

平成23年 5 月 31 日現在

機関番号： 82401

研究種目： 基盤研究(B)

研究期間： 2008～2010

課題番号： 20390146

研究課題名（和文）

Toll様受容体刺激樹状細胞からのI型インターフェロン産生制御機構の解明

研究課題名（英文）

Molecular mechanisms for type I interferon production by Toll-like receptor-stimulated dendritic cells

研究代表者

改正 恒康 (KAISHO TSUNEYASU)

独立行政法人理化学研究所・生体防御研究チーム・チームリーダー

研究者番号： 60224325

研究成果の概要（和文）：

樹状細胞は、ウイルスあるいは宿主の核酸を Toll 様受容体（TLR）により感知し、I 型インターフェロン（IFN）を産生し、防御免疫を発動させたり、また、逆に自己免疫疾患の病態を増悪させたりする。樹状細胞は多様なサブセットから構成されるが、セリンスレオニンキナーゼ IKK α はどのサブセットにおいても TLR による I 型 IFN 産生に必須であるユニークな分子であることを見出した。また、IKK はヒト樹状細胞においても同様に機能していることを見出した。今後も、樹状細胞サブセットの機能的特性を制御する分子機構の解明を進める。

研究成果の概要（英文）：

Dendritic cells (DCs) sense virus- or host-derived nucleic acids through Toll-like receptors (TLRs) and produce type I interferons (IFNs), thereby provoking antiviral host defense and causing manifestations of various autoimmune diseases. DCs consist of various subsets, but a serine threonine kinase, IKK α , was found to be a unique molecule involved in TLR-induced type I IFN production in all DC subsets. Importantly, we also found that IKK was important in human DCs as in murine DCs. We plan to further clarify molecular mechanisms for DC subset functions.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2009年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
2010年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
年度			
年度			
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：

樹状細胞、Toll 様受容体、I 型インターフェロン、シグナル伝達、樹状細胞サブセット、ケモカイン受容体

1. 研究開始当初の背景

樹状細胞は、ウイルス感染をウイルス由来の核酸成分を認識することにより感知し、I型インターフェロン(IFN)を産生することによって、防御免疫に関与する。核酸成分のセンサーとしては、Toll様受容体(TLR)、RIG-I様受容体(RLR)が知られているが、TLRによる核酸認識は、ウイルス由来の核酸ばかりでなく、宿主由来の核酸にも応答するという特性がみとめられる。核酸を認識するTLRにはTLR3、TLR7、TLR9が含まれるが、特にTLR7/9刺激によるI型IFN誘導は、自己免疫疾患の病態形成にも関与することが注目されている。

樹状細胞は多くのサブセットから成る不均一な細胞集団であり、各サブセットは、サブセットに特有の機能を発揮する。形質細胞様樹状細胞(pDC)と呼ばれる樹状細胞サブセットは、病原体センサーとしては、TLR7、TLR9のみを発現し、その刺激により大量のI型IFNを産生する。我々は、TLR7/9刺激pDCによるI型IFN産生に、セリンシレオニンキナーゼIKK α が必須であること、そしてその機能は転写因子IRF-7を介した作用であることを明らかにしていた(Hoshino et al. Nature 2006)。

pDC以外の樹状細胞(cDC)の中では、クロスプライミング能力の高い樹状細胞サブセット(マウスではCD8 α +cDC、ヒトではBDCA3+ DC)が知られている。クロスプレゼンテーションは、ウイルス感染や腫瘍に対する細胞障害性免疫の確立に重要な役割を果たす。このサブセットは、TLR3を発現し、その刺激により、炎症性サイトカインを産生し、クロスプレゼンテーション能を増強する。

2. 研究の目的

本研究では、樹状細胞サブセットの特性を踏まえて、TLRによる樹状細胞からのI型IFN産生誘導機構を明らかにする。また、樹状細胞サブセットの遺伝子発現プロファイルを比較することにより、樹状細胞サブセットの特性を制御する分子機構を明らかにする。また、マウスで得られた知見を基盤に、ヒトの実験系での検証を行う。

3. 研究の方法

(1) pDC以外の樹状細胞(cDC)は、TLR7/9刺激により、I型IFNとしてIFN- α は産生しないがIFN- β を産生する。このIFN- β 産生誘導にIKK α がどのように関与しているのかをIKK α 欠損マウスを用いて明らかにする。関与している場合、その分子機構の詳細を明らかにする。

(2) ヒトpDCにおけるIKKの機能的意義をIKK阻害剤を用いて検定する。また、高脂血症の治療薬として使用されているスタ

チンは免疫系へ種々の影響を与えることが報告されている。スタチンがヒトpDCにどのような効果を及ぼすかを検討する。

(3) 樹状細胞の発現プロファイルを比較し、樹状細胞サブセット特有に発現する遺伝子に焦点を当て、解析を行う。

4. 研究成果

(1) 骨髄細胞をGM-CSF存在下で培養して得られる樹状細胞をcDCとして使用した。IKK α 欠損cDCにおいて、TLR7/9刺激によるIFN- β 産生誘導がmRNAレベルで著明に障害されていた。一方、TLR7/9刺激による炎症性サイトカインの誘導は正常であった。また、TLR7/9刺激pDCによるI型IFNに必須とされるIRAK-1、Osteopontin、TRAF6は、cDCにおいては必須でないことが、各々の遺伝子欠損マウスを用いた解析により明らかになった。このように、IKK α はpDC、cDCどちらにおいてもTLR7/9刺激によるI型IFN産生誘導に必須であるユニークな分子であると考えられる。IFN- β の遺伝子発現には、NF- κ B、IRFなど種々の転写因子が関与する。IKK α 欠損cDCにおいて、IRF-1、NF- κ Bのp65サブユニットの核移行が障害されていた。以上の結果から、cDCにおいてはIKK α の標的分子は、IRF-7、NF- κ Bであると考えられた(図1)。

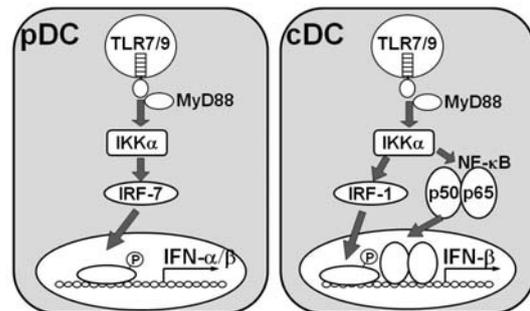


図1. TLR7/9刺激によるI型IFN産生誘導機構の樹状細胞サブセットによる違い

(2) IKK阻害剤BAY11-7082は、TLR7/9刺激によるヒトpDCからのI型IFN産生を阻害したが、TNF産生は阻害しなかった。この阻害効果は、NF- κ Bを阻害するとされる濃度より100-1000倍低濃度で認められた。また、BAY11-7082の添加により、IRF-7の核移行の障害がされた。以上の結果から、ヒトpDCの機能にもIKKによるIRF-7活性化が関与していると考えられる。IKKは自己免疫疾患制御のための新たな標的分子になることが期待される。

IKK阻害剤と同様に、スタチンもTLR7/9刺激によるヒトpDCからのI型IFN産生を阻害した。この際にも、IRF-7の核移行が阻害されていた。スタチンは種々の免疫修飾作用が報告されているが、ヒトpDC機能にも影響を及ぼすことが示された。自己免疫疾患患者のスタチン投与歴と症状の相関関係を検討することは意義深いと考えられる。

(3) 樹状細胞サブセットの遺伝子発現プロフィ

ールを比較することにより、CD8 α +cDC 特異的発現を示すケモカイン受容体遺伝子 Xcr1 を見出した。Xcr1 の発現は CD8 α + cDC 以外の樹状細胞サブセットのみならずリンパ球においても認められなかった。遺伝子発現プロフィール等から、ヒトでは BDCA3+DC が、CD8+DC に相当すると考えられている。ヒト Xcr1 も BDCA3+DC 特異的な発現を示した。一方、Xcr1 のリガンドである Xcl1 の発現は、NK 細胞において恒常的に高く、IL-2 の添加によりその発現は増強された。また、CD8 陽性 T 細胞においては非刺激の状態では低発現であったが、活性化により、迅速で高い発現が誘導された。しかしながら、CD4 陽性 T 細胞においては活性化してもほとんど Xcl1 の発現は認められなかった。このように、Xcr1 と同様に、Xcl1 の発現パターンも、ヒト、マウスにおいてほぼ一致していた。この発現パターンはユニークであり、XCR1/XCL1 は、自然免疫獲得免疫双方の細胞障害性応答に関与していると考えられる(図 2)。その詳細な

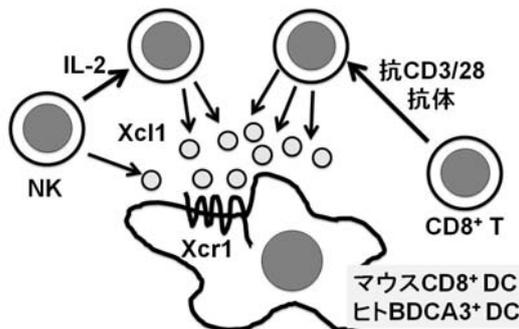


図2. ケモカイン受容体Xcr1とそのリガンドXcl1の発現細胞

機能の解明により、クロスプライミング機能を制御する機構が明らかになることが期待される。この他にも、樹状細胞サブセット特異的発現を示す分子について解析を進めている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 33 件)

1. Review (全て査読有)

- ① T. Kaisho. 2010. Molecular mechanisms for plasmacytoid dendritic cell function and development. *Vaccine* 28:8046-8047.
- ② T. Kaisho, K. Takeda. 2009. The study of innate immunity in Japan: a historical perspective. *Int. Immunol.* 21:313-316.
- ③ T. Kaisho, H. Wagner. 2008. Host-pathogen interactions (Editorial). *Curr. Opin. Immunol.* 20:369-370.
- ④ K. Hoshino, T. Kaisho. 2008. Nucleic acid sensing Toll-like receptors in dendritic cells. *Curr. Opin. Immunol.* 20:408-413.

⑤ T. Kaisho, T. Tanaka. 2008. Turning NF- κ B and IRFs on and off in DC. *Trends Immunol.* 29:329-336.

⑥ T. Kaisho. 2008. Type I interferon production by nucleic acid-stimulated dendritic cells. *Front. Biosci.* 13:6034-6042.

2. 原著論文 (全て査読有)

① T. Kaisho (13 人中 12 番目). 2010. Inhibitor of I κ 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.

② T. Kaisho (14 人中 10 番目). 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.

③ T. Kaisho (18 人中 18 番目). 2010. Conservation of a chemokine system, XCR1 and its ligand, XCL1, between human and mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 397:756-761.

④ T. Kaisho (8 人中 8 番目). 2010. Cutting edge: Critical role of I κ B Kinase α in TLR7/9-Induced type I interferon production by conventional dendritic cells. *J. Immunol* 184:3341-3345.

⑤ T. Kaisho (17 人中 15 番目). 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.

⑥ T. Kaisho (19 人中 4 番目). 2010. Ablation of C/EBP β alleviates ER stress and pancreatic beta cell failure through the GRP78 chaperone in mice. *J. Clin. Invest.* 120:115-126.

⑦ T. Kaisho (21 人中 11 番目). 2009. Id2-, ROR γ -, and LT β R-independent initiation of lymphoid organogenesis in ocular immunity. *J. Exp. Med.* 206:2351-2364.

⑧ T. Kaisho (10 人中 5 番目). 2009. Analysis of binding site for the novel small-molecule TLR4 signal transduction inhibitor TAK-242 and its therapeutic effects in mouse sepsis model. *British J Pharmacology* 157:1250-1262.

⑨ T. Kaisho (13 人中 10 番目). 2009. TRAF6 is required for generation of the B-1a B cell compartment as well as T cell-dependent and -independent humoral immune responses. *PLoS ONE.* 4(3):e4736.

⑩ T. Kaisho (8 人中 5 番目). 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.

⑪ T. Kaisho (14 人中 11 番目). 2008. A critical

link between Toll-like receptor 3 and type II interferon signaling pathways in antiviral innate immunity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105: 20446-20451.

⑫ T. Kaisho (6人中5番目). 2008. PDC-TREM, a plasmacytoid dendritic cell-specific receptor, is responsible for augmented production of type I interferon. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105: 2993-2998.

⑬ T. Kaisho (10人中9番目). 2008. Toll-like receptor signaling is impaired in dendritic cells from patients with X-linked agammaglobulinemia. Clin. Immunol. 126: 148-154.

⑭ T. Kaisho (8人中8番目). 2008. Immunoadjuvant effects of polyadenylic-polyuridylic acids through TLR3 and TLR7. Int. Immunol. 20:1-9.

3. 総説 (全て査読無)

① 改正恒康. 2011. 樹状細胞サブセット機能を制御する分子機構. アレルギー 60(5):559-565.

② 改正恒康. 2010. 核酸に対する樹状細胞応答の制御機構. 炎症と免疫 18(3):234-237.

③ 改正恒康. 2010. 核酸認識Toll様受容体刺激による樹状細胞からのI型インターフェロン産生誘導機構. 医学のあゆみ 234(5):357-363.

④ 星野克明, 改正恒康. 2010. TLRシグナルによるI型インターフェロンの産生. 臨床免疫・アレルギー科 54 (4):465-471.

⑤ 佐々木泉, 改正恒康. 2010. 樹状細胞による獲得免疫の制御. 侵襲と免疫 19(2):11-16.

⑥ 改正恒康. 2010. 核酸系免疫アジュバントの特性と作用機構. アレルギー 59 (1): 14-19.

⑦ 佐々木泉, 改正恒康. 2010. Toll-like receptorによる核酸認識と応答機構. ファルマシア 46 (1):27-31.

⑧ 星野克明, 改正恒康. 2009. 樹状細胞におけるpattern recognition receptorとI型インターフェロンの役割. 炎症と免疫 18(1):38-43.

⑨ 改正恒康. 2009. 第10回国際樹状細胞シンポジウム 学会レポート. 感染炎症免疫 39 (2):154-156.

⑩ 改正恒康. 2008. 核酸系免疫アジュバントによる樹状細胞活性化機構とその病理的意義. 実験医学増刊 樹状細胞による免疫制御と臨床応用. 26 (20): 59-64.

⑪ 矢野貴公, 改正恒康. 2008. 樹状細胞における核酸系免疫アジュバント認識機構とその病理的意義. 医学のあゆみ 227(5):398-403. (2009年10月15再出版. P114-119)

⑫ 杉山孝弘, 改正恒康. 2008. 形質細胞様樹状細胞によるI型インターフェロン産生機序.

臨床免疫・アレルギー科 49 (4):470-476.

⑬ 星野克明, 改正恒康. 2008. TLRシグナルにおけるIKKファミリーの役割—IKK α を中心として. Annual Review 免疫 2008. 61-69.

[学会発表] (計 42 件)

1. 国内学会

(1) シンポジウム

① 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 (大分)

② 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)

③ 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 新宿明治生命安田ホール (東京)

④ 改正恒康. 2010. 1. 13. 核酸に対する樹状細胞応答の制御機構 新学術領域「自然炎症」第1回公開シンポジウム (東京)

⑤ 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)

⑥ 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 (札幌)

⑦ 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)

⑧ 改正恒康. 2008. 4. 23. 自己免疫疾患における核酸系免疫アジュバント刺激樹状細胞の意義. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会 (札幌)

(2) 研究会、セミナー

① 改正恒康. 2010. 11. 9. 核酸アジュバントによる樹状細胞サブセット活性化を制御する分子機構—マウスからヒトへ—. 大学院特別講義 (北海道大学院薬学研究院) (札幌)

② 改正恒康. 2010. 7. 9. 樹状細胞機能を制御する分子基盤—マウスからヒトへ—. 林原生物化学研究所セミナー (岡山)

③ 改正恒康. 2010. 4. 23. 遺伝子改変マウスによる樹状細胞機能制御機構の解明 第53回未来医療セミナー (大阪大学) (大阪)

④ 改正恒康. 2008. 10. 29. 核酸系免疫アジュバントに対する樹状細胞応答機構. (Dendritic cell responses against nucleic acid adjuvants) 第3回生態適応セミナー (第5回細胞認識応答学セミナー). (東北大学大学院生命科学研究科)

⑤ 改正恒康. 2008. 10. 18. 核酸系免疫アジュバントによる樹状細胞活性化とアレルギー制御. 第11回 Forum on Allergy in Nagoya. (名古屋)

⑥ 改正恒康. 2008. 7. 14. 樹状細胞による免疫機能制御. 大学院特別講義 (北海道大学院薬学研究院) (札幌)

(3) 一般演題

- ① T. Kaisho (5人中3番目). 1分子顕微鏡によるNF κ B分解誘導の時空間制御機構解明 2010.9.20-22, 東北大学川内キャンパス (第48回日本生物物理学会年会)
- ② T. Kawashima, R. Uchiyama, H. Tsutsui, (閩 会敏 Dong-Ju You or Myoung Ho Jang), T. Kaisho, T. Saito, I. Nishimura, N. Tsuji. 乳酸菌は樹状細胞エンドソーム内TLRを介してIFN- β を誘導する. 2009.12.2-4, 大阪国際会議場 (第39回日本免疫学会総会・学術集会記録 39,181,2009)
- ③ I. Sasaki, K. Hoshino, T. Kaisho. 形質細胞様樹状細胞機能における転写因子Spi-Bの役割. 2009.12.2-4, 大阪国際会議場 (第39回日本免疫学会総会・学術集会記録 39,110,2009)
- ④ T. Tanaka, T. Matsuda, T. Kaisho. PDLIM2はTh17細胞分化を負に制御する. 2009.12.2-4, 大阪国際会議場 (第39回日本免疫学会総会・学術集会記録 39,69,2009)
- ⑤ T. Kaisho (8人中6番目). ユビキチンE3リガーゼPDLIM2によるTGF- β シグナル伝達の制御. 2008.12.1-3, 国立京都国際会館 (第38回日本免疫学会総会・学術集会記録 38,217,2008)
- ⑥ I. Sasaki, K. Hoshino, T. Kaisho. Cholera toxin can induce arginase I gene expression in plasmacytoid dendritic cell. 2008.12.1-3, 国立京都国際会館 (第38回日本免疫学会総会・学術集会記録 38,205,2008)
- ⑦ T. Tanaka, T. Kaisho. PDLIM2欠損マウスにおける皮膚創傷治癒反応の亢進. 2008.12.1-3, 国立京都国際会館 (第38回日本免疫学会総会・学術集会記録 38,148,2008)
- ⑧ T. Kaisho (8人中4番目). 共生細菌によるTLR3依存的なIFN- β 産生とTh1免疫応答. 2008.12.1-3, 国立京都国際会館 (第38回日本免疫学会総会・学術集会記録 38,122,2008)
- ⑨ T. Kaisho (5人中5番目). 2本鎖RNApolyAUは主にTLR3を介してCD8陽性T細胞応答を誘導する. 2008.12.1-3, 国立京都国際会館 (第38回日本免疫学会総会・学術集会記録 38,120,2008)

2. 国際学会

(1) シンポジウム

- ① T. Kaisho. 2010.8.17 (16-20). How dendritic cells respond to nucleic acid adjuvants. The 9th International Veterinary Immunology Symposium. (Tokyo, Japan)
- ② T. Kaisho. 2008.10.1-5. Critical roles of IKK α in dendritic cell subsets. The 10th International Symposium on Dendritic Cells, DC2008 (Kobe, Japan)
- ③ T. Kaisho. 2008.9.7-11. Training course 2 (Immunology). The Awaji International Forum on Infection and Immunity. (Awaji Island, Hyogo, Japan)

(2) ワークショップ、ポスター

- ① T. Kaisho. 2010.11.12. Molecular mechanisms for Dendritic cell responses against nucleic acid adjuvants. LIAI-RCAI Joint Workshop. (Yokohama, Japan.)
- ② T. Kaisho (8人中6番目). 2010.9.26-30. Inhibitor of I κ B kinase activity, BAY11-7082, interferes with the IRF7 nuclear translocation and type I IFN production by plasmacytoid dendritic cells. The 11th International Symposium on Dendritic Cells, DC2010 (Lugano, Switzerland)
- ③ T. Kaisho (10人中6番目). 2010.9.26-30. Statins, inhibitors of HMG-CoA reductase, function as inhibitors for cellular and molecular components involved in type I IFN production. The 11th International Symposium on Dendritic Cells, DC2010 (Lugano, Switzerland)
- ④ T. Kaisho (10人中10番目). 2010.9.26-30. Conservation of a chemokine system, XCR1 and its ligand, XCL1, between human and mice. The 11th International Symposium on Dendritic Cells, DC2010 (Lugano, Switzerland)
- ⑤ T. Kaisho (8人中5番目). 2010.8.22-27. Lactic acid bacteria induce Toll-like receptor 3-mediated IFN- β production by dendritic cells in vitro and in vivo. The 14th International Congress of Immunology (Kobe, Japan) (Oral presentation)
- ⑥ T. Kaisho (5人中5番目). 2010.8.22-27. Critical roles of an Ets family member, Spi-B, in pDC maturation. The 14th International Congress of Immunology (Kobe, Japan) (Oral presentation)
- ⑦ T. Kaisho (4人中4番目). 2010.8.22-27. An Ets family member, Spi-B, transactivates type I interferon promoters through the cooperation with IRF-7. The 14th International Congress of Immunology (Kobe, Japan) (Oral presentation)
- ⑧ T. Kaisho (3人中2番目). 2010.8.22-27. PDLIM2 regulates Th17-mediated responses through degradation of STAT3 transcription factor. The 14th International Congress of Immunology (Kobe, Japan) (Oral presentation)
- ⑨ T. Kaisho (9人中7番目). 2010.8.22-27. Critical role of DOCK2 in type I IFN induction in plasmacytoid dendritic cells. The 14th International Congress of Immunology (Kobe, Japan) (Oral presentation)
- ⑩ T. Kaisho. 2010.6.14. Molecular mechanisms for dendritic cell heterogeneity. NZ-RIKEN-CHIBA Joint Workshop (Yokohama, Japan)
- ⑪ T. Kaisho (9人中7番目). 2009.5.25-27. TRAF6 is required for generation of the B-1a B cell compartment as well as T cell-dependent and -independent humoral immune responses. The First International Kishimoto Foundation Symposium. Immune Regulation: Present and

Future (Osaka, Japan)

⑫ T. Kaisho (3人中3番目) . 2009.3.29-4.3. Spi-B is critical for plasmacytoid dendritic cell development and function. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology. (Keystone, Banff, Alberta, Canada)

⑬ T. Kaisho (4人中3番目) . 2008.10.1-5. PDC-TREM, a new plasmacytoid dendritic cell receptor, is responsible for augmentation of type I interferon production. The 10th International Symposium on Dendritic Cells, DC2008 (Kobe, Japan)

⑭ T. Kaisho (3人中3番目) . 2008.10.1-5. Cholera toxin can induce arginase I gene expression in plasmacytoid dendritic cell. The 10th International Symposium on Dendritic Cells, DC2008 (Kobe, Japan)

⑮ T. Tanaka, T. Kaisho. 2008.10.1-5. PDLIM2 and HSP70 cooperatively terminate Toll-like receptor-mediated NF- κ B activation. The 10th International Symposium on Dendritic Cells, DC2008 (Kobe, Japan)

⑯ T. Kaisho (4人中1番目) . 2008.9.7-11. Molecular mechanism of type I interferon production from plasmacytoid dendritic cell. The Awaji International Forum on Infection and Immunity. (Awaji Island, Hyogo, Japan)

[図書] (計 4 件)

① 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)、査読有

② 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、査読無

③ 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、査読無

④ T. Kaisho, T. Sugiyama and K. Hoshino. 2008. Characteristics of dendritic cell responses to nucleic acids, in *Nucleic Acids in Innate Immunity* (edited by Ken J. Ishii and Shizuo Akira), p43-58 (CRC Press, USA)、査読有

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

①

名称 : 創傷治療剤及びそのスクリーニング方法

発明者 : 田中貴志、改正恒康
権利者 : 独立行政法人理化学研究所
種類 : 特願
番号 : 2009-254379
出願年月日 : 平成 21 年 11 月 5 日
国内外の別 : 国内

②

名称 : 創傷治療剤及びそのスクリーニング方法
発明者 : 田中貴志、改正恒康
権利者 : 独立行政法人理化学研究所
番号 : 12/613134
出願年月日 : 平成 21 年 11 月 5 日
国内外の別 : アメリカ

③

名称 : I 型 IFN の産生阻害剤、及びその探索方法
発明者 : 改正恒康、星野克明、杉山孝弘
権利者 : 独立行政法人理化学研究所
種類 : 特願
番号 : 2008-220193
出願年月日 : 平成 20 年 8 月 28 日
国内外の別 : 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.riken.jp/hosdef/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

改正 恒康 (KAISHO TSUNEYASU)

独立行政法人理化学研究所・生体防御研究チーム・チームリーダー
60224325

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし