

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2009～2014

課題番号：21117003

研究課題名（和文）内因性リガンドに対する樹状細胞応答機構の解明

研究課題名（英文）Mechanisms for dendritic cell responses against host-derived molecules

研究代表者

改正 恒康 (Kaisho, Tsuneyasu)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・招へい教授

研究者番号：60224325

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 109,400,000円

研究成果の概要（和文）：自然免疫のセンサーは病原体ばかりでなく、宿主由来の核酸などの成分にも応答し、炎症反応を引き起こす。この非感染性炎症（自然炎症）においては、樹状細胞、マクロファージが主要な役割を果たしている。本研究では、主に樹状細胞において、核酸センサー刺激によってI型インターフェロンや炎症性サイトカインの産生が誘導される機構、および、その産生誘導が過度にならないようにブレーキをかける機構に關与する機能分子を明らかにした。また、自然炎症に關与すると考えられる樹状細胞サブセットの機能的意義の解明に有用な遺伝子改変マウスを樹立した。

研究成果の概要（英文）：Innate immune sensors detect not only pathogen- but also host-derived factors such as nucleic acids and cause inflammatory responses. Dendritic cells or macrophages play critical roles in this inflammation, which we call homeostatic inflammation. This study clarified molecular mechanisms regulating the production of type I interferons or proinflammatory cytokines induced by nucleic acid sensors and keeping appropriate responses. This study also generated gene-manipulating mice which should be useful for clarifying the critical roles of dendritic cell subsets in homeostatic inflammation.

研究分野：免疫学

キーワード：樹状細胞 自然免疫 サイトカイン シグナル伝達

## 1. 研究開始当初の背景

病原体センサーの発見により、病原体に対する応答機構の解明が飛躍的に進んだ。さらに、病原体センサーが、病原体ばかりでなく、宿主由来の分子にも応答すること、そしてその応答が、生体の恒常性を維持しているばかりでなく、その応答機構の破綻により、非感染性の慢性炎症が引き起こされていることも明らかになってきた。このような状況において、本研究領域では、病原体センサーが、宿主由来の内因性リガンドに応答することによって生じる炎症病態を、「自然炎症」と捉えることを提唱した。

病原体センサーは、樹状細胞、マクロファージなどの抗原提示細胞において、主に機能している。これらの細胞は、機能的特性の異なる種々のサブセットから構成されており、サブセット特有の分子機構によって制御されている。この樹状細胞サブセットの機能的特性、およびその特性を制御する分子基盤を明らかにすることは、自然炎症の制御機構の解明のために非常に重要である。

## 2. 研究の目的

樹状細胞サブセットの病原体センサーに対する応答機構、炎症制御機構を中心に、以下のように、自然炎症の分子基盤、細胞生物学的基盤の解明を進める。

### (1) 核酸センサーによる樹状細胞機能制御の分子基盤の解明

Toll 様受容体 (TLR) ファミリーの中の核酸センサー TLR7、TLR9 は、病原体ばかりでなく、宿主由来の核酸にも応答する。形質細胞様樹状細胞 (Plasmacytoid dendritic cell, PDC) は、核酸センサーとしては TLR7、TLR9 だけを発現しており、その刺激により大量の I 型 IFN (IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ ) を産生するという特性を持った樹状細胞サブセットである。この特性は、ウイルスに対する防御免疫ばかりでなく、自己免疫疾患の病態にも関与する。PDC を中心に、核酸センサー TLR7、TLR9 シグナルによる I 型インターフェロン (IFN) 産生制御の分子基盤を解明する。

### (2) CD8 $\alpha$ + 樹状細胞の機能的意義の解明

CD8 $\alpha$ + 樹状細胞は、死細胞を取り込む能力、細胞傷害性 T 細胞分化を誘導する能力 (クロスプレゼンテーション能) が高いという特性を持った樹状細胞サブセットである。核酸センサーとしては、内因性核酸に応答する TLR3、TLR9 を発現しており、その刺激による炎症性サイトカイン産生能力も他のサブセットに比べて高い。しかし、自然炎症、あるいは生体の恒常性維持における機能的意義についてはよくわかっていない。CD8 $\alpha$ + 樹状細胞の *in vivo* における機能的意義を明らかにする。

### (3) 炎症制御の分子機構の解明

樹状細胞によるサイトカイン産生レベルおよびそれによって誘導される炎症応答は、転写因子の活性化 (アクセル) と制御 (ブレ

ーキ) のバランスによって決定される。これまでに明らかにしてきた、核内ユビキチンリガーゼ PDLIM2 が関与する、新規の炎症制御機構の解明を進める。

## 3. 研究の方法

### (1) 核酸センサーによる樹状細胞機能制御の分子基盤の解明

これまでに、TLR7/9 シグナルの下流で、IKK キナーゼ  $\alpha$  (IKK $\alpha$ ) が、転写因子 IRF-7 の活性化を介して I 型 IFN 遺伝子発現に必須の役割を果たしていることを明らかにしてきた (Hoshino et al. Nature 2006)。しかし、この分子機構だけでは、TLR7/9 シグナルによる I 型 IFN 産生誘導機構が PDC 特異的に機能していることを説明し難かった。そこで、PDC 優位に発現している機能分子の中でも、IRF ファミリーと共同して機能することが知られていた、Ets ファミリー転写因子 Spi-B に着目し、その機能的意義の解明を進めた。

### (2) CD8 $\alpha$ + 樹状細胞の機能的意義の解明

まず、CD8 $\alpha$ + 樹状細胞に優位に発現するケモカイン受容体 XCR1 に着目した (論文業績 21)。そして、XCR1 の遺伝子座に、蛍光タンパク venus あるいは venus とジフテリアトキシン受容体 (DTR) の融合タンパク (DTRvenus) をコードする遺伝子をノックインすることにより、XCR1-venus マウス、XCR1-DTRvenus マウスを作成した。このマウスを用いて、CD8 $\alpha$ + 樹状細胞の機能的意義の解明を行った。

### (3) 炎症制御の分子機構の解明

これまでに、核内ユビキチンリガーゼ PDLIM2 が、炎症性サイトカイン産生誘導に関与する転写因子 NF- $\kappa$ B p65 サブユニット (p65) を核内でユビキチン化することにより、プロテアソーム依存性に、p65 の分解を促進し、炎症応答を負に制御していることを明らかにしてきた (Tanaka et al. Nat Immunol 2008)。今回、この機構の解明を進めるために、PDLIM2 と会合する熱ショックタンパク HSP70 に着目し、解析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 核酸センサーによる樹状細胞機能制御の分子基盤の解明

Spi-B は、IRF ファミリーの中で IRF-7 と最も強く会合した。また、Spi-B は、IRF-7 と相乗的に I 型 IFN 遺伝子プロモーターを活性化したが、この相乗的活性化能も、IRF ファミリーの中で IRF-7 が最も強かった。さらに Spi-B 欠損マウスを作成し解析したところ、Spi-B 欠損 PDC の、TLR7/9 シグナルによる I 型 IFN 産生能が障害されていた。これらの結果から、TLR7/9 シグナルによる I 型 IFN 産生誘導、すなわち PDC の機能的特性に、Spi-B が必須であることが明らかになった (図 1、論文業績 13)。

また、Spi-B 欠損 PDC において、TLR7/9 シグナルによる炎症性サイトカイン誘導能

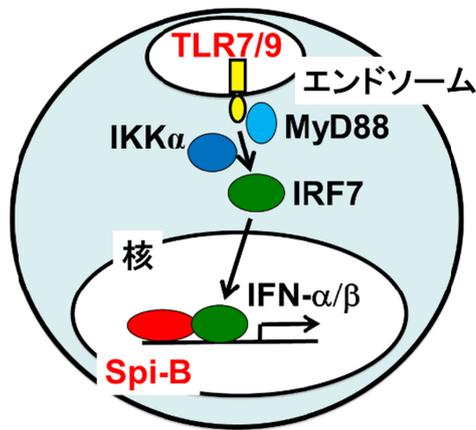


図1 PDCの機能的特性における Spi-B の役割

も障害されていた。そこで、p65 と Spi-B との協調機能を検討したところ、Spi-B は、p65 と相乗的に、炎症性サイトカイン IL-12p40 および TNF- $\alpha$  のプロモーターを活性化することが明らかになった。この結果から、Spi-B は、I 型 IFN 遺伝子のプロモーターに対しては、IRF-7 と、炎症性サイトカイン遺伝子のプロモーターに対しては、p65 と、それぞれ相乗的に機能していることが明らかになった。

また、Spi-B は、TNF 受容体ファミリー receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANK) のシグナルにより、腸管上皮の M 細胞や胸腺髄質上皮細胞において発現が誘導される。Spi-B 欠損マウスの解析により、Spi-B が M 細胞分化に必須の役割を果たしていることが明らかになった (理研大野博司先生との共同研究、論文業績 14)。また、胸腺髄質上皮細胞においては、Spi-B が、その分化を負に制御していること、そしてこの負の制御により、制御性 T 細胞の生成が抑制され、ガンに対する免疫抵抗性が高まっていることが示された (東京大学秋山泰身先生との共同研究、論文業績 4)。

通常型樹状細胞 (Conventional dendritic cell, CDC) においても、TLR7/9 シグナルにより、IFN- $\beta$  の産生は誘導される。この場合には、IKK $\alpha$  は、IRF-1 と協調し、IFN- $\beta$  遺伝子発現に参与していた。この結果から、樹状細胞サブセット特異的な核酸センサーシグナルの制御機構が明らかになった (論文業績 22)。

### (2) CD8 $\alpha$ +樹状細胞の機能的意義の解明

XCR1-venus マウス、および XCR1-DTRvenus マウスでは、CD8 $\alpha$ +樹状細胞に選択的に venus の発現が認められた。また、XCR1-DTRvenus マウスではジフテリア毒素 (Diphtheria toxin, DT) の投与により CD8 $\alpha$ +樹状細胞の選択的欠失が認められた (図 2)。

次に、このマウスを用いて、タンパク、死細胞、細菌感染に対する細胞傷害性 T 細胞応答や NKT 細胞を介した抗腫瘍免疫応答に、CD8 $\alpha$ +樹状細胞 (XCR1 陽性樹状細胞) が必須であることを明らかにした (論文業績 9、10)。今後、これらのマウスを用いて、CD8 $\alpha$ +

樹状細胞 (XCR1 陽性樹状細胞) の詳細な生

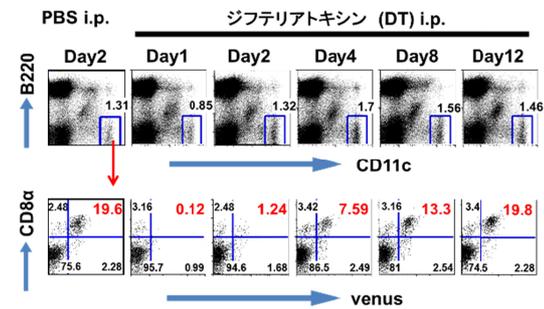


図2 .XCR1-DTRvenus マウスにおける CD8 $\alpha$ +樹状細胞の選択的誘導的欠失

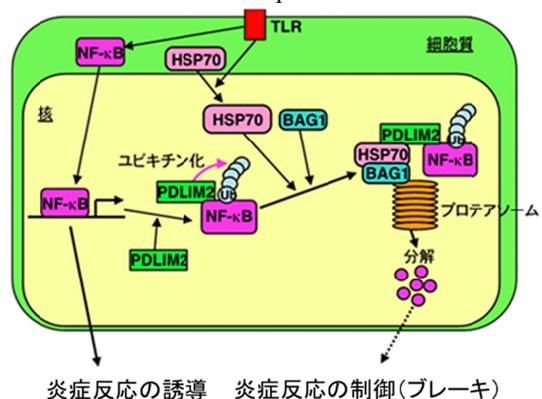
体内動態、及び新たな機能的意義が明らかになることが期待される。

### (3) 炎症制御の分子機構の解明

PDLIM2 欠損樹状細胞では、LPS 刺激による炎症性サイトカインの産生が、刺激後 3 時間以後で亢進していた。このことから、PDLIM2 は、炎症性サイトカインの産生を刺激後期で抑制していると考えられた。そして、PDLIM2 と結合するタンパク HSP70 は、LPS 刺激前は主に細胞質に局在するが、LPS 刺激後 3 時間で発現が増加し、主に核内に検出されるようになった。

次に、HSP70 を強制発現させる実験系を用いて、HSP70 が、PDLIM2 と同様に、p65 と結合し、p65 の分解を亢進する活性を持つことが示された。これらの結果から、LPS 刺激後に誘導された HSP70 が、PDLIM2 と協調して p65 を分解し、炎症性サイトカインの産生を負に制御している可能性が示唆された (図 3、論文業績 3)。また、この分解には、プロテアソームと呼ばれるタンパク複合体が関与しており、HSP70 は、プロテアソーム結合タンパク BAG-1 と協調して、NF- $\kappa$ B の分解を促進していることも明らかになった。

次に、この HSP70 の機能的意義を明らかにするために、HSP70 欠損マウスの解析を行ったところ、LPS による p65 の活性化および炎



炎症反応の誘導 炎症反応の制御(ブレーキ)

図3 .PDLIM2 と HSP70 協調作用による炎症制御機構

症性サイトカイン産生誘導が亢進し、炎症性肉芽腫形成の亢進も認められた。

以上の結果から、PDLIM2 と HSP70 の核内

での協調作用による、新規の炎症性サイトカイン産生制御機構が明らかになった。

また、PDLIM2 は、サイトカインシグナル伝達分子 STAT3 に対してもユビキチン化してその分解を促進することを明らかにした(論文業績 18)。PDLIM2 欠損マウスでは、STAT3 タンパク量の増加に伴って、炎症誘導型 T 細胞サブセット(Th17)の増加、および炎症性肉芽腫形成の亢進が認められた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 31 件)

### Review

1. K. Miyake, **T.Kaisho**. 2014. Homeostatic inflammation in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 30:85-90. 査読有 doi: 10.1016/j.coi.2014.08.003.
2. I. Sasaki, **T.Kaisho**. 2014. Transcriptional Control of dendritic cell differentiation. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 381:257-278. 査読有 doi: 10.1007/82\_2014\_378.
3. **T.Kaisho**. 2012. Pathogen sensors and chemokine receptors in dendritic cell subsets. *Vaccine* 30:7652-7657. 査読有 doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.043.
4. **T.Kaisho**. 2010. Molecular mechanisms for plasmacytoid dendritic cell function and development. *Vaccine* 28:8046-8047. 査読有 doi: 10.1016/j.vaccine.2010.09.025
5. **T.Kaisho**, K. Takeda. 2009. The study of innate immunity in Japan: a historical perspective. *Int. Immunol.* 21:313-316. 査読有 doi: 10.1093/intimm/dxp016.

### Original paper

1. N. J. Daniels, E. Hyde, S. Ghosh, K. Seo, K. M. Price, **K.Hoshino**, **T.Kaisho**, T. Okada, F. Ronchese. Antigen-specific cytotoxic T lymphocytes target airway CD103+ and CD11b+ dendritic cells to suppress allergic inflammation. *Mucosal Immunol.*, in press. 査読有
2. H. Sasaki, D. Kurotaki, N. Osato, H. Sato, I. Sasaki, S. Koizumi, H. Wang, C. Kaneda, A. Nishiyama, **T.Kaisho**, H. Aburatani, H. C. Morse III, K. Ozato, T. Tamura. 2015. Transcription factor IRF8 plays a critical role in the development of murine basophils and mast cells. *Blood* 125(2):358-369. 査読有 doi: 10.1182/blood-2014-02-557983.
3. **T. Tanaka**, A. Shibazaki, R. Ono, **T.Kaisho**. 2014. HSP70 mediates degradation of the p65 subunit of nuclear factor  $\kappa$ B to inhibit inflammatory signaling. *Sci. Signal.* 7(356), ra119. 査読有 doi: 10.1126/scisignal.2005533.
4. N. Akiyama, M. Shinzawa, M. Miyauchi, H. Yanai, R. Tateishi, Y. Shimo, D. Ohshima, K. Matsuo, I. Sasaki, **K.Hoshino**, G. Wu, S. Yagi, J. Inoue, **T.Kaisho**, T. Akiyama. 2014. Limitation of immune tolerance-inducing thymic epithelial cell development by Spi-B-mediated negative feedback regulation. *J. Exp. Med.* 211:2425-2438. 査読有 doi: 10.1084/jem.20141207.

5. S. Yamazaki, A. Nishioka, S. Kasuya, N. Ohkura, H. Hemmi, **T.Kaisho**, O. Taguchi, S. Sakaguchi, A. Morita. 2014. Homeostasis of thymus-derived Foxp3+ regulatory T cells is controlled by ultraviolet B exposure in the skin. *J. Immunol.* 193(11):5488-97. 査読有 doi: 10.4049/jimmunol.1400985.
6. Y. Sato, H. Hara, T. Okuno, N. Ozaki, S. Suzuki, T. Yokomizo, **T.Kaisho**, H. Yoshida. 2014. IL-27 affects helper T cell responses via regulation of PGE2 production by macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 451:215-221. 査読有 doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.096.
7. T. Liu, Y. Yamaguchi, Y. Shirasaki, K. Shikada, M. Yamagishi, **K.Hoshino**, **T.Kaisho**, K. Takemoto, T. Suzuki, E. Kuranaga, O. Ohara, M. Miura. 2014. Single-cell imaging of caspase-1 dynamics reveals an all-or-none inflammasome signaling response. *Cell Reports* 8:974-982. 査読有 doi: 10.1016/j.celrep.2014.07.012.
8. 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. 査読有 doi: 10.1016/j.chom.2014.04.008.
9. 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. 査読有 doi: 10.4049/jimmunol.1202798.
10. K. Shimizu, M. Asakura, J. Shinga, Y. Sato, S. Kitahara, **K.Hoshino**, **T.Kaisho**, S. P. Schonberger, T. Ezaki, S. I. Fujii. 2013. Invariant NKT cells induce plasmacytoid DC cross-talk with conventional DCs for efficient memory CD8+ T cell induction. *J. Immunol.* 190:5609-5619. 査読有 doi: 10.4049/jimmunol.1300033.
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- $\gamma$  production by dendritic cells. *Immunity* 38:1187-1197. 査読有 doi: 10.1016/j.immuni.2013.02.024.
12. 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 $\kappa$ B- $\zeta$  Signaling Pathway in Epithelial Cells Induces Sjögren's Syndrome-like Autoimmune Disease. *Immunity* 38:450-460. 査読有
13. 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. 査読有 doi: 10.1182/blood-2012-06-436527.
14. 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(8):729-36. 査読有 doi: 10.1038/ni.2352.
15. S. Mizukami, C. Kajiwara, M. Tanaka, **T.Kaisho**, H. Uono. 2012. Differential MyD88/IRAK4 requirements for cross-priming and tumor rejection induced by heat shock protein 70-model antigen fusion protein. *Cancer Sci.* 103(5):851-9. 査読有 doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02233.x.
16. H. Hemmi, N. Zaidi, B. Wang, I. Matos, C. Fiorese, A. Lubkin, L. Zbytnuik, K. Suda, K. Zhang, M. Noda, **T.Kaisho**, R. M. Steinman, J. Idoyaga. 2012. Trem14, an Ig Superfamily Member, Mediates Presentation of Several Antigens to T Cells In Vivo, Including Protective Immunity to HER2 Protein. *J. Immunol.* 188:1147-1155. 査読有 doi: 10.4049/jimmunol.1102541.
17. 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. 査読有 doi: 10.1016/j.immuni.2011.10.014.
18. **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(202), ra85 査読有 doi: 10.1126/scisignal.2001637.
19. R. Miyamoto, T. Ito, S. Nomura, R. Amakawa, H. Amuro, Y. Katashiba, M. Ogata, N. Murakami, K. Shimamoto, C. Yamazaki, **K.Hoshino**, **T.Kaisho**, S. Fukuhara. 2010. Inhibitor of I $\kappa$ B kinase activity, BAY11-7082, interferes with the interferon regulatory factor 7 nuclear translocation and type I IFN production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Research Therap.* 12:R87. 査読有 doi: 10.1186/ar3014.
20. H. Amuro, T. Ito, R. Miyamoto, H. Sugimoto, Y. Torii, Y. Son, N. Nakamichi, C. Yamazaki, **K.Hoshino**, **T.Kaisho**, Y. Ozaki, M. Inaba, R. Amakawa, S. Fukuhara. 2010. Statins, inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, function as inhibitors of cellular and molecular components involved in type I interferon production. *Arthritis Rheum.* 62:2073-2085. 査読有 doi: 10.1002/art.27478.
21. C. Yamazaki, R. Miyamoto, **K.Hoshino**, Y. Fukuda, I. Sasaki, M. Saito, H. Ishiguchia, T. Yano, T. Sugiyama, H. Hemmi, **T.Tanaka**, E. Hamada, T. Hirashima, R. Amakawa, S. Fukuhara, S. Nomura, T. Ito, **T.Kaisho**. 2010. Conservation of a chemokine system, XCR1 and its ligand, XCL1, between human and mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 397:756-761. 査読有 doi: 10.1016/j.bbrc.2010.06.029.
22. **K.Hoshino**, I. Sasaki, T. Sugiyama, T. Yano, C. Yamazaki, T. Yasui, H. Kikutani, **T.Kaisho**. 2010. Cutting edge: Critical role of I $\kappa$ B Kinase in TLR7/9-Induced type I interferon production by conventional dendritic cells. *J. Immunol* 184:3341-3345. 査読有 doi: 10.4049/jimmunol.0901648.
23. 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. 査読有 doi: 10.1084/jem.20091776.
24. T. Matsuda, Y. Kido, S.-I. Asahara, **T.Kaisho**, **T.Tanaka**, N. Hashimoto, Y. Shigeyama, A. Takeda, T. Inoue, Y. Shibutani, M. Koyanagi, T. Hosooka, M. Matsumoto, H. Inoue, T. Uchida, M. Koike, Y. Uchiyama, S. Akira, M. Kasuga. 2010. Ablation of C/EBP $\beta$  alleviates ER stress and pancreatic beta cell failure through the GRP78 chaperone in mice. *J. Clin. Invest.* 120:115-126. 査読有 doi: 10.1172/JCI39721.
25. T. Nagatake, S. Fukuyama, D.-Y. Kim, K. Goda, O. Igarashi, S. Sato, T. Nochi, H. Sagara, Y. Yokota, A. M. Jetten, **T.Kaisho**, S. Akira, H. Mimuro, C. Sasakawa, Y. Fukui, K. Fujihashi, T. Akiyama, J.-I. Inoue, J. M. Penninger, J. Kunisawa, and H. Kiyono. 2009. Id2-, ROR  $\gamma$ 1-, and LT R-independent initiation of lymphoid organogenesis in ocular immunity. *J. Exp. Med.* 206:2351-2364. 査読有 doi: 10.1084/jem.20091436.
26. Y. Tsukamoto, Y. Nagai, A. Kariyone, T. Shibata, **T.Kaisho**, S. Akira, K. Miyake, K. Takatsu. 2009. Toll-like receptor 7 cooperates with IL-4 in activated B cells through antigen receptor or CD38 and induces class switch recombination and IgG1 production. *Mol. Immunol.* 46(7):1278-1288. 査読有 doi: 10.1016/j.molimm.2008.11.022.

〔学会発表〕(計 18件)

#### 国内学会発表(シンポジウム)

1. **改正恒康** 2015.1.31. Intestinal Immune Homeostasis Regulated by Dendritic Cells. The 3rd Homeostatic Inflammation International Symposium 東大医科研講座(東京)
2. **改正恒康** 2014.12.5. 樹状細胞を介した新規の生体恒常性維持機構 第50回高血圧関連疾患モデル学会学術総会 和歌山県立医大(和歌山)
3. **改正恒康** 2014.10.16. Regulatory mechanisms for inflammatory cytokine production by metabolic pathways. 第87回日

- 本生化学会大会 国立京都国際会館（京都）
4. **T.Kaisho** 2013.12.12. In vivo roles of XCR1-expressing dendritic cells. 第42回日本免疫学会総会 幕張メッセ国際会議場（千葉）
  5. **改正恒康** 2011.2.10. 核酸系免疫アジュバントに対する樹状細胞サブセットの応答機構 第29回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 全日空ホテルオアシスタワー（大分）
  6. **改正恒康** 2010.9.14. 核酸アジュバントによる樹状細胞活性化の分子メカニズム ワクチンフォーラム 2010 新宿明治安田生命ホール（東京）
  7. **改正恒康** 2010.11.25. 樹状細胞サブセット機能を制御する分子機構 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会（特別講演）東京国際フォーラム（東京）
  8. **改正恒康** 2009.11.13. 核酸成分による樹状細胞からのI型インターフェロン産生機構とその病理的意義 第37回日本臨床免疫学会 東京ステーションコンファレンス（東京）
  9. **改正恒康** 2009.9.26. 形質細胞様樹状細胞のワクチン開発における意義 第13回日本ワクチン学会 ロイトン札幌（札幌）
  10. **改正恒康** 2009.6.4-6. 自然免疫による疾患制御：核酸系免疫アジュバントによる樹状細胞活性化機構 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 長良川国際会議場（長良川）

#### 国際学会発表（シンポジウム）

1. **T.Kaisho** 2013.12.11-13. In vivo roles of XCR1-expressing dendritic cells. The 42th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (Chiba, Japan)
2. **T.Kaisho** 2013.11.7-8. Critical in vivo roles of dendritic cells expressing a chemokine receptor, XCR1. The 2013 Fall Conference of the Korean Association of Immunologists (Seoul, Korea)
3. **T.Kaisho** 2013.11.6. Molecular mechanisms for dendritic cell subset functions. 2013 Agricultural Biotechnology Symposium 'Immune Modulation and Bioconvergence' (Seoul, Korea)
4. **T.Kaisho** 2013.6.5-8. In vivo roles of dendritic cells expressing a chemokine receptor, XCR1. France-Japan Joint Forum "Frontiers in Innate Immunity" (Strasbourg, France)
5. **T.Kaisho**, H. Hemmi, M. Sugiyama, T. Ohta. 2013.5.20-21. Critical roles of dendritic cells expressing a chemokine receptor XCR1. JSICR-MMCB 2013 (Tokyo, Japan)
6. **T.Kaisho** 2012.10.23-26 Dendritic cell subsets in inflammation. The 12th Biennial International Endotoxin & Innate Immunity Society (IEIIS) Meeting (Tokyo, Japan)
7. **T.Kaisho** 2011.5.18 Dendritic cell sensing and responses for nucleic acid adjuvants. KSBMB 2011 Annual Meeting (Seoul, Korea)
8. **T.Kaisho** 2010.8.17. How dendritic cells respond to nucleic acid adjuvants. The 9th International Veterinary Immunology Symposium. (Tokyo, Japan)

〔図書〕（計 5 件）

1. **T.Kaisho** and S. Akira. 2013. Principles of innate immunity, in *Sixth Edition Rheumatology* vol.1 (edited by Marc C. Hochberg, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman). P127-133. (MOSBY, ELSEVIER, 1600 John F. Kennedy Boulevard, Suite 1800, Philadelphia, PA 19103-2899, USA)
2. **改正恒康** 2013. 自然免疫による認識. In 標準免疫学 第3版 医学書院 谷口克監修, 宮坂昌之, 小安重夫編, p62-69.
3. **T.Kaisho** and S. Akira. 2011. Principles of innate immunity, in *Fifth Edition Rheumatology* vol.1 (edited by Marc C. Hochberg, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman). P141-151. (MOSBY, ELSEVIER, 1600 John F. Kennedy Boulevard, Suite 1800, Philadelphia, PA 19103-2899, USA)
4. **改正恒康** 2010. 自然免疫とアレルギー In 総合アレルギー学 改訂2版, 福田健編, 南山堂 p63-69.
5. **改正恒康** 2009. 自然免疫とToll様受容体. In 改訂第2版 免疫学最新イラストレイテッド. 羊土社, p25-39. 小安重夫編

#### 〔産業財産権〕

- 出願状況（計 2 件）
- 1. 創傷治療剤及びそのスクリーニング方法 日本特許出願番号：特願 2009-254379、出願人：独立行政法人理化学研究所 出願年月日：平成21年11月5日 発明者 田中貴志、**改正恒康**
- 2. 創傷治療剤及びそのスクリーニング方法 出願国：USA 出願番号：12/613134 特許番号 7,960,363 出願人：独立行政法人理化学研究所 出願年月日：平成21年11月5日 発明者 田中貴志、**改正恒康**

#### 〔その他〕

- ホームページ <http://www.wakayama-med.ac.jp/med/seitai/>
- 改正恒康** 第12回（平成21年）日本免疫学会賞. 「樹状細胞機能制御の分子基盤」.

#### 6. 研究組織

- (1)研究代表者  
**改正恒康** (KAISHO TSUNEYASU)  
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 寄附研究部門教授  
（平成26年7月より和歌山県立医科大学先端医学研究所 生体調節機構研究部 教授）  
研究者番号：60224325
- (2)研究分担者 なし
- (3)連携研究者  
田中 貴志 (TANAKA TAKASHI)  
独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター 炎症制御研究チーム チームリーダー  
研究者番号：00415225
- 星野 克明 (HOSHINO KATSUAKI)  
香川大学 医学部 免疫学 教授  
研究者番号：50324843