

領域略称名：自然炎症

領域番号：3106

平成26年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「内因性リガンドによって誘導される「自然炎症」の分子基盤と
その破綻」

(領域設定期間)

平成21年度～平成25年度

平成26年6月

領域代表者 (東京大学・医科学研究所・教授・三宅健介)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	2
2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	4
3. 研究領域の設定目的の達成度	6
4. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	9
5. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	10
6. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	11
7. 総括班評価者による評価	12
8. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	14
9. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	17
10. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	22

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

ハエからヒトまで保存されている病原体センサーは、病原体を特異的に認識して感染防御反応を誘導する一方で、自己成分は認識しないと考えられてきた。しかしながら、病原体センサーの解析が進むにつれ、病原体センサーと自己成分の相互作用が示されつつある。領域代表者もエンドトキシンのセンサーを同定したが、このセンサーが代謝産物である脂肪酸にも結合しうる可能性が示されつつある。ハエにおいては、恒常的に病原体センサーが、自己成分によって活性化されており、その制御が破綻すると、軽度な創傷により、あるいは創傷や感染がなくても過度な炎症反応が誘導され、個体死に至る。ヒトにおいても、核酸や遊離脂肪酸が病原体センサーを活性化し、自己免疫疾患や肥満・動脈硬化の病態の発症・進展に関与すると考えられている。さらに、がん細胞増殖に伴う炎症にも病原体センサーが関与し、がん細胞の転移を促進する例が示されている。

感染症では、Toll-like receptor (TLR) や Nod-like receptor (NLR) などの病原体センサーが、外来性リガンドである病原体成分を認識し、サイトカイン産生を誘導する。炎症性サイトカインは炎症および組織障害を誘導するが、これにより産生・放出される自己成分(内因性リガンド)が病原体センサーを刺激することで、病原体センサーとサイトカインシステムの間、悪循環が形成されるといふ考え方が提唱されつつある(図 1)。自己免疫疾患や動脈硬化などの非感染性慢性炎症疾患の病態においては、サイトカインの役割は十分に確立されているが、病原体センサーの役割はまだ、検討が始まったばかりである。非感染性慢性炎症疾患として理解されつつある肥満においては、遊離脂肪酸による病原体センサーの活性化が病態の進行を誘導している可能性が指摘されている。即ち、脂肪分解によって脂肪組織より遊離した脂肪酸が、脂肪組織に浸潤したマクロファージの病原体センサーを刺激し、腫瘍壊死因子 TNF- α 産生を誘導する。この TNF- α が脂肪細胞に作用して脂肪分解と脂肪酸産生を促進し、炎症を増強するという悪循環をもたらす(小川班)。癌細胞の転移においても、TLR4/MD-2 とその内因性リガンドが関与する。実際に、TLR4 欠損マウスでメラノーマの肺転移が抑制される事がわかっている(丸班)。すなわち、がん細胞の転移にも非感染性炎症が関わっていると考えられる。このように非感染性慢性炎症の病態に、内因性リガンドと病原体センサーの相互作用が関与しており、サイトカインシステムとも密接に関連することが、本領域の班員らにより示され始めている。

非感染性慢性炎症疾患において、病原体センサーの関与が未だ確立されていない最大の要因は、病態に関与する内因性リガンドと病原体センサーの同定・解析が遅れていることが大きい。本領域では、非感染性慢性炎症疾患の病態に関与する内因性リガンドと病原体センサーの検索・同定とこれらの相互作用とサイトカインシステムの関係の解明により、非感染性慢性炎症疾患の病態解明を目指したい。従来、Danger Signal という概念で、組織障害に伴って放出される内因性リガンドが病原体センサーを刺激する可能性が指摘されている。本領域では、Danger Signal に加えて、脂肪酸や核酸のような健常時でも存在する代謝産物が、組織傷害時のみならず健常時でも絶えず病原体センサーに作用し、恒常性維持に貢献していると想定している。実際に、TLR2 と TLR4 を同時に欠損すると、感染がなくとも、脾臓 B 細胞において特定の遺伝子発現が著明に低下する(三宅班、Int. Immunol.2008)。この遺伝子の産物は Germ-free 環境や抗生物質処理でも低下しないため、常在菌の関与は考えにくく、代謝産物のような内因性リガンドが脾臓 B 細胞の TLR2 と TLR4 を刺激し、遺伝子発現を誘導している可能性が高い。つまり、これまで構成的に発現すると考えられてきた遺伝子の中には、内因性リガンドによって活性化される病原体センサーにより持続的に誘導されているも

のが含まれる可能性がある。即ち、腸管において常在菌と病原体センサーが平衡状態にあるように、代謝産物などの内因性リガンドと病原体センサーの平衡状態が存在し、組織の恒常性維持に貢献していると考えられる。その平衡状態が、内因性リガンドが量的に過剰になること、あるいは尿酸結晶のような疾患特異的リガンドに質的に変化することにより破綻し、非感染性炎症を誘導する可能性を我々は考えている。従来、炎症あるいは組織傷害時においてのみ検討されてきた内因性リガンド・病原体センサー相互作用は健常時にも機能しており、この全貌を理解するうえで健常時から組織障害時まで不連続ではなく連続的なものとして理解する必要性があると考えて、本領域では自然炎症という概念を提唱する(図1、自然炎症の四角が Danger Signal を含み、健常時にも及んでいる点に注意)。以上のように、健常時から組織障害時まで連続的に進展する自然炎症の考え方を導入して初めて、非感染性慢性炎症の病態が明らかとなると確信している。

ハエは個体レベルでの遺伝学的検索が可能であり、内因性リガンドと病原体センサーの検索に遺伝学を導入できる。マウスでは、新たな内因性リガンド検索法(研究計画参照)を確立し、マウス、ヒトの健常時、および疾患に関わるサンプルから、内因性リガンドを検索する。内因性リガンドの同定にはプロテオーム解析、メタボローム解析、構造生物学的手法を駆使する。ハエ、マウスで解析された内因性リガンドと病原体センサーの相互作用について、自己免疫疾患、皮膚や目の炎症、創傷治癒、がん浸潤・転移、メタボリックシンドロームにおける病態生理的意義とともに、健常時における役割を検討する。これらの解析を通して、自然炎症という新たな視点から非感染性慢性炎症疾患の本質を明らかにすることが本領域提案の狙いである。この領域が提案する、感染性炎症から非感染性炎症まで連続して理解できる自然炎症という概念の確立により、炎症や代謝などの病態の解明、および生体恒常性維持機構の解明が進み、我が国の学術水準の向上・強化が期待できる。

感染性炎症と非感染性炎症

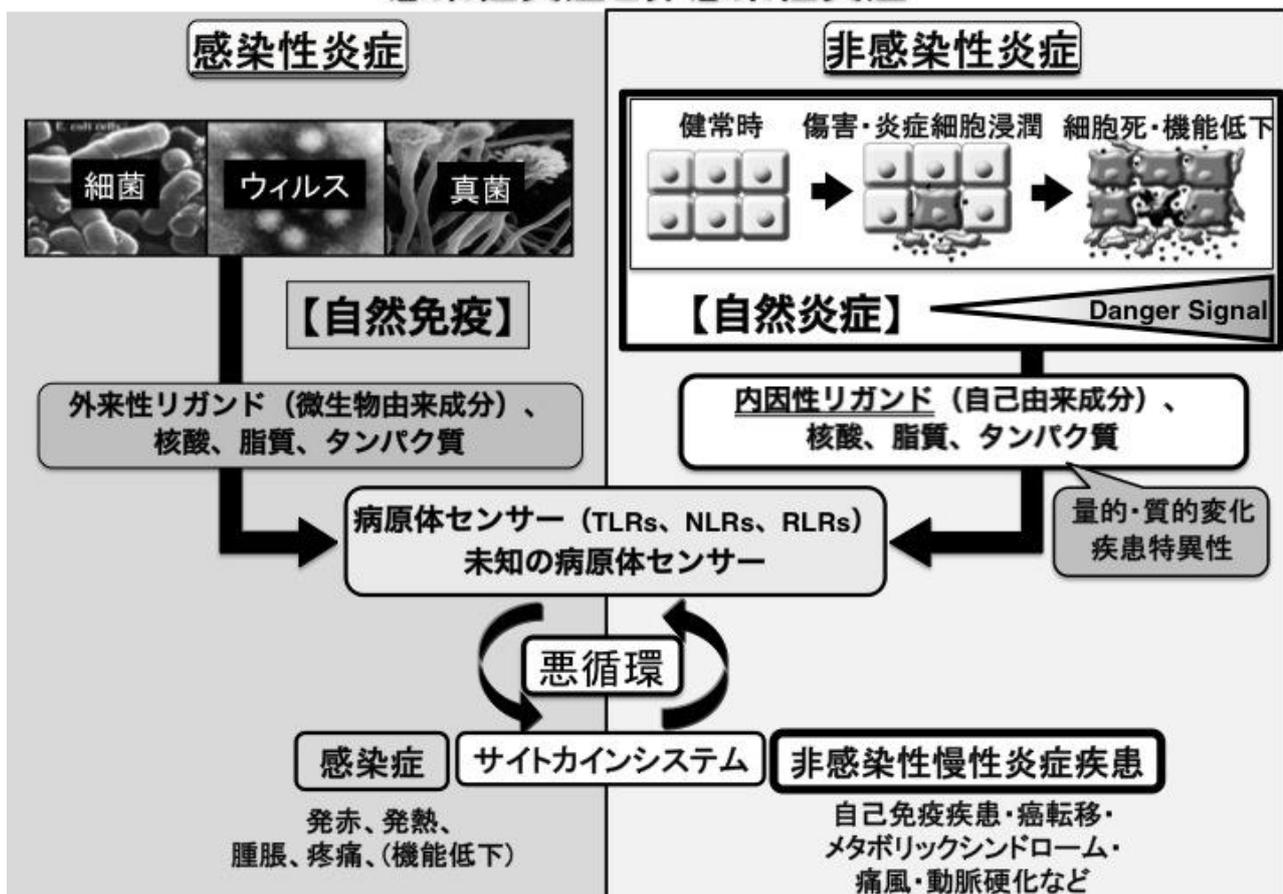


図1 本領域における非感染性炎症、および自然炎症についての考え方

2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

	名前	所属	研究課題
計画	三宅 健介 (代)	東京大学	Toll 様受容体の内因性リガンドの検索およびその活性制御機構の解明
	大戸 梅治 (分)	東京大学	内因性リガンドと病原体センサーの構造学的解析
	中西 広樹 (分)	秋田大学	内因性リガンドの同定のための質量分析計を用いたメタボローム解析
	改正 恒康	大阪大学	内因性リガンドに対する樹状細胞応答機構の解明
	牟田 達史	東北大学	病原体センサー活性化に伴う選択的遺伝子発現誘導機構とその破綻
	倉田祥一郎	東北大学	ショウジョウバエにおける内因性リガンド・病原体センサーによる恒常性維持機構
	丸 義朗	東京女医大	癌細胞の転移を制御する内因性リガンドと病原体センサーの役割
	小川 佳宏 (代)	東京医歯大	メタボリックシンドロームにおける内因性リガンドと病原体センサーの機能的意義の解明
	佐田 政隆 (分)	徳島大学	動脈硬化における「自然炎症」の病態生理学的意義の解明
倉永 英里奈	理化学研究所	組織傷害時に誘導される内因性リガンドと病原体センサーシグナルの遺伝生化学的解明	
公募第一期	押海 裕之	北海道大学	自然免疫に於ける未知の微生物認識分子群の単離と炎症への繋がり解明
	島野 仁	筑波大学	脂肪酸の質の違いによる自然炎症制御機構の解明
	濡木 理	東京大学	ほ乳類アミノアシル tRNA 合成酵素による自然炎症誘導の構造基盤
	眞鍋 一郎	東京大学	自然炎症による心血管・腎・代謝系の恒常性維持と病態形成の分子機構
	高村 祥子	東京大学	Cardiolipin により誘導される自然炎症と自己免疫疾患との関連
	服部 浩一	東京大学	血液凝固系と Toll 様受容体による自然炎症の分子基盤と病態形成
	古川 哲史	東京医歯大	心臓特異的「自然炎症」とその破綻機構：非感染性炎症疾患“心房細動”での検討
	渡辺 守	東京医歯大	炎症性腸疾患における腸上皮自然炎症調節機構の破綻
	長井 良憲	富山大学	脂肪組織の自然炎症における RP105/MD-1 シグナルと可溶性 MD-1 の機能解析
	肥田 重明	信州大学	好塩基球におけるシステインプロテアーゼの認識機構
	古川 鋼一	名古屋大学	非感染性慢性炎症を招く糖脂質とリガンド分子の相互反応機構の解明
	錦見 昭彦	九州大学	好中球細胞外トラップに起因する炎症の発症機構解明と制御方法の開発
	水島 徹	慶應大学	自然炎症、及び病的な炎症における、ストレスタンパク質の役割とその創薬応用
小林 隆志	慶應大学	自然炎症を制御する TRAF6 シグナルの分子機構の解明と内因性リガンドの同定	
最先端・次世代研究開発支援プログラム採択のため、公募終了			
	尾池 雄一	熊本大学	アンジオポエチン様因子 2 と癌・生活習慣病の病態生理の関連解明
	反町 典子	国医セ	ミトコンドリア DNA の変異に起因する自然炎症と移植拒絶のメカニズムの解明
	山崎 晶	九州大学	Mincl による内因性リガンド認識とその破綻に伴う炎症性疾患の解明
公募第二期	松田 正	北海道大	<i>P. acnes</i> 由来肉芽腫形成因子の同定とワクチンへの応用
	押海 裕之	北海道大	自然免疫系の細胞質内核酸認識経路が自然炎症を引き起こす仕組み
	眞鍋 一郎	東京大	内因性リガンドとしての遊離脂肪酸による生活習慣病発症機序の解明
	伊庭 英夫	東京大	NF- κ B と miRNA が形成する制御ネットワークと自然炎症のホメオスタシス
	久保 健雄	東京大	アフリカツメガエルの器官再生に阻害的に働く自然炎症の分子機構の解析
	齋藤伸一郎	東京大	Small G protein が制御する角膜炎発症機構の解明
	広瀬 茂久	桐蔭横浜大	肺胞内で異物を捕捉するレクチン様蛋白質 SP-D による受容体を介した炎症制御機構
	長井 良憲	富山大	脂肪組織炎症を制御する RP105/MD-1 の機能解析及び内因性リガンドの探索
	肥田 重明	信州大	腫瘍の微小環境における ASC を介した自然炎症の役割
	増本 純也	愛媛大	インフラマソームを活性化する内因性リガンドの探索・同定とその病理学的意義の解明
阪口 政清	岡山大	炎症を感知する新規内因性リガンドセンサーの作動機構解明とがん進展における役	

		割
川畑俊一郎	九州大	腸内細菌により誘導される Imd 経路を介したシグナル伝達制御と腸管の恒常性維持
原 博満	佐賀大	アレルギー性接触皮膚炎感作に必要な非感染性自然免疫活性化経路
湯浅 慎介	慶應大	再生現象が制御する炎症調節機構の解明と、その制御
山本 美紀	立教大	自然炎症の恒常性維持に寄与する糖鎖修飾の解析
森田 林平	慶應大	TLR シグナルは Btk を介して NLRP3 インフラマゾームの活性化を制御するのか？
河野 肇	帝京大	動脈硬化におけるチロシンキナーゼ Syk を介した自然炎症の解明
井田 弘明	久留米大	「自己炎症」疾患の病態解析を利用した「自然炎症」における分子基盤の解明
佐々木義輝	京都大	cpdm マウスにおけるリンパ球の発生機構とその慢性炎症における役割
長谷 耕二	東京大	腸管における DNA メチル化を介した自然炎症制御機構の解明
武富 芳隆	都医学総合研	代謝性自然炎症を制御するメタボリック sPLA2 の新しい機能
澤 新一郎	成育医療研究セ	自然リンパ球に作用し、腸管恒常性維持に関与する内因性リガンドの同定

【領域内の連携状況】

1. 糖尿病性血管内皮障害における PGC-1 α の役割 (Cell Metab 2014): 佐田 (計)、小川 (計)
2. TLR4 の多型 D299G/T399I が及ぼす TLR4/MD-2 応答性への影響 (Int Immunol 2013): 三宅 (計)、小川(計)
3. 内因性 TLR4 リガンドによる TLR 依存性 NF- κ B 活性化 (J. Immunol., 2013): 丸(計)、三宅(計)
4. I κ B ζ によるアポトーシス制御とその破綻による疾患 (Immunity 2013) : 牟田(計)、改正(計)
5. 腫瘍の転移における病原体センサーシグナルの役割 (Nat Commun 2013): 丸(計)、三宅(計)
6. TLR7 の限定分解、応答におけるシステインの役割 (Int Immunol 2013) : 三宅(計)、牟田(計)
7. TLR8 の構造生物学的解析 (Science 2013) : 大戸(計)、三宅(計)
8. TLR4/MD-2 の内因性リガンド (Proc Natl Acad Sci USA 2013): 古川(公)、三宅(計)、高村(公)
9. II 型糖尿病における TLR4/MD-2 の役割 (Cell Metab 2012) : 真鍋(公)、三宅(計)、大戸(分)
10. 脂肪組織の慢性炎症における RP105/MD-1 の役割 (Diabetes 2012): 三宅(計)、佐田(計)、小川 (計)、長井(公)
11. 種特異的 LPS 応答の構造的基盤 (Proc Natl Acad Sci USA 2012): 大戸(計)、三宅(計)
12. TLR4 の多型 D299G/T399I の構造生物学的解析 (J Biol Chem 2012): 大戸(計)、三宅(計)
13. 腸管 M 細胞分化における Spi-B の役割の解明 (Nat Immunol 2012) : 改正(計)、長谷(公)
14. 形質細胞様樹状細胞の機能と分化における Spi-B の役割 (Blood 2012) : 改正(計)、反町(公)
15. 核内タンパク PDLIM2 による STAT3 分解を介した Th17 細胞分化と肉芽腫性炎症の制御機構 (Sci Signal 2011) : 改正(計)、松田(公)
16. 脂肪組織の慢性炎症における Mincle の役割 (Diabetes 2011): 佐田(計)、小川(計)
17. マクロファージにおける炎症性サイトカイン産生における TRPV2 の役割 (BBRC 2010): 小川 (計)、古川哲史(公)
18. 形質細胞様樹状細胞機能における Rac 活性化因子 DOCK2 の機能的意義の解明 (J Exp Med 2010) : 錦見(公)、改正(計)
19. B1 細胞の分化と液性免疫応答における TRAF6 の機能的意義の解明 (PLoS ONE 2009) : 小林 (公)、改正(計)
20. TLR7 を介した B 細胞活性化とクラススイッチ誘導機構 (Mol Immunol 2009) : 長井(公)、三宅 (計)、改正(計)

3. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ程度）

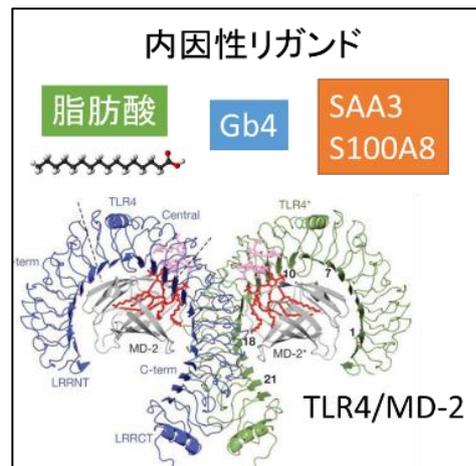
研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目毎の状況も記述してください。

本研究領域は平成 21 年度に発足し、平成 22 年度からは公募研究も加えて、自然炎症の分子基盤解明を目指して研究を推進した。ショウジョウバエからヒトまで炎症をキーワードに異分野が融合しようとする試みであり、特に項目は設けずに、領域全体で発表・討論を進めた。領域として設定した目的、達成度の観点から、本領域での成果を紹介する。

【内因性リガンドの検索、同定、解析】

設定目的：病原体センサーの内因性リガンドを検索、同定、解析する。

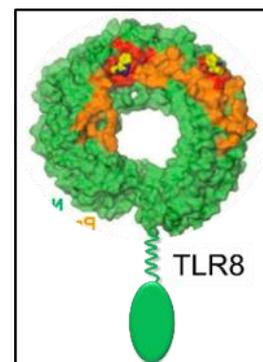
達成度：Toll 様受容体 TLR4/MD-2 の内因性リガンドとして、脂肪酸、糖脂質 Gb4, SAA3, S100A8 についての解析を報告した(図)。TLR4/MD-2 に類似する RP105/MD-1 についても、MD-1 がリゾリン脂質に結合し、それが B 細胞の機能に大きく影響することを見いだしている。また、TLR8 の構造決定を糸口として、TLR8, TLR7 の新たなリガンドの発見につながりつつある。ショウジョウバエにおいても、ストレス応答に関わるアミノ酸代謝産物を内因性リガンドの候補として同定した。このように本領域で様々な内因性リガンドの検索、同定、解析が進んでおり、当初の目的を達成できたといえる。以下に詳細を記す。



Toll 様受容体 TLR4/MD-2 については、領域内での機能解析で得られた内因性リガンド候補との結合を、Native PAGE で調べた。脂肪酸それ自体は、TLR4/MD-2 の 2 量体形成を誘導しないが、病原体リガンドである Lipopolysaccharide(LPS)によって誘導される 2 量体形成を抑制する事が示された。つまり、脂肪酸と LPS が TLR4/MD-2 への結合において競合する可能性が示された(Int. Immunol. 2013、三宅班(計)、小川班(計))。また、飽和脂肪酸が脾 B 細胞において TLR4/MD-2 を刺激していることも報告した (Cell Metab 2012、真鍋班(公)、三宅班(計))。さらにグロボ系糖脂質 Gb4 も TLR4/MD-2 に結合し、TLR4 シグナルを抑制することも報告している (PNAS 2013、古川班(公)、三宅班(計))。がん転移に関わる TLR4/MD-2 の内因性リガンドとして、血清アミロイド A3 (SAA3) や S100A8 を同定し、解析した。SAA3 に関しては MD-2 との結合部位を示した (J Immunol 2013、丸班(計)、三宅班(計))。

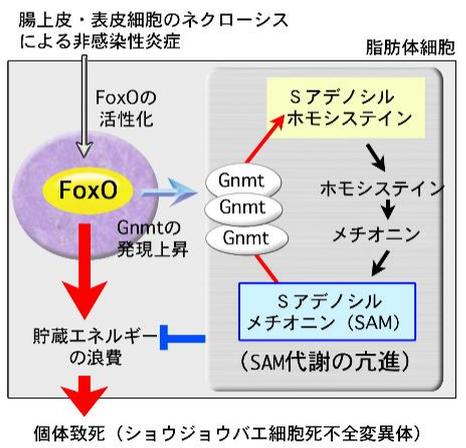
TLR4/MD-2 に類似する RP105/MD-1 についても、構造決定に成功している(J Mol Biol 2010, 2011、大戸・三宅班)。これを糸口に、MD-1 がリゾリン脂質に結合する事を見いだしている。さらに、MD-1 は、B 細胞における B 細胞受容体とリゾリン脂質受容体の機能的連関に関与していることも明らかになった (論文準備中)。これらの結果は免疫受容体と脂質メディエーターの相互作用を明らかにした点で、大きなインパクトを持つ。

RNA センサーである TLR8 の構造の決定にも成功している(図) (Science 2013、大戸・三宅班)。TLR8 と RNA との複合体の構造から、TLR8 の内因性リガンドが新たに明らかになりつつある。また、TLR8 と同じ特異性を持つ TLR7 についても、類似しているが異なるリガンドに応答することも明らかとなった(論文投稿中、および準備中)。構造生物学的解析をきっかけとして、病原体センサーによる RNA 認識の理解は大きく進みつつある。



発生や恒常性維持の過程でネクローシスを起こすショウジョウバエの細胞死不全変異体は、ストレスに対して脆弱であるが、その原因は、腸細胞のターンオーバー異常および体内恒常性の破綻が原因であった (Cell Reports 2013、倉永班(計))。細胞死不全変異体では、ネクローシスによるデンジャーシグナルによって FoxO が活性化し、エネルギー貯蔵が低下していた。変異体の体液をオミクス解析したところ、細胞死不全によってメチオニン代謝経路の亢進が観察された(図)。解析の結果、この代謝亢進はエネルギー浪費を抑制する保護的役割であることが明らかになった (Cell Reports 2014、倉永班(計))。このようなアミノ酸代謝産物は、非感染性炎症疾患のバイオマーカーとして有用であると同時に、内因性リガンドの候補とも考えられ、現在解析を進めている。

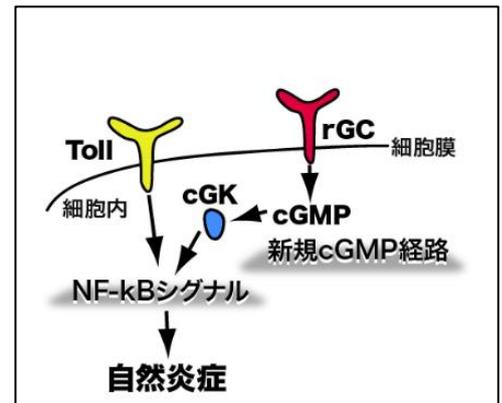
細胞死不全個体における自然炎症の破綻



【病原体センサーのシグナル伝達機構、活性制御機構の解明】

設定目的：病原体センサーのリガンド認識機構、シグナル伝達機構、活性制御機構を分子レベルで解明。
 達成度：ショウジョウバエにおいては、病原センサーTollによるNF-κB活性化を増強する新規の経路を明らかにした。また、Toll様受容体においては、核酸認識Toll様受容体のシグナル伝達経路を明らかにするとともに、その活性を、Toll様受容体の局在を通して制御するというユニークな機序も明らかにした。これらの結果は、病原体センサーの自然炎症における役割を理解するうえで、大きく貢献しており、当初の目的を十分に達成したといえる。

倉田班(計)は、自然炎症の制御に中心的な役割を果たすNF-κBシグナルを調節する新規の経路として、ショウジョウバエの遺伝学的スクリーニングから、cGMP経路を同定した(図)。この経路では、受容体型グアニル酸シクラーゼ(rGC)がcGMPを産生し、それにより活性化されるcGMP依存性プロテインキナーゼ(cGK)が、Toll受容体とは独立しながらその下流においてNF-κBシグナルを調節することが明らかとなった。さらに、ヒト細胞においても、ショウジョウバエと同様に、cGKホモログがNF-κBシグナルを調節することが明らかとなり、種を超えて、新規cGMP経路が自然炎症を調節している可能性が示唆された。総括班との連携で、cGKホモログの遺伝子改変マウスの作成を行っている。また、NF-κBシグナルを抑制する低分子化合物をショウジョウバエで同定した。丸班(計)との連携で、その化合物が哺乳動物のNF-κBシグナルにも作用し、がん転移を抑制する事を明らかにした。



核酸センサーTLR3、TLR7、TLR9は、形質細胞様樹状細胞(pDC)、通常樹状細胞(cDC)などに発現し、病原体ばかりでなく、宿主由来の核酸を認識し、種々の炎症病態に関与する。改正班は、TLR7/9シグナルによるpDCからのI型IFN産生誘導に必須の転写因子Spi-Bを同定すると共に、Spi-Bにより制御される新規の細胞分化機構を解明した (Blood 2012, Nat Immunol 2012、改正班(計))。

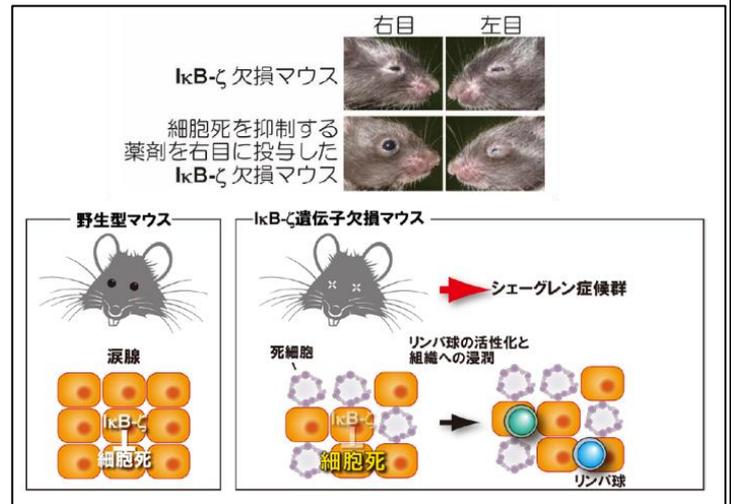
三宅班は、RNAセンサーTLR7、DNAセンサーTLR9の間で、応答のバランスを制御する機構を見出し、その制御機構の破綻が全身性致死性炎症を起こすことを明らかにした(J Exp Med 2009, Immunity 2011、三宅班(計))。この結果は、健常時における内因性リガンド・TLR相互作用の存在とその制御の重要性を示しており、自然炎症の概念を裏付けるものである。

【非感染性炎症病態における自然炎症の役割の解明】

設定目的：炎症病態における自然炎症の役割を明らかにする。

達成度：計画班を中心に、様々な病態における病原体センサーの役割についての解析を進めた。特に、牟田班によるシェーグレン症候群の新たなマウスモデルの作成は特筆すべきである。今後の自己免疫疾患研究に大きく貢献することが期待される。さらに、肥満、糖尿病における脂肪酸と Toll 様受容体との相互作用、病態における役割についても、小川班、真鍋班による解析が大きく貢献している。動脈硬化の病変部位における Toll 様受容体の解析も佐田・小川班(計)で興味深い知見を得つつある。さらになん転移においても、Toll 様受容体 TLR4/MD-2 と内因性リガンドの相互作用の役割が丸班(計)によって解明され、転移のメカニズムの理解に大きく貢献している。このように、病態における病原体センサーの役割、自然炎症の役割についても大きく研究が進展しており、当初の目的を十分果たしているといえる。

I κ B- ζ 遺伝子欠損マウスは、生後 3-8 週令で、眼瞼結膜及び顔面皮膚に慢性炎症を自然発症する(図)。牟田班(計)は、I κ B- ζ 遺伝子欠損マウスにおいて認められる眼瞼結膜及び顔面皮膚における慢性炎症が自己免疫疾患シェーグレン症候群に類似している事、そしてその発症には、カスパーゼ依存的な上皮組織の細胞死が重要であることを解明した (Immunity 2013、牟田班(計)、改正班(計))。このマウスは、自然炎症が病態に関わるモデルといえる。今後、どの病原体センサーが活性化されてこの病態に関わるのか、明らかにしてゆく必要がある。



非感染性の慢性炎症疾患の病態における自然炎症の役割についても解析を進めた。小川班では、飽和脂肪酸によりストレス応答性転写因子 ATF4、ATF3 が誘導されることを見出し、それぞれ炎症性サイトカイン発現を正と負に制御することにより、TLR4 を介する自然炎症シグナル伝達経路にフィードバック機構が機能していることを明らかにした (Diabetes 2014、Circ Res 2009、小川班(計))。また、結核菌に対する病原体センサーMincle が脂肪組織マクロファージに高発現し、全身の糖代謝や異所性脂肪蓄積を制御すること、すなわち Mincle が自然炎症の制御に関与していることを明らかにした。

佐田分担研究者(小川班(計))は、動脈硬化部位ならび周囲脂肪組織で慢性炎症が生じており、その炎症に TLR9 の活性化が重要である事を示した。この TLR9 の活性化には内因性リガンドが関与すると考えられた。

がん転移における解析では、TLR4/MD-2 の内因性リガンドである SAA3 を発現したクララ細胞が、がん細胞の肺転移の際の自然炎症の誘導に関与することを示した (Oncogene2011、丸班(計))。肺転移のマウスモデルでは、明らかな転移巣が出現する前に局所的に血管の透過性の変化が見られ、それが腫瘍の成長の土台となる。MD-2 が、C-C ケモカイン受容体 CCR2 の発現上昇にともなって、透過性亢進部位の形成のきっかけを作ることマウスで明らかにした (Nat. Commun2013、丸班(計)、三宅班(計))。

【総括班】

設定目的：領域の研究支援

達成度：遺伝子改変マウスの作成支援、解析支援、抗体作成支援を進めた。29 の遺伝子改変マウスが作成中または作成終了し、計画班へ随時供給された。また、マウスのほぼすべての TLR に対する抗体の作成に成功している。これらのマウス、抗体を使った成果を論文として発表し、抗体については、特許も出願している。総括班の活動としての研究支援は当初の目的を十分果たしたといえる。

4. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

平成23年度に行われた中間評価の評価結果は、A（研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）であり、そのコメントを以下に示す。

本研究領域は、Toll様受容体とその内因性リガンドとの相互作用が維持する恒常性機構の破綻が様々な病態の発症に寄与する「自然炎症」という新しい概念に基づき、異分野の研究者の連携を通じて新学術領域としての展開を図っている。本領域では大変精力的な研究が行われており、研究成果も数多く発表されている。加えて、本研究グループの熱心なアウトリーチ活動により、「自然炎症」という概念が、領域を超えて徐々に広がっており、今後、生活習慣病の病態理解に役立っていくものと考えられる。一方で、ほ乳類のToll様受容体に関する研究が中心となっており、ショウジョウバエの研究者など異分野研究者間の連携した成果としては、発表論文も少なく、まだ十分とは言い難いという意見があった。また今後の本領域の展開においては、内因性リガンドが実際に同定され、それが様々な病態と関連していることの証明を行う必要があり、公募研究によって内因性リガンドの探索研究を補強すべきとする意見もあった。

そこで、内因性リガンドの検索、およびショウジョウバエからマウス、ヒトまでの連携を強化するために、以下の対応を行った。

1. 内因性リガンドの探索について

本領域では、自己に由来する核酸成分や脂質成分、SAA3、S100A8などのタンパク質成分が内因性リガンドとして機能することを示しているほか、ショウジョウバエを用いた探索も進展していた。そこで、該当する個々の計画研究を推進するとともに、さらに新規の内因性リガンドの探索を強力に進めるため、平成24年度からの公募班の募集において、内因性リガンドの検索、同定、解析を進めている研究計画を特に重点的に募集し、領域内連携を強化した。

2. ショウジョウバエとマウス、ヒトの連携について

既に進行していたヒト病原体センサーを発現するハエを用いて内因性リガンドを探索する試み、ハエで得られた知見に基づく遺伝子改変マウスの作製などを、さらに進めるために、総括班では、遺伝子改変マウス作製などの研究支援を積極的に進めるとともに、総括班会議を当初の計画よりさらに密に行い、班員相互の未発表データの交換と研究方針に関する討論を、ネット会議などを活用して積極的に進めた。

また、第2回自然炎症国際シンポジウムを、三宅領域代表を会長として、国際エンドトキシン自然免疫学会との共催で平成24年10月23日から26日まで開催したところ、10ヶ国以上から300名以上の参加があり、「自然炎症」という概念を国際的に発信することに成功した。本研究分野の世界的な盛り上がりを反映して、企業からの協賛が予想以上得たために、総括班からのシンポジウム開催経費を節約でき、総括班による領域内連携の強化に使用できた。

平成23年の東日本大震災では、計画班の2グループが少なからず打撃を受けた。特に、マウス、ショウジョウバエ系統、生物系試料の損失、研究機器の破損が大きかったが、総括班が迅速に支援を行い、研究を継続させることができた。また、平成25年9月に、計画班牟田達史先生が急逝されたのは大変残念なことであったが、遺志を引き継いで他の計画班（三宅班、改正班）が領域内連携を補完した。

5. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

領域では、班会議でも、大学院生や若手の参加を促すとともに、若手ワークショップを2回開催した。質疑応答に発表と同じだけの時間をさいて、さらにシニアの研究者は質問を控えることで、若手の活発な議論が見られた。この若手ワークショップは、若手研究者に質疑応答の緊張感を持った喜びを経験する機会を提供するとともに、同世代の研究者間の交流の機会を提供できた点において、成功であったと自負しており、実際に総括班評価者を含む参加者から好評を得た。以下に記すように計画班、公募班の研究室から、11人の若手研究者がPI(Principal Investigator)のポジションに着くことができた。また、准教授、講師、助教へと、多くの若手が、昇進、着任した。

【Principal Investigator】

1. 倉永英里奈: 平成23年より東京大学薬学系研究科講師から理化学研究所発生・再生科学総合研究センター・組織形成ダイナミクス研究チーム・チームリーダーに着任
2. 星野克明: 平成24年、大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫機能統御学寄附研究部門准教授から香川大学医学部免疫学教授へ着任。
3. 高村祥子: 平成26年、東京大学医科学研究所感染遺伝学分野助教から愛知医科大学感染免疫学講座教授へ着任。
4. 増本純也: 平成24年、信州大学講師より愛媛大学大学院医学系研究科教授に着任。
5. 長谷耕二: 平成26年、東京大学特任教授より慶應義塾大学薬学部教授に着任。
6. 小林隆志: 平成24年、慶應義塾大学特任准教授より大分大学医学部感染予防医学講座に着任
7. 菅波孝祥: 平成25年、東京医科歯科大学難治疾患研究所分子代謝医学分野准教授から同大学院医歯学総合研究科臓器代謝ネットワーク講座特任教授へ昇任。
8. 田中貴志: 理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター炎症制御研究ユニット・ユニットリーダーから、平成23年、炎症制御研究チーム・チームリーダーへ昇任。
9. 石川裕規: 東北大学薬学研究科特別研究員から平成24年、沖縄科学技術大学院大学准教授へ着任
10. 後藤彰: 東北大学薬学研究科研究支援者から平成24年、フランス国立衛生医学研究所パーマネント研究員（CR1：グループリーダー級）へ着任
11. 阪口政清: 平成26年より岡山大学独立准教授に昇任。

【准教授、講師、助教】

12. 大戸梅治: 東京大学薬学系研究科助教から、平成25年に講師に昇任。
13. 錦見昭彦: 平成25年、北里大学理学部准教授に着任
14. 松坂賢: 平成24年、筑波大学医学医療系 助教より准教授に、昇任
15. 肥田重明: 平成22年、信州大学大学院医学系研究科 疾患予防医学系専攻分子腫瘍学講座准教授に着任
16. 邊見弘明: 大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫機能統御学 寄附研究部門助教から、平成24年、准教授へ昇任。
17. 澤新一郎: 平成23年、成育医療研究センターから東京大学免疫学講座助教に着任
18. 武富芳隆: 平成26年、東京都医学総合研究所 生体分子先端研究分野 主席研究員 昇任
19. 柴田琢磨: 平成26年、東京大学医科学研究所感染遺伝学分野助教に着任。
20. 福井竜太郎: 平成24年、東京大学医科学研究所感染遺伝学分野助教に着任。
21. 佐々木泉: 平成25年、大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫機能統御学 寄附研究部門助教へ着任。
22. 山崎千尋: 平成23年、岡山大学医学部免疫学助教へ着任。
23. 永石宇司: 平成22年、東京医科歯科大学講師に昇任
24. 藤井俊光: 平成25年、東京医科歯科大学助教に着任。
25. 齊藤詠子: 平成26年、東京医科歯科大学助教に着任
26. 水谷知裕: 平成26年、東京医科歯科大学特任助教に着任

6. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

【主要設備の有効活用】

1. セルソーター FACS AriaII（理研から大阪大学）：総括班の研究支援を中心に、マウス組織由来の細胞、トランスフェクションした細胞株の染色解析、ソーティングのために、ほぼ週2-3回の頻度で利用した。
2. フローサイトメーター（東北大学）：種々の細胞の識別、細胞分化応答等の解析のため、ほぼ週2-3回の頻度で利用した。
3. 多本架冷却遠心機 AX-320（理研から大阪大学）：研究遂行上必須でほぼ毎日利用した。
4. StepOnePlusリアルタイムPCRシステム（理研から大阪大学）：少ない細胞集団における遺伝子発現の解析には必須であり、ほぼ週2-3回の頻度で利用した。
5. AutoMACS（自動磁気細胞分離装置）（東京医科歯科大学）種々の疾患モデルマウス、野生型マウスの各臓器よりマクロファージ、樹状細胞などを単離して、臓器特異的な遺伝子発現変化、代謝変化を明らかにするために、ほぼ週1回の頻度で利用した。

総括班では、さらに、遺伝子改変マウスの作成、解析、病原体センサーの抗体作成などの研究支援業務を進めた。また、ホームページの開設、運営、アウトリーチ活動、班会議の開催、シンポジウムの開催などを行った。以下に、総括班会議、領域班会議について開催実績を示す。

【班会議、シンポジウムなど】

総括班会議

1. 第1回総括班会議、2009年8月19日（水）10:30-17:30、場所：理化学研究所東京連絡事務所
2. 第2回総括班会議、2009年9月7日（水）13:00-17:00、場所：東京大学医科学研究所
3. 第3回総括班会議、2010年1月14日（木）10:00-13:00、場所：東京大学山上会館
4. 第4回総括班会議、2010年4月13日（火）13:00-19:30、場所：東京大学医科学研究所
5. 第5回総括班会議、2010年7月27日（火）10:00-12:30、場所：東京大学医科学研究所
6. 第6回総括班会議、2011年1月26日（水）15:00-16:30、場所：ZAO センタープラザ
7. 第7回総括班会議、2011年6月23日（木）11:30-12:30、場所：東京大学医科学研究所
8. 第8回総括班会議、2011年8月10日（水）13:00-15:00、場所：東京大学医科学研究所
9. 第9回総括班会議、2011年12月22日（木）14:00-17:00、場所：東京大学医科学研究所
10. 第10回総括班会議、2012年4月6日（金）14:00-16:00、場所：東京大学医科学研究所
11. 第11回総括班会議、2012年6月26日（火）11:00-12:50、場所：東京大学医科学研究所
12. 第12回総括班会議、2012年12月28日（金）13:00-17:00、場所：東京大学医科学研究所
13. 第13回総括班会議、2013年7月3日（水）12:00-12:50、場所：ルネッサンスリゾート鳴門
14. 第14回総括班会議、2014年1月30日（木）11:00-12:00、場所：東京大学医科学研究所

領域班会議

1. 第1回領域班会議、日時：2010年7月27-28日、場所：東京大学医科学研究所
2. 第2回領域班会議、日時：2011年6月23-24日、場所：東京大学医科学研究所
3. 第3回領域班会議、日時：2012年6月26-27日、場所：東京大学医科学研究所
4. 第4回領域班会議、日時：2014年1月30-31日、場所：東京大学医科学研究所

シンポジウム、若手ワークショップは項目9. (21 ページ)に記載。

7. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

本領域では、領域班会議、領域主催シンポジウム、若手ワークショップに研究評価者の先生方に参加していただき、今後の領域の運営について、貴重な助言をいただいた。そして、中間評価、最終年度の評価に際して、これまでの活動について、以下のコメントを寄せていただいた。

中間評価時のコメント

富山県薬事研究所・所長 高津聖志先生

本研究は、病原体を識別して感染性炎症を惹起するセンサー(TLRとその関連分子)が内在性リガンドを識別し惹起する非感染性炎症に着目し、そのメカニズムや病態の解明を目指している。全体として「自然炎症」と名付けた新しい学問体系の確立を目指しており、新学術領域研究に相応しい。これまでの計画研究員および公募研究員の研究は概ね順調に進捗し、画期的な研究成果も出ている。領域班会議を公開するとともに、若手中心の発表会を企画するなど、領域内外の研究者の交流・共同研究や若手育成にも積極的に取り組んでいる。「自然炎症」の概念の確立に向けて、今後の研究も順調に進展すること、新規学術体系が提起されることが期待できる。本年3月の東日本大震災により、計画班の2グループが大きな被害を受けたが、領域全体として、これらのグループを是非支援して頂きたい。

昭和薬科大学・特任教授 西島正弘先生

本研究は、内因性リガンドと病原体センサーの異常な相互作用が原因となる非感染性炎症に着目し、そのメカニズムや病態の解明を行い、「自然炎症」と名付けた新しい概念の確立を目指すものであり、新領域の開拓を目指す新学術領域研究として相応しいものである。2年程の研究を通じて、研究は概ね順調に進展している。公開での領域班会議や若手中心の発表会の企画などにより、領域内外の研究者の交流・共同研究や若手育成にも積極的に取り組んでおり、その成果も挙がっている。東日本大震災により、計画班の2グループが大きな被害を受けたことは残念であるが、領域全体として、これらのグループを援助して頂きたい。「自然炎症」の概念の確立に向けて、後半の研究も順調に発展することが期待できる。

最終年度時のコメント

富山県薬事研究所・所長 高津聖志

本領域の掲げる、自然免疫が内因性リガンドに応答することによって起こる「自然炎症」が、代謝性疾患など、従来炎症性疾患とは捉えられていなかった疾患の病態形成の基盤となっているという考え方は、かなり浸透してきた。計画班、公募班の研究は概ね順調に進展しており、この自然炎症の概念の浸透にも大きく貢献している。毎年数回の領域班会議の開催に加えて、平成23年蔵王、平成25年鳴門において若手ワークショップを開催し積極的に研究交流を推進してきている。平成24年には、日本生化学会、国際エンドトキシン学会、日本エンドトキシン学会との協賛で、国際学会を開催し、研究成果を国外に発信すると共に、若手研究者にも多くの発表機会を与え、国内外の招待演者、参加者から高い評価を得ている。さらに、アウトリーチ活動も積極的に行われている。現在も領域内の共同研究が活発に進行中であり、また、無脊椎動物からマウス、ヒトの分野の研究者が連関する研究活動はユニークかつ重要であることを考えると、今後もこの領域の研究を進化させ、その成熟を積極的に支援していくべきであると考えます。新学術領域研究として、確固たる進展と成果を発信している。

平成23年の東日本大震災により、計画班の2グループが研究設備の破損や研究停止など少なからず打撃を受けたが、総括班の支援により、研究を継続させることができている。また、平成25年9月に、計画班員である牟田達史先生が急逝されたのは大変残念なことであったが、他の計画班により領域活動は効率よく補完されていると思う。故牟田達史先生の領域運営に関する多大な貢献とご尽力ならびに研究推進とその成果に深く敬意を表し、心よりご冥福をお祈りしたい。

昭和薬科大学・学長 西島正弘

本研究は、病原体センサーと内因性リガンドの相互作用について、ショウジョウバエから、ヒトまで、多様な分野の研究者が研究を進めることで、自然炎症という概念の確立を目指したものであった。研究はおおむね順調に進んでおり、炎症の新たな側面を明らかにする事ができたといえる。領域の活動として、領域班会議に加えて、山形県蔵王、徳島県鳴門での2回に及ぶ若手ワークショップは、学生をはじめとする若い研究者に貴重な機会を提供したものである。また、鳴門でのワークショップは新学術領域研究「脂質マシナリ」とのジョイントであり、この連携も高く評価されるべきである。他の領域でもさらにこのような連携が望まれる。領域の集大成として、国際自然炎症シンポジウムを、国際エンドトキシン自然免疫学会や日本エンドトキシン自然免疫研究会との協賛で行い、自然炎症の概念を国際的にも発信できたことは大成功であった。東日本大震災により影響を受けた、計画班に対しても、総括班が的確に援助していたと思う。領域の事務局を担当していた牟田達史計画班員が急逝したことは、彼の仕事が大きく発展する時期であっただけに大変惜しまれるが、この領域で育った若手が、その穴を埋めてくれるものと期待したい。その点では、この領域で育った若手が多数独立していった点も、特筆されるべき点である。この領域は、今後、さらに脂質メディエーターの分野をはじめとする他の分野との融合をはかり、炎症研究のさらなる発展に貢献することが期待される。

8. 主な研究成果（発明及び特許を含む）【研究項目毎または計画研究毎に整理する】

（3 ページ程度）

新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（発明及び特許を含む）について、現在から順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

計画班

研究代表者	主な研究成果
三宅健介	TLR の局在を制御する分子 Unc93B1 の 1 塩基変異が TLR7 の過剰活性化による全身性の致死性炎症を誘導することを示した。
大戸梅治	MD-1、RP105/MD-1、TLR8 の結晶構造を明らかにした。
丸 義朗	がん転移において、病原体センサーと内因性リガンドの相互作用の重要性を示した。
改正恒康	転写因子 Spi-B が、形質細胞様樹状細胞からの I 型 IFN 産生誘導に必須であることを示した。
佐田政隆	冠動脈疾患における脂肪組織での慢性炎症で、貪食細胞の TLR9 が関与することを示した。
小川佳宏	飽和脂肪酸により転写因子 ATF4, ATF3 が誘導され、TLR4 を介する炎症シグナル伝達経路にフィードバック機構を形成することを明らかにした。
倉永英里奈	ショウジョウバエにストレスを与えると、腸細胞でカスパーゼが活性化する。その活性化がストレス耐性に必須であり、そのストレス応答にアミノ酸代謝産物が重要であることを示した。
倉田祥一郎	ショウジョウバエにおいて NF- κ B シグナル調節経路として、新たに cGMP 経路を同定した。
牟田達史	I κ B ζ がアポトーシスを回避させており、その制御が破綻すると、シェーグレン症候群様の炎症病態が誘導されることを示した。

公募班第一期

研究代表者	主な研究成果
押海裕之	RIG-I の活性化に必要な分子として Riplet ユビキチンリガーゼ、DDX3 ヘリカーゼ、DDX60 ヘリカーゼ等の新規分子を同定、ノックアウトマウスを作製した。
島野仁	長鎖脂肪酸延長酵素 Elovl6 が、肥満、糖尿病、動脈硬化、非アルコール性脂肪肝炎、肺線維症において、病態に重要な影響を与える事を示した。
濡木理	ヒト cGAS の立体構造を解明。さらに CRISPR の 1 つである Cas9 とガイド RNA, ターゲット DNA の複合体装置の結晶構造を決定した。
眞鍋一郎	血中パルミチン酸濃度を約 2 倍に上昇させると急速に膵 β 細胞機能障害を惹起し、この分子機序として β 細胞の TLR4 シグナルを介した膵島炎症の誘導が重要であることを示した。
高村祥子	MD-1 にはリン脂質が結合しており、B6/Fas ^{lpr/lpr} MD-1 ^{-/-} では B6/Fas ^{lpr/lpr} マウスに比べリン脂質に対する抗体価が上昇していることを示した。
服部浩一	急性移植片対宿主病の患者、またこれらのモデルにおいて、血液凝固・線維素溶解系が亢進し、マトリックスメタロプロテイナーゼの活性化を介して、自然炎症を誘導することを示した。
古川哲史	心房細胞の GWAS 第 1 期、第 2 期を行い、15 の心房細胞感受性遺伝子座が同定した。
渡辺守	大腸組織から単離した上皮細胞の初代培養系樹立に世界で初めて成功した。また炎症性腸疾患 (IBD) における炎症性発癌機序や NK 細胞による獲得免疫調節機構を示した。
長井良憲	高脂肪食摂餌肥満・2 型糖尿病モデルマウスを用いて、炎症性 M1 マクロファージでの RP105/MD-1 発現上昇を示した。
肥田重明	Th2 免疫応答に重要な IL-4 産生にはアダプター分子である Fc γ がプロテアーゼ活性を認識する必須の役割を果たし、ASC, MyD88 も重要な役割を果たしていることを示した。
古川鋼一	グロボ系糖脂質 Gb4 が TLR-4/MD2 に特異的に結合することで LPS シグナルを阻害し、敗血症に対する治療応用の可能性を示した。
錦見昭彦	Rac 活性化因子である DOCK2 が好中球細胞外トラップ (NETs) の形成に必要なことを示した。
水島徹	HSP70 が細胞内で NF- κ B の活性を阻害し抗炎症作用を発揮することを示した。さらに細胞外 HSP70 は胃潰瘍治癒の初期段階を、細胞内 HSP70 は後期段階を促進していることを示した。
尾池雄一	生体内ストレス応答として Angptl2 発現が誘導されること、その応答の変調によりがんの発生・浸潤・転移を促進させること、血管内皮機能障害、動脈硬化症を促進させることを示した。
反町典子	核 DNA は同一だが異なる mtDNA を有する細胞 (サイブリッド) を用いて、アロミトコンドリアを有するがん細胞および移植皮膚片が同一核 DNA を有する宿主によって選択的に拒絶されることを示した。

山崎晶	結核菌を認識する新規受容体 Mincle を発見した。Mincle の新規リガンドとして病原性真菌より糖脂質を同定した。
-----	--

公募班第二期

研究代表者	主な研究成果
伊庭英夫	30 種のヒトがん細胞株が、Type 1 細胞[Egr-1(+)/miR-199a(+)/Brm(-)]と Type 2 細胞[Egr-1(-)/miR-199a(-)/Brm(+)]の 2 群に分かれる事を示した。
久保健雄	再生に阻害的に働く免疫細胞で発現する遺伝子として新規遺伝子 <i>XPhyH-like</i> を得た。
斎藤伸一郎	TLR7 に特異的に会合する small G タンパク Arl8b が TLR7 の反応を調節していることを示した。
広瀬茂久	オーファン受容体に分類される Gpr116 が肺胞 II 型細胞に発現し、マクロファージからの炎症性サイトカインやマトリックス金属酵素 MMPs の分泌を制御していることを示した。
増本純也	インフラマソームを構成する分子の無細胞合成に成功し、インフラマソームの代表である NLRP3 の試験管内再構築システムを完成させた。
阪口政清	S100A8/A9 結合タンパク質の解析から新規受容体として EMMPRIN と NPTN を見出すことに成功した。
川畑俊一郎	キイロショウジョウバエにおいて、トランスグルタミナーゼは転写因子 Relish を糊付けして不活性化することにより、腸管の免疫寛容性を誘導していることを示した。
原博満	アレルギー性化学物質によるハプテン作用は、樹状細胞において ITAM-Syk シグナル経路を活性化し、NF-κB 活性化と NLRP3 インフラマソーム活性化を誘導することを示した。
湯浅慎介	組織傷害から創傷治癒過程における心筋細胞と骨格筋細胞の再生現象を詳細に観察し、炎症の収束起点に関わる因子の探索を行った。
山本美紀	Toll 情報伝達系が恒常的に活性化し自然炎症を発症しているショウジョウバエ変異体を解析し、ガラクトースを含む糖鎖が自然炎症の恒常性維持に必要であることを示した。
森田林平	Btk が NLRP3 や ACS に直接結合することにより NLRP3 インフラマソームの活性化にも重要な役割を持っていることを、Btk 阻害剤や Btk 変異マウスを用いて明らかにした。
井田弘明	中條-西村症候群(NNS)では、LPS 刺激によって ROS やユビキチン化タンパクの蓄積、特に K48 鎖が蓄積しており、ASK1 分子のリン酸化が亢進していることを示した。
佐々木義輝	cpdm マウスにおける B1b 細胞数の上昇は B 細胞における SHARPIN の欠損が原因ではなく、他の組織における SHARPIN の機能不全によって引き起こされている事を明らかにした。
武富芳隆	過栄養に伴い脂肪細胞から分泌される 2 種のリン脂質分解酵素 sPLA ₂ (PLA2G5, PLA2G2E) がそれぞれ肥満を改善或いは促進することを発見した。
澤新一郎	3 型自然リンパ球の成熟および機能的制御に関わる候補遺伝子リストを得た。
長谷耕二	腸内細菌が大腸における Treg の分化と増殖を促すことを見出した。腸内細菌は宿主のエピゲノム状態を変化させることで、Treg の分化と増殖を促進している事を示した。

特許出願

1. 特許番号：特願 2013-089575、発明者：三宅健介、菅野敦夫、恩地正浩、本井祐二、発明の名称：炎症性疾患の予防又は治療剤、出願人：東京大学、出願日：平成 25 年 4 月 22 日
2. 特許出願番号：特願 2009-254379、発明者 田中貴志、改正恒康、発明の名称：創傷治療剤及びそのスクリーニング方法 出願人:独立行政法人理化学研究所 出願日：平成 21 年 11 月 5 日
3. Title; THERAPEUTIC AGENT FOR WOUNDS AND SCREENING METHOD FOR THE SAME, Filing Date; November05, 2009, US Application Number; 12/613134, US Patent Number; 7,960,363, Inventors; Tanaka Takashi, Kaisho Tsuneyasu, Assignee; RIKEN
4. 特許番号 4954714・発明者:島野 仁、加藤豊範、発明の名称：脂肪毒性の改善剤、出願人：持田製薬株式会社、出願日：平成 24 年 6 月 20 日
5. 特許出願 2012-019975、発明者:島野仁、松坂 賢、唐澤直義、長崎幸夫、吉富 徹、尾崎佑樹、ペンパーションパトピクラット、発明の名称：高分子化環状ニトロキシドラジカル化合物の経口投与用製剤、出願日：平成 24 年 2 月 1 日
6. 出願番号: 61/930,214、発明者: Feng Zhang, Osamu Nureki, Hiroshi Nishimasu, Ryuichiro Ishitani、発明の名称: Crispr-Cas, Crystal Structure and Uses Thereof、出願日: 平成 26 年 1 月 22 日
7. 出願番号: 61/915,260、発明者: Feng Zhang, Osamu Nureki, Hiroshi Nishimasu、発明の名称: Crispr-

- Cas, New Nickases and Uses Thereof、出願日：平成 25 年 12 月 12 日
8. 出願番号：特願 2011-211450。発明者：服部浩一、津田裕子、服部・ハイジツヒ・ベアテ、発明の名称：炎症性疾患治療剤出願人：学校法人神戸学院、出願日：平成 23 年 9 月 27 日
 9. 出願番号：特願 2011-236469、発明者：渡辺 守、中村哲也、発明の名称：腸上皮幹細胞の単離・培養技術とこれを用いた大腸上皮移植技術、出願人：東京医科歯科大学、出願日：平成 23 年 10 月 27 日
 10. 出願番号：特願 2010-147034、発明者：高津 聖志、長井 良憲、発明の名称：リガンド探索用細胞、リガンド探索方法、抗肥満薬または抗メタボリックシンドローム薬探索用細胞：出願人：富山大学、出願日：平成 22 年 6 月 24 日
 11. 出願番号：特願 2013-203801、発明者：藤本 ゆかり、深瀬 浩一、高津 聖志、長井 良憲、岡本 直樹、発明の名称：トール様受容体 4 活性化作用を有するフニコロシン誘導體及びその用途、出願人：大阪大学・富山大学・テイカ製薬株式会社、出願日：平成 25 年 9 月 30 日
 12. 出願番号：特願 2013-27189、発明者：高津 聖志、平井 嘉勝、長井 良憲、松永 孝之、発明の名称：IL-1 及び TNF 活性阻害剤、出願人：富山大学・富山県、出願日：平成 25 年 12 月 27 日
 13. 出願番号：PCT/JP2012/060390、発明者：福井宣規・錦見昭彦・金井求・神田大輔・齋藤貴士、発明の名称：DOCK-A サブファミリー分子による Rac 活性化を制御する低分子化合物及びその用途、出願人：九州大学・東京大学、出願日：平成 24 年 4 月 17 日
 14. 国際公開番号 CN102264898A、発明者：伊庭英夫、原口健、発明の名称：microRNA の機能阻害法；出願国 中国 許可通知受領 平成 25 年 8 月
 15. 国際公開番号 US-2011-0245481-A1 発明者：伊庭英夫、原口健、発明の名称：microRNA の機能阻害法；出願国 米国 許可通知受領 平成 25 年 7 月
 16. 特許登録番号：特許 第 4936343 号、発明者：伊庭英夫、原口健、発明の名称：microRNA の機能阻害法、出願日平成：24 年 3 月 2 日
 17. 出願番号：特願 2012-085969、名称：アデノウイルスベクターをがん細胞に対して選択的に導入可能なポリペプチドおよび当該ポリペプチドを備えるアデノウイルスベクター、発明者：阪口政清、近藤英作、許南浩、手塚克成、出願年月日：平成 24 年 4 月 4 日
 18. 出願番号：特願 2012-129232、発明者：西堀正洋、森 秀治、和氣秀徳、高橋英夫、劉 克約、勅使川原匡、阪口政清、名称：好中球活性化に起因する疾患の治療薬、治療方法及び検査方、出願日：平成 24 年 6 月 6 日、
 19. 出願番号：特願 2012-165160、発明者：村田 等、阪口政清、許南浩、名称：PINK1 のユビキチンアッセイ及びスクリーニングへの利用、出願日：平成 24 年 7 月 25 日
 20. 出願番号：特願 2012-204279、発明者：阪口政清、日比野利彦、山本真実、許南浩、名称：NPTN8 と S100A8 の結合の阻害を指標とする細胞増殖抑制剤のスクリーニング方法、出願日：平成 24 年 9 月 18 日
 21. 出願番号：特許第 4838236 号、発明者：公文裕巳、許 南浩、阪口政清、那須保友、名称：前立腺癌細胞のアポトーシス誘発剤、取得日：平成 23 年 10 月 7 日
 22. 出願番号：特許第 5097412 号、発明者：山田秀徳、村田 等、二見淳一郎、阪口政清、許 南浩、八木康行、甲斐 敬、名称：タンパク質の細胞内導入剤、取得日：平成 24 年 9 月 28 日
 23. 出願番号：特許第 5356823 号、発明者：公文裕巳、許 南浩、阪口政清、那須保友、アバルズア カベサス フェルナンド ギゲルモ、名称：REIC/Dkk-3 遺伝子の部分断片及び該断片を含むがん治療薬、取得日：平成 25 年 9 月 6 日
 24. 出願番号：特許第 5366077 号、発明者：江浜律子、日比野利彦、阪口政清、許 南浩、名称：炎症および過剰増殖を伴う皮膚疾患モデル、取得日：平成 25 年 9 月 20 日
 25. 出願番号：特願 2013-232517、発明者：森田林平、吉村昭彦、発明の名称：「線維芽細胞から血管内皮細胞を製造する方法」、出願人：学校法人慶應義塾、出願日：平成 25 年 11 月 8 日

9. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、現在から順に発表年次をさかのぼり、計画研究・公募研究毎に順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding authorには左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

【論文】[すべて査読有り]

計画研究

1. Y. Iwasaki, *T. Suganami, R. Hachiya, I. Shirakawa, M. Kim-Saijo, M. Tanaka, M. Hamaguchi, T. Takai-Igarashi, M. Nakai, Y. Miyamoto, *Y. Ogawa. Activating transcription factor 4 links metabolic stress to interleukin-6 expression in macrophages. *Diabetes* 63: 152–161, 2014.
2. Obata F, Kuranaga E, Tomioka K, Ming M, Takeishi A, Chen CH, Soga T, *Miura M. Necrosis-Driven Systemic Immune Response Alters SAM Metabolism through the FOXO-GNMT Axis. *Cell Rep.* 7: 821-833. 2014
3. Huh JW, Shibata T, Hwang M, Kwon EH, Jang MS, Fukui R, Kanno K, Jung DJ, Jang MH, *Miyake K, and *Kim YM (co-corresponding author) UNC93B1 is essential for the plasma membrane localization and signaling of Toll-like receptor 5. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014, 111:7072-7077. doi:10.1073/pnas.1322838111.
4. Ming M, Obata F, Kuranaga E, *Miura M. Persephone/Spätzle pathogen sensors mediate the activation of Toll receptor signaling in response to endogenous danger signals in apoptosis-deficient Drosophila. *J Biol Chem* 289: 7558-7568. 2014
5. Ieguchi K, Tomita T, Omori T, Komatsu A, Deguchi A, Masuda J, Duffy SL, Coulthard MG, Boyd A, *Maru Y. ADAM12-cleaved ephrin-A1 contributes to lung metastasis. *Oncogene* 2014, 33(17):2179-90.
6. H. Zhao, T. Aoshi, S. Kawai, Y. Mori, A. Konishi, M. Ozkan, Y. Fujita, Y. Haseda, M. Shimizu, M. Kohyama, K. Kobiyama, K. Eto, J. Nabekura, T. Horii, T. Ishino, M. Yuda, H. Hemmi, T. Kaisho, S. Akira, M. Kinoshita, K. Tohyama, Y. Yoshioka, K. J. Ishii, *C. Coban. 2014. Olfactory Plays a Key Role in Spatiotemporal Pathogenesis of Cerebral Malaria. *Cell Host Microbe* 15:551-563.
7. Takeishi A, Kuranaga E, Tonoki A, Misaki K, Yonemura S, Kanuka H, *Miura M. Homeostatic epithelial renewal in the gut is required for dampening a fatal systemic wound response in Drosophila. *Cell Rep.* 3: 919-930. 2013
8. N. Yamakawa, U. Ohto, S. Akashi-Takamura, K. Takahashi, SI. Saitoh, N. Tanimura, T. Suganami, Y. Ogawa, T. Shibata, T. Shimizu, *K. Miyake. Human TLR4 polymorphism D299G/T399I alters TLR4/MD-2 conformation and response to a weak ligand monophosphoryl lipid A. *Int Immunol* 25: 45-52, 2013.
9. Hirata Y, Kurobe H, Higashida M, Fukuda D, Shimabukuro M, Higashikuni Y, Kitagawa T, *Sata M. HMGB1 plays a critical role in vascular inflammation and lesion formation via toll-like receptor 9. *Atherosclerosis* 231、2013、227-233
10. C. Yamazaki, M. Sugiyama, T. Ohta, H. Hemmi, E. Hamada, I. Sasaki, Y. Fukuda, T. Yano, M. Nobuoka, T. Hirashima, A. Iizuka, K. Sato, T. Tanaka, K. Hoshino, *T. Kaisho. 2013. Critical roles of a dendritic cell subset expressing a chemokine receptor, XCR1. *J Immunol* 190:6071-6082.
11. T. Kawashima, A. Kosaka, H. Yan, G. Zijin, R. Uchiyama, R. Fukui, D. Kaneko; Y. Kumagai; D.-J. You, J. Carreras, S. Uematsu, M. H. Jang, O. Takeuchi, T. Kaisho, S. Akira, K. Miyake, H. Tsutsui, T. Saito, I. Nishimura, *N. M. Tsuji. 2013. Double-stranded RNA of small intestinal commensal but not pathogenic bacteria triggers TLR3-mediated IFN- β production by dendritic cells. *Immunity* 38:1187-1197.
12. Deguchi A, Tomita T, Omori T, Komatsu A, Ohto U, Takahashi S, Tanimura N, Akashi-Takamura S, Miyake K, *Maru Y. Serum amyloid A3 binds MD-2 to activate p38 and NF- κ B pathways in a MyD88-dependent manner. *J Immunol* 2013, 191(4):1856-64.
13. *Kayagaki N, Wong MT, Stowe IB, Ramani SR, Gonzalez LC, Akashi-Takamura S, Miyake K, Zhang J, Lee WP, Muszynski A, Forsberg LS, Carlson RW, *Dixit VM. Noncanonical Inflammasome Activation by Intracellular LPS Independent of TLR4. *Science* 2013 341:1246-1249. doi: 10.1126/science.1240248.
14. Hiratsuka S, Ishibashi S, Tomita T, Watanabe A, Akashi-Takamura S, Murakami M, Kijima H, Miyake K, Aburatani H, *Maru Y. Primary tumours modulate innate immune signalling to create pre-metastatic vascular hyperpermeability foci. *Nat Commun* 2013;4:1853.
15. Tanji H., Ohto U., Shibata T., Miyake M., and *Shimizu T. (2013). Structural reorganization of the Toll-like receptor8 dimer induced by agonistic ligands. *Science* 339, 1426-1429.
16. Kikuchi, H., Sato, Y., Kurata, S., Katou, Y., *Oshima, Y.: Terrestrial, a Polyoxygenated Lanostanoid, Isolated from the Oomycete *Saprolegnia terrestris*, and Its Innate Immune-Promoting Activity. *Tetrahedron* 69, 3536-3542, 2013.
17. Kondo, Y., Ikeda, K., Tokuda, N., Nishitani, C., Ohto, U., Akashi-Takamura, S., Ito, Y., Uchikawa, M., Kuroki, Y.,

- Taguchi, R., Miyake, K., Zhang, Q., Furukawa, K., and *Furukawa, K. (2013). TLR4-MD-2 complex is negatively regulated by an endogenous ligand, globotetraosylceramide. *Proc Natl Acad Sci USA* 110, 4714-4719.
18. Onji M, Kanno A, Saitoh S, Fukui R, Motoi Y, Shibata T, Matsumoto F, Lamichhane A, Sato S, Kiyono H, Yamamoto K, *Miyake K. An essential role for the N-terminal fragment of Toll-like receptor 9 in DNA sensing. *Nat. Commun* 2013;4:1949. doi: 10.1038/ncomms2949.
 19. A. Okuma, K. Hoshino, T. Ohba, S. Fukushi, S. Aiba, S. Akira, M. Ono, T. Kaisho, *T. Muta. 2013. Enhanced Apoptosis by Disruption of the STAT3-I κ B- ζ Signaling Pathway in Epithelial Cells Induces Sjögren's Syndrome-like Autoimmune Disease. *Immunity* 38:450-460.
 20. Y. Watanabe, T. Nakamura, S. Ishikawa, S. Fujisaka, I. Usui, K. Tsuneyama, Y. Ichihara, T. Wada, Y. Hirata, T. Suganami, H. Izaki, S. Akira, K. Miyake, H. Kanayama, M. Shimabukuro, M. Sata, T. Sasaoka, Y. Ogawa, K. Tobe, K. Takatsu, *Y. Nagai. The Radioprotective 105/MD-1 complex contributes to diet-induced obesity and adipose tissue inflammation. *Diabetes* 61: 1199-1209, 2012.
 21. T. Ehara, *Y. Kamei, M. Takahashi, X. Yuan, S. Kanai, E. Tamura, M. Tanaka, T. Yamazaki, S. Miura, O. Ezaki, T. Suganami, M. Okano, Y. Ogawa. Role of DNA methylation in the regulation of lipogenic glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 gene expression in the mouse neonatal liver. *Diabetes* 61: 2442-2450, 2012.
 22. Sekine Y, Hatanaka R, Watanabe T, Sono N, Iemura S, Natsume T, Kuranaga E, Miura M, Takeda K, *Ichijo H. The Kelch repeat protein KLHDC10 regulates oxidative stress-induced ASK1 activation by suppressing PP5. *Mol Cell* 48: 692-704. 2012
 23. *Kuranaga E. Beyond apoptosis: caspase regulatory mechanisms and functions in vivo. *Genes Cells* 17: 83-97. 2012
 24. Ohto, U., Yamakawa, N., Akashi-Takamura, S., Miyake, K., & *Shimizu, T. (2012). Structural analyses of human TLR4 polymorphism D299G and T399I. *J Biol Chem* 287, 40611-40617.
 25. Ohto, U., Fukase, K., Miyake, K., & *Shimizu, T. (2012). Structural basis of species-specific endotoxin sensing by TLR4/MD-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 109, 7421-7426.
 26. Eguchi, K., *Manabe, I., Oishi-Tanaka, Y., Ohsugi, M., Kono, N., Ogata, F., Yagi, N., Ohto, U., Kimoto, M., Miyake, K., Tobe, K., Arai, H., Kadowaki, T., & Nagai, R. (2012) Saturated Fatty Acid and TLR Signaling Link β Cell Dysfunction and Islet Inflammation. *Cell Metab* 15, 1-16.
 27. Shichita T, Hasegawa E, Kimura A, Morita R, Sakaguchi R, Takada I, Sekiya T, Ooboshi H, Kitazono T, Yanagawa T, Ishii T, Takahashi H, Mori S, Nishibori M, Kuroda K, Akira S, Miyake K, *Yoshimura A. Peroxiredoxin family proteins are key initiators of post-ischemic inflammation in the brain. *Nat Med* 2012 18:911-917. doi: 10.1038/nm.2749
 28. Doronin K, Flatt JW, Di Paolo NC, Khare R, Kalyuzhnyi O, Acchione M, Sumida JP, Ohto U, Shimizu T, Akashi-Takamura S, Miyake K, Macdonald JW, Bammler TK, Beyer RP, Farin FM, Stewart PL, *Shayakhmetov DM. Coagulation Factor X Activates Innate Immunity to Human Species C Adenovirus. *Science* 2012, 338:795-798. doi: 10.1126/science.1226625.
 29. T. Kanaya, K. Hase, D. Takahashi, S. Fukuda, K. Hoshino, I. Sasaki, H. Hemmi, K.A. Knoop, N. Kumar, M. Sato, T. Katsuno, O. Yokosuka, K. Toyooka, K. Nakai, A. Sakamoto, Y. Kitahara, T. Jinnohara, S.J. McSorley, *T. Kaisho, *I.R. Williams, *H. Ohno. 2012. The Ets transcription factor Spi-B is essential for the differentiation of intestinal microfold cells. *Nat Immunol* 13:729-36.
 30. I. Sasaki, K. Hoshino, T. Sugiyama, C. Yamazaki, T. Yano, A. Iizuka, H. Hemmi, T. Tanaka, M. Saito, M. Sugiyama, Y. Fukuda, T. Ohta, K. Sato, A. Ainai, T. Suzuki, H. Hasegawa, N. Toyama-Sorimachi, H. Kohara, T. Nagasawa, *T. Kaisho. 2012. Spi-B is critical for plasmacytoid dendritic cell function and development. *Blood* 120:4733-4743.
 31. Tomita T, Sakurai Y, Ishibashi S, *Maru Y. Imbalance of Clara cell-mediated homeostatic inflammation is involved in lung metastasis. *Oncogene* 2011, 4;30(31):3429-39.
 32. Nakajima Y, Kuranaga E, Sugimura K, Miyawaki A, *Miura M. Nonautonomous Apoptosis Is Triggered by Local Cell Cycle Progression during Epithelial Replacement in Drosophila. *Mol Cell Biol* 31:2499-512. 2011
 33. *Kuranaga E, Matsunuma T, Kanuka H, Takemoto K, Koto A, Kimura K, Miura M. Apoptosis controls the speed of looping morphogenesis in Drosophila male terminalia. *Development* 138:1493-9. 2011
 34. *Kuranaga E Caspase signaling in animal development. *Dev Growth Differ*. 53:137-48. 2011
 35. Hiratsuka S, Goel S, Kamoun WS, Maru Y, Fukumura D, Duda DG, *Jain RK. Endothelial focal adhesion kinase mediates cancer cell homing to discrete regions of the lungs via E-selectin up-regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, 108(9):3725-30.
 36. H. Takagi, T. Fukaya, K. Eizumi, Y. Sato, K. Sato, A. Shibasaki, H. Otsuka, A. Hijikata, T. Watanabe, O. Ohara, T. Kaisho, B. Malissen, *K. Sato. 2011. Plasmacytoid dendritic cells are crucial for the initiation of inflammation and T cell immunity in vivo. *Immunity* 35:958-971.
 37. M. Ichioka, *T. Suganami, N. Tsuda, I. Shirakawa, Y. Hirata, N. Satoh-Asahara, Y. Shimoda, M. Tanaka, M. Kim-

- Saijo, Y. Miyamoto, Y. Kamei, M. Sata, *Y. Ogawa. Increased expression of macrophage-inducible C-type lectin in adipose tissue of obese mice and humans. *Diabetes* 60: 819–826, 2011.
38. Kikuchi, H., Okazaki, K., Sekiya, M., Uryu, Y., Ueda, K., Katou, Y., Kurata, S. *Oshima, Y.: Synthesis and Innate Immunosuppressive Effect of 1,2-Cyclopentanediol Derivatives. *Eur J Med Chem* 46, 1263-1273, 2011.
39. Ohto, U., Miyake, K., & *Shimizu, T. (2011) Crystal structures of mouse and human RP105/MD-1 complexes reveal unique dimer organization of the toll-like receptor family. *J Mol Biol* 413, 815-825.
40. Sekiya, M., Ueda, K., Okazaki, K., Terashima, J., Katou, Y., Kikuchi, H., *Kurata, S., *Oshima, Y.: A phytoceramide analog stimulates the production of chemokines through CREB activation in human endothelial cells. *Int Immunopharmacol* 11, 1497-1503, 2011.
41. Shibata T, Motoi Y, Tanimura N, Yamakawa N, Akashi-Takamura S, and *Miyake K. Intracellular TLR4/MD-2 in macrophages senses Gram-negative bacteria and induces a unique set of LPS-dependent genes. *Int Immunol*, 2011, 23:503-510.
42. Fukui R, Saitoh S-I, Kanno A, Onji M, Shibata T, Ito A, Onji M, Matsumoto M, Akira S, Yoshida N, *Miyake K. Unc93B1 restricts systemic lethal inflammation by orchestrating TLR7- and TLR9-trafficking. *Immunity*, 2011, 35:69-81.
43. *T. Tanaka, Y. Yamamoto, R. Muromoto, O. Ikeda, Y. Sekine, M. J. Grusby, T. Kaisho, T. Matsuda. 2011. PDLIM2 inhibits T helper cell development and granulomatous inflammation through degradation of STAT3. *Sci Signal* 4:ra85.
44. Goto, A., Yano, T., Terashima, J., Iwashita, S., Oshima, Y. *Kurata, S.: Cooperative regulation of the induction of the novel antibacterial listericin by PGRP-LE and the JAK-STAT pathway. *J Biol Chem* 285, 15731-15738, 2010.
45. *Kurata, S.: Extracellular and intracellular pathogen recognition by Drosophila PGRP-LE and PGRP-LC. *Int Immunol* 22, 143-148, 2010.
46. *N. Satoh, A. Shimatsu, A. Himeno, Y. Sasaki, H. Yamakage, K. Yamada, T. Suganami, Y. Ogawa. Unbalanced M1/M2 phenotype of peripheral blood monocytes in obese diabetic patients: effect of pioglitazone. *Diabetes Care* 33: e7, 2010.
47. K. Gotoh, Y. Tanaka, A. Nishikimi, R. Nakamura, H. Yamada, N. Maeda, T. Ishikawa, K. Hoshino, T. Uruno, Q. Cao, S. Higashi, Y. Kawaguchi, M. Enjoji, R. Takayanagi, T. Kaisho, Y. Yoshikai and *Y. Fukui. 2010. Selective control of type I IFN induction by the Rac activator DOCK2 during TLR-mediated plasmacytoid dendritic cell activation. *J Exp Med* 207:721-730.
48. K. Hoshino, I. Sasaki, T. Sugiyama, T. Yano, C. Yamazaki, T. Yasui, H. Kikutani, *T. Kaisho. 2010. Cutting edge: Critical role of IκB Kinase α in TLR7/9-Induced type I interferon production by conventional dendritic cells. *J Immunol* 184:3341-3345.
49. Harada, H., Ohto, U., & *Satow, Y. (2010) Crystal structure of mouse MD-1 with endogenous phospholipid bound in its cavity. *J Mol Biol* 400, 838-846.
50. Koto A, Kuranaga E., *Miura M. Temporal regulation of Drosophila IAP1 determines caspase functions in sensory organ development. *J Cell Biol* 187:219-31. 2009
51. Yano, T., *Kurata, S.: An unexpected twist for autophagy in Crohn's disease. *Nat Immunol*, 10, 134-136, 2009.
52. Fukui R, Saitoh S-I, Matsumoto F, Kozuka-Hara H, Oyama M, Tabeta K, Beutler B, and *Miyake K. Unc93B1 biases Toll-like receptor responses to nucleic acid in dendritic cells towards DNA- but against RNA-sensing. *J Exp Med*, 2009, 206:1339-1350

公募班

53. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NR, Murakami M, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, *Hase K & *Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces colonic regulatory T cells. *Nature* 2013, 504: 446-450, 2013.
54. Yasukawa S, Miyazaki Y, Yoshii C, Nakaya ., Ozaki N, Toda S, Kuroda E, Ishibashi K-I, Yasuda T, Natsuaki Y, Mi-ichi F, Iizasa E-I, Nakahara T, Yamazaki M, Kabashima K, Iwakura Y, Takai T, Saito T, Kurosaki T, Malissen B, Ohno N, Furue M, Yoshida H, and *Hara H : An ITAM-Syk-CARD9 signaling axis triggers contact hypersensitivity by stimulating IL-1 production in dendritic cells. *Nat Commun* 2014, doi:10.1038/ncomms4755
55. *Jaiswal JK, Lauritzen SP, Scheffer L, Sakaguchi M., Bunkenborg J, Simon SM, Kallunki T, Jäättelä M, *Nylandsted J. S100A11 is required for efficient plasma membrane repair and survival of invasive cancer cells, *Nat Commun* 5: 3795. 2014. doi: 10.1038/ncomms4795.
56. Nakahara F, Kitaura J, Nishida C, Uchida T, Togami K, Inoue D, Matsukawa T, Enomoto Y, Kawabata CK, Chen-Yi L, Komeno Y, Izawa K, Okii T, Nagae G, Harada Y, Harada H, Otsu M, Aburatani H, Hattori K and *Kitamura

- T. Hes1 promotes blast crisis in chronic myelogenous leukemia through MMP9 up-regulation in leukemic cells. *Blood*. in press (2014).
57. Crystal Structure of Cas9 in Complex with Guide RNA and Target DNA” H. Nishimasu, F. A. Ran, P. D. Hsu, S. Konermann, S. I. Shehata, N. Dohmae, R. Ishitani, F. Zhang F and *O. Nureki. *Cell* 156, 935-949 (2014).
 58. Sabit Ilhamjan, Noboru Hashimoto, Yasuyuki Matsumoto, Toshiyuki Yamaji, Keiko Furukawa, and *Koichi Furukawa: Binding of a sialic acid-recognizing lectin Siglec-9 modulates adhesion dynamics of cancer cells via calpain-mediated protein degradation. *J Biol Chem* in press
 59. Ogawa K, Tanaka Y, Uruno T, Duan X, Harada Y, Sanematsu F, Yamamura K, Terasawa M, Nishikimi A, Côté J-F, *Fukui Y. DOCK5 functions as a key signaling adaptor that links FcεRI signals to microtubule dynamics during mast cell degranulation. *J Exp Med*, in press, 2014.
 60. Tanaka, K., Ishihara, T., Sugizaki, T., Kobayashi D., Yamashita, Y., Tahara, K., Yamakawa, N., Iijima, K., Mogushi, K., Tanaka, H., Sato, K., Suzuki, H. and *Mizushima, T. Mepenzolate bromide displays beneficial effects in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Commun* 4, 2686. (2013)
 61. Izumida Y, Yahagi N, Takeuchi Y, Nishi M, Shikama A, Takarada A, Masuda Y, Kubota M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Iizuka Y, Itaka K, Kataoka K, Shioda S, Niiijima A, Yamada T, Katagiri H, Nagai R, Yamada N, Kadowaki T, *Shimano H. Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization. *Nat Commun* 2013;4:2316. doi: 10.1038/ncomms3316. Erratum in: *Nat Commun*. 2013;4:2930.
 62. Miyake Y, Toyonaga K, Mori D, Kakuta S, Hoshino Y, Oyamada A, Yamada H, Ono K, Suyama M, Iwakura Y, Yoshikai Y, *Yamasaki S. C-Type lectin MCL is an FcRγ-coupled receptor that mediates the adjuvant activity of mycobacterial cord factor. *Immunity* 38:1050-62. 2013.
 63. Shibata, T., Sekihara, S., Fujikawa, T., Miyaji, R., Maki, K., Ishihara, T., Koshiba, T., and *Kawabata, S.: Transglutaminase-catalyzed protein-protein cross-linking suppresses the activity of the NF-κB-like transcription factor Relish. *Sci Signal* 6, ra61 (2013).
 64. Wada R, Muraoka N, Inagawa K, Yamakawa H, Miyamoto K, Sadahiro T, Umei T, Kaneda R, Suzuki T, Kamiya K, Tohyama S, Yuasa S, Kokaji K, Aeba R, Yozu R, Yamagishi H, Kitamura T, Fukuda K, *Ieda M. Induction of human cardiomyocyte-like cells from fibroblasts by defined factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 Jul 30;110(31):12667-72.
 65. Taketomi, Y., Ueno, N., Kojima, T., Sato, H., Murase, R., Yamamoto, K., Tanaka, S., Sakanaka, M., Nakamura, M., Nishito, Y., Kawana, M., Kambe, N., Ikeda, K., Taguchi, R., Nakamizo, S., Kabashima, K., Gelb, M.H., Arita, M., Yokomizo, T., Nakamura, M., Watanabe, K., Hirai, H., Nakamura, M., Okayama, Y., Ra, C., Aritake, K., Urade, Y., Morimoto, K., Sugimoto, Y., Shimizu, T., Narumiya, S., Hara, S., *Murakami, M. 2013. Mast cell maturation is driven via a novel group III phospholipase A₂-prostaglandin D₂-DP1 receptor paracrine axis. *Nat Immunol* 14: 544-563.
 66. Sekiya T, Kashiwagi I, Yoshida R, Fukaya T, Morita R, Kimura A, Ichinose H, Metzger D, Chambon P, *Yoshimura A. Nr4a receptors are essential for thymic regulatory T cell development and immune homeostasis. *Nat Immunol* 14:230-237. 2013.
 67. Fukuzawa, T., Ishida, J., Kato, A., Ichinose, T., Ariestanti, D. M., Takahashi, T., Ito, K., Abe, J., Suzuki, T., Wakana, S., Fukamizu, A., Nakamura, N., and *Hirose, S. 2013. Lung surfactant levels are regulated by Ig-Hepta/GPR116 by monitoring surfactant protein D. *PLoS ONE* 8(7): e69451.
 68. Nishimura S, *Manabe I, Takaki S, Nagasaki M, Otsu M, Yamashita H, Sugita J, Yoshimura K, Eto K, Komuro I, Kadowaki T, Nagai R. Adipose natural regulatory B cells negatively control adipose tissue inflammation. *Cell Metab* 18:759-766, 2013.
 69. Calado, DP., Sasaki, Y., Godinho, SA., Pellerin, A., Köchert, K., Sleckman, BP., de Alborán, IG., Janz, M., Roding, S. and *Rajewsky, K. The cell-cycle regulator c-Myc is essential for the formation and maintenance of germinal centers. *Nat Immunol* 13, 1092-1100, (2012).
 70. Notake T, Horisawa S, Sanjo H, Miyagawa S, Hida S, *Taki S. (2012), Differential requirements for IFN regulatory factor-2 in generation of CD1d-independent T cells bearing NK cell receptors. ; *J Immunol* 188: 4838-4845.
 71. Ishizaka, A., Mizutani, T., Kobayashi, K., Tando, T., Sakurai, K., Fujiwara, T., and *Iba, H. Double PHD finger proteins DPF3a and 3b are required as transcriptional coactivators in the SWI/SNF complex-dependent activation of the NF-κB RelA/p50 heterodimer. *J Biol Chem* 287(15) 11924-11933 (2012)
 72. Migita K, Ida H, Moriuchi H, *Agematsu K. Clinical relevance of MEFV gene mutations in Japanese patients with unexplained fever. *J Rheumatol* 2012, 39:875-877
 73. Karasawa F, Shiota A, Goso Y, Kobayashi M, Sato Y, Masumoto J, Fujiwara M, Yokosawa S, Muraki T, Miyagawa S, Ueda M, Fukuda MN, Fukuda M, Ishihara K, *Nakayama J. Essential role of gastric gland mucin in preventing gastric cancer in mice. *J Clin Invest* 2012: 122, 923-934
 74. Yui S, Nakamura T, Sato T, Nemoto Y, Mizutani T, Zheng X, Ichinose S, Nagaishi T, Okamoto R, Tuchiya K, *Clevers H, *Watanabe M. 2012. Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5+ stem cell. *Nat Med* 18:618-623.
 75. *Nagai Y, Yanagibashi T, Watanabe Y, Ikutani M, Kariyone A, Ohta S, Hirai Y, Kimoto M, Miyake K, Takatsu K.: The RP105/MD-1 complex is indispensable for TLR4/MD-2-dependent proliferation and IgM-secreting

- plasma cell differentiation of marginal zone B cells. *Int Immunol* 24(6):389-400, 2012.
76. Ebihara T, Azuma, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, *Seya T. Identification of a polyI:C-inducible membrane protein that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation. *J Exp Med* 207(12):2675-2687. 2010
 77. Shinichiro Sawa, Matthias Lochner, Naoko Satoh-Takayama, Sophie Dulauroy, Marion Bérard, Melanie Kleinschek, Daniel Cua, James P. Di Santo, and *Gérard Eberl. “ROR γ ⁺ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota.” *Nat Immunol* 2011, 12(4): 320-6.
 78. Yamashiro K, Sasano T, Tojo K, Namekata I, Kurokawa J, Sawada N, Suganami T, Kamei Y, Tanaka H, Tajima N, Utsunomiya K, Ogawa Y, Furukawa T. (2010). Role of transient receptor potential vanilloid 2 in LPS-induced cytokine production in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 398, 284-289.
 79. Ishikawa, K., Toyama-Sorimachi, N., Nakada, K., Morimoto, M., Imanishi, H., Yoshizaki, M., Sasawatari, S., Niikura, M., Takenaga, K., Yonekawa, H., *Hayashi, J.-I. The innate immune system in host mice targets cells with allogenic mitochondrial DNA. *J Exp Med* 207:2297-2305, 2010
 80. Fukazawa, T., Naora, Y., Kunieda, T. and Kubo, T. (2009) Suppression of the immune response potentiates tadpole tail regeneration during the refractory period. *Development* 136, 2323-2327.
 81. Odagiri H, Kadomatsu T, Endo M, Masuda T, Morioka M, Fukuhara S, Miyamoto T, Kobayashi E, Miyata K, Aoi J, Horiguchi H, Nishimura N, Terada K, Yakushiji T, Manabe I, Mochizuki N, Mizuta H, & Oike Y. Angiopoietin-like protein 2 accelerates tumor cell invasivity and metastasis through the Integrin α 5 β 1/p38MAPK/MMP signaling axis. *Sci Signal* 7(309):ra7. doi: 10.1126/scisignal.2004612.

【ホームページ】「自然炎症」領域ホームページ (<http://shizen-enshow.jp/>) を平成 21 年 7 月に立ち上げ、領域概要、領域班員の構成と研究内容、研究成果に関する情報の開示や、シンポジウムや当該分野の関連学会等の情報の提供に加えて、アウトリーチ活動の内容やその様子を掲載し、幅広い分野の方々に向けて、情報公開を積極的に進めた。

【主催シンポジウム】

1. 「自然炎症」第 1 回国際シンポジウム、2010 年 7 月 28 日、東京大学医科学研究所、招待講演者 6 名（海外演者 3 名）、計画班員 3 名、参加者：56 名
2. 新学術領域「自然炎症」第 1 回公開シンポジウム、2010 年 1 月 13 日、東京大学医科学研究所、招待講演者 2 名、計画班員 8 名、参加者：148 名
3. 第 82 回日本生化学会大会シンポジウム、オーガナイザー：牟田達史・小川佳宏（計画班員）・日時：2009 年 10 月 24 日、神戸国際会議場・発表者：計画班員 6 名・参加者：およそ 100 名
4. 第 32 回日本分子生物学会年会ワークショップ、オーガナイザー：小川佳宏（計画班員）、尾池雄一（公募班員）、2009 年 12 月 11 日、パシフィコ横浜、計画班員 1 名、公募班員 2 名、およそ 200 名
5. 「自然炎症」第 2 回国際シンポジウム（第 12 回国際自然免疫エンドトキシン学会学術集会、第 18 回日本自然免疫エンドトキシン研究会との合同開催）、2012 年 10 月 23 日-26 日、場所：学術総合センター、参加者約 350 名、うち海外参加者 80 名、140 の演題のうち、129 演題が口頭発表

【若手ワークショップ】

1. 新学術領域「自然炎症」第 1 回若手ワークショップ、2011 年 1 月 26-28 日、山形 ZAO センタープラザ、発表者 21 名（計画班、公募班の若手研究者）・参加者：55 名
2. 新学術領域「自然炎症」第 2 回若手ワークショップ、2013 年 7 月 2-3 日、ルネッサンスリゾート鳴門、新学術領域「脂質マシナリ」とのジョイントで行った。自然炎症からは 25 演題、参加者は 57 名

10. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

ショウジョウバエとほ乳類における病原体センサーの発見、そして、病原体センサーによって活性化され、自然免疫と獲得免疫を連関させることによって生体防御を担う樹状細胞の発見が 2011 年のノーベル医学生理学賞の対象となった。さらに、病原体センサーが、病原体ばかりでなく内因性物質にも応答すること、そして、この応答が、これまで炎症として捉えられていなかった、肥満や糖尿病などの代謝性疾患の病態にも関与することが明らかになり、今後の展開が非常に注目されている。本領域では、この内因性物質による自然免疫センサー刺激を基盤として惹起される炎症を「自然炎症」と定義づけ、その機能的意義、分子機構の解明に大きく貢献した。本領域を立ち上げた後に、CREST/さきがけ「慢性炎症」が発足され、炎症研究の大きな流れが確立されてきている。

自然炎症研究の進展により、炎症性疾患と代謝性疾患が関連した病態であること、そしてその病態に炎症と代謝の相互作用が重要であることが明らかになってきている。まず、自然炎症を引き起こす内因性リガンドとして、脂肪酸、尿酸、コレステロール、核酸などが同定されてきたが、これらは代謝産物そのものであることが明らかになった。このことは、自然免疫センサーが代謝産物により活性化されることを示している。また、自然免疫センサーシグナルは、細胞内代謝環境を変化させることにより炎症応答を促進、あるいは制御させていること、言い換えれば、炎症のシグナル伝達分子が適切に機能するためには細胞内代謝環境が重要であることもわかってきた。さらに、代謝環境の変化によって活性化される代謝センサーは、自然免疫センサーと会合したり、自然免疫センサーシグナルと協調したりすることにより、細胞機能を制御していることも明らかになってきて、種々の炎症担当細胞の機能に必須の代謝経路、代謝産物がわかってきた。このように、炎症と代謝を統括して一つのシステムとして捉えるべきであるという考え方が認識されつつあり、炎症と代謝をリンクさせる分子機構の解明に関する論文発表が近年増加傾向にある。自然炎症という概念の確立に貢献してきた、本領域の成果（3. 設定目的の達成度」参照）は、まさに炎症性疾患と代謝性疾患に共通した分子基盤を明らかにしてきたという点から、この分野の発展に指導的役割を果たしていると共に、大きなインパクトを与えてきたと言える。また、炎症システム、代謝システムは、ショウジョウバエ等の無脊椎動物からマウス、ヒト等のほ乳類に至るまでよく保存された、生命の基本システムである。それらの分野の研究を有機的に統合させることが非常に重要であり、現在領域内で進行中の共同研究はこの観点にも合致している。炎症と代謝をどのように統合して理解し、解明していくかという、本領域から得られた課題の解決が、今後重要になっていくと考えられる。

本領域の成果は、2012 年 10 月に自然炎症国際シンポジウム Homeostatic Inflammation Symposium として発表した。国際エンドトキシン自然免疫学会、日本エンドトキシン・自然免疫研究会、日本生化学会との協賛により、国内外有数の招待演者、領域内の計画班、公募班演者を中心に、300 名を超える参加者（海外からは約 80 名）を一堂に会した学会となった。CREST/さきがけとは、宮坂昌之研究総括、高津聖志研究総括を座長とするセッションを設け、交流を図った。この会議では、自然炎症に関する重要な発表、活発な議論が行われ、当該分野、関連分野へのインパクトという点で、多大な成功をおさめることができた。

また、他の新領域研究との交流、融合も、成果を波及させるために極めて重要である。脂質も重要な代謝産物であり、脂質そのもの、あるいは、脂質の合成や分解を制御する酵素は、細胞レベル、個体レベルで、炎症の惹起、制御に重要な役割を担うことが明らかになってきている。そこで、2013 年 7 月鳴門にて、新領域研究「脂質マシナリ」との合同若手ワークショップを企画、開催した。若手を中心とした研究発表、研究交流という観点から、互いの領域にとって実りあるワークショップとなった。