

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05417

研究課題名（和文）免疫とがんを支配するシンギュラリティ細胞の解明

研究課題名（英文）Singularity cells in immunity and cancer development

研究代表者

岡崎 拓（Okazaki, Taku）

東京大学・定量生命科学研究所・教授

研究者番号：00362468

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 99,500,000円

研究成果の概要（和文）：自己反応性T細胞の活性化がエフェクター能を獲得する段階において特に厳密に制御されており、その制御不全により疾患が急速に進行することを見出した。また、その制御に関わる抑制性免疫補助受容体PD-1が、T細胞のエフェクター機能に関与する遺伝子の発現誘導を相対的に強く抑制していること、抗原親和性の低いTCRを発現するT細胞ほどPD-1による抑制を受けやすいことなどを明らかにした。さらに、腫瘍が形成される過程において、腫瘍および所属リンパ節において抑制性の免疫環境が早い時期に形成されること、それによりがん細胞に特異的なT細胞の増殖が減退することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抑制性免疫補助受容体PD-1を標的としたがん免疫療法の成功により、がんに対する免疫療法が大きな関心を集めているが、奏効率の向上と自己免疫様の副作用の軽減が課題となっている。がんや自己組織に対する免疫応答が進行するメカニズムが解明されることにより、より効果的かつ安全な治療法の開発が促進されると期待される。

研究成果の概要（英文）：First, we demonstrated that autoreactive CD8+ T cells in NOD mice went through four activation phases and PD-1 strongly attenuated the transition from the second to the third phase, where effector functions were acquired by analyzing their activation trajectory. Next, we found that T cell receptor (TCR) signal strength required for the induction of genes varies across different genes and PD-1 preferentially inhibits the induction of genes that require stronger TCR signal. We further demonstrated that PD-1 inhibits the expression of TCR-inducible genes efficiently when the affinity between TCR and peptide-MHC complex is low. These results indicate that inhibitory co-receptors do not weaken T cell responses uniformly, but they impose qualitative control of T cell responses. We also revealed the establishment of immuno-suppressive environment in tumors and draining lymph nodes during the early phase of tumor development, which attenuates the proliferation of tumor-specific T cells.

研究分野：免疫学

キーワード：免疫補助受容体 自己免疫 がん免疫 シンギュラリティ生物学

1. 研究開始当初の背景

免疫系は、病原微生物などの異物を認識して排除あるいは無力化することを第一の目的とする。獲得免疫系を担う T 細胞は、T 細胞抗原受容体 (TCR) を用いて抗原を認識するが、TCR 遺伝子の塩基配列は細胞ごとに異なり、 10^{18} もの多様性を有することから、特定の抗原に反応する T 細胞の数は極めて少数である。特定の抗原に特異的な T 細胞の数が少ないことに加え、T 細胞は抗原と遭遇するだけで一様に活性化される訳ではなく、様々な時間的あるいは確率的条件を満たす細胞のみが活性化に至る。がん細胞に特異的な T 細胞が活性化することによりがん細胞が排除され、自己抗原に特異的な T 細胞が活性化することにより自己免疫疾患が惹起されるが、がん細胞の排除や自己免疫疾患の発症は徐々に進行するのではなく、劇的に変化する点が存在する。例えば、膵臓の β 細胞が自己反応性 T 細胞によって破壊されることにより 1 型糖尿病を発症する NOD マウスでは、15 週齢で発症する個体もいれば 50 週齢でも発症しない個体がいるなど、個体間で発症時期が大きく異なる。この際、膵 β 細胞周囲への T 細胞の浸潤の程度に個体差は比較的小さいことから、個体によって異なるタイミングで膵 β 細胞に対する免疫応答の質が劇的に変化し、膵 β 細胞の破壊が一気に進んで糖尿病を発症すると考えられる。すなわち、抗原特異的な T 細胞応答、がん細胞に特異的な T 細胞によるがん細胞の排除、自己抗原に特異的な T 細胞による自己免疫疾患の発症はシグナリティ現象と捉えることができる。

2. 研究の目的

近年、活性化した T 細胞上に発現する抑制性免疫補助受容体 PD-1 に対する阻害抗体を用いたがん免疫療法、いわゆる免疫チェックポイント阻害療法が、様々ながんに対して劇的な治療効果を示したことから、免疫補助受容体が大きな注目を集めている。これまでの解析から、PD-1 およびその他の免疫補助受容体が T 細胞活性化の頻度や閾値を左右する鍵分子である可能性が示唆されているが、その詳細は不明である。そこで各種免疫補助受容体が T 細胞の活性化を制御するメカニズムを解明することを目的とした。特に、上述の NOD マウスでは、PD-1 の機能を阻害することにより 1 型糖尿病の発症が劇的に促進されることから、PD-1 の機能阻害が 1 型糖尿病発症の原因となる自己反応性 T 細胞の特性に与える影響を解明することを目的とした。さらに、がん細胞に対する T 細胞応答の経時的な変化および免疫チェックポイント阻害療法による影響を解析することにより、がん細胞に特異的な T 細胞の活性化を制御する機構および免疫抑制性のがん微小環境が形成される機構の解明を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 自己免疫性 1 型糖尿病の発症における自己反応性 T 細胞の活性化制御機構の解明

NOD マウスに抗 PD-L1 抗体を投与した後、膵臓に浸潤している CD8 陽性 T 細胞を単離し、一細胞解析により免疫関連遺伝子の mRNA を定量した。免疫関連遺伝子の発現パターンにより CD8 陽性 T 細胞をクラスタリングして自己反応性 T 細胞が活性化される経路を描出するとともに、抗 PD-L1 抗体の投与が与える影響を解析した。

(2) PD-1 による T 細胞活性化制御機構の解明

マウス B リンパ腫細胞株 IIA1.6 細胞を抗原提示細胞として、ovalbumin (OVA) の部分ペプチド (pOVA₃₂₃₋₃₃₉) を認識する TCR を発現する DO11.10 T 細胞を PD-1 シグナル存在下あるいは非存在下で抗原刺激した。全遺伝子の発現量を cap analysis of gene expression (CAGE) 法にて定量した。各遺伝子について、最大の発現量の 50% の発現を誘導するのに必要な抗原量 (EC₅₀) および PD-1 により抑制を受ける程度 (PD-1 感受性) を算出し、両者の相関を解析した。各遺伝子の EC₅₀ および PD-1 感受性と相関する転写開始点の特徴を探索した。PD-1 感受性が高い遺伝子の特徴を gene set enrichment 法にて解析した。

(3) PD-1 により強く抑制される T 細胞の特性の解明

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) の部分ペプチド (pMOG₃₅₋₅₅) を認識するものの、ペプチドへの親和性が異なる TCR を 6 種類、TCR を欠く T 細胞に導入し、PD-1 シグナル存在下あるいは非存在下で抗原刺激した。活性化に伴い発現が誘導される遺伝子の mRNA を定量し、PD-1 感受性を算出した。OVA の部分ペプチド (pOVA₂₅₇₋₂₆₄) を認識する OT-I TCR に対して異なる親和性を有する 6 種類の変異抗原ペプチドを用いて、OT-I TCR を発現する T 細胞を PD-1 シグナル存在下あるいは非存在下で抗原刺激した。活性化に伴い発現が誘導される遺伝子の mRNA を定量し、PD-1 感受性を算出した。

(4) 抑制性免疫補助受容体 LAG-3 により抑制される T 細胞の特性の解明

MHC クラス II β 鎖の N 末に抗原ペプチドを付加し、 α 鎖と共に T 細胞株 BW5147 細胞に発現させた。MHC クラス II に結合する部位に変異を導入した抗原ペプチドを用いることにより、ペプチド-MHC クラス II 複合体の安定性を変化させた。各種ペプチド-MHC クラス II 複合体を発現させた細胞を可溶性 LAG-3 タンパク質で染色し、LAG-3 との結合能をフローサイトメーターにて評価した。MHC クラス II と安定な複合体あるいは不安定な複合体を形成することが先行研究によって示されているペプチドを用いてマウスを免疫し、各々に対して特異的な T 細胞応答を ELISPOT 法にて評価した。

(5) 抗がん免疫制御機構の解明

蛍光タンパク質を導入した C57BL/6 系統マウス由来の乳がん細胞株 E0771 (E0771-EGFP) を、同系マウスの乳腺皮下に移植・増殖させ、所属リンパ節への転移を誘導する実験系を構築した。本実験系を用いて、がん細胞とストローマ細胞や免疫細胞、脈管構造などの組織構造を解析した。また、抗 PD-L1 抗体を投与し、腫瘍の微小環境が免疫チェックポイント阻害療法の効果に与える影響を解析した。さらに、腫瘍の形成がセンチネルリンパ節における免疫応答に与える影響を解析した。モデル抗原として OVA を発現した E0771 細胞 (E0771-OVA) および OVA 特異的 TCR トランスジェニックマウス由来 T 細胞 (OT-I) の同時移植により、がん抗原特異的 T 細胞の動態を解析した。

4. 研究成果

(1) 自己免疫性 1 型糖尿病の発症における自己反応性 T 細胞の活性化制御機構の解明

抗 PD-L1 抗体を 1 型糖尿病未発症の NOD マウスに投与すると、自己反応性 T 細胞による膵 β 細胞の破壊が急速に進行し、数日以内に 1 型糖尿病を発症する。PD-1 阻害抗体を投与した NOD マウスの膵臓から CD8 陽性 T 細胞を単離して一細胞遺伝子発現解析を行ったところ、その活性化が 4 段階に制御されていることを見出した。また、PD-1 が 2 段階目から 3 段階目の活性化段階への移行を抑制していること、2 段階目から 3 段階目に移行する際に、自己反応性 CD8 陽性 T 細胞がエフェクター能を獲得することを明らかにした。さらに、ヒトにおける PD-1 阻害によるがん治療との関連を示唆する結果を得た。これらの結果から、自己反応性 T 細胞の活性化は、エフェクター能を獲得する段階において特に厳密に制御されており、その制御不全により疾患が急速に進行する可能性が示唆された。

(2) PD-1 による T 細胞活性化制御機構の解明

試験管内で T 細胞を抗原特異的に活性化し、T 細胞の活性化に伴う遺伝子発現を網羅的に解析したところ、TCR 応答性遺伝子には PD-1 によって発現誘導の抑制を受けやすい遺伝子と受けにくい遺伝子が存在することを明らかにした。その際、各 TCR 応答性遺伝子について、発現誘導に必要な抗原量の EC₅₀ が PD-1 感受性と強く相関すること、すなわち発現に多くの抗原を必要とする遺伝子ほど PD-1 によって強く抑制されることを見出した。また、各遺伝子の EC₅₀ および PD-1 感受性と相関する転写開始点近傍の特徴を複数抽出し、それらによる影響を実験的に証明した。さらに、PD-1 感受性が高い遺伝子には T 細胞のエフェクター機能に関与する遺伝子が多く含まれることを、gene set enrichment 法を用いて明らかにした。これらの結果から、PD-1 は単に T 細胞の活性化の程度を弱めているだけでなく、活性化の質を制御していることが明らかとなっ

た。

(3) PD-1 により強く抑制される T 細胞の特性の解明

抗原ペプチド (pMOG₃₅₋₅₅) への親和性が異なる 6 種類の TCR を比較したところ、親和性が低い TCR を発現する T 細胞ほど、TCR 応答性遺伝子の発現誘導が PD-1 によって強く抑制されることを見出した。TCR の親和性が低い T 細胞ほど、各遺伝子の発現誘導に多くの抗原を必要とするため、各遺伝子の EC₅₀ が増大し、PD-1 による抑制を強く受けると考えられる。OT-I TCR に対して異なる親和性を有する 6 種類の変異ペプチドを比較した際にも、親和性が低い変異ペプチドで刺激した場合ほど、TCR 応答性遺伝子の発現誘導が PD-1 によって強く抑制されることが確認された。抗原ペプチドの親和性が低い時ほど、各遺伝子の発現誘導に多くの変異抗原ペプチドを必要とするため、各遺伝子の EC₅₀ が増大し、PD-1 による抑制を強く受けると考えられる。これらの結果から、PD-1 が特定の自己反応性 T 細胞およびがん特異的 T 細胞の活性化を優先的に抑制している可能性が示唆された。

(4) 抑制性免疫補助受容体 LAG-3 により抑制される T 細胞の特性の解明

抑制性免疫補助受容体 LAG-3 は、MHC クラス II に結合すると他のグループによって以前に報告されていたが、相反する結果も報告されており、その真偽は不明であった。また、MHC クラス II は、提示する抗原ペプチドの特性によって、安定な立体構造をとる場合と不安定な立体構造をとる場合が知られていたが、ペプチド-MHC クラス II 複合体の安定性の違いが有する生物学的な意義は定かではなかった。ペプチド-MHC クラス II 複合体の安定性が LAG-3 との結合に影響を与える可能性を見出したことから、安定なペプチド-MHC クラス II 複合体あるいは不安定なペプチド-MHC クラス II 複合体を発現させた細胞を作製し、LAG-3 結合能を評価した。その結果、LAG-3 が安定なペプチド-MHC クラス II 複合体と選択的に結合することを明らかにした。また、MHC クラス II と安定な複合体あるいは不安定な複合体を形成するペプチドを用いてマウスを免疫し、各々に対して特異的な T 細胞応答を評価したところ、MHC クラス II と安定な複合体を形成するペプチドに対する T 細胞応答が LAG-3 によって強く抑制されることを見出した。これらの結果から、LAG-3 が特定の条件を満たす T 細胞の活性化を選択的に抑制していることが明らかになった。

(5) 抗がん免疫応答の制御機構の解明

蛍光タンパク質を導入した C57BL/6 系統マウス由来の乳がん細胞株 E0771 (E0771-EGFP) を、同系マウスの乳腺皮下に移植・増殖させ、所属リンパ節への転移を誘導する実験系を用いて、がん細胞とストローマ細胞や免疫細胞、脈管構造などの組織構造との詳細な空間分布、特徴的な浸潤様式を明らかにした。また、抗 PD-L1 阻害抗体による抗がん免疫応答の賦活化を検討し、がん細胞移植後早期の抗 PD-L1 抗体投与では原発巣増殖が明確に抑制されたが、移植後 2 週間以降からの投与では効果が消失することを見出した。このことから、免疫抑制環境が早い時期に形成され、その確立後には免疫チェックポイント阻害によるがん免疫賦活化が困難な場合があることを明らかにした。

モデル抗原として OVA を発現した E0771 細胞 (E0771-OVA) の乳腺皮下移植、および OVA 特異的 TCR トランスジェニックマウス由来 T 細胞 (OT-I) の同時移植系において、乳がん細胞移植後 1 日以内に所属リンパ節内における抗原依存的な OT-I 細胞の移動停止をライブイメージングにより確認し、移植後数日の分裂増殖をフローサイトメトリーにより検出した。また、EGFP を発現する OT-I 細胞 (OT-I-EGFP) を事前に少数移入したマウスに、E0771-OVA 細胞を第 5 乳腺皮下に移植した結果、センチネルリンパ節である鼠径リンパ節内においてほぼ検出限界以下であった OT-I-EGFP 細胞が、E0771-OVA 細胞移植後 5 日目をピークに劇的に増殖することをフローサイトメトリーにより検出した。また、リンパ節組織切片ではがん抗原が到達する側の小葉 T 細胞領域において増殖した後、拡散していくことを確認した。他のリンパ節や脾臓では数日遅れて OT-I-EGFP 細胞の増加が確認されることから、センチネルリンパ節におけるがん抗原特異的 T 細胞の増殖後に全身へ拡散する過程を追跡した。マウス皮下に E0771 細胞を移植する腫瘍形成実験系において、がん細胞を移植してから 1~2 週間後に、センチネルリンパ節である鼠径リンパ節

では抗原特異的 T 細胞の活性化・増殖が大幅に低下することを見出した。この現象にリンパ節ストローマ細胞の変容や抗原特異的 B 細胞の関与を示唆する知見を得た。これらの結果から、がん細胞増殖により、時間経過とともに所属リンパ節において免疫抑制環境が形成されるメカニズムの一端が明らかにされた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計45件（うち査読付論文 30件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Jin Jianshi, Ogawa Taisaku, Hojo Nozomi, Kryukov Kirill, Shimizu Kenji, Ikawa Tomokatsu, Imanishi Tadashi, Okazaki Taku, Shiroguchi Katsuyuki	4. 巻 120
2. 論文標題 Robotic data acquisition with deep learning enables cell image-based prediction of transcriptomic phenotypes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2210283120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2210283120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katakai Tomoya	4. 巻 13
2. 論文標題 Yin and yang roles of B lymphocytes in solid tumors: Balance between antitumor immunity and immune tolerance/immunosuppression in tumor-draining lymph nodes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1088129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2023.1088129	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Daichi, Watarai Tomoya, Ozawa Madoka, Kanda Yasuhiro, Saika Fumihiro, Kiguchi Norikazu, Takeuchi Arata, Ikawa Masahito, Matsuzaki Shinsuke, Katakai Tomoya	4. 巻 13
2. 論文標題 Tas2R signaling enhances mouse neutrophil migration via a ROCK-dependent pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 973880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.973880	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ozawa Madoka, Nakajima Shihori, Kobayashi Daichi, Tomii Koichi, Li Nan-Jun, Watarai Tomoya, Suzuki Ryo, Watanabe Satoshi, Kanda Yasuhiro, Takeuchi Arata, Katakai Tomoya	4. 巻 10
2. 論文標題 Micro- and Macro-Anatomical Frameworks of Lymph Nodes Indispensable for the Lymphatic System Filtering Function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 902601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2022.902601	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 杉浦大祐、岡崎 拓	4. 巻 40
2. 論文標題 PD-1の機能制限解除による自己免疫疾患の治療	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2172 ~ 2175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18958/7061-00003-0000210-00	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡崎一美、岡崎 拓	4. 巻 40
2. 論文標題 免疫チェックポイント分子と自己免疫	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2420 ~ 2426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 丸橋拓海、杉浦大祐、岡崎 拓	4. 巻 40
2. 論文標題 免疫チェックポイント阻害剤の作用メカニズム	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 3340 ~ 3345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 清水謙次、岡崎 拓	4. 巻 77
2. 論文標題 PD-1は抗原親和性の低いT細胞の活性化を選択的に抑制する	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 630 ~ 636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruhashi Takumi, Sugiura Daisuke, Okazaki II-mi, Shimizu Kenji, Maeda Takeo K., Ikubo Jun, Yoshikawa Harunori, Maenaka Katsumi, Ishimaru Naozumi, Kosako Hidetaka, Takemoto Tatsuya, Okazaki Taku	4. 巻 -
2. 論文標題 Binding of LAG-3 to stable peptide-MHC class II limits T-cell function and suppresses autoimmunity and anti-cancer immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2022.03.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugiura Daisuke, Okazaki II-mi, Maeda Takeo K., Maruhashi Takumi, Shimizu Kenji, Arakaki Rieko, Takemoto Tatsuya, Ishimaru Naozumi, Okazaki Taku	4. 巻 23
2. 論文標題 PD-1 agonism by anti-CD80 inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 399 ~ 410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-021-01125-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugiura Daisuke, Shimizu Kenji, Maruhashi Takumi, Okazaki II-mi, Okazaki Taku	4. 巻 33
2. 論文標題 T-cell-intrinsic and -extrinsic regulation of PD-1 function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 693 ~ 698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanda Yasuhiro, Okazaki Taku, Katakai Tomoya	4. 巻 13
2. 論文標題 Motility Dynamics of T Cells in Tumor-Draining Lymph Nodes: A Rational Indicator of Antitumor Response and Immune Checkpoint Blockade	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4616 ~ 4616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13184616	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Kenji, Sugiura Daisuke, Okazaki II-mi, Maruhashi Takumi, Takemoto Tatsuya, Okazaki Taku	4. 巻 118
2. 論文標題 PD-1 preferentially inhibits the activation of low-affinity T cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2107141118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2107141118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Daichi, Sugiura Yuki, Umemoto Eiji, Takeda Akira, Ueta Hisashi, Hayasaka Haruko, Matsuzaki Shinsuke, Katakai Tomoya, Suematsu Makoto, Hamachi Itaru, Yegutkin Gennady G., Salmi Marko, Jalkanen Sirpa, Miyasaka Masayuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Extracellular ATP Limits Homeostatic T Cell Migration Within Lymph Nodes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 786595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.786595	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeuchi Arata, Ozawa Madoka, Cui Guangwei, Ikuta Koichi, Katakai Tomoya	4. 巻 434
2. 論文標題 Lymph Node Stromal Cells: Diverse Meshwork Structures Weave Functionally Subdivided Niches	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Topics in Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 103 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-86016-5_5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruhashi Takumi, Sugiura Daisuke, Okazaki II-mi, Okazaki Taku	4. 巻 8
2. 論文標題 LAG-3: from molecular functions to clinical applications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e001014 ~ e001014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2020-001014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sumiyoshi Mami, Kotani Yui, Ikuta Yuki, Suzue Kazutomo, Ozawa Madoka, Katakai Tomoya, Yamada Taketo, Abe Takaya, Bando Kana, Koyasu Shigeo, Kanaho Yasunori, Watanabe Toshio, Matsuda Satoshi	4. 巻 206
2. 論文標題 Arf1 and Arf6 Synergistically Maintain Survival of T Cells during Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 366 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2000971	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rahman Md. Azizur, Kanda Yasuhiro, Ozawa Madoka, Kawamura Toshihiko, Takeuchi Arata, Katakai Tomoya	4. 巻 355
2. 論文標題 Transdermal entry of yeast components elicits transient B cell-associated responses in skin-draining lymph nodes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cellular Immunology	6. 最初と最後の頁 104159 ~ 104159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellimm.2020.104159	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 清水謙次, 岡崎 拓	4. 巻 29
2. 論文標題 がんと抑制化受容体	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 24-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 清水謙次, 岡崎 拓	4. 巻 9
2. 論文標題 PD-1による免疫抑制	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 別冊BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 9-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 杉浦大祐, 岡崎 拓	4. 巻 73
2. 論文標題 至適なT細胞応答のためのPD-1機能制限機構	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 348-354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Kenji, Sugiura Daisuke, Okazaki II-mi, Maruhashi Takumi, Takegami Yujiro, Cheng Chaoyang, Ozaki Soichi, Okazaki Taku	4. 巻 77
2. 論文標題 PD-1 Imposes Qualitative Control of Cellular Transcriptomes in Response to T Cell Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 937 ~ 950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2019.12.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugiura Daisuke, Maruhashi Takumi, Okazaki II-mi, Shimizu Kenji, Maeda Takeo K., Takemoto Tatsuya, Okazaki Taku	4. 巻 364
2. 論文標題 Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 558 ~ 566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aav7062	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Natsumi, Maruhashi Takumi, Sugiura Daisuke, Shimizu Kenji, Okazaki II-mi, Okazaki Taku	4. 巻 294
2. 論文標題 Glucocorticoids potentiate the inhibitory capacity of programmed cell death 1 by up-regulating its expression on T cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 19896 ~ 19906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.010379	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okamura Hikari, Okazaki II-mi, Shimizu Kenji, Maruhashi Takumi, Sugiura Daisuke, Mizuno Reina, Okazaki Taku	4. 巻 105
2. 論文標題 PD-1 aborts the activation trajectory of autoreactive CD8+ T cells to prohibit their acquisition of effector functions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 102296 ~ 102296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2019.06.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okazaki Taku, Okazaki II-mi	4. 巻 1189
2. 論文標題 Stimulatory and Inhibitory Co-signals in Autoimmunity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 213 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-32-9717-3_8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kunimura Kazufumi, Sakata Daiji, Tun Xin, Uruno Takehito, Ushijima Miho, Katakai Tomoya, Shiraishi Akira, Aihara Ryosuke, Kamikaseda Yasuhisa, Matsubara Keisuke, Kanegane Hirokazu, Sawa Shinichiro, Eberl Gerard, Ohga Shouichi, Yoshikai Yasunobu, Fukui Yoshinori	4. 巻 29
2. 論文標題 S100A4 Protein Is Essential for the Development of Mature Microfold Cells in Peyer 's Patches	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2823 ~ 2834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.10.091	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nagai M, Noguchi R, Takahashi D, Morikawa T, Koshida K, Komiyama S, Ishihara N, Yamada To, Kawamura Y, Muroi K, Hattori K, Kobayashi N, Fujimura Y, Hirota M, Matsumoto R, Aoki R, Tamura-Nakano M, Sugiyama M, Katakai T, Sato S, Takubo K, Dohi T, Hase K	4. 巻 178
2. 論文標題 Fasting-Refeeding Impacts Immune Cell Dynamics and Mucosal Immune Responses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 1072 ~ 1087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2019.07.047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitazawa Yusuke, Ueta Hisashi, Sawanobori Yasushi, Katakai Tomoya, Yoneyama Hiroyuki, Ueha Satoshi, Matsushima Kouji, Tokuda Nobuko, Matsuno Kenjiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Novel Targeting to XCR1+ Dendritic Cells Using Allogeneic T Cells for Polytopical Antibody Responses in the Lymph Nodes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.01195	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 丸橋拓海, 岡崎 拓	4. 巻 270
2. 論文標題 第3の免疫チェックポイント分子LAG-3によるヘルパーT細胞応答の選択的な抑制機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 567 ~ 568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 杉浦大祐, 岡崎 拓	4. 巻 50
2. 論文標題 抑制性免疫補助受容体PD-1が有益な免疫応答を抑制しないメカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 感染・炎症・免疫	6. 最初と最後の頁 56 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 片貝智哉	4. 巻 133
2. 論文標題 リンパ節の区画構造とストローマ細胞サブセット、リンパ球動態	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 新潟医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 45 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruhashi Takumi, Okazaki II-mi, Sugiura Daisuke, Takahashi Suzuka, Maeda Takeo K., Shimizu Kenji, Okazaki Taku	4. 巻 19
2. 論文標題 LAG-3 inhibits the activation of CD4+ T cells that recognize stable pMHCII through its conformation-dependent recognition of pMHCII	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 1415 ~ 1426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-018-0217-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizuno Reina, Sugiura Daisuke, Shimizu Kenji, Maruhashi Takumi, Watada Mizuki, Okazaki II-mi, Okazaki Taku	4. 巻 10
2. 論文標題 PD-1 Primarily Targets TCR Signal in the Inhibition of Functional T Cell Activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.00630	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Takeo K., Sugiura Daisuke, Okazaki II-mi, Maruhashi Takumi, Okazaki Taku	4. 巻 294
2. 論文標題 Atypical motifs in the cytoplasmic region of the inhibitory immune co-receptor LAG-3 inhibit T cell activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 6017 ~ 6026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.007455	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizuno Reina, Maruhashi Takumi, Sugiura Daisuke, Shimizu Kenji, Watada Mizuki, Okazaki II-mi, Okazaki Taku	4. 巻 511
2. 論文標題 PD-1 efficiently inhibits T cell activation even in the presence of co-stimulation through CD27 and GITR	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 491 ~ 497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.02.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Bogdanova Dana, Takeuchi Arata, Ozawa Madoka, Kanda Yasuhiro, Rahman M. Azizur, Ludewig Burkhard, Kinashi Tatsuo, Katakai Tomoya	4. 巻 201
2. 論文標題 Essential Role of Canonical NF- B Activity in the Development of Stromal Cell Subsets in Secondary Lymphoid Organs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 3580 ~ 3586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1800539	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeuchi Arata, Ozawa Madoka, Kanda Yasuhiro, Kozai Mina, Ohigashi Izumi, Kurosawa Yoichi, Rahman Md Azizur, Kawamura Toshihiko, Shichida Yuto, Umemoto Eiji, Miyasaka Masayuki, Ludewig Burkhard, Takahama Yousuke, Nagasawa Takashi, Katakai Tomoya	4. 巻 9
2. 論文標題 A Distinct Subset of Fibroblastic Stromal Cells Constitutes the Cortex-Medulla Boundary Subcompartment of the Lymph Node	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 2196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.02196	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kanda Yasuhiro, Takeuchi Arata, Ozawa Madoka, Kurosawa Yoichi, Kawamura Toshihiko, Bogdanova Dana, Iioka Hidekazu, Kondo Eisaku, Kitazawa Yusuke, Ueta Hisashi, Matsuno Kenjiro, Kinashi Tatsuo, Katakai Tomoya	4. 巻 201
2. 論文標題 Visualizing the Rapid and Dynamic Elimination of Allogeneic T Cells in Secondary Lymphoid Organs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1062 ~ 1072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1700219	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katakai Tomoya	4. 巻 1763
2. 論文標題 Live Imaging of Interstitial T Cell Migration Using Lymph Node Slices	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 29 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-7762-8_4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡崎 拓	4. 巻 89
2. 論文標題 PD-1研究の歴史と今後の展望	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 科学	6. 最初と最後の頁 117 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡崎 拓	4. 巻 24
2. 論文標題 PD-1研究の動向	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 学術の動向	6. 最初と最後の頁 8 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 丸橋拓海, 岡崎 拓	4. 巻 37
2. 論文標題 LAG-3によるヘルパーT細胞応答の選択的な抑制機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 942 ~ 945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 片貝智哉	4. 巻 41
2. 論文標題 リンパ節のストローマ構造とリンパ球動態	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 リンパ学	6. 最初と最後の頁 20 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 片貝智哉	4. 巻 69
2. 論文標題 蛍光イメージングで探るリンパ節の動的細密構造	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 326 ~ 332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計73件 (うち招待講演 48件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 免疫チェックポイント分子の機能制御によるがんと自己免疫の治療
3. 学会等名 応用微生物学・分子細胞生物学研究奨励会 第36回バイオテクノロジー懇談会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Taku Okazaki
2. 発表標題 Elucidation of the functional ligand of LAG-3 in the suppression of autoimmunity and anti-cancer immunity
3. 学会等名 2023 the Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 NODマウスを用いた免疫チェックポイント分子の研究
3. 学会等名 第36回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Taku Okazaki
2. 発表標題 Restriction of PD-1 function for optimal T cell responses
3. 学会等名 Immuno Oncology Research Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体によるT細胞機能制御機構の解明
3. 学会等名 Chugai Cancer Immunotherapy Forum 2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体LAG-3による自己免疫とがん免疫の制御
3. 学会等名 Medical Oncology Seminar (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taku Okazaki, Daisuke Sugiura, Takumi Maruhashi, Kenji Shimizu, Ii-mi Okazaki
2. 発表標題 Alleviation of autoimmunity by the removal of PD-1-restriction
3. 学会等名 The 95th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taku Okazaki, Daisuke Sugiura, Takumi Maruhashi, Kenji Shimizu, Il-mi Okazaki
2. 発表標題 Alleviation of autoimmunity by the targeted manipulation of the regulatory mechanism for PD-1
3. 学会等名 The 29th Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists Conference and the 2022 Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体によるT細胞活性化制御機構
3. 学会等名 第59回日本消化器免疫学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taku Okazaki
2. 発表標題 Restriction of PD-1 function for optimal T cell responses
3. 学会等名 2022 IMP Seminar at UMass Chan Medical School (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 免疫チェックポイント分子を標的としたがんおよび自己免疫疾患に対する新規治療法の研究開発
3. 学会等名 BioSpine Japan (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Daisuke Sugiura, Il-mi Okazaki, Takumi Maruhashi, Kenji Shimizu, Naozumi Ishimaru, Taku Okazaki
2. 発表標題 PD-1 agonism by anti-CD80 inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity
3. 学会等名 The 51st Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takumi Maruhashi, Daisuke Sugiura, Il-mi Okazaki, Kenji Shimizu, Taku Okazaki
2. 発表標題 Stable pMHCII serves as the ligand of LAG-3 to trigger its inhibitory function
3. 学会等名 The 51st Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taisuke Narazaki, Daisuke Sugiura, Takumi Maruhashi, Il-mi Okazaki, Kenji Shimizu, Taku Okazaki
2. 発表標題 Extra loop of LAG-3 is dispensable for its inhibitory function
3. 学会等名 The 51st Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taku Okazaki
2. 発表標題 Recent advancements in understanding of regulatory mechanisms for anti-tumor immune responses
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taku Okazaki, Kenji Shimizu, Takumi Maruhashi, Daisuke Sugiura, Il-mi Okazaki
2. 発表標題 Regulatory mechanisms of T cell activation by immuno-inhibitory co-receptors
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takumi Maruhashi, Daisuke Sugiura, Il-mi Okazaki, Kenji Shimizu, Taku Okazaki
2. 発表標題 LAG-3 engagement with stable pMHCII is essential for the exertion of its inhibitory function
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daisuke Sugiura, Il-mi Okazaki, Takumi Maruhashi, Kenji Shimizu, Reiko Arakaki, Naozumi Ishimaru, Taku Okazaki.
2. 発表標題 PD-1 elicitation by the dissociation of cis-PD-L1/CD80 duplex inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenji Shimizu, Daisuke Sugiura, Il-mi Okazaki, Takumi Maruhashi, Taku Okazaki
2. 発表標題 PD-1 preferentially inhibits the activation of low affinity T cells
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taku Okazaki, Daisuke Sugiura, Takumi Maruhashi, Kenji Shimizu, Ii-mi Okazaki
2. 発表標題 Regulatory mechanisms of T cell activation by immuno-inhibitory co-receptors
3. 学会等名 FIMSA2021, Federation of Immunological Societies of Asia-Oceania (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体PD-1によるがん免疫と自己免疫の制御
3. 学会等名 第4回日本腫瘍循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体による自己免疫とがん免疫の制御
3. 学会等名 The 5th Clinical Immunology/Inflammation Seminar in Shinanomachi (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体PD-1による自己免疫とがん免疫の制御
3. 学会等名 Future of Atherosclerosis, Hypertension and Diabetes Mellitus (FAT-DM) The 17th meeting (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Taku Okazaki
2. 発表標題 Negative Regulation of T cell Responses by Inhibitory Co-receptors
3. 学会等名 2020 Cell Research Virtual Symposium, T cell Biology and Therapeutics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉浦大祐, 丸橋拓海, 岡崎一美, 清水謙次, 岡崎 拓
2. 発表標題 シスPD-L1/CD80結合がT細胞活性化段階におけるPD-1の抑制機能を制限する
3. 学会等名 第7回JCRベーシックリサーチカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 免疫チェックポイント分子の機能解明と新たな創薬の可能性
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Taku Okazaki
2. 発表標題 Regulatory mechanisms of T cell activation by immuno-inhibitory co-receptors
3. 学会等名 Korean Society for Molecular and Cellular Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Taku Okazaki, Kenji Shimizu, Daisuke Sugiura, Takumi Maruhashi, Il-mi Okazaki
2. 発表標題 Regulatory mechanisms of T cell activation by immuno-inhibitory co-receptors
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体による自己免疫とがん免疫の抑制
3. 学会等名 第57回日本消化器免疫学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Okazaki T, Sugiura D, Maruhashi T, Shimizu K, Okazaki IM
2. 発表標題 Restriction of PD-1 function for optimal T cell activation
3. 学会等名 2019 International Symposium of Korean Autoimmunity - Synovitis Study Group (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T, Sugiura D, Maruhashi T, Shimizu K, Okazaki IM
2. 発表標題 Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses
3. 学会等名 The 7th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (Cytokines 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katakai T
2. 発表標題 Stromal cell diversity in lymph nodes
3. 学会等名 Keystone Symposia "Stromal Cells in Immunity and Disease" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T, Sugiura D, Maruhashi T, Shimizu K, Okazaki IM
2. 発表標題 Restriction of PD-1 function for optimal T cell responses
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maruhashi T, Ikubo J, Sugiura D, Okazaki IM, Okazaki T
2. 発表標題 Binding properties between LAG-3 and two potential ligands, stable pMHCII and FGL1
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugiura D, Maruhashi T, Shimizu K, Okazaki IM, Okazaki T
2. 発表標題 Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Shimizu K, Sugiura D, Okazaki IM, Maruhashi T, Takegami Y, Cheng C, Ozaki S, Okazaki T
2 . 発表標題 PD-1 imposes qualitative control of cellular transcriptomes in response to T cell activation
3 . 学会等名 The 42nd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takeuchi A, Ozawa M, Kanda Y, Katakai T
2 . 発表標題 Newly supplied B cells from blood migrate to follicular area though deep cortex periphery within lymph node
3 . 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Katakai T, Ozawa M, Takeuchi A, Kanda Y
2 . 発表標題 Rapid response to lymph-borne antigen accumulated in the lymph node medulla
3 . 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kanda Y, Takeuchi A, Ozawa M, Okazaki T, Katakai T
2 . 発表標題 Involvement of stromal cells in promoting lymph node metastasis of cancer cells
3 . 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Okazaki T
2 . 発表標題 Regulation of autoimmunity and anti-cancer immunity by inhibitory co-receptors
3 . 学会等名 The 4th Symposium of the Inter-University Research Network for Trans-Omics Medicine, Trans-Omics for Advanced Medical Sciences (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki IM, Shimizu K, Maeda TK, Takemoto T, Okazaki T
2 . 発表標題 Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses
3 . 学会等名 The 14th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Maruhashi T, Okazaki IM, Sugiura D, Takahashi S, Maeda TK, Shimizu K, Okazaki T
2 . 発表標題 LAG-3 inhibits the activation of CD4+ T cells that recognize stable pMHCII through its conformation-dependent recognition of pMHCII
3 . 学会等名 The 14th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Okazaki T
2 . 発表標題 Singularity in cancer immunology
3 . 学会等名 The 1st International Training Course for Singularity Biology
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 Delineation of the activation trajectory of autoreactive T cells
3. 学会等名 The 57th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki IM, Shimizu K, Maeda TK, Takemoto T, Okazaki T
2. 発表標題 Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses
3. 学会等名 The RIKEN-IMS International Symposium on Immunology 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katakai T
2. 発表標題 The battle of two singularities: Tumor vs. Immune system
3. 学会等名 ICSB2019 (The 20th International Conference on Systems Biology) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体によるT細胞活性化制御機構の解明
3. 学会等名 難治性がんの克服について語る会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体PD-1による自己免疫とがん免疫の制御
3. 学会等名 Frontier Research Conference in Onco-Cardiology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体による自己免疫とがん免疫の制御
3. 学会等名 高知RAスキルアップセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡崎 拓, 杉浦大祐, 丸橋拓海, 清水謙次, 岡崎一美
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体PD-1の機能制御機構
3. 学会等名 The 92nd Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡崎 拓, 丸橋拓海, 杉浦大祐, 清水謙次, 岡崎一美
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体によるがん免疫と自己免疫の制御
3. 学会等名 The 23rd Annual Meeting of Japanese Association of Cancer Immunology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡崎 拓, 岡村陽香里, 清水謙次, 丸橋拓海, 杉浦大祐, 岡崎一美
2. 発表標題 シンギュラリティ生物学による自己免疫疾患制御機構の解明
3. 学会等名 Joint Annual Meeting of the 71st Japan Society for Cell Biology and the 19th Protein Science Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉浦大祐, 丸橋拓海, 岡崎一美, 清水謙次, 竹本龍也, 岡崎 拓
2. 発表標題 シスPD-L1/CD80結合がT細胞活性化段階におけるPD-1の抑制機能を制限する
3. 学会等名 第18回四国免疫フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水謙次, 杉浦大祐, 岡崎一美, 丸橋拓海, 岡崎 拓
2. 発表標題 T細胞の抗原刺激による遺伝子発現変動にPD-1が与える影響の網羅的解析
3. 学会等名 第18回四国免疫フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体PD-1によるがん免疫と自己免疫の制御
3. 学会等名 The 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体によるがん免疫と自己免疫の制御
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体によるがん免疫と自己免疫の制御
3. 学会等名 Renal expert meeting（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okamura H, Okazaki IM, Shimizu K, Maruhashi T, Sugiura D, Mizuno R, Okazaki T
2. 発表標題 Single-cell analysis of autoreactive T cells under the control of PD-1
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maruhashi T, Okazaki IM, Sugiura D, Shimizu K, Okazaki T
2. 発表標題 LAG-3 preferentially inhibits activation of CD4 T cells recognizing stable pMHCII by its conformation-dependent recognition of MHCII
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizuno R, Sugiura D, Shimizu K, Maruhashi T, Okazaki IM, Okazaki T
2. 発表標題 PD-1 primarily targets TCR-signal in the inhibition of functional T cell activation
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T, Maruhashi T, Okazaki IM, Sugiura D, Shimizu K
2. 発表標題 LAG-3 regulates immunodominance and autoimmunity by its conformation-dependent recognition of MHCII
3. 学会等名 The 41st Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 Regulation of autoimmunity and anti-cancer immunity by inhibitory co-receptors
3. 学会等名 Asian Transplantation Week 2018 (ATW2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 Singularity research in autoimmunity
3. 学会等名 The 56th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体によるがん免疫と自己免疫の制御
3. 学会等名 バイオロジクスフォーラム第16回学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水謙次, 岡崎 拓
2. 発表標題 PD-1受容体による遺伝子発現変動の網羅的解析
3. 学会等名 先端酵素学研究所セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体PD-1によるがん免疫と自己免疫の制御
3. 学会等名 The 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology (Japan Digestive Disease Week 2018) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水謙次, 岡崎 拓
2. 発表標題 PD-1受容体による遺伝子発現変動の網羅的解析
3. 学会等名 第97回蔵本免疫懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体による自己免疫とがん免疫の制御
3. 学会等名 第1回AIR (Angiogenesis & Immunology Research) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体によるがん免疫と自己免疫の制御
3. 学会等名 第25回四国四大学皮膚科講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体によるがん免疫と自己免疫の制御
3. 学会等名 第25回マクロライド新作用研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanda Y, Takeuchi A, Ozawa M, Kinashi T, Matsuono K, Katakai T
2. 発表標題 Live imaging of the allogeneic T cell rejection in secondary lymphoid organs
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi A, Ozawa M, Kanda Y, Katakai T
2. 発表標題 DRC is a distinct subset of fibroblastic stromal cells construct the cortex-medulla boundary subcompartment and perform specific function in lymph node
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katakai T, Bogdanova D, Takeuchi A, Ozawa M, Kanda Y, Ludewig B, Kinashi T
2. 発表標題 Conditional inactivation of canonical NF- κ B activity in the fibroblastic stromal cells of secondary lymphoid organs.
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学定量生命科学研究所分子免疫学分野ホームページ https://www.iqb.u-tokyo.ac.jp/okazakilab/ 新潟大学大学院医歯学総合研究科免疫・医動物学分野ホームページ https://www.med.niigata-u.ac.jp/zoo/welcome.html 細胞一つ一つの"顔つき"から"調子"を見抜く https://www.riken.jp/press/2022/20221227_1/index.html がん免疫療法の標的分子LAG-3が抑制機能を発揮するメカニズムを解明 https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0207_00058.html 自己免疫疾患に対する新規治療法を発見 https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0207_00057.html PD-1は抗原親和性の弱いT細胞を選択的に抑制する https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0207_00048.html PD-1がT細胞の質を制御するメカニズムの解明 https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0207_00022.html 抑制性免疫補助受容体PD-1の阻害により自己の細胞が破壊されるメカニズムを解明 https://www.tokushima-u.ac.jp/fs/7/8/5/8/8/_/20190702.pdf 抑制性免疫補助受容体PD-1が有益な免疫応答を抑制しないメカニズムを解明 https://www.tokushima-u.ac.jp/fs/6/7/1/9/8/_/20190419.pdf PD-1とCTLA-4に続く第3の免疫チェックポイント分子LAG-3による免疫抑制機構を解明 https://www.tokushima-u.ac.jp/fs/6/0/0/0/8/_/20181022.pdf</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	片貝 智哉 (Katakai Tomoya) (00324682)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	木戸屋 浩康 (Kidoya Hiroyasu) (00543886)	福井大学・学術研究院医学系部門・教授 (13401)	
研究協力者	丸橋 拓海 (Maruhashi Takumi) (60743961)	東京大学・定量生命科学研究所・助教 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
英国	Imperial College London			
米国	NIH			
フィンランド	University of Turku			
スイス	Kantonsspital, St.Gallen			