

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和2年4月22日現在

機関番号：14401  
研究種目：特別推進研究  
研究期間：2015～2019  
課題番号：15H05704  
研究課題名（和文） 自然免疫の包括的理解  
研究課題名（英文） Comprehensive analysis of innate immunity  
研究代表者  
審良 静男 (AKIRA, Shizuo)  
大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授  
研究者番号：50192919  
交付決定額（研究期間全体）（直接経費）：442,200,000円

## 研究成果の概要（和文）：

自然免疫に重要な役割を果たす分子群の機能を生体レベルで明らかにしていくため、免疫機能に関与する遺伝子欠損マウスの作製と解析を軸とした研究を進めた。特に、代表者らが新たに切り拓いた“mRNA 安定性制御機構”及び“疾患特異的マクロファージサブタイプ”の視点から、免疫関連疾患の病態解明や原因究明に繋がる研究を推進し、以下の成果を得た。“mRNA 安定性制御機構”では、免疫応答を制御する RNA 分解酵素 Regnase-1 が、炎症応答により誘導されるリン酸化を介して標的遺伝子の mRNA 安定性を制御することを明らかにした。また、Regnase-1 は炎症応答以外に、腸管上皮細胞において mTOR シグナル経路とプリン代謝に関与する遺伝子の mRNA 発現量を制御し、早期炎症収束と再生に関与していることを発見した。“疾患特異的マクロファージサブタイプ”では、SatM と名付けた新たなマクロファージのサブセットが、臓器における線維症の発症や増悪に関わることを発見した。SatM は通常のマクロファージとは異なる分化系譜によって発生し、C/EBP $\beta$  によって分化が制御されていることを明らかにした。さらに、インターフェロン誘導性転写因子 BATF2 がマクロファージにおける TLR7 誘導性 IL-12 産生を調節することを明らかとし、BATF2 が癌治療標的となりうることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義： 疾患の発症及び増悪メカニズムの関係性の解明を目指し、代表者らが開拓した自然免疫における新しい二つの分野において独創的観点から研究に取り組み、炎症、線維症、癌に関わる重要な免疫作用を発見した。これらの成果は、様々な免疫関連疾患の原因、治療と克服に向けた新領域・創薬研究の推進を促すことが期待できる。

## 研究成果の概要（英文）：

We try to understand the biological and mechanical features in innate immunity using the knockout mice model. We focused on two new research fields: “mRNA stability mechanism” and “disease-specific macrophage subset”. We have showed that phosphorylation of endonuclease Regnase-1 upon inflammatory stimuli is essential for the mRNA stabilization of several inflammation-associated genes. We have also found that Regnase-1 controls colon epithelial regeneration through the mRNA degradation of genes associated with mTOR signaling pathway and purine metabolism. We discovered the new macrophage subset, named SatM, which were critical for the development of fibrosis. Differentiation of SatM cells was governed by CEBP/ $\beta$  expression and these cells were derived from the different progenitor of conventional macrophage lineage. This finding may be possible to develop novel, more specific therapeutic targets with fewer side effects. In addition, we found that the interferon-induced transcription factor Batf2 has an antitumor effect through the TLR7-induced IL-12 production in tumor-associated macrophages, implicating that Batf2 may be an important target in antitumor treatment.

研究分野：医歯薬学、免疫学

キーワード：自然免疫、mRNA 安定性制御、M2 マクロファージ、炎症

## 1. 研究開始当初の背景

自然免疫と様々な疾患との関係性の研究は、近年急速に進んでいる。私達はこれまでに自然免疫による病原体認識に重要な受容体である TLR ファミリー分子の機能について、ノックアウトマウスを作製することにより明らかとしてきた。TLR は細胞内シグナル伝達経路を活性化し、様々な遺伝子の誘導を促す。また、TLR はその認識する病原体及び内因性因子や細胞種により特異的な液性因子の産生パターンを示す。TLR を介したこれらの自然免疫系のシグナル伝達経路の殆どは明らかとなったが、我々は新たに、TLR の活性化により駆動されて免疫応答を引き起こす作用を持つ様々な炎症関連遺伝子が、メッセンジャーRNA の安定性を制御する Regnase-1 という遺伝子によって巧妙に調節されていることを発見した。また、自然免疫応答を司るマクロファージが、様々な臓器組織において各々特異的な応答を示す細胞集団として存在しており、それらが組織特有の疾患の発症や抑制に関与していることも明らかとなってきた。

## 2. 研究の目的

自然免疫応答に関する新たな研究分野である、“mRNA 安定性制御機構”と“疾患特異的マクロファージサブタイプ(M2 マクロファージ)の制御”の2つの課題に取り組み、mRNA 分解を通じた自然免疫応答の制御機構の解明や、疾患の増悪と共に活性化されるマクロファージとそれに関連する細胞集団の同定及びその機能の解明を目指す。この目的の遂行のために、様々な遺伝子欠損マウスを作製し、それらの野生型マウスとの表現型の比較解析を通じて、自然免疫応答や疾患増悪に関わる分子群の機能解明を行う。このように申請者らは一つの分子にこだわらず、自然免疫に重要な役割を果たす分子群の機能を生体レベルで明らかにすることにより、自然免疫系の分子機構を包括的に理解し、免疫系の全体像の解明に貢献することを目指す。

## 3. 研究の方法

” mRNA 安定性制御機構”については、Regnase-1 の遺伝子改変マウス、特に Regnase-1 の機能を改変するアミノ酸点変異マウスや Cre-loxP システムを利用した Regnase-1 遺伝子を細胞・組織特異的に欠損するマウスを樹立し、様々な細胞・組織における Regnase-1 の機能について検討する。

” 疾患特異的マクロファージサブタイプの制御”については、発現クローニングを用いた *in vitro* での網羅的スクリーニング、及び CrispR/Cas9 を用いたノックアウトマウスの作製及び臓器疾患モデルの解析を行うことで、様々な疾患に関与するマクロファージを探索し、新たに見つかった疾患特異的マクロファージの分化、及び活性化機構発動に関わる分子を同定し、疾患特異的マクロファージの分化・活性化経路の解明を目指す。

## 4. 研究成果

### (1) mRNA 安定性制御機構の解明

#### ① Regnase-1 のリン酸化を介した活性制御機構の解明

我々は以前に、炎症性サイトカインや TLR リガンドによる活性化を受けた細胞内で Regnase-1 がリン酸化及び蛋白質分解を受け、活性化されている期間一過的に Regnase-1 の RNA 分解活性が低下することを見出した。我々はこの Regnase-1 のリン酸化に伴う RNA 分解活性調節メカニズムの解明を目指して、様々なサイトカイン刺激時の Regnase-1 の応答を調べた。その結果炎症性サイトカインの1種であるインターロイキン 17(IL-17)により Regnase-1 がリン酸化を受けることが明らかとなった。IL-17 は炎症関連遺伝子の mRNA の安定化を向上させることによって炎症反応を持続的に増強することが知られており、IL-17 により受ける Regnase-1 のリン酸化が Regnase-1 の RNA 分解活性に直接影響している可能性が示唆された。

次に IL-17 による Regnase-1 のリン酸化が RNA 分解活性を低下させるメカニズムの解明を試みた。まず、IL-17 受容体シグナル下流において Regnase-1 のリン酸化に関わる分子として、アダプター蛋白質の Act-1、リン酸化キナーゼの TBK-1、IKKi をそれぞれ同定した。また、Regnase-1 は定常状態において多量体を形成することが知られているが、IL-17 によるリン酸化を受けた Regnase-1 蛋白質は多量体から解離することが明らかとなった。更に、Regnase-1 の IL-17 による細胞刺激時における細胞内における局在を調べたところ、リン酸化された Regnase-1 は小胞体膜から細胞質への局在が変化していることが明らかとなった。Regnase-1 は小胞体をはじめとするリボソームを含む細胞小器官上に局在して、リボソームによる mRNA の翻訳を効率的に阻害することが報告されているが、このリン酸化 Regnase-1 のリボソームからの解離は、Regnase-1 の標的 mRNA の効率的な分解ができなくなることを意味し、mRNA 分解活性の低下に寄与していると考えられる。以上のことから、Regnase-1 は IL-17 による細胞刺激によってリン酸化を受けることにより、多量体→単量体への解離、リボソームを含むオルガネラ上からの非局在化というプロセスを経て RNA 分解活性が低下するというメカニズムを明らかにした。

#### ② 組織・細胞ごとの Regnase-1 の機能解析

細胞・組織特異的 Cre マウスと *Regnase-1<sup>flox/flox</sup>* マウスとの交配によって種々のコンディショ

ナルノックアウト (cKO) マウスを作製した。特に非免疫細胞を対象として、腸管上皮細胞のみで *Regnase-1* を欠損する *Regnase-1<sup>ΔIEC</sup>* マウスを用いて、大腸炎モデルにおける炎症応答及び症状の進展を調べた。DSS 誘発潰瘍性大腸炎モデル実験から、*Regnase-1<sup>ΔIEC</sup>* マウスはコントロール群よりも体重減少に耐性があり、DSS による腸管壁への損傷が少なく、細胞増殖の増加とアポトーシス細胞の減少が認められた。アズキシメタン・DSS 投与による大腸腫瘍形成モデル実験においても、*Regnase-1<sup>ΔIEC</sup>* マウスでは有意に腫瘍形成スコアの減少を示した。その分子制御機構として、*Regnase-1* が主にプロテインキナーゼ mTORC1 シグナル伝達経路を調節していること、メタボローム分析から *Regnase-1* が炎症時のプリン代謝とエネルギー代謝を調節することが明らかになった。さらに、細胞外 ATP 取り込みに関わるエクトヌクレオチダーゼの発現の増加も、*Regnase-1<sup>ΔIEC</sup>* マウスにおける急性炎症収束に作用することが示された。これらの要素による複合作用が *Regnase-1* の欠損によって誘導され、このマウスにおける結腸上皮組織の再生を促進しているものと考えられる。一連の研究成果は、腸管上皮組織特異的に *Regnase-1* を不活化することが大腸炎症性疾患の予防・治療に有効である証拠を提供するものである。この研究成果は、ヒト潰瘍性大腸炎上皮細胞でがん耐性を示す体細胞炎症性遺伝子変異として *Zc3h12a* (ヒト *Regnase-1* をコード) が特定されたエビデンスにも裏付けられた。

作製した種々の *Regnase-1* cKO マウスから免疫細胞を単離し、シングルセル解析を行った。バイオインフォマティクス解析から得られた知見に基づき、現在 *Regnase-1* の標的遺伝子群の個別検証を展開している。

## (2) マクロファージサブタイプの解析

単球とマクロファージは、多様な機能を備えた様々なサブセットで構成されている。これらの細胞は、末梢器官の恒常性、主要な免疫学的プロセスや様々な疾患の発症に重要な役割を果たすと考えられている。中でも、線維症は病因が未知の疾患であり、よく理解されておらず、効果的な治療法はほとんどない。線維症の発症は、単球およびマクロファージの活性化に関連しているが、線維症に関与する単球およびマクロファージの特定のサブタイプはまだ特定されていない。我々は、SatM と名付けた *Ceacam1+Msrl+Ly6C-F4/80-Mac1+* の新しいマクロファージが、線維症に重要であることを発見した。SatM は核の形態が 2 核様になっており、顆粒を多く保有している。SatM は、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質  $\beta$  (C/EBP  $\beta$ ) によって制御されていることを見出した。*Cebpb* 欠損マウスでは、SatM を完全に欠如する。さらに、*Cebpb* 欠損マウス由来造血細胞を持つキメラマウスでは、ブレオマイシン誘発性肺線維症が起こらないこと、SatM の *Cebpb* 欠損マウスへの養子移入では線維症が生じた。特に、SatM は *Ly6C-Fc  $\epsilon$  RI+顆粒球/マクロファージ前駆細胞* 由来であり、マクロファージ/樹状細胞前駆細胞ではなく *Ly6C-Fc  $\epsilon$  RI+顆粒球/マクロファージ前駆細胞* の下流に SatM の前駆細胞があることを同定した。これらの結果は、SatM が線維症にとって重要であり、C/EBP  $\beta$  が SatM とその前駆細胞の分化を調節していることを示している。

また、マクロファージが関わる疾患として癌を標的とし、tumor associated macrophage (TAM) について、活性化機構について研究を行った。インターフェロン (IFN) は癌の治療法として有効な手段の一つであるので、マクロファージの中で IFN 誘導性の分子は癌の発症・進行に関与していると考え、制御因子の探索を行った。その結果、いくつかの IFN 誘導性分子の中から、Basic leucine zipper transcription factor ATF-2 (*Batf2*) を同定した。*Batf2* 欠損マウスを作製し、メラノーマを移植したところ、野生型と比較して著しい癌の増大が確認された。*Batf2* 欠損下における癌の増大のメカニズムについて検討を行ったところ、*Batf2* 欠損マウスの癌組織中に居るマクロファージは IL-12p40 の産生が殆ど起こっていないことが判明した。また癌組織中の CD8+T 細胞の数が有意に減少していることも明らかにした。このことから、癌周辺のマクロファージは *Batf2* の発現が上昇すると IL-12p40 を発現し、その結果として CD8+T 細胞を増殖させて、癌を抑制する機能を持っているということを示した。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

① Fukushima K, Satoh T, Sugihara F, Sato Y, Okamoto T, Mitsui Y, Yoshio S, Li S, Nojima S, Motooka D, Nakamura S, Kida H, Standley DM, Morii E, Kanto T, Yanagita M, Matsuura Y, Nagasawa T, Kumanogoh A, Akira S. Dysregulated Expression of the Nuclear Exosome Targeting Complex Component Rbm7 in Nonhematopoietic Cells Licenses the Development of Fibrosis. *Immunity*. 査読有、52、2020、542-556、10.1016/j.immuni.2020.02.007.

② Tanaka H, Arima Y, Kamimura D, Tanaka Y, Takahashi N, Uehata T, Maeda K, Satoh T, Murakami M, Akira S. Phosphorylation-dependent *Regnase-1* release from endoplasmic reticulum is critical in IL-17 response. *J Exp Med*. 査読有、216、2019、1431-1449、10.1084/jem.20181078.

③ Nagahama Y, Shimoda M, Mao G, Singh SK, Kozakai Y, Sun X, Motooka D, Nakamura S, Tanaka H, Satoh T, Maeda K, Akira S. *Regnase-1* controls colon epithelial regeneration via regulation of mTOR and purine metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 査読有、115、2018、11036-11041、10.1073/pnas.1809575115.

④ Kanenaru H, Yamane F, Tanaka H, Maeda K, Satoh T, Akira S. BATF2 activates DUSP2 gene expression and

- upregulates NF- $\kappa$ B activity via phospho-STAT3 dephosphorylation. *Int Immunol.* 査読有、2018、10. 1093/intimm/dxy023.
- ⑤ Kanemaru H, Yamane F, Fukushima K, Matsuki T, Kawasaki T, Ebina I, Kuniyoshi K, Tanaka H, Maruyama K, Maeda K, Satoh T, Akira S. Antitumor effect of Batf2 through IL-12 p40 up-regulation in tumor-associated macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 査読有、114、2017、E7331-7340、10. 1073/pnas.1708598114.
- ⑥ Nakagawa K, Matsuki T, Zhao L, Kuniyoshi K, Tanaka H, Ebina I, Yoshida KJ, Nabeshima H, Fukushima K, Kanemaru H, Yamane F, Kawasaki T, Machida T, Naito H, Takakura N, Satoh T, Akira S. Schlafen-8 is essential for lymphatic endothelial cell activation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int Immunol.* 査読有、30、2017、69-78、10. 1093/intimm/dxx079.
- ⑦ Maeda K, Akira S. Regulation of mRNA stability by CCH-type zinc-finger proteins in immune cells. *Int Immunol.* 査読有、2017、10. 1093/intimm/dxx015.
- ⑧ Satoh T, Nakagawa K, Sugihara F, Kuwahara R, Ashihara M, Yamane F, Minowa Y, Fukushima K, Ebina I, Yoshioka Y, Kumanogoh A, Akira S. Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis. *Nature.* 査読有、541、2017、96-101、10. 1038/nature20611.

[学会発表] (計 82 件)

- ① 審良静男、Molecular mechanism of bleomycin-induced lung fibrosis, Keystone Symposia, 2020
- ② 審良静男、肺線維症発症の分子機構、千里IFセミナーN5「線維症をもたらす炎症細胞社会」、2020
- ③ 田中宏樹、Subcellular translocation of phosphorylated Regnase-1 is critical in controlling target mRNA、第48回日本免疫学会学術集会、2019
- ④ 審良静男、Endoribonuclease Regnase-1 controls inflammation and immune responses、第42回日本分子生物学会、2019
- ⑤ 審良静男、Regulation of immune responses by endoribonuclease Regnase-1、9th IDEAs、2019
- ⑥ 審良静男、Regnase-1, a key endoribonuclease responsible for the inflammatory and immune responses、International Union of Immunological Societies、2019
- ⑦ 審良静男、Endoribonuclease Regnase-1 controls inflammation and immune responses、OTS meeting、2019
- ⑧ 審良静男、免疫・炎症応答に関与するRNA分解酵素 Regnase-1、第84回JSICR、2019
- ⑨ 前田和彦、炎症反応調節とRNA代謝システムの重要性、OYCバイオポジウム2019、2019
- ⑩ 審良静男、Regnase-1, a key endoribonuclease responsible for the inflammatory and immune responses、Scientific Seminar Series、2019
- ⑪ 審良静男、The role of endoribonuclease Regnase-1 in inflammation and immune responses、CNIC Broad Interest Seminar、2019
- ⑫ 田中宏樹、The role of endoribonuclease Regnase-1 in inflammation and immune responses/Regnase-1, a key endoribonuclease responsible for the inflammatory and immune responses、MCCB2019、2019
- ⑬ 審良静男、Regnase-1: an endoribonuclease important for inflammatory and immune responses、Monday Lecture within the Lisbon Academic Medical Center、2019
- ⑭ 審良静男、Regnase-1, an Endoribonuclease Involved in Inflammation and Immune Responses、International Molecular Immunology & Immunogenetics Congress IV (MIMIC IV)、2019
- ⑮ 審良静男、RNA degradation controls inflammation、NIH WALIS Lecture Series、2019
- ⑯ 審良静男、The control of inflammatory and immune responses by the endoribonuclease Regnase-1、Keystone Symposia、2019
- ⑰ 審良静男、Understanding the molecular mechanism of lung fibrosis、2018NHRI/IBMS Joint International Conference on Inflammation & Diseases、2018
- ⑱ 左藤 庄、疾患特異的マクロファージの多様性、第6回気道病態研究会、2018
- ⑲ 審良静男、The role of RBM7 in lung fibrosis、CSH Asia 2018、2018
- ⑳ 左藤 庄、疾患特異的マクロファージの機能的多様性、第21回問質性肺炎細胞分子病態研究会、2018
- ㉑ 左藤 庄、疾患特異的マクロファージの機能的多様性-線維化に関与する新規マクロファージ-、第50回日本動脈学会、2018
- ㉒ 審良静男、Lung fibrosis and atypical monocyte、FOCIS2018、2018
- ㉓ 審良静男、Towards understanding the mechanism of fibrosis、Toll2018、2018
- ㉔ 審良静男、Towards understanding the mechanism of fibrosis、Metabolism and Life Symposium、2018
- ㉕ 左藤 庄、疾患特異的マクロファージの機能的多様性、第61回日本糖尿病学会年次学術集会、2018
- ㉖ 左藤 庄、疾患特異的マクロファージの機能的多様性と臨床応用への第一歩、第91回日本内分泌学会学術集会、2018
- ㉗ 審良静男、Functional diversity of macrophage/monocyte subsets、第95回日本生理学会、2018
- ㉘ 審良静男、肺線維化と新規マクロファージサブセット、第3回肺病メカニズム研究会、2018
- ㉙ 左藤 庄、疾患特異的マクロファージサブタイプの機能的多様性-基礎研究から臨床研究への第一歩-、第2回IRF Academy in Miyazaki Univ.、2018
- ㉚ 左藤 庄、疾患特異的マクロファージの機能的多様性と臨床への応用への第一歩、第7回 Hepato-Diabetology Conference、2018
- ㉛ 審良静男、Role of macrophages in the development of fibrosis、Understanding the molecular link between inflammation and disease、2017
- ㉜ 左藤 庄、疾患特異的マクロファージと臓器連関、脳心血管抗加齢研究会2017、2017
- ㉝ 田中宏樹、Regnase-1 phosphorylation induced by proinflammatory cytokines controls stability of its target mRNAs、第46回日本免疫学会学術集会、2017
- ㉞ 審良静男、Functional diversity of macrophage/monocyte subsets、Fuzhou-Immunity Conference、2017
- ㉟ 審良静男、Identification of a Monocyte Subset Responsible for Lung Fibrosis、FCS2017、2017

- ③⑥ 審良静男, Functional diversity of macrophage/monocyte subsets, Mendel Lectures, 2017
- ③⑦ 審良静男, 各種病態にかかわるマクロファージ・単球サブセット, ConBio2017, 2017
- ③⑧ 審良静男, Regnase-1 is a key endoribonuclease that controls the inflammatory and immune responses, The International Cytokine and Interferon Society 2017 (ICIS2017), 2017
- ③⑨ 佐藤 庄, Functional diversity of various disorder-specific macrophage subtype, 第79回日本血液学会学術集会, 2017
- ④⑩ 佐藤 庄, 疾患特異的マクロファージの機能的多様性の基礎研究と臨床応用, 第45回日本臨床免疫学会, 2017
- ④⑪ 審良静男, 各種病態にかかわるマクロファージサブセット, 日本ウエブ学会 第4回ベネチアサカサカンファレンス, 2017
- ④⑫ 審良静男, Macrophage/monocyte subsets involved in a variety of diseases, Pfizer Science Day, 2017
- ④⑬ 審良静男, Functional diversity of macrophage-monocyte subsets, 47th German Society, 2017
- ④⑭ 審良静男, Identification of macrophage/monocyte subsets with distinct functions, The 1st Nanjing International Forum on Immunology, 2017
- ④⑮ 佐藤 庄, 疾患特異的マクロファージの機能的多様性, 新潟分子心血管セミナー, 2017
- ④⑯ 佐藤 庄, 疾患特異的マクロファージの機能的多様性と臨床への応用への第一歩, NEXT Forum, 2017
- ④⑰ 佐藤 庄, 疾患特異的マクロファージの機能的多様性とその臨床への応用, 第38回日本炎症・再生医学会, 2017
- ④⑱ 審良静男, 免疫炎症とマクロファージ・サブセット, 第38回日本炎症・再生医学会, 2017
- ④⑲ 佐藤 庄, 疾患特異的マクロファージの機能的多様性, 第13回血液学若手研究者勉強会, 2017
- ⑤⑩ 佐藤 庄, 疾患特異的マクロファージの機能的多様性と分化機構の研究, 第27回日本樹状細胞研究会, 2017
- ⑤⑪ 審良静男, 自然免疫の最近の進歩, 第51回日本眼炎症学会, 2017
- ⑤⑫ 審良静男, 各種病態にかかわるマクロファージサブセット, 成人病の病因・病態に関する研究助成(IMFC)研究発表会, 2017
- ⑤⑬ 審良静男, Regnase1によるmRNA制御, 第3回日本骨免疫学会, 2017
- ⑤⑭ 審良静男, The Control of Inflammatory and immune responses by the endoribonuclease, Nucleic Acids and Immunity2017, 2017
- ⑤⑮ 佐藤 庄, 疾患特異的マクロファージの機能的多様性と臨床への応用の第一歩, 肝疾患研究国際セミナー, 2017
- ⑤⑯ 前田和彦, The role of mammalian TREX-2 component GANP in retrovirus and retroelement, 2017 annual P01 Meeting, 2017
- ⑤⑰ 審良静男, Towards understanding the mechanism of fibrosis induced by viral infection, 2017 annual P01 Meeting, 2017
- ⑤⑱ 審良静男, Identification of a Monocyte Subset Responsible for Lung Fibrosis, Keystone Symposia, 2017
- ⑥⑩ 審良静男, 自然免疫の最近の進歩, 第10回自己炎症疾患研究会, 2017
- ⑥⑪ 審良静男, Identification of a Monocyte Subset Responsible for Lung Fibrosis, 第19回武田科学振興財団生命科学シンポジウム, 2017
- ⑥⑫ 佐藤 庄, Functional diversity of disorder-specific macrophage subtype, CVMW 2016, 2016
- ⑥⑬ 審良静男, マクロファージ・単球サブセットとその役割, CVMW 2016, 2016
- ⑥⑭ 審良静男, 自然免疫の最近の進歩, 第45回日本免疫学会学術集会, 2016
- ⑥⑮ 審良静男, 各種病態にかかわるマクロファージ・サブセット, 第48回日本小児感染症学会, 2016
- ⑥⑯ 審良静男, Functional diversity of macrophage/monocyte subsets, DC2016, 2016
- ⑥⑰ 審良静男, Innate Immunity and Inflammation, The 8th Congress of the International Federation of Shock Societies, 2016
- ⑥⑱ 佐藤 庄, 疾患特異的マクロファージサブタイプ の分化機構の解明, 第89回日本生化学会大会, 2016
- ⑦⑩ 審良静男, Functions of macrophage/monocyte subsets revealed by gene targeting, XXVI International Complement Workshop KANAZAWA, 2016
- ⑦⑪ 審良静男, Identification of a novel monocyte subset involved in lung fibrosis, ICI2016, 2016
- ⑦⑫ 審良静男, マクロファージ・単球サブセットの同定と機能的役割, 第4回東京胆膵内分泌研究会, 2016
- ⑦⑬ 審良静男, 免疫・炎症にかかわるマクロファージ・単球サブセット, Front Runner of Future Diabetes Research, 2016
- ⑦⑭ 審良静男, Anti-viral responses mediated by ZAP-like receptors, EMBO-EMBL SYMPOSIUM, 2016
- ⑦⑮ 審良静男, Functional diversity of macrophage/monocyte subsets, 6th International Conference on Osteoimmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems, 2016
- ⑦⑯ 審良静男, Functional diversity in macrophage/monocyte subsets, the Jürg Tschopp Symposium, 2016
- ⑦⑰ 審良静男, マクロファージ・単球サブセットとその役割, 第34回千葉基礎・臨床免疫セミナー, 2016
- ⑦⑱ 審良静男, Functional diversity in macrophage/monocyte subsets, Next Gen Immunology meeting, 2016
- ⑧⑩ 佐藤 庄, Study of physiological role and differentiation mechanism of various disorder-specific M2 macrophages, 第44回日本免疫学会学術集会, 2015
- ⑧⑪ 審良静男, Regnase-1, a ribonuclease essential to the inflammatory and immune responses, Toll2015, 2015
- ⑧⑱ 審良静男, Functional diversity of macrophage/monocyte subsets, The 4th CSI/JSI/KAI Joint Symposium, 2015
- ⑧⑰ 審良静男, Functional diversity of macrophage/monocyte subsets, 12th International Conference on Innate Immunity, 2015
- ⑧⑱ 審良静男, Regnase-1: a ribonuclease involved in innate and adaptive immunity, The 1st Tsinghua Symposium on Immunity and Inflammation, 2015
- ⑧⑲ 佐藤 庄, physiological role of disorder specific M2 macrophage, AAI Meeting, 2015

〔図書〕(計12件)

- ①佐藤 荘、最新医学社、最新医学、2018、5
- ②佐藤 荘、羊土社、実験医学、2018、10
- ③佐藤 荘、ニューサイエンス社、Medical Science Digest、2018、4
- ④佐藤 荘、科学評論社、臨床免疫・アレルギー科、2018、5
- ⑤佐藤 荘、日本血液学会、臨床血液、2018、7
- ⑥佐藤 荘、医歯薬出版、医学のあゆみ、2018、6
- ⑦佐藤 荘、科学評論社、血液内科、2018、5
- ⑧佐藤 荘、先端医学社、炎症と免疫、2018、5
- ⑨佐藤 荘、先端医学社、分子呼吸器病、2018、2
- ⑩前田和彦、南山堂、免疫学講義、2017、13
- ⑪佐藤 荘、羊土社、実験医学、2017、3
- ⑫佐藤 荘、医薬ジャーナル社、CLINICAL CALCIUM、2017、5

〔産業財産権〕○出願状況(計2件)

- ①名称：Regnase-1 が関与する疾患の治療および/または予防方法  
発明者：佐藤 荘、審良 静男、田中 宏樹、糟谷 恵子  
権利者：大阪大学  
種類：特許  
番号：特願 2018-229845  
出願年：2018  
国内外の別：国内
- ②名称：炎症性腸疾患治療薬およびそのスクリーニング方法  
発明者：審良 静男、前田 和彦  
権利者：大阪大学  
種類：特許  
番号：特願 2018-150756  
出願年：2018  
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等 <http://hostdefense.ifrec.osaka-u.ac.jp/ja/index.html>

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：佐藤 荘  
ローマ字氏名：(SATO, Takashi)  
所属研究機関名：大阪大学  
部局名：免疫学フロンティア研究センター  
職名：准教授  
研究者番号(8桁)：60619716

研究分担者氏名：國吉 佳奈子  
ローマ字氏名：(KUNIYOSHI, Kanako)  
所属研究機関名：大阪大学  
部局名：微生物病研究所  
職名：特任研究員  
研究者番号(8桁)：70747881

研究分担者氏名：前田 和彦  
ローマ字氏名：(MAEDA, Kazuhiko)  
所属研究機関名：大阪大学  
部局名：免疫学フロンティア研究センター  
職名：特任准教授  
研究者番号(8桁)：20332869

研究分担者氏名：田中 宏樹  
ローマ字氏名：(TANAKA, Hiroki)  
所属研究機関名：大阪大学  
部局名：免疫学フロンティア研究センター  
職名：特任助教  
研究者番号(8桁)：50747920