

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293106

研究課題名(和文) 樹状細胞による腸管免疫制御機構の解明

研究課題名(英文) Clarification of the intestinal immune regulatory mechanisms by dendritic cells

研究代表者

改正 恒康 (Tsuneyasu, Kaisho)

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) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：ケモカイン受容体XCR1を発現するDCサブセット(XCR1+DC)を恒常的に欠失するマウスを作成、解析することにより、腸管免疫を最適な環境に維持するためにXCR1+DCが必須であることを見出し、XCR1+DCを介した新たな腸管免疫制御機構を解明した。また、XCR1+DCに蛍光タンパクKikumeを発現させたマウスを用いることにより、免疫応答の際のXCR1+DCの機能的動態、T細胞との相互作用を可視化することが可能になった。

研究成果の概要(英文)：We have generated the mutant mice lacking a dendritic cell subset expressing a chemokine receptor, XCR1, (XCR1+DC) constitutively and have found that XCR1+DC was required for keeping intestinal immune homeostasis. This indicates novel XCR1+DC-dependent mechanisms for intestinal immune regulation. We have also generated the mutant mice expressing a fluorescence protein, Kikume, in XCR1+DC. By analyzing the mice, we have achieved in visualizing functional behavior and interaction of XCR1+DC with T cells.

研究分野：免疫学

キーワード：樹状細胞 腸管免疫 ケモカイン 免疫応答 T細胞 遺伝子改変マウス

1. 研究開始当初の背景

樹状細胞 (DC) は、自然免疫と獲得免疫を連関することにより免疫応答を制御する抗原提示細胞である。DC は多彩な機能を持ち、病原体センサーなどの刺激により炎症性サイトカインや I 型インターフェロン (IFN) を産生することにより自然免疫応答を増強すると共に、抗原提示能力を増強し、共刺激分子の発現や T 細胞分化誘導サイトカインの産生を介して、ヘルパー T 細胞や細胞傷害性 T 細胞の活性化、分化を誘導する。近年、DC がいくつかのサブセットから構成されること、そしてそれらのサブセットがそれぞれの機能的特性を介して、多彩な DC 機能を役割分担することにより免疫応答を制御していることが明らかになってきた。そのような DC サブセットの生体内での機能的意義、動態、およびその分子基盤、細胞生物学的基盤を明らかにすることにより、防御免疫を強化し、免疫疾患の病態を制御することができる新たな治療手段が確立されることが期待される。

ケモカイン受容体 XCR1 を発現する DC (XCR1+DC) は、全 DC の 5-10% を占める DC サブセットである。死細胞を取り込む能力、また、外来抗原を T 細胞に提示し細胞傷害性 T 細胞の分化を誘導する能力 (クロスプレゼンテーション能力) が高いことから、微生物感染や腫瘍免疫の際の防御的な細胞傷害性免疫応答に重要であることが明らかにされている。しかしながら、生体の恒常性維持あるいは様々な炎症病態においてどのような役割を果たしているのか、また、どのような挙動、動態を示すのかについてはまだ不明の部分が多い。

2. 研究の目的

これまでに、XCR1+DC を蛍光物質の発現により追跡できるマウス、また蛍光物質の発現で追跡しながら誘導的に欠失できるマウスを作成、解析することにより、XCR1+DC が、微生物感染や抗腫瘍免疫における細胞傷害性免疫応答に必須であることを示してきた。本研究では、新規の遺伝子改変マウスを作成し、XCR1+DC を中心に、DC サブセットの生体内での機能的意義、動態を解明する。

3. 研究の方法

(1) XCR1+DC を恒常的に欠失するマウスを作成、解析することにより、生体の恒常性維持における XCR1+DC の新たな機能的意義を解明する。

(2) XCR1 遺伝子座に、近紫外光照射により赤変する緑色蛍光タンパク Kikume をコードする遺伝子をノックインしたマウス (XCR1-Kikume マウス) を作成する。このマウスを用いて、皮膚に局在する XCR1+DC の免疫応答後の挙動を解明する。

4. 研究成果

(1) 腸管免疫における XCR1+DC の新たな機能的意義の解明

まず、XCR1 遺伝子座に Cre レコンビナーゼ遺伝子をノックインすることにより、XCR1 を発現している細胞にて Cre レコンビナーゼを発現するマウス (XCR1-cre マウス) を作成した。次に、この XCR1-cre マウスを、Cre レコンビナーゼの発現により翻訳終止領域が除去され、ジフテリアトキシン A サブユニット (Diphtheria toxin A subunit; DTA) 遺伝子が発現するようにデザインされたマウス (ROSA26-stop-DTA マウス) と交配した。そして、XCR1 を発現する細胞だけで DTA が発現するマウス、すなわち、XCR1 発現細胞だけが DTA の作用により死滅し恒常的に欠失するマウス (XCR1-DTA マウス) を作成した (図 1 A)。

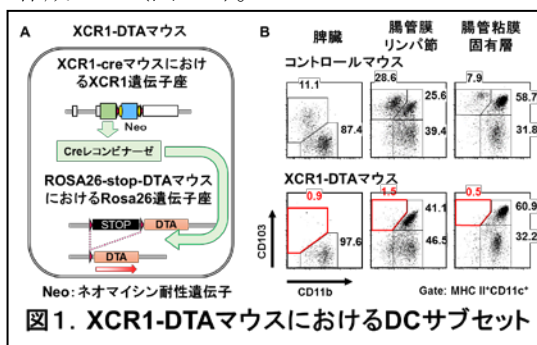


図 1. XCR1-DTAマウスにおけるDCサブセット

マウスの DC は、CD103、CD11b の発現パターンにより、脾臓や皮膚リンパ節では 2 つのサブセット、CD103+CD11b-DC、CD103-CD11b+ DC に分別される (図 1 B)。一方、腸管膜リンパ節や腸管粘膜固有層 (Lamina propria, LP) では、CD103+CD11b+DC が主なサブセットになっており、3 つのサブセットに分別される。XCR1+DC は、CD103+CD11b-DC の大部分を占めており、XCR1-DTA マウスでは期待通り、CD103+CD11b-DC の恒常的欠失が認められた (図 1 B)。

XCR1-DTA マウスにおいて、胸腺、脾臓、リンパ節では、T および B 細胞集団に大きな変化は認められなかったが、LP では CD4 および CD8T 細胞数が減少していた (図 2 A)。

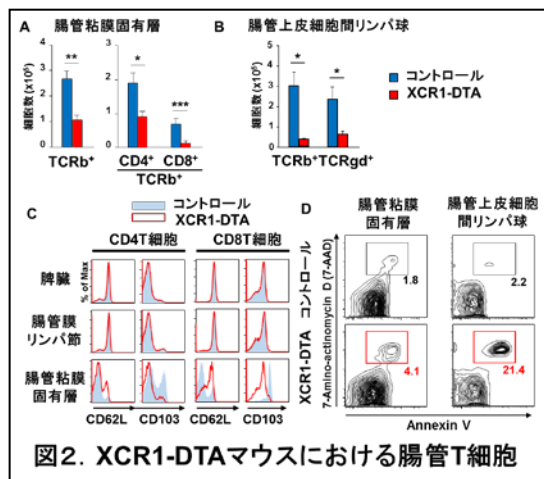


図 2. XCR1-DTAマウスにおける腸管 T 細胞

また、腸上皮内には上皮細胞間リンパ球

(Intraepithelial lymphocytes, IEL) と呼ばれる、主に T 細胞から成る細胞集団が存在するが、XCR1-DTA マウスでは、IEL の T 細胞が顕著に減少していた (図 2 B)。

LP の T 細胞は、脾臓や腸管膜リンパ節の T 細胞と比較して、CD62L (L セレクチン) の発現が低下している一方で、CD103 の発現が亢進しているなど特有の表現型を示す。XCR1-DTA マウスにおいて残存する LP の T 細胞においては、この表現型が阻害されると共に、死細胞の割合が増加していた (図 2 C, D)。これらの結果から、XCR1⁺ DC は、腸管 T 細胞の生存の支持および腸管特有の表現型の維持を通じて、その集団を維持していると考えられた。

IEL については、これまでに様々な実験系で、腸炎症状にブレーキをかける機能が報告されている。そこでデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) の投与による腸炎モデルを検討したところ、コントロールマウスと比較して XCR1-DTA マウスにおいて腸炎症状の悪化が認められた (図 3)。

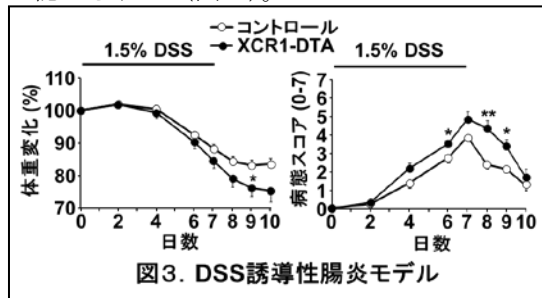


図3. DSS誘導性腸炎モデル

次に XCR1+DC 由来の機能分子として XCR1 に着目し、XCR1 欠損マウスおよび XCR1 のリガンドである XCL1 の欠損マウスの解析を行った。いずれの欠損マウスにおいても、XCR1-DTA マウスと同様に、脾臓やリンパ節の T 細胞はほぼ正常であったが、LP および IEL の T 細胞が減少していた (図は省略)。この結果から、XCR1、XCL1 が XCR1+DC の腸管 T 細胞集団維持に関与していることが示唆された。

XCL1 遺伝子の発現レベルは脾臓 T 細胞と比較して腸管 T 細胞において高く、またその発現レベルは XCR1-DTA マウスにおいて低下していた。また免疫組織染色にて腸管 T 細胞は XCR1+DC と強く相互作用している様子が観察された (図は省略)。このことから XCL1 の産生細胞が腸管 T 細胞であること、そして XCR1+DC がその XCL1 産生に必要であることが示唆された。さらに XCR1 欠損マウス、XCL1 欠損マウスのどちらにおいても、CD103+CD11b-DC が LP において増加している一方で、腸間膜リンパ節において減少していた (図は省略)。このことから、XCR1+DC は XCL1 刺激により LP から腸間膜リンパ節へ恒常的に遊走していると考えられた。

以上の結果から、XCR1+DC が関与する新たな腸管免疫制御機構が明らかになった (図 4)。腸管においては恒常的に T 細胞が活性化され、XCL1 産生が亢進している。最初に T

細胞を活性化する抗原提示細胞は必ずしも XCR1⁺ DC ではないかもしれないが、いったん T 細胞が活性化され、XCL1 が

産生されると、XCR1⁺ DC が優位に T 細胞に遊走することになる。そして、XCR1+DC は、T 細胞の生存を維持すると共に、CD103 の発現上昇や XCL1 の産生亢進など腸管 T 細胞としての表現型を誘導することにより T 細胞集団を維持する。一方、XCR1⁺ DC は、T 細胞から XCL1 刺激を受け取り、腸管リンパ節へと遊走する。このような XCR1⁺ DC と腸管 T 細胞とのクロストークにより、腸管免疫系の恒常性が保たれていることが明らかになった。

(2) 免疫応答における XCR1+DC の機能的動態の解明

DC は、骨髄で生成された後、ホーミング受容体の作用により、皮膚や腸管粘膜などの末梢組織あるいはリンパ節に分布する。免疫応答時には、末梢組織で DC が抗原を取り込むと共に成熟分化し、リンパ節へ到達する。このように、リンパ節内の DC は、末梢組織から移動してきた移動性 DC と骨髄から血流に乗ってホーミングしてきた常在性 DC に大別される。XCR1+DC についても移動性 DC、常在性 DC、2 種類の DC が存在するが、それらの機能的意義、動態については不明の部分が多い。

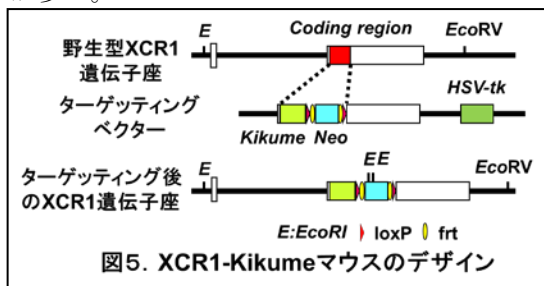


図5. XCR1-Kikumeマウスのデザイン

移動性 XCR1+DC と常在性 XCR1+DC を識別するために、XCR1-Kikume マウスを作成した (図 5)。XCR1-Kikume マウスにおいては期待通り、XCR1+DC に選択的に緑色蛍光 (KikG) が検出されると共に、皮膚への近紫外光照射により XCR1+DC が赤色蛍光 (KikR) を発するようになった (図 6)。また、皮膚への近紫外光照射後 24 時間では、赤色蛍光細胞 (移動性 XCR1+DC) は所属リンパ節内の B 細胞領域に近い皮質近傍部を中心に分布していたが、照射後 48、72 時間

と時間が経つにつれて、髄質深部に検出されるようになった(図7)。

次に XCR1-Kikum e マウスに Did ラベルした抗原特異的

CD8 陽性 T 細胞を移入してから 24 時間後、皮膚への近紫外線照射と共に、抗原(卵白アルブミン、OVA)と免疫アジュバント(2本鎖 RNA)で免疫を行った。免疫後 24 時間で、リンパ節は常在性 XCR1+DC に富む領域(緑色)と移動性 XCR1+DC に富む領域(赤色)に分かれたが、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞は主に赤色領域に分布していた(図8)。また、常在性 XCR1+DC に比較して、移動性 XCR1+DC は、共刺激分子 CD80、CD86 の発現が増強しており(図は省略)、抗原特異

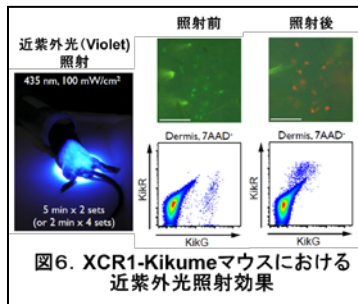


図6. XCR1-Kikum e マウスにおける近紫外光照射効果

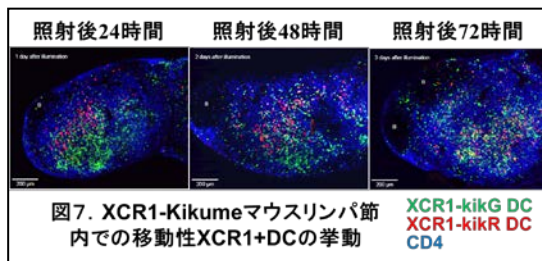


図7. XCR1-Kikum e マウスリンパ節内での移動性 XCR1+DC の挙動

的 CD8 陽性 T 細胞の多くが移動性 XCR1+DC と会合していることも明らかになった(図9)。

以上のように、XCR1-Kikum e マウスを用いて、

常在性 XCR1+DC と移動性 XCR1+DC を区別して解

析することが可能になった。そして、移動性 XCR1+DC の機能的動態と共に、常在性 XCR1+DC と比較して移動性 XCR1+DC が、共刺激分子を高発現し、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞と密接に相互作用していることが明らかになった。

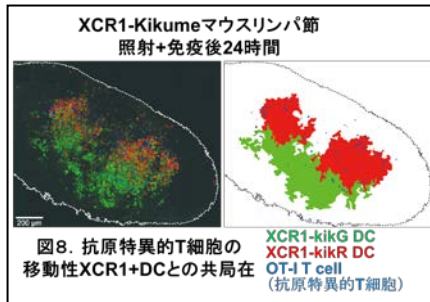


図8. 抗原特異的 T 細胞の移動性 XCR1+DC との共局在

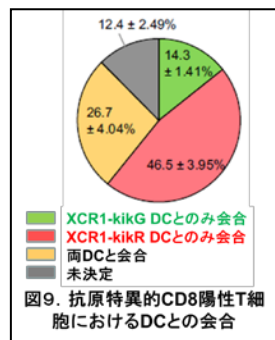


図9. 抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞における DC との会合

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 21 件)

Review (全て査読有)

1. H. Hemmi, K. Hoshino, **T. Kaisho**. In vivo ablation of dendritic cell subset expressing the chemokine receptor XCR1. *Methods Mol Biol.* 2016;1423:247-53. DOI: 10.1007/978-1-4939-3606-9_17.
2. I. Sasaki, **T. Kaisho**. 2014. Transcriptional Control of dendritic cell differentiation. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 381:257-278. DOI: 10.1007/82_2014_378.
3. K. Miyake, **T. Kaisho**. 2014. Homeostatic inflammation in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 30:85-90. DOI: 10.1016/j.coi.2014.08.003.

原著論文 (全て査読有)

4. A. Brewitz, S. Eickhoff, S. Dähling, T. Quast, S. Bedoui, R. A. Kroczeck, C. Kurts, N. Garbi, W. Barchet, M. Iannacone, F. Klauschen, W. Kolanus, **T. Kaisho**, M. Colonna, R. N. Germain, W. Kastanmüller. 2017. CD8+ T cells orchestrate pDC-XCR1+ dendritic cell spatial and functional cooperativity to optimize priming. *Immunity* 46:205-219. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.01.003
5. C. Shimokawa, T. Kanaya, M. Hachisuka, K. Ishiwata, H. Hisaeda, Y. Kurashima, H. Kiyono, T. Yoshimoto, **T. Kaisho**, H. Ohno. 2017. Mast Cells Are Crucial for Induction of Group 2 Innate Lymphoid Cells and Clearance of Helminth Infections. *Immunity* 46:863-874. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.04.017
6. N. J. Daniels, E. Hyde, S. Ghosh, K. Seo, K. M. Price, K. Hoshino, **T. Kaisho**, T. Okada, F. Ronchese. 2016. Antigen-specific cytotoxic T lymphocytes target airway CD103+ and CD11b+ dendritic cells to suppress allergic inflammation. *Mucosal Immunol.* 9:229-239. DOI: 10.1038/mi.2015.55.
7. M. Kitano, C. Yamazaki, A. Takumi, T. Ikeno, H. Hemmi, N. Takahashi, K. Shimizu, Scott E. Fraser, K. Hoshino, **T. Kaisho**, T. Okada. 2016. Imaging of the cross-presenting dendritic cell subsets in the skin-draining lymph node. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 113:1044-1049. DOI: 10.1073/pnas.1513607113
8. T. Ohta, M. Sugiyama, H. Hemmi, C. Yamazaki, S. Okura, I. Sasaki, Y. Fukuda, T. Orimo, K. J. Ishii, K. Hoshino, F. Ginhoux, **T. Kaisho**. 2016. Crucial roles of XCR1-expressing dendritic cells and the XCR1-XCL1 chemokine axis in intestinal immune homeostasis. *Sci. Rep.* Mar 23;6:23505. DOI: 10.1038/srep23505.
9. E. W. Roberts, M. L. Broz, M. Binnewies, M. B. Headley, A. E. Nelson, D. M. Wolf, **T. Kaisho**, D. Bogunovic, N. Bhardwaj, M. F. Krummel. 2016. Critical role for CD103+/CD141+ dendritic cells bearing CCR7 for tumor antigen trafficking and priming of T cell immunity in

- melanoma. *Cancer Cell* 30:324-336.
DOI: 10.1016/j.ccell.2016.06.003
10. Y. Sato, A. Mii, Y. Hamazaki, H. Fujita, H. Nakata, K. Masuda, S. Nishiyama, S. Shibuya, H. Haga, O. Ogawa, A. Shimizu, S. Narumiya, **T. Kaisho**, M. Arita, M. Yanagisawa, M. Miyasaka, K. Sharma, N. Minato, H. Kawamoto, M. Yanagita. 2016. Heterogeneous fibroblasts underlie age-dependent tertiary lymphoid tissues in the kidney. *JCI Insight* 1:e87680.
DOI: 10.1172/jci.insight.87680
11. 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.
DOI: 10.1182/blood-2014-02-557983
12. S. Eickhoff, A. Brewitz, M. Y. Gerner, F. Klauschen, K. Komander, H. Hemmi, N. Garbi, **T. Kaisho**, R. N. Germain, W. Kastentmüller. 2015. Robust anti-viral immunity requires multiple distinct T cell-dendritic cell interactions. *Cell* 162:1322-1337.
DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.004
13. R. Ono, **T. Kaisho**, T. Tanaka. 2015. PDLIM1 inhibits NF- κ B-mediated inflammatory signaling by sequestering the p65 subunit of NF- κ B in the cytoplasm. *Sci. Rep.* 5:18327.
DOI: 10.1038/srep18327.
14. 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.
DOI: 10.1016/j.celrep.2014.07.012
15. 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.
DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.096
16. 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.
DOI: 10.4049/jimmunol.1400985
17. 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.
DOI: 10.1084/jem.20141207
18. T. Tanaka, A. Shibasaki, R. Ono, **T. Kaisho**. 2014. HSP70 mediates degradation of the p65 subunit of nuclear factor κ B to inhibit inflammatory signaling. *Sci. Signal.* 7(356), ra119.
DOI: 10.1126/scisignal.2005533
- 総説 (全て査読無)
19. 大田友和、**改正恒康**. 2017. 樹状細胞による腸管免疫恒常性維持機構. 実験医学 (増刊) 35(7):61-67(1103-1109) Crucial roles of dendritic cells in intestinal immune homeostasis.
20. **改正恒康**. 2016. 自然炎症 炎症に関する新たな概念. 生物の科学 遺産 70(6):492-497(1871-1876)
21. **改正恒康**. 2015. 自己免疫疾患における自然免疫システムの役割. 実験医学 (増刊) 33(12):19-24(1871-1876) Innate immune system in autoimmunity.
22. 大田友和、**改正恒康**. 2015. 樹状細胞サブセットと内因性リガンド. 炎症と免疫 23(6):477-482.
- [学会発表] (計 21 件)
1. 国内学会発表 (シンポジウム)
1. **T. Kaisho** 2016.12.7. Dynamic control of inflammatory signaling by organelles in DC/macrophages. 第 45 回日本免疫学会総会 (日本免疫学会総会・学術集会記録, Overview talk, 2016) 沖縄コンベンションセンターラグ
2. **改正恒康** 2015.1.31. Intestinal Immune Homeostasis Regulated by Dendritic Cells. 東京 The 3rd Homeostatic Inflammation International Symposium.
3. **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)
4. **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 京都 The 87th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society.
2. 国内学会 (一般演題)
5. Y. Nakamura, C. Yarimizu, **T. Kaisho**, J. Kunisawa, H. Kiyono, K. Hase. Intestinal M cells contribute to maintenance of gut immune homeostasis. 2016.12.5-7, 沖縄 宜野湾 沖縄コンベンションセンター (第 45 回日本免疫学会総会・学術集会記録 45:28,2016)
6. T. Ohta, H. Hemmi, Y. Fukuda, I. Sasaki, T. Orimo, **T. Kaisho**. Crosstalk between XCR1-expressing dendritic cells and intestinal T cells keeps intestinal homeostasis through the XCR1-XCL1 chemokine axis. 2016.12.5-7, 沖縄 宜野湾 沖縄コンベンションセンター (第 45 回日本免疫学会総会・学術集会記録 45:29,2016)
7. I. Sasaki, S. Fukuda, T. Orimo, H. Hemmi, Y. Fukuda, T. Ohta, **T. Kaisho**. Metabolic basis for

cholera toxin-induced IL-1beta production in synergy with lipopolysaccharides. 2016.12.5-7, 沖縄 宜野湾 沖縄コンベンションセンター (第 45 回日本免疫学会総会・学術集会記録 45:50,2016)

8. K. Kanno, M. Odanaka, M. Imai, A. Nishioka, M. Nose, H. Hemmi, **T. Kaisho**, A. Morita, S. Yamazaki. Dose Juzen-Taiho-To have immuno-suppressive effect? 2016.12.5-7, 沖縄 宜野湾 沖縄コンベンションセンター (第 45 回日本免疫学会総会・学術集会記録 45:109,2016)

9. A. Kimura, Y. Ishida, M. Nosaka, Y. Kuninaka, I. Sasaki, Y. Fukuda, **T. Kaisho**, T. Kondo. Spi-B plays a protective role in pressure overload-induced heart failure through attenuation of cardiac inflammation. 2016.12.5-7, 沖縄 宜野湾 沖縄コンベンションセンター (第 45 回日本免疫学会総会・学術集会記録 45:121,2016)

10. Y. Mizumoto, H. Hemmi, M. Katsuda, M. Sugiyama, T. Ohta, Y. Fukuda, A. Miyamoto, H. Yamaue **T. Kaisho**. Chemokine-directed cancer antigen peptide delivery to the XCR1+ dendritic cell subset. 2016.12.5-7, 沖縄 宜野湾 沖縄コンベンションセンター (第 45 回日本免疫学会総会・学術集会記録 45:137,2016)

11. A. Taruya, A. Kimura, M. Nosaka, Y. Ishida, Y. Kuninaka, I. Sasaki, Y. Fukuda, **T. Kaisho**, T. Kondo. The absence of Spi-B exaggerates acute aortic dissection in mice. 2016.12.5-7, 沖縄 宜野湾 沖縄コンベンションセンター (第 45 回日本免疫学会総会・学術集会記録 45:148,2016)

12. 水本有紀、勝田将裕、宮澤基樹、北畑裕司、津村亜矢子、宮本篤、中森幹人、尾島敏康、邊見弘明、**改正恒康**、山上裕機 Development of new cancer peptide vaccine therapy that targets XCR1+ dendritic cell 2016.10.6-8. 神奈川 横浜 (第 75 回日本癌学会学術総会)

13. Y. Mizumoto, H. Hemmi, M. Katsuda, T.Ohta, Y. Fukuda, H. Yamaue, **T. Kaisho**. Effective anti-tumor immunity provoked by chemokine-directed delivering to a DC subset with high CTL-inducing ability. 2015.11.18-20, 札幌コンベンションセンター (第 44 回日本免疫学会総会・学術集会記録 44:114,2015)

14. T. Orimo, I. Sasaki, S. Fukuda, H. Hemmi, Y. Fukuda, **T. Kaisho**. Role of the polyamine pathway in Choleta toxin-induces production of proinflammatory cytokines. 2015.11.18-20, 札幌コンベンションセンター (第 44 回日本免疫学会総会・学術集会記録 44:159,2015)

15. C. Shimokawa, T. Kanaya, Y. Kurashima, H. Kiyono, **T. Kaisho**, H. Ohno. Mast cells are crucial for group 2 innate lymphoid cells in helminthic infection. 2015.11.18-20, 札幌コンベンションセンター (第 44 回日本免疫学会総会・学術集会記録 44:55,2015)

16. T. Tanaka, A. Shibasaki, R. Ono, **T. Kaisho**. Fbxo21, a component of ubiquitin E3 ligase complex, associates with PDLIM2 and specifically regulates NF-κB-mediated inflammatory signaling. 2015.11.18-20, 札幌コンベンションセンター (第 44 回日本免疫学会総会・学術集会記録 44:80,2015)

17. Y. Nakamura, C.Yarimizu, S.Murayama, **T. Kaisho**, H. Kiyono, K. Hase. Biological significance of intestinal M cells in Th17 response to mucosal infection. 2015.11.18-20, 札幌コンベンションセンター (第 44 回日本免疫学会総会・学術集会記録 44:118,2015)

18. C. Shimokawa, T. Kanaya, K. Ishiwata, Y. Kurashima, H. Kiyono, **T. Kaisho**, H. Ohno. Resistance to a helminthic infection is dependent on mast cell activation mediated by ATP in Spi-B-deficient mice. 2014.12.10-12, 国立京都国際会館 (第 43 回日本免疫学会総会・学術集会記録 43:213, 2014)

19. I. Sasaki, S. Fukuda, T. Orimo, H. Hemmi, **T. Kaisho**. Roles of Arginase I in Cholera toxin-induced production of proinflammatory cytokines. 2014.12.10-12, 国立京都国際会館 (第 43 回日本免疫学会総会・学術集会記録 43:99, 2014)

20. S. Yamazaki, A. Nishioka, **T. Kaisho**, O. Taguchi, S. Sakaguchi, A.Morita. Homeostasis of thymus-derived Foxp3+ regulatory T cells is controlled by ultraviolet B exposure in the skin. 2014.12.10-12, 国立京都国際会館 (第 43 回日本免疫学会総会・学術集会記録 43:176, 2014)

21. T. Ohta, S. Okura, H. Hemmi, M. Sugiyama, I. Sasaki, C. Yamazaki, K. Hoshino, **T. Kaisho**. XCL1 and XCR1 are involved in intestinal immune homeostasis by dendritic cells. 2014.12.10-12, 国立京都国際会館 (第 43 回日本免疫学会総会・学術集会記録 43:203, 2014)

[図書] なし
[産業財産権] なし

[その他] ホームページ

<http://www.wakayama-med.ac.jp/med/seitai/index.php>

2016年4月14日 18時30分 NHK 和歌山ニュース 「樹状細胞」が腸炎抑制か
2016年4月16日 和歌山新報 免疫の樹状細胞の新機能を発見
2016年4月26日 産経新聞「樹状細胞」腸炎を抑制

6. 研究組織

(1)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