

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：35302

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07071

研究課題名(和文) 自然免疫における免疫プロテアソームの機能的意義の解明

研究課題名(英文) Analysis of the immunoproteasome function in innate immunity

研究代表者

邊見 弘明 (Hemmi, Hiroaki)

岡山理科大学・獣医学部・教授

研究者番号：20451924

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：プロテアソームは巨大なタンパク質複合体であり、細胞内の不要なタンパク質を分解することにより細胞の恒常性の維持だけでなく、細胞内シグナル伝達や抗原のプロセッシングなど、多彩な生命現象に関与している。プロテアソームを構成しているサブユニットの遺伝子変異により自己炎症性疾患と呼ばれる難治性の炎症病態が生じるが、その病態については不明な点が多い。自己炎症性疾患患者にて見出された新規プロテアソームサブユニット遺伝子変異導入したマウスを解析したところ、獲得免疫だけでなく自然免疫担当細胞の分化にも影響を与えることを明らかになった。本変異マウスは、自己炎症性疾患の病態の解明に有用なモデルマウスと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロテアソームは、様々な細胞や組織の恒常性の維持だけでなく、がんや炎症など多彩な疾患にも関与している。プロテアソームを構成する分子に生じた遺伝子変異により発症するプロテアソーム関連自己炎症性疾患についてその病態を解明することは、当該疾患だけでなく、一般的な炎症病態の治療法の開発にも有用であると考えられる。本研究では、当該疾患患者由来の新規遺伝子変異を導入したマウスを解析し、これまで知られていなかった骨髄系細胞の分化障害を見いだした。本変異マウスの解析により、プロテアソームの生理的機能および炎症病態の新たなメカニズムが解明や新規の炎症病態制御剤の開発につながる成果が得られることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The proteasome is a large protein complex involved in degradation of intracellular proteins, and plays important roles in not only maintenance of cellular homeostasis by degrading damaged and/or useless proteins, but also intracellular signal transduction and generation of antigen peptides. Genetic mutation in several proteasome subunit genes cause severe autoinflammatory diseases, called proteasome-associated autoinflammatory syndrome (PRAAS). However, its pathological mechanisms are largely unveiled. In this study, mutant mice, carrying a novel mutation found in a proteasome subunit gene from PRAAS-like patients, were analyzed. We found that the mutation affected monocyte and dendritic cell differentiation, in addition to impaired lymphocyte development and/or functions. This mutant mouse model is useful for analyzing physiological function of proteasome on innate immune cell differentiation as well as its pathological functions in PRAAS.

研究分野：免疫学

キーワード：プロテアソーム 自然免疫 樹状細胞 単球

## 1. 研究開始当初の背景

プロテアソームは、細胞内の不要あるいは不良なタンパク質を分解して細胞の恒常性の維持だけでなく、細胞内シグナル伝達や抗原のプロセッシングなどにも関与する巨大なタンパク質複合体で、7つの $\alpha$ サブユニットからなる $\alpha$ リングと7つの $\beta$ サブユニットからなる $\beta$ リングがそれぞれ2つずつ会合したシリンダー状の構造をしている。タンパク質分解に関わる活性は3つの $\beta$ サブユニットが担っており、これらは、構成的に発現している $\beta$ サブユニット( $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 5$ )とインターフェロンなどの刺激により誘導される誘導型 $\beta$ サブユニット( $\beta 1i$ 、 $\beta 2i$ 、 $\beta 5i$ )に分類され、それぞれ構成的プロテアソームとおよび免疫プロテアソームを構成している。

近年、プロテアソームサブユニットに生じた遺伝子変異を原因としたプロテアソームの機能低下あるいは機能異常により、自己炎症性疾患と呼ばれる慢性の難治性炎症が発症することが明らかにされ、プロテアソーム関連自己炎症症候群(proteasome-associated autoinflammatory syndrome, PRAAS)という新たな疾患概念が提唱されている(引用文献)。代表的なPRAASとして、凍瘡様皮疹や進行性のやせ、萎縮を特徴とする中條-西村症候群(NNS)が知られており、 $\beta 5i$ サブユニットにアミノ酸置換を伴う変異(p. G201V)をホモ接合で有することで発症する(引用文献)。このNNSを端緒としてPRAASの原因と考えられるプロテアソームサブユニット遺伝子の種々の変異が同定されてきている。しかしながら、それらの変異を導入したマウスではヒトの病態が再現されておらず、プロテアソームの機能異常がどの細胞で、またどのような分子機構で自己炎症性疾患の病態を来すのか不明である。

本計画の連携研究者である和歌山県立医科大学皮膚科金澤伸雄らは、NNS様の症状を呈しながらも $\beta 5i$ サブユニットに変異のない症例にて、 $\beta 1i$ サブユニットに新規のアミノ酸置換を伴う変異( $\beta 1iX$ 変異とする)をヘテロで有していること、また、この患者由来不死化B細胞においてプロテアソームの形成不全が認められることを見出した。そこで、この $\beta 1iX$ 変異が病理的意義を有しているかどうか明らかにするため $\beta 1iX$ 変異を導入した遺伝子改変マウス( $\beta 1iX$ 変異マウス)が樹立された。 $\beta 1iX$ ヘテロ変異マウスにおいては、CD4およびCD8 T細胞やB細胞、抗原提示細胞である樹状細胞が著明に減少している一方で、骨髄系細胞は増加しているなど多彩な免疫学的異常が認められた。さらに脾臓の生化学的解析により、プロテアソームの形成不全も認められた。このように、この $\beta 1iX$ ヘテロ変異マウスは、免疫プロテアソームの機能異常、PRAASの病態を解明するために有用かつユニークなマウスであると考えられた。

## 2. 研究の目的

免疫機構は、大きく自然免疫と獲得免疫とに分けられ、前者はマクロファージや好中球、樹状細胞などによって、後者は主にB細胞やT細胞によって担われている。これら免疫機構は、様々な分子基盤によって成り立っているが、その中のひとつにプロテアソームがある。プロテアソームは、不良あるいは不要なタンパク質を分解することにより細胞の恒常性の維持に関与しているが、特に免疫学的な刺激で誘導される免疫プロテアソームはMHC class Iの抗原提示にも関わっている。事実、免疫プロテアソームを構成する触媒サブユニット( $\beta 1i$ 、 $\beta 2i$ 、 $\beta 5i$ )の3重ノックアウトマウスでは、CD8 T細胞の減少やMHC class Iに提示される抗原ペプチドが野生型のそれと異なるなど、おもにT細胞機能に関わる異常が報告されている(引用文献)。しかしながら、免疫プロテアソームの自然免疫機への関与はよくわかっていない。一方、免疫プロテアソームの触媒サブユニットの一つである $\beta 1i$ に変異を導入した $\beta 1iX$ ヘテロ変異マウスでは、T細胞の減少に加え、B細胞および樹状細胞の減少、さらには骨髄系細胞の増加が認められた。本研究計画では、この変異マウスについて、特に樹状細胞やマクロファージ、骨髄系細胞など自然免疫系に焦点を絞って解析し、免疫プロテアソームの自然免疫機構への機能的意義を明らかにすることを旨とした。

## 3. 研究の方法

(1)ゲノム編集技術(CRISPR/Cas9)にて作成された $\beta 1iX$ 変異マウスについて、特にヘテロ変異マウスを中心に解析を行った。野生型およびヘテロ変異マウス脾臓および骨髄より細胞を調製し、各種細胞表面マーカーの発現についてフローサイトメトリーにて検討した。さらには、骨髄細胞中に含まれる樹状細胞前駆細胞について、細胞表面分子の発現をフローサイトメトリーにて検討した。

また、野生型あるいはヘテロ変異マウスの大腿骨および脛骨より骨髄細胞を調整し、Flt3リガンド(Flt3L)存在下で培養して樹状細胞を誘導した。得られた樹状細胞を様々な細胞表面分子の発現についてフローサイトメトリーにて解析した。

さらに、血液細胞の数の変化や分化異常が細胞自身の異常によるものか、あるいはそれを支える造血環境の異常によるものか検討するため、ヘテロ変異マウスの骨髄細胞をX線照射した野生型マウスに移植して骨髄キメラマウスを作成し、移植後6~8週間後にドナー由来細胞についてフローサイトメトリーにて検討した。

(2)単球の分化について解析を行うため、骨髄および脾臓より細胞を調製し、CD11b、CD115、

Ly6C や MHC class II などの細胞表面抗原の発現を検討した。CD11b+CD115+細胞を単球とし、Ly6C および MHC class II の発現パターンを検討した。

#### 4. 研究成果

(1) 野生型マウスとヘテロ変異マウスについて脾臓および骨髄細胞を比較すると、B 細胞や T 細胞の減少および好中球や単球が増加していた。さらに、抗原提示細胞である樹状細胞について解析したところ、ケモカイン受容体 XCR1 陽性樹状細胞 (cDC1) を中心とした通常型樹状細胞 (cDC) が顕著に減少していた (図 A)。一方、インターフェロン産生細胞としても知られる形質細胞様樹状細胞 (pDC) は、野生型と比べてその細胞数には大きな変化がなかったが、細胞表面分子 Bst2 の発現低下が認められた。

骨髄細胞を Flt3L 存在下で培養することで樹状細胞を誘導することができる。この中には、cDC および pDC のいずれもが含まれる。この培養系を利用して、野生型およびヘテロ変異マウス由来骨髄細胞を Flt3L 存在下にて培養し、誘導される樹状細胞について解析を行った。その結果、in vivo にて認められた、XCR1 陽性 cDC の分化障害、さらには pDC 上の Bst2 などの発現低下が、同様に認められた。また、骨髄中の樹状細胞前駆細胞について解析したところ、ヘテロ変異マウスでは樹状細胞前駆細胞の一つである前樹状細胞において樹状細胞分化に必須な Flt3 の発現が低下していることを見いだした。これらのことから、樹状細胞の異常は、細胞自身の異常が原因であることが強く示唆された。

さらに、樹状細胞の減少や分化異常が細胞自身の異常によるものか、あるいはそれを支える造血環境の異常によるものか検討するため、野生型あるいはヘテロ変異マウスの骨髄細胞を X 線照射した野生型マウスに移植し、骨髄細胞キメラを作成し、解析した。その結果、ヘテロ変異マウスをドナーにした場合では、野生型マウスをドナーにした場合と比べ、骨髄キメラマウスにおけるドナー由来樹状細胞数が低下していた (図 B)。

このように、ヘテロ変異マウスで認められた樹状細胞分化の異常は、細胞自身の異常であり、樹状細胞分化においてプロテアソームが重要な機能を果たしていることが示唆された。

(2) ヘテロ変異マウスで増加していた単球について、さらに解析を進めた。マウス単球は、Ly6C や MHC class II (MHC-II) などの細胞表面分子の発現パターンにより classical (Ly6C+ MHC-II-) と non-classical (Ly6C- MHC-II+) とに分類される。また、単球は、骨髄で発生し末梢に遊走するが、骨髄中ではおもに classical な単球として存在し、末梢である脾臓では classical および non-classical が、それぞれおよそ 4 : 6 程度の比率で認められる。これら単球の割合について検討したところ、骨髄では野生型マウスと同様に classical な単球が大部分を占めていたのに対し、ヘテロ変異マウス脾臓では Ly6C 陽性の classical 単球が 70% 以上を占めていた。このように、β1iX 変異は、単球の増加だけでなく分化の障害も引き起こしていることが推測された。

以上の結果から、免疫プロテアソームは、これまで報告されている抗原提示だけでなく、自然免疫に関わる細胞の分化にも関与していることが明らかとなった。

#### < 引用文献 >

- Brehm A. ほか、Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLER/PRAAS patients promote type I IFN production, *J Clin Invest*, 2015, 125, 4196-211.
- Arima K. ほか、Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108, 14914-14919.
- Kitamura A. ほか、A mutation in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans, *J Clin Invest*, 2011, 121, 4150-4160.
- Kincaid E. Z. ほか、Mice completely lacking immunoproteasomes show major changes in antigen presentation, *Nat Immunol*, 2011, 13, 129-135.

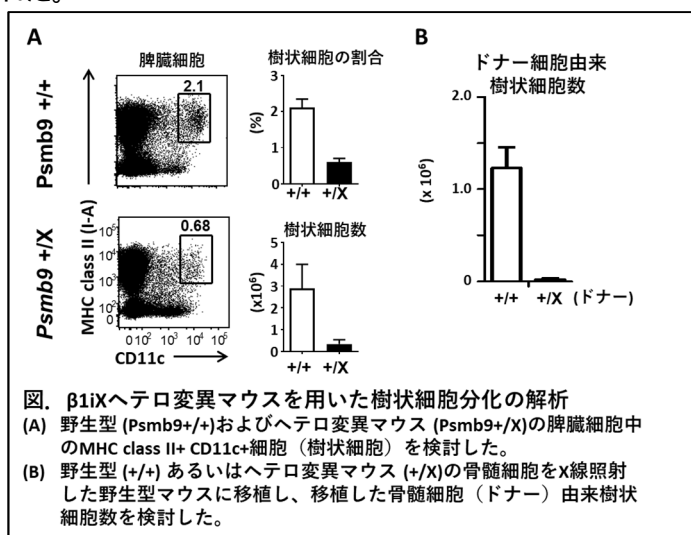


図. β1iXヘテロ変異マウスを用いた樹状細胞分化の解析  
(A) 野生型 (Psmb9+/+)およびヘテロ変異マウス (Psmb9+/X)の脾臓細胞中のMHC class II+ CD11c+細胞 (樹状細胞) を検討した。  
(B) 野生型 (+/+) あるいはヘテロ変異マウス (+/X)の骨髄細胞をX線照射した野生型マウスに移植し、移植した骨髄細胞 (ドナー) 由来樹状細胞数を検討した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Miyazaki Ryo, Saiga Hiroyuki, Kato Takumi, Bakoshi Takamitsu, Senba Rina, Shintani An, Suzuki Makiko, Takao Kenjiro, Sasaki Izumi, Iizuka Akihiko, Sugiyama Masanaka, Iwami Nana, Fukuda-Ohta Yuri, Hemmi Hiroaki, Tanaka Takashi, Miyake Minoru, Kaisho Tsuneyasu, Hoshino Katsuaki	4. 巻 525
2. 論文標題 The mechanism of action of Spi-B in the transcriptional activation of the interferon- 4 gene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 477 ~ 482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.101	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 Moriya Taiki, Kitagawa Kurumi, Hayakawa Yuuki, Hemmi Hiroaki, Kaisho Tsuneyasu, Ueha Satoshi, Ikebuchi Ryoyo, Yasuda Ippei, Nakanishi Yasutaka, Honda Tetsuya, Matsushima Koji, Kabashima Kenji, Ueda Mizuki, Kusumoto Yutaka, Chtanova Tatyana, Tomura Michio	4. 巻 24
2. 論文標題 Immunogenic tumor cell death promotes dendritic cell migration and inhibits tumor growth via enhanced T?cell immunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102424 ~ 102424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102424	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 Hashimoto Daiki, Colet Jose Gabriel R., Murashima Aki, Fujimoto Kota, Ueda Yuko, Suzuki Kentaro, Hyuga Taiju, Hemmi Hiroaki, Kaisho Tsuneyasu, Takahashi Satoru, Takahama Yousuke, Yamada Gen	4. 巻 11
2. 論文標題 Radiation inducible MafB gene is required for thymic regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10439 ~ 10439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89836-7	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 Mizumoto Y, Hemmi H, Katsuda M, Miyazawa M, Kitahata Y, Miyamoto A, Nakamori M, Ojima T, Matsuda K, Nakamura M, Hayata K, Fukuda-Ohta Y, Sugiyama M, Ohta T, Orimo T, Okura S, Sasaki I, Tamada K, Yamaue H, Kaisho T.	4. 巻 122
2. 論文標題 Anticancer effects of chemokine-directed antigen delivery to a cross-presenting dendritic cell subset with immune checkpoint blockade	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1185 ~ 1193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-020-0757-2	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 Yamashita Y, Nishikawa A, Iwahashi Y, Fujimoto M, Sasaki I, Mishima H, Kinoshita A, Hemmi H, Kanazawa N, Ohshima K, Imadome KI, Murata SI, Yoshiura KI, Kaisho T, Sonoki T, Tamura S	4. 巻 109
2. 論文標題 Identification of a novel CCDC22 mutation in a patient with severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and aggressive natural killer cell leukemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 744 ~ 750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02595-0	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 Ikumi Kyoko, Odanaka Mizuyu, Shime Hiroaki, Imai Masaki, Osaga Satoshi, Taguchi Osamu, Nishida Emi, Hemmi Hiroaki, Kaisho Tsuneyasu, Morita Akimichi, Yamazaki Sayuri	4. 巻 139
2. 論文標題 Hyperglycemia Is Associated with Psoriatic Inflammation in Both Humans and Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 1329 ~ 1338.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2019.01.029	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 Yamashita Yusuke, Nishikawa Akinori, Iwahashi Yoshifumi, Fujimoto Masakazu, Sasaki Izumi, Mishima Hiroyuki, Kinoshita Akira, Hemmi Hiroaki, Kanazawa Nobuo, Ohshima Kouichi, Imadome Ken-ichi, Murata Shin-ichi, Yoshiura Koh-ichiro, Kaisho Tsuneyasu, Sonoki Takashi, Tamura Shinobu	4. 巻 109
2. 論文標題 Identification of a novel CCDC22 mutation in a patient with severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and aggressive natural killer cell leukemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 744 ~ 750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02595-0	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 Yahata T, Mizoguchi M, Kimura A, Orimo T, Toujima S, Kuninaka Y, Nosaka M, Ishida Y, Sasaki I, Fukuda Ohta Y, Hemmi H, Iwahashi N, Noguchi T, Kaisho T, Kondo T, Ino K	4. 巻 110
2. 論文標題 Programmed cell death ligand 1 disruption by clustered regularly interspaced short palindromic repeats/Cas9 genome editing promotes antitumor immunity and suppresses ovarian cancer progression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1279 ~ 1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13958	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 Orimo T, Sasaki I, Hemmi H, Ozasa T, Fukuda-Ohta Y, Ohta T, Morinaka M, Kitauchi M, Yamaguchi T, Sato Y, Tanaka T, Hoshino K, Katayama K-i, Fukuda S, Miyake K, Yamamoto M, Satoh T, Furukawa K, Kuroda E, Ishii KJ, Takeda K, Kaisho T	4. 巻 31
2. 論文標題 Cholera toxin B induces interleukin-1 production from resident peritoneal macrophages through the pyrin inflammasome as well as the NLRP3 inflammasome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 657 ~ 668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz004	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 水本有紀、勝田将裕、宮澤基樹、北畑裕司、宮本篤、中森幹人、尾島敏康、松田健司、邊見弘明、玉田耕治、改正恒康、山上裕機	4. 巻 45
2. 論文標題 生体内における樹状細胞への腫瘍抗原送達システムによる新規がんペプチドワクチン療法	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 1469 ~ 1471
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25件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 邊見弘明
2. 発表標題 遺伝子改変マウスを用いた自己炎症性疾患病態解明へのアプローチ
3. 学会等名 愛媛大学プロテオサイエンスセンター（PROS）第8回学術シンポジウム難病のプロテオ医学研究2020 細胞死・炎症シグナル伝達機構の破綻による疾患と創薬2（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	H. Hemmi, N. Kanazawa, N. Kinjo, S. Hamada, H. Ohnishi, T. Mizushima, A. Kinoshita, K.-I. Yoshiura, T. Kaisho.
2. 発表標題	Generation and Analysis of Mice Carrying a Novel Heterozygous Missense Mutation of a Proteasome Subunit, PSMB9, in Patients with Autoinflammation and Immunodeficiency.
3. 学会等名	10th International congress 2019, Biannual Meeting of the International Society of Systemic Auto Inflammatory Diseases (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Hiroaki Hemmi, Takashi Orimo, Naoko Nishiyama, Takashi Kato, Toshiya Ozasa, Izumi Sasaki, Noriko Kinjo, Nobuo Kanazawa, Tsuneyasu Kaisho.
2. 発表標題	Analysis of mice carrying a novel and missense mutation of proteasome subunit gene identified in a patient with autoinflammation and immune deficiency.
3. 学会等名	The 26th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages. (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	邊見弘明、小笹俊哉、加藤喬、折茂貴是、佐々木泉、大田(福田)有里、金澤伸雄、改正恒康.
2. 発表標題	ヒト疾患由来プロテアソームサブユニット突然変異導入マウスにおける樹状細胞分化障害
3. 学会等名	第29回日本樹状細胞研究会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Hemmi H, Orimo T, Sasaki I, Kato T, Fukuda-Ohta Y, Kinjo N, Hamada S, Kinoshita A, Yoshiura KI, Ohnishi H, Kanazawa N, Kaisho T.
2. 発表標題	Defective dendritic cell and monocyte development in proteasome subunit mutant mice.
3. 学会等名	第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 邊見弘明、折茂貴是、佐々木泉、加藤喬、大田(福田)有里、金城紀子、浜田聡、木下晃、吉浦孝一郎、大西秀典、金澤伸雄、改正恒康
2. 発表標題 Impaired development of myeloid cells in mice carrying a patient-derived proteasome subunit mutation.
3. 学会等名 第3回日本免疫不全・自己炎症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 邊見弘明、改正恒康
2. 発表標題 ケモカイン受容体XCR1陽性樹状細胞の機能的意義
3. 学会等名 第40回日本比較免疫学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroaki Hemmi, Toshiya Ozasa, Akira Kinoshita, Takashi Kato, Takashi Orimo, Izumi Sasaki, Yuri Fukuda-Ohta, Noriko Kinjo, Koh-Ichiro Yoshiura, Tsunehiro Mizushima, Nobuo Kanazawa, Tsuneyasu Kaisho
2. 発表標題 Impaired development of dendritic cells in proteasome subunit mutant mice
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------