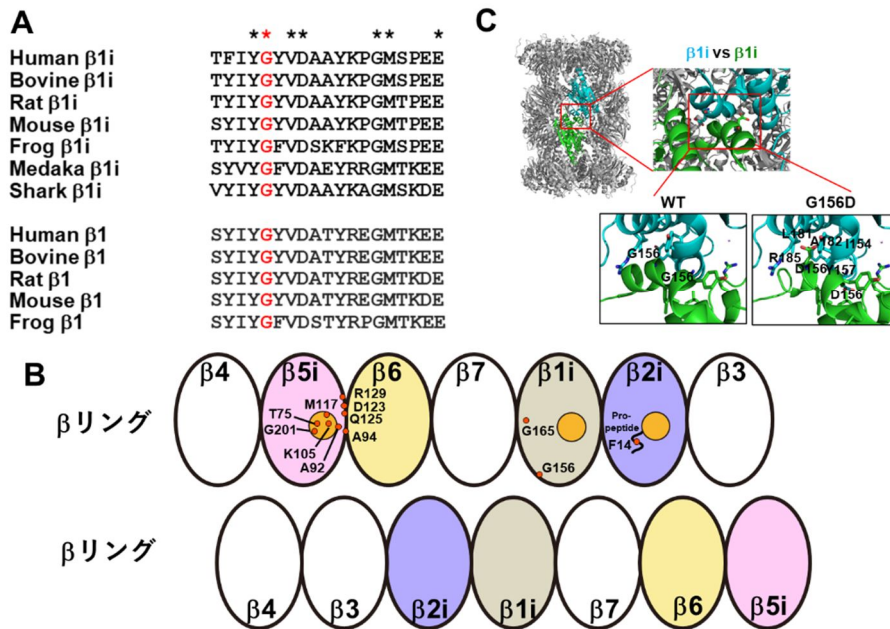


(3) 免疫不全を伴うプロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS with immunodeficiency、PRAAS-ID) という疾患概念の提唱

琉球大学小児科、岐阜大学小児科、2人の自己炎症性疾患患者において、共通の遺伝子バリエーション ( $\beta 1i$  G156D ヘテロ接合性バリエーション) が見つかった。2症例とも、新生児期に PRAAS と同様に、周期性かつ難治性の筋炎などの炎症症状を呈し、頭部 CT でも PRAAS に特徴的な大脳基底核の石灰化が認められた。しかし、通常の PRAAS に認められる脂肪萎縮は示さず、また、PRAAS では稀な肺高血圧やリンパ球減少 (獲得免疫不全) を示した。

アミノ酸置換バリエーションが認められたグリシンは、種を超えて  $\beta 1$ 、 $\beta 1i$  を通じて保存されており、立体構造解析からは、 $\beta$  リング同士の接合面に位置すると推定された (図 3 A、B)。また、これまでの PRAAS の遺伝子バリエーションのほとんどが活性中心あるいはその付近に認められるが、このグリシンは活性中心から遠く、アスパラギンへの置換によっても、活性中心の構造には影響を及ぼさないと考えられた (図 3 B、C)。

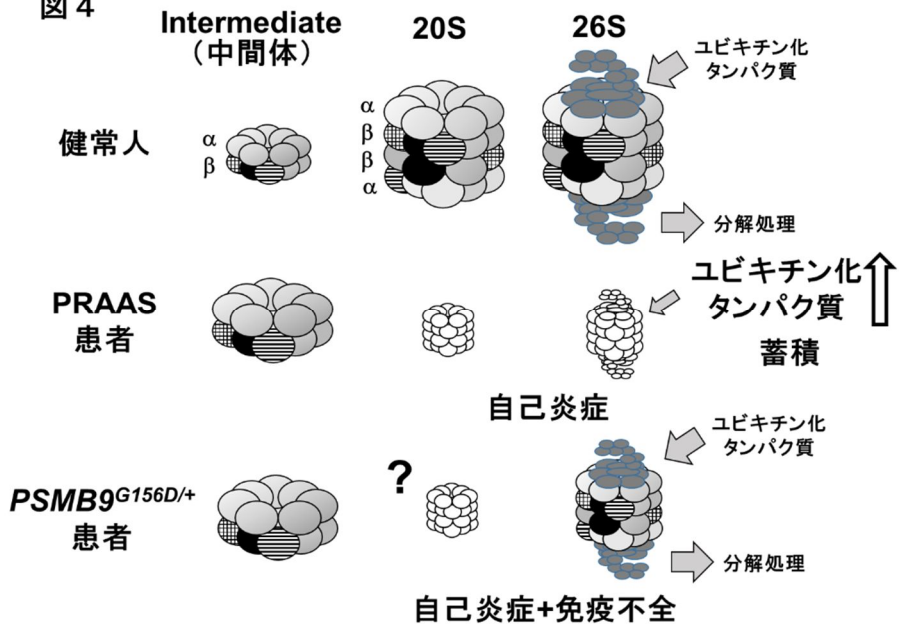
図 3



また、これまでの PRAAS の原因遺伝子バリエーションのほとんどは潜性 (劣性) 遺伝形式を示すが、今回見出された遺伝子バリエーションが、単一遺伝子のヘテロ接合性バリエーション、すなわち顕性 (優性) 遺伝形式を示す点も大変興味深い。マウスの解析でも、単なる  $\beta 1i$  欠損では、CD8T 細胞の減少程度で顕著な免疫不全は示さないことから、G156D バリエーションにより、単なる機能低下ではなく、機能修飾を引き起こした可能性が考えられる。おそらく、G156D による  $\beta$  リング会合障害が 20S プロテアソーム機能異常を来し、26S プロテアソーム活性およびタンパク質分解処理能は保持され (ユビキチン化タンパク質の蓄積が見られない) ながらも免疫不全が生じているのではないかと考えられる (図 4)。その詳細な分子機構はなお不明であるものの、今回同定された遺伝子バリエーションが PRAAS と似て非なる病態を引き起こしていることが強く示唆された。このことから、我々は、免疫不全を伴う自己炎症性疾患、PRAAS-ID という疾患概念を提唱するに至った (Nat Commun 12:6819, 2021)。

プロテアソームの機能異常は、PRAAS のような稀少疾患ばかりでなく、がん、神経変性、老化などの common disease においてもみとめられる。本研究で樹立された  $\beta 1i$  G156D 変異マウスの更なる解析により、プロテアソーム機能異常により生じる様々な病態解明が進むことが期待される。

図 4



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 12件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 I. Sasaki, T. Kato, H. Hemmi, Y. Fukuda-Ohta, N. Wakaki-Nishiyama, A. Yamamoto, T. Kaisho.	4. 巻 13
2. 論文標題 Conventional Type 1 dendritic cells in intestinal immune homeostasis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 857954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.857954	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 I. Sasaki, T. Kaisho.	4. 巻 2427
2. 論文標題 Preparation and Inflammasome Activation of Murine Bone Marrow-Derived and Resident Peritoneal Macrophages.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 95-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1971-1_9	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. Daehling, A. M. Mansilla, K. Knopper, A. Grafen, D. T Utzschneider, M. Ugur, P. G Whitney, A. Bachem, P. Arampatzi, F. Imdahl, T. Kaisho, D. Zehn, F. Klauschen, N. Garbi, A. Kallies, A.-E. Saliba, G. Gasteiger, S. Bedoui, W. Kastenmuller.	4. 巻 55
2. 論文標題 Type 1 conventional dendritic cells maintain and guide the differentiation of precursors of exhausted T cells in distinct cellular niches.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 656-670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2022.03.006	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 A. L. Burrack, Z. C. Schmiechen, M. T. Patterson, E. A. Miller, E. J. Spartz, M. R. Rollins, J. F. Raynor, J. S. Mitchell, T. Kaisho, B. T. Fife, I. M. Stromnes.	4. 巻 7
2. 論文標題 Distinct myeloid antigen-presenting cells dictate differential fates of tumor-specific CD8+ T cells in pancreatic cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e151593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.151593	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 K. English, S. Yang Tan, R. Kwan, L. E Holz, F. Sierro, C. McGuffog, T. Kaisho, W. R Heath, K. Pa MacDonald, G. W McCaughan, D. G Bowen, P. Bertolino.	4. 巻 100
2. 論文標題 The liver contains distinct interconnected networks of CX3CR1+ macrophages, XCR1+ type 1 and CD301a+ type 2 conventional dendritic cells embedded within portal tracts.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunol Cell Biol	6. 最初と最後の頁 394-408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imcb.12559	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. Badrinath, MO. Dellacherie, A. Li, S. Zheng, X. Zhang, M. Sobral, JW. Pyrdol, KL. Smith, Y. Lu, S. Haag, H. Ijaz, F. Connor-Stroud, T. Kaisho, G. Dranoff, GC. Yuan, DJ. Mooney, KW. Wucherpfennig.	4. 巻 606
2. 論文標題 A vaccine targeting resistant tumours by dual T cell plus NK cell attack.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 992-998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-022-04772-4	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 D. A Michelson, K. Hase, T. Kaisho, C. Benoist, D. Mathis.	4. 巻 85
2. 論文標題 Thymic epithelial cells co-opt lineage-defining transcription factors to eliminate autoreactive T cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 2542-2558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2022.05.018	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 A. Teixeira, S. Garasa, C. Iuri, C. de Andrea, M. Gato, C. Molina, T. Kaisho, A. Cirella, A. Azpilikueta, S. Wculek, J. Egea, I. Olivera, I. Rodriguez, A. Rouzaut, V. Verkhusa, K. Valencia, D. Sancho, P. Berraondo, I. Melero.	4. 巻 82
2. 論文標題 Depletion of cDC1 cells upon immunotherapy of established tumors precludes efficacy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4373-4385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-22-1046	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 N. Ishihara, Y. Nakamura, K. Yakabe, S. Komiyama, Y. Fujimura, T. Kaisho, S. Kimura, K. Hase.	4. 巻 3
2. 論文標題 Spi-B alleviates food allergy by securing mucosal barrier and immune tolerance in the intestine.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Allergy	6. 最初と最後の頁 996657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/falgy.2022.996657	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. Tanioku, M. Nishibata, Y. Tokinaga, K. Konno, M. Watanabe, H. Hemmi, Y. Fukuda-Ohta, T. Kaisho, H. Furue, T. Kawamata.	4. 巻 119
2. 論文標題 Tmem45b is essential for inflammation- and tissue injury-induced mechanical pain hypersensitivity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 e2121989119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2121989119	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 M.C. Alcantara, K. Suzuki, AR. Acebedo, D. Kajioka, S. Hirohata, T. Kaisho, Y. Hatano, K. Yamagata, S. Takahashi, G. Yamada.	4. 巻 25
2. 論文標題 Androgen-regulated MafB drives cell migration via MMP11-dependent extracellular matrix remodeling in mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 105609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.105609	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 E. Domenjo Vila, V. Casella, R. Iwabuchi, E. Fossum, M. Pedragosa, Q. Castellvi, P. Cebollada Rica, T. Kaisho, K. Terahara, G. Bocharov, J. Argilagué, A. Meyerhans.	4. 巻 42
2. 論文標題 XCR1+ DCs are critical for T cell-mediated immunotherapy of chronic viral infections.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 112123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112123	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 改正恒康	4. 巻 43
2. 論文標題 免疫不全を伴うプロテアソーム関連自己炎症症候群. Proteasome-associated autoinflammatory syndrome with immunodeficiency.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 30-34
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 T. Moriya, K. Kitagawa, Y. Hayakawa, H. Hemmi, T. Kaisho, S. Ueha, R. Ikebuchi, I. Yasuda, Y. Nakanishi, T. Honda, K. Matsushima, K. Kabashima, M. Ueda, Y. Kusumoto, T. Chtanova, M. Tomura.	4. 巻 24
2. 論文標題 Immunogenic tumor cell death promotes dendritic cell migration and inhibits tumor growth via enhanced T cell immunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102424	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 T. Kato, M. Yamamoto, T. Orimo, I. Sasaki, K. Murakami, H. Hemmi, Y. Fukuda-Ohta, K. Isono, S. Takayama, H. Nakamura, Y. Otsuki, T. Miyamoto, J. Takita, T. Yasumi, R. Nishikomori, T. Matsubayashi, K. Izawa, T. Kaisho	4. 巻 73
2. 論文標題 Augmentation of STING-induced type I interferon production in COPA syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatol	6. 最初と最後の頁 2105-2115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41790	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 A de Mingo Pulido, K. Hanggi, A. Gardner, J. Li, D. P. Celias, B. B. Bittencourt, E. Mohamed, J. T. Tinoco, O. Osunmakinde, R. Pena, T. Kaisho, J. Kaufmann, K. McEachern, H. Soliman, V. C. Luca, P. C. Rodriguez, X. Yu, B. Ruffell	4. 巻 54
2. 論文標題 The inhibitory receptor TIM-3 limits activation of the cGAS-STING pathway in intra-tumoral dendritic cells by suppressing extracellular DNA uptake	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 1154-1167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2021.04.019	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 S. Stutte, J. Ruf, I. Kugler, H. Ishikawa-Ankerhold, A. Blutke, P. Marconi, T. Maeda, T. Kaisho, A. Krug, B. Popper, H. Lauterbach, M. Colonna, U. von Andrian, T. Brocker	4. 巻 95
2. 論文標題 Type I interferon mediated induction of somatostatin leads to suppression of ghrelin and appetite thereby promoting viral immunity in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Behav Immun	6. 最初と最後の頁 429-443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2021.04.018	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 K. M. Audsley, T. Wagner, C. Ta, H. V. Newnes, A. C. Buzzai, S. A. Barnes, B. Wylie, J. Armitage, T. Kaisho, A. Bosco, A. McDonnell, M. Cruickshank, V. S. Fear, B. Foley, J. Waithman	4. 巻 12
2. 論文標題 IFN Is a Potent Adjuvant for Cancer Vaccination Strategies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers Immunol	6. 最初と最後の頁 735133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.735133	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 N. Kanazawa, et al. 全著者32名中32番目	4. 巻 12
2. 論文標題 Heterozygous missense variant of the proteasome subunit -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 6819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27085-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 改正恒康	4. 巻 29
2. 論文標題 プロテアソーム機能不全による自己炎症.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 195-200
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 -

[学会発表] 計27件(うち招待講演 2件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Y. Yamashita, T. Kato, H. Kosako, S. Iwabuchi, K. Tanaka, K. Nakashima, I. Sasaki, S. Hashimoto, K. Ohshima, T. Kaisho, T. Sonoki, S. Tamura.
2. 発表標題 Hypomorphic mutation of Lig4 gene in mice predisposes to intestinal inflammation driven by Th1 cells.
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Kaisho.
2. 発表標題 Model mice of human inborn errors of immunity showing mixed manifestations of autoinflammation, immunodeficiency and/or autoimmunity.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会・学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S. Komiyama, D. Takahashi, T. Kaisho, K. Hase.
2. 発表標題 T cells in Peyer's patches acquire the encephalitogenic phenotype through the activation by commensals and exacerbates autoimmune encephalomyelitis.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Kato, I. Sasaki, H. Hemmi, Y. Honda, K. Izawa, R. Nishikomori, T. Kaisho.
2. 発表標題 Dendritic and T cell abnormalities in an autoinflammatory disease with interstitial lung disease and type 1 interferonopathy caused by a disability of retrograde protein trafficking.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S.Suzuki, S.Tsuda, T.Takubo, H.Toyoshima, M.Yoshino, T.Kaisho, T.Fukuda, K.Tokoyoda.
2. 発表標題 Type 1 conventional dendritic cells of bone marrow assist the progression of multiple myeloma and consist of tumor microenvironment in the transplanted Vk*MYC mouse model.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 R. Sato, K.Liu, T.Shibata, R.Fukui, K.Hoshino, T.Kaisho, K.Miyake.
2. 発表標題 The role of Rnase T2 in macrophage homeostasis.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加治汐梨、佐々木泉、加藤喬、西山奈央子、山本明日美、脇村一輝、北野雅之、改正恒康
2. 発表標題 遺伝子改変マウスを用いた組織常在マクロファージの免疫学的解析
3. 学会等名 第29回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T.Kato, R.Yamasaki, N.W-Nishiyama, I.Sasaki, S.Kaji, K.Murakami, H.Hemmi, Y.Honda, K.Izawa, Y.Otsuki, T.Matsubayashi, R.Nishikomori, T.Kaisho.
2. 発表標題 Activation of type 1 interferon signaling in dendritic cells and T cells of the mouse model of COPA syndrome.
3. 学会等名 第29回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村志宜、山下友佑、小浴秀樹、加藤喬、岩淵貞弘、佐々木泉、橋本真一、改正恒康
2. 発表標題 Lig4遺伝子の低形成性変異を有したマウスは異常Th1細胞による炎症性腸疾患を発症する
3. 学会等名 第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 A.Meyerhans, E.D-Vila, V.Casella, R.Iwabuxhi, E.Fossum, M.Pedragosa, Q.Castellvi, T.Kaisho, K.Terahara, G.Bocharov, J.Argilaguet.
2. 発表標題 Immunotherapy of chronic virus infections: exhausted CD8+ T cell subsets are differentially regulated by XCR1+ DC.
3. 学会等名 The 16th International Symposium on Dendritic Cells 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S. Komiya, D. Takahashi, T. Kaisho, H. Watarai, K. Hase.
2. 発表標題 T17 cells in Peyer's patches acquire the encephalitogenic phenotype through the activation by commensals.
3. 学会等名 The 9th Congress of International Human Microbiome Consortium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 改正恒康
2. 発表標題 がん免疫療法における抗原提示細胞の意義
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤喬、折茂貴是、大田（福田）有里、西山奈央子、中井千尋、張江伊水、田中日向子、佐々木泉、村上康平、邊見弘明、本田吉孝、井澤和司、西小森隆太、改正恒康
2. 発表標題 自己炎症性疾患COPA症候群変異マウスにおけるSTINGシグナルの活性化
3. 学会等名 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西山奈央子、佐々木泉、邊見弘明、改正恒康
2. 発表標題 XCR1陽性樹状細胞分化におけるプロテアソームの役割
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本篤、勝田将裕、宮澤基樹、北畑裕司、水本有紀、小林良平、尾島敏康、邊見弘明、戸村道夫、改正恒康、山上裕機
2. 発表標題 XCR1+DCをターゲットにした whole-cell-vaccineの開発
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2021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(XCR1+DC)への特異的送達によるがんペプチドワクチン療法
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤喬、川野果歩、折茂貴是、大田（福田）有里、西山奈央子、中井千尋、佐々木泉、改正恒康
2. 発表標題 遺伝子改変マウスを用いたCOPA症候群の病態解明
3. 学会等名 第89回和歌山医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤喬、折茂貴是、大田（福田）有里、西山奈央子、中井千尋、佐々木泉、村上康平、邊見弘明、本田吉孝、井澤和司、大月寛郎、松林正、西小森隆太、改正恒康
2. 発表標題 自己炎症性疾患COPA症候群モデルマウスにおけるI型IFN症発症の分子基盤
3. 学会等名 第28回日本免疫毒性学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 N. Kanazawa, H. Hemmi, N. Kinjo, H. Ohnishi, J. Hamazaki, H. Mishima, A. Kinoshita, T. Mizushima, S. Murata, K. Yoshiura, T. Kaisho
2. 発表標題 Unique location in the immunoproteasome complex of a variant causing proteasome-associated autoinflammatory syndrome with immunodeficiency
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 T. Kato, T. Orimo, Y. Fukuda-Ohta, I. Sasaki, H. Hemmi, Y. Honda, K. Izawa, R. Nishikomori, T. Kaisho
2. 発表標題 Hyperactivation of STING-induced type I interferon pathway in dendritic cells from novel mice model for an autoinflammatory disease, COPA syndrome
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Hemmi, T. Orimo, I. Sasaki, T. Kato, Y. Fukuda-Ohta, N. Kinjo, H. Ohnishi, N. Kanazawa, T. Kaisho
2. 発表標題 Impaired development of myeloid cells in proteasome subunit mutant mice
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Kusumoto, T. Kaisho, H. Hemmi, T. Katakai, T. Honda, J. Kikuta, K. Kataoka, T. Moriya, M. Ishii, K. Kabashima, M. Tomura
2. 発表標題 Sublingual dendritic cell (DC) - T cell clusters and distribution of DCs in the oral cavity
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤 喬、折茂 貴是、大田(福田)有里、西山奈央子、中井千尋、佐々木 泉、村上康平、邊見弘明、本田吉孝、井澤和司、八角高裕、大月寛郎、松林正、西小森隆太、改正恒康
2. 発表標題 COPA症候群の新規モデルマウスにおけるSTINGの活性化とT細胞の異常. Activation of STING and T cell abnormalities in a novel mouse model of COPA syndrome
3. 学会等名 第5回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Mizumoto, H. Hemmi, M. Katsuda, Y. Fukuda-Ohta, T. Orimo, I. Sasaki, K. Tamada, H. Yamaue, T. Kaisho
2. 発表標題 Chemokine-mediated delivery of cancer peptide vaccine to a dendritic cell subset with high crosspresentation activity
3. 学会等名 The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophage (MMCB 2020+1) (国際学会)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名	H. Hemmi, T. Orimo, Naoko Nishiyama, T. Kato, T. Ozasa, I. Sasaki, H. Ohnishi, N. Kinjo, N. Kanzawa, T. Kaisho
2. 発表標題	Impaired monocyte and dendritic cell development in mice carrying a mutation identified from the proteasome-associated autoinflammation and immunodeficiency disease patient.
3. 学会等名	The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophage (MMCB 2020+1) (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	T. Kato, T. Orimo, Y. Fukuda-Ohta, N. Wakaki-Nishiyama, C. Nakai, I. Sasaki, K. Murakami, H. Hemmi, Y. Honda, K. Izawa, Y. Otsuki, T. Matsubayashi, R. Nishikomori, T. Kaisho
2. 発表標題	Interstitial Lung Disease and abnormal STING activation in COPA V242G heterozygous variant mice
3. 学会等名	IEIIS2021: 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (26th Japanese Endotoxin and innate Immunity Society) (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	H. Hemmi, T. Orimo, I. Sasaki, T. Kato, Y. Fukuda-Ohta, N. Kinjo, H. Ohnishi, N. Kanzawa, T. Kaisho
2. 発表標題	Analysis of innate immune cells in proteasome subunit mutant mice
3. 学会等名	IEIIS2021: 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (26th Japanese Endotoxin and innate Immunity Society) (国際学会)
4. 発表年	2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<ul style="list-style-type: none"> <li>・免疫不全を伴うプロテアソーム関連自己炎症症候群（遺伝性の炎症性疾患）の発見とそのモデルマウスの樹立 <a href="https://www.wakayama-med.ac.jp/intro/press/2021/12-01.html">https://www.wakayama-med.ac.jp/intro/press/2021/12-01.html</a></li> <li>・COPA症候群（遺伝性の炎症性疾患）の病態を反映する新規モデルマウスを樹立 <a href="https://www.wakayama-med.ac.jp/intro/press/2021/06-01.html">https://www.wakayama-med.ac.jp/intro/press/2021/06-01.html</a></li> </ul>
--

## 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	金澤 伸雄  (Kanazawa Nobuo)  (90343227)	兵庫医科大学・医学部・教授    (34519)	

## 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			
米国	Yale Univ.	Harverd Medical School	Emory Univ.	他35機関
オーストラリア	Univ. of Melbourne	Australia National Univ.	Telethon Kids Institute	他1機関
ドイツ	Mainz Univ.	Univ. Hospital Wuerzburg	Univ. Hostital Cologne	他15機関
英国	London Research Institute	Imperial College	Cardiff Univ.	他1機関
イタリア	San Raffaele Scientific Institute	ICGEB		