

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07628

研究課題名(和文) コレラ毒素による免疫アジュバント活性における小胞体ストレス応答の機能的意義の解明

研究課題名(英文) The role of unfolded protein responses in cholera toxin-induced immune adjuvant effect

研究代表者

佐々木 泉 (Sasaki, Izumi)

和歌山県立医科大学・先端医学研究所・講師

研究者番号：80611037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：コレラ毒素(Cholera toxin: CT)は、免疫アジュバントとして機能し、炎症性サイトカイン産生などを誘導する。我々はこれまでに、CTの構成分子であるBサブユニット(CTB)がマウス腹腔常在マクロファージ(RPM)に作用し、リポ多糖(LPS)と協調して炎症性サイトカインIL-1の産生を誘導することを明らかにしてきた。しかし、この誘導機構は不明な部分が多い。そこで本研究ではこの誘導機構の解明を試みた。今回、CTBが小胞体ストレスセンサーIRE1を活性化すること、IRE1がIL-1産生誘導に関与することを明らかにしたのでここに発表する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小胞体ストレスは、糖尿病などの病態形成に関与するが、その分子機序の解析は基本的に培養細胞を用いて検討されており、生体内の細胞における分子機構は不明な部分が多い。また、免疫アジュバント活性における小胞体ストレス応答の意義もよくわかっていない。本研究により、生体内のマクロファージにおける小胞体ストレス応答機構が明らかとなり、この機構がCTBによる炎症性サイトカインIL-1の産生誘導に関与するというユニークな知見を得た。本研究は免疫アジュバント活性の新しい分子機序の解明だけでなく、小胞体ストレスが関与する種々の疾患の新規治療薬開発にも貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Cholera toxin (CT) is a strong immune adjuvant that can induce production of pro-inflammatory cytokines. Previously, we found that CTB, a subunit of CT, produces large amounts of pro-inflammatory cytokine, interleukin-1 beta (IL-1) from lipopolysaccharide-stimulated murine resident peritoneal macrophages (RPMs). However, it remains unclear how CTB induces IL-1 production. In this research, we try to clarify this point. We found that CTB induces ER-stress related genes and activate ER stress sensor IRE1. Furthermore, we clarified that IRE1 is involved in CTB-induced IL-1 production from RPMs by using IRE1 selective inhibitor. In conclusion, our findings indicate that CTB is a novel ER stress inducer and IRE1 is involved in CTB-induced IL-1 production from RPMs.

研究分野：免疫

キーワード：コレラ毒素 NLRP3インフラマソーム Pyrinインフラマソーム IL-1beta 腹腔マクロファージ

### 1. 研究開始当初の背景

コレラ毒素 (Cholera toxin: CT) は、コレラ菌により産生されるタンパク複合体であり、1個のAサブユニット (CTA) と5個のBサブユニット (CTB) から構成される。CTBは、細胞膜面上の糖脂質 GM1 に結合し、CT を細胞内へ誘導し、細胞内に侵入した CTA が、細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、下痢などの症状を引き起こす。このように CT は、感染症コレラの病因物質として機能するが、同時に、様々な T 細胞応答や抗体産生を誘導するなど、免疫増強 (アジュバント) 活性を持つことも知られている。また、CTB も炎症性サイトカイン IL-6 などを産生誘導することが知られているが、CTB や CT がどのような細胞に認識され、どのように免疫アジュバント活性を発揮するのかは詳しく知られていない。

### 2. 研究の目的

我々はこれまでに、CTB が定常状態のマウス腹腔マクロファージに作用し、リポ多糖 (LPS) と協調して炎症性サイトカイン IL-1 $\beta$  の産生を誘導すること、この誘導に GM1 を介した CTB の細胞内侵入が必須であり、NLRP3 インフラマソームと Pyrin インフラマソームの両方が関与することを明らかにした (Int Immunol 2019)。しかし、CTB がどのような機序でインフラマソームを活性化し、どのように IL-1 $\beta$  の産生を誘導するのかは不明なままである。そこで本研究では、CTB による IL-1 $\beta$  の産生誘導に関与する分子機序の解明を目指した。

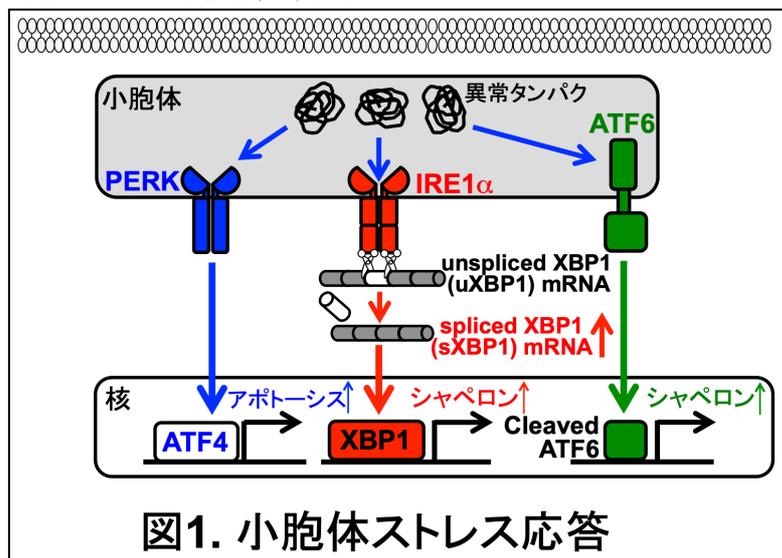
### 3. 研究の方法

まず、腹腔マクロファージを LPS 単独または LPS と CTB で刺激し、CTB により誘導される遺伝子群の網羅的解析 (RNA シークエンス) を行った。次に、誘導される遺伝子群の発現が GM1 依存性かどうかを調べるため、GM1 欠損マクロファージを用いた解析を行った。また、CTB は GM1 を介して細胞内侵入後、ゴルジ体を経て小胞体 (Endoplasmic reticulum: ER) に到達することが知られているが、腹腔マクロファージにおける CTB の細胞内輸送経路はよくわかっていない。そこで、蛍光標識した CTB を用いて CTB の細胞内局在を解析し、その GM1 依存性を、GM1 欠損マクロファージを用いて解析した。さらに、CTB により誘導される遺伝子群が、IL-1 $\beta$  の産生誘導に関与するかどうかを調べるため、種々の阻害剤を用いて検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) CTB は GM1 依存的に小胞体ストレス応答を誘導する

RNA シークエンスの結果、LPS 存在下で、CTB の刺激で発現上昇する遺伝子が 510 個得られ、その中に小胞体ストレス応答に関与する遺伝子が数多く含まれていることが明らかになった。この結果から、CTB が小胞体ストレス応答を誘導することが示唆された。小胞体ストレスは、小胞体内に大量に蓄積された異常タンパク (unfolded protein) により引き起こされる (図 1)。これらの異常タンパクは小胞体ス



レスセンサー IRE1 $\alpha$ 、PERK、ATF6 により認識される。IRE1 $\alpha$  は RNA 分解活性があり、XBP1 の mRNA 前駆体をスプライシングして sXBP1 mRNA を生成し、これが転写因子 XBP1 となる。PERK は活性化すると ATF4 や CHOP といった転写因子を活性化させ、ATF6 は活性化するとプロテアーゼによる切断を受けた後、核内に移行して転写因子として機能する。これらの転写因子が、異常タンパクの修復や分解除去に関与する分子の発現を誘導する。この一連の応答は小胞体ストレス応答 (unfolded protein response: UPR) と呼ばれている。

そこで、CTBによる小胞体ストレス応答に、GM1が必要かどうかを、GM1欠損マウスを用いて検討した。野生型あるいはGM1欠損マウス由来のマクロファージをLPS単独またはLPSと

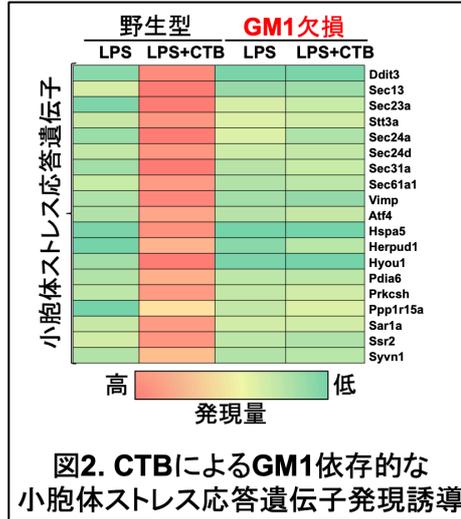


図2. CTBによるGM1依存的な小胞体ストレス応答遺伝子発現誘導

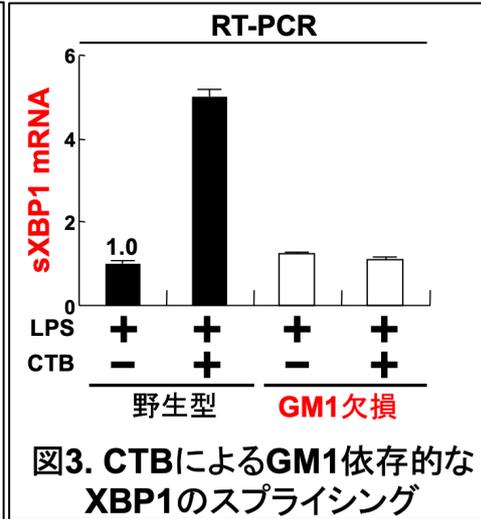


図3. CTBによるGM1依存的なXBP1のスプライシング

CTBで刺激し、細胞を回収しRNAシーケンスとRT-PCRを行った。RNAシーケンスの結果、野生型マクロファージにおいてCTB刺激により小胞体ストレス応答遺伝子群の発現が誘導され、この誘導がGM1欠損マクロファージでは消失した(図2)。また、RT-PCRの結果、野生型マクロファージにおいてCTB刺激によりXBP1のスプライシングが誘導されたが、これらの誘導がGM1欠損マクロファージでは全く認められなかった(図3)。これらの結果から、CTBはGM1依存的に小胞体ストレス応答を誘導することが明らかになった。

(2) CTBはGM1依存的に細胞内に侵入後、ERに到達する

腹腔マクロファージにおけるCTBの細胞内局在とそのGM1依存性を解析するため、野生型あるいはGM1欠損マウス由来のマクロファージにFITC標識CTBを添加して培養後、細胞を回収して免疫組織化学染色法により検討した。その結果、野生型マクロファージにおいてCTBとIRE1αの共局在が認められたが、GM1欠損マクロファージではこの共局在は認められなかった。このことから、腹腔マクロファージにおいてCTBはGM1を介して細胞内に侵入後、ERに到達することが示唆された。

(3) 小胞体ストレスセンサーIRE1αはCTBによるIL-1β産生誘導に関与する

CTBによるIL-1β産生誘導に、どの小胞体ストレスセンサーが関与するかを、各センサーの阻害剤を用いて検討した。まずIRE1αの阻害剤4μ8cについて検討を行った。腹腔マクロファージにおいて、CTB添加前に4μ8cを加え、刺激後、細胞と培養上清を回収し、細胞はRNAを抽出後RT-PCRを、培養上清はELISAを行い、IL-1βレベルを測定した。4μ8c存在下では、CTBによるXBP1のスプライシングとIL-1β産生誘導の両方が有意に障害された(図4)。このことから、IRE1αシグナルはCTBによるIL-1β産生誘導に関与することが示唆された。同様にPERKやATF6についても、それぞれの阻害剤を用いて検討したが、PERK阻害剤およびATF6阻害剤存在下で、CTBによるIL-1β産生誘導は障害されなかった(図5)。このことから、PERKもATF6も、CTBによるIL-1β産生誘導に関与しないことが示唆された。

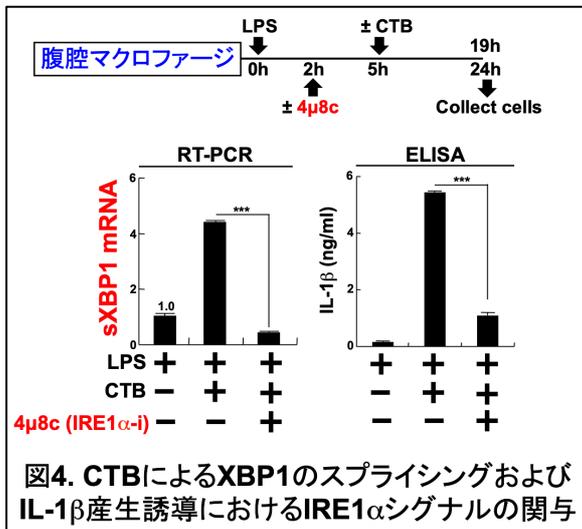


図4. CTBによるXBP1のスプライシングおよびIL-1β産生誘導におけるIRE1αシグナルの関与

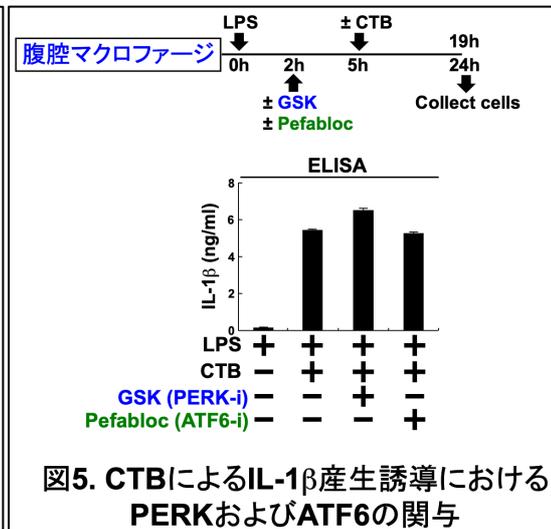


図5. CTBによるIL-1β産生誘導におけるPERKおよびATF6の関与

本研究により、CTBは腹腔マクロファージに作用し小胞体ストレス応答を誘導すること、特に小胞体ストレスセンサーIRE1 $\alpha$ を介したシグナルがIL-1 $\beta$ 産生誘導に必要であることが示唆された(図6)。

小胞体ストレス応答は、生理的には形質細胞が抗体を産生する際や、膵臓の $\beta$ 細胞がインスリンを産生する場合に活性化されるが、近年、糖尿病や炎症性疾患の病態に関与することもわかってきて注目されている。しかし、免疫アジュバント活性における小胞体ストレス応答の役割はほとんどわかっていない。また、小胞体ストレスセンサーの分子基盤の解明も進んではいないが、その研究は、培養細胞株にツニカマイシンなどの薬剤を添加して誘導された、いわば人工的な小胞体ストレス応答を評価しているものが多く、生理的条件下での小胞体ストレスセンサーの役割については不明な部分が多い。本研究により、CTBが生体内のマクロファージに作用し小胞体ストレスリガンドとして機能することが明らかになっただけでなく、小胞体ストレスセンサーIRE1 $\alpha$ がCTBを認識し炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ の産生を誘導する、すなわち小胞体ストレスセンサーが病原体センサーとして機能する可能性も示唆された。

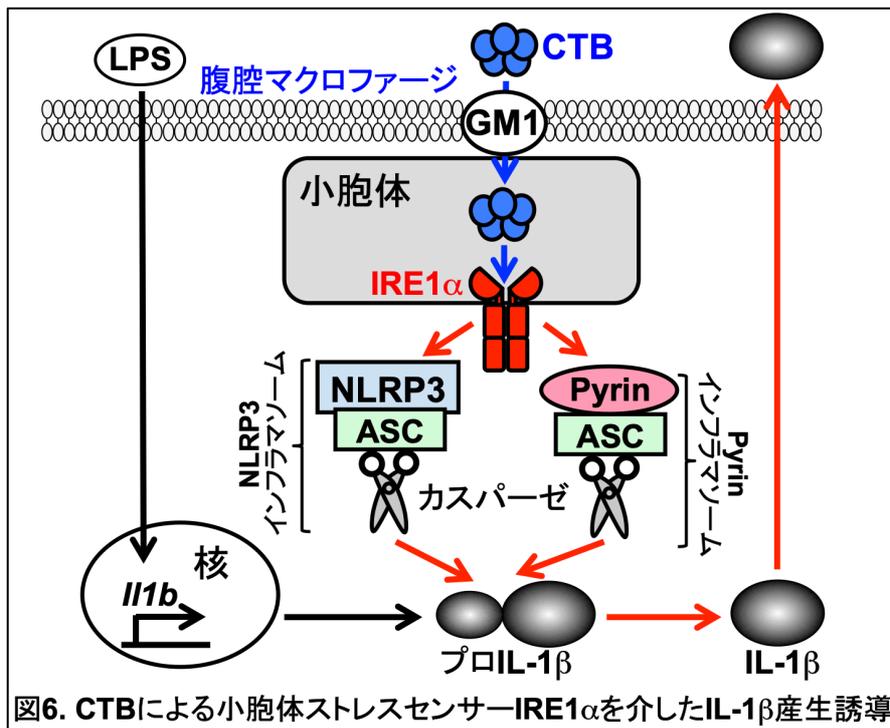


図6. CTBによる小胞体ストレスセンサーIRE1 $\alpha$ を介したIL-1 $\beta$ 産生誘導

## 5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Sasaki I, Kaisho T.	4. 巻 2427
2. 論文標題 Preparation and Inflammation Activation of Murine Bone Marrow-Derived and Resident Peritoneal Macrophages.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 95-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1971-1_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 Kanazawa N et al. (Sasaki I 32人中22番目)	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Heterozygous missense variant of the proteasome subunit -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 6819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27085-y.	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 Kato T, Yamamoto M, Honda Y, Orimo T, Sasaki I, Murakami K, Hemmi H, Fukuda-Ohta Y, Isono K, Takayama S, Nakamura H, Otsuki Y, Miyamoto T, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R, Matsubayashi T, Izawa K, Kaisho T.	4. 巻 73(11)
2. 論文標題 Augmentation of Stimulator of Interferon Genes-Induced Type I Interferon Production in COPA Syndrome.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 2105-2115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41790.	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 Miyazaki R, Saiga H, Kato T, Bakoshi T, Senba R, Shintani A, Suzuki M, Takao K, Sasaki I, Iizuka A, Sugiyama M, Iwami N, Fukuda-Ohta Y, Hemmi H, Tanaka T, Miyake M, Kaisho T, Hoshino K.	4. 巻 525(2)
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 Biochem Biophys Res Commun.	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(8)
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 Br J 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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(6)
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 Int J Hematol.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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(4)
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 Sci.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 KI, Fukuda S, Miyake K, Yamamoto M, Satoh T, Furukawa K, Kuroda E, Ishii KJ, Takeda K, Kaisho T.	4. 巻 31(10)
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 Int Immunol.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 KI, 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yahata Tamaki, Mizoguchi Mika, Kimura Akihiko, Orimo Takashi, Toujima Saori, Kuninaka Yumi, Nosaka Mizuho, Ishida Yuko, Sasaki Izumi, Fukuda Ohta Yuri, Hemmi Hiroaki, Iwahashi Naoyuki, Noguchi Tomoko, Kaisho Tsuneyasu, Kondo Toshikazu, Ino Kazuhiko	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計37件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 加藤喬、折茂貴是、大田(福田)有里、西山奈央子、中井千尋、佐々木泉、村上康平、邊見弘明、本田吉孝、井澤和司、八角高裕、大月寛郎、松林正、西小森隆太、改正恒康
2. 発表標題 COPA症候群の新規モデルマウスにおけるSTINGの活性化とT細胞の異常
3. 学会等名 第5回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木泉, 改正恒康
2. 発表標題 コレラ毒素Bサブユニットによる免疫アジュバント活性における小胞体ストレスセンサーIRE1 の機能的意義
3. 学会等名 第34回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 I. Sasaki, Y. Fukuda-Ohta, S. Morita, D. Okuzaki, T. Kato, T. Orimo, K. Furukawa, T. Kaisho.
2. 発表標題 An endoplasmic reticulum stress sensor IRE1 is involved in cholera toxin-induced interleukin-1 production from resident peritoneal macrophages.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Yamashita, T. Orimo, T. Kato, Y. Fukuda-Ohta, I. Sasaki, H. Hemmi, S. Tamura, T. Kaisho.
2. 発表標題 Hypomorphic mutation of Lig4 gene in mice predisposes to intestinal inflammation driven by CD4+ Th1 cells.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Hemmi, T. Orimo, I. Sasaki, T. Kato, Y. Fukuda-Ohta, N. Kinjo, H. Ohnishi, N. Kanazawa, T. Kaisho.
2. 発表標題 Impaired development of myeloid cells in proteasome subunit mutant mice.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 T. Kato, T. Orimo, Y. Fukuda-Ohta, I. Sasaki, H. Hemmi, Y. Honda, K. Izawa, R. Nishikomori, T. Kaisho.
2. 発表標題 Hyperactivation of STING-induced type I interferon pathway in dendritic cells from novel mice model for an autoinflammatory disease, COPA syndrome.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会学術集会
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名	H. Hemmi, T. Orimo, I. Sasaki, T. Kato, Y. Fukuda-Ohta, N. Kinjo, H. Ohnishi, N. Kanzawa, T. Kaisho.
2 . 発表標題	Analysis of innate immune cells in proteasome subunit mutant mice.
3 . 学会等名	IEIIS2021: 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (26th Japanese Endotoxin and innate Immunity Society). (国際学会)
4 . 発表年	2021年

1 . 発表者名	I. Sasaki, Y. Fukuda-Ohta, N. Wakaki-Nishiyama, C. Nakai, S. Morita, D. Okuzaki, M. Kaku, K. Sawase, A. Yamamoto, T. Kato, T. Orimo, K. Furukawa, T. Kaisho.
2 . 発表標題	Critical roles of IRE1 in cholera toxin-induced interleukin-1 production from resident peritoneal macrophages.
3 . 学会等名	IEIIS2021: 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (26th Japanese Endotoxin and innate Immunity Society). (国際学会)
4 . 発表年	2021年

1 . 発表者名	T. Kato, T. Orimo, Y. Fukuda-Ohta, N. Wakaki-Nishiyama, C. Nakai, I. Sasaki, K. Murakami, H. Hemmi, Y. Honda, K. Izawa, Y. Otsuki, T. Matsubayashi, R. Nishikomori, T. Kaisho.
2 . 発表標題	Interstitial Lung Disease and abnormal STING activation in COPA V242G heterozygous variant mice.
3 . 学会等名	IEIIS2021: 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (26th Japanese Endotoxin and innate Immunity Society). (国際学会)
4 . 発表年	2021年

1 . 発表者名	加藤喬、折茂貴是、大田（福田）有里、西山奈央子、中井千尋、佐々木泉、村上康平、邊見弘明、本田吉孝、井澤和司、大月寛郎、松林正、西小森隆太、改正恒康
2 . 発表標題	自己炎症性疾患COPA症候群モデルマウスにおけるI型IFN症発症の分子基盤
3 . 学会等名	第28回日本免疫毒性学会学術集会
4 . 発表年	2021年

1. 発表者名 I. Sasaki, Y. Fukuda-Ohta, N. Wakaki-Nishiyama, C. Nakai, S. Morita, D. Okuzaki, M. Kaku, K. Sawase, T. Kato, T. Orimo, K. Furukawa, T. Kaisho.
2. 発表標題 An endoplasmic reticulum stress sensor IRE1 is involved in cholera toxin-induced interleukin-1 production from tissue resident macrophages.
3. 学会等名 第28回日本免疫毒性学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 賀来美嘉、加藤喬、折茂貴是、大田（福田）有里、西山奈央子、中井千尋、佐々木泉、改正恒康
2. 発表標題 コレラ毒素による炎症性サイトカインIL-6産生誘導機構の解明
3. 学会等名 第89回和歌山医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤瀬幹太、加藤喬、折茂貴是、大田（福田）有里、西山奈央子、中井千尋、佐々木泉、改正恒康
2. 発表標題 自然免疫応答における小胞体ストレスセンサーIRE1 の機能的意義
3. 学会等名 第89回和歌山医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤喬、川野果歩、折茂貴是、大田（福田）有里、西山奈央子、中井千尋、佐々木泉、改正恒康
2. 発表標題 遺伝子改変マウスを用いたCOPA症候群の病態解明
3. 学会等名 第89回和歌山医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西山奈央子、佐々木泉、邊見弘明、改正恒康
2. 発表標題 XCR1陽性樹状細胞分化におけるプロテアソームの役割
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木泉、中井千尋、大田有里、西山奈央子、森田修平、奥崎大介、三並桃佳、林茉里、張江伊水、田中日向子、加藤喬、折茂貴是、古川鋼一、改正恒康
2. 発表標題 コロナ毒素による免疫アジュバント活性における小胞体ストレスセンサーIRE1 の機能的意義
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大田有里、佐々木泉、古川鋼一、改正恒康
2. 発表標題 コロナ毒素Bサブユニットによる炎症性サイトカインIL-1 の産生誘導機構
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Hemmi, T. Orimo, Naoko Nishiyama, T. Kato, T. Ozasa, I. Sasaki, H. Ohnishi, N. Kinjo, N. Kanzawa, T. Kaisho.
2. 発表標題 Impaired monocyte and dendritic cell development in mice carrying a mutation identified from the proteasome-associated autoinflammation and immunodeficiency disease patient.
3. 学会等名 The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophage (MMCB 2020+1). (国際学会)
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 S. Tamura, Y. Yamashita, T. Orimo, S. Iwabuchi, I. Sasaki, H. Hemmi, S. Hashimoto, T. Sonoki, T. Kaisho.
2 . 発表標題 Th1-skewing colitis in mutant mice with homozygous missense mutation of DNA ligase IV.
3 . 学会等名 The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophage (MMCB 2020+1). (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Y. Mizumoto, H. Hemmi, M. Katsuda, Y. Fukuda-Ohta, T. Orimo, I. Sasaki, K. Tamada, H. Yamaue, T. Kaisho.
2 . 発表標題 Chemokine-mediated delivery of cancer peptide vaccine to a dendritic cell subset with high crosspresentation activity.
3 . 学会等名 The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophage (MMCB 2020+1). (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 A. Kimura, Y. Ishida, M. Nosaka, Y. Kuninaka, A. Taruya, I. Sasaki, T. Kaisho, Toshikazu Kondo.
2 . 発表標題 Spi-B plays a protective role in pressure overload-induced heart failure through the proliferation of resident macrophages.
3 . 学会等名 The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophage (MMCB 2020+1). (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 I. Sasaki, C. Nakai, S. Morita, D. Okuzaki, Y. Fukuda-Ohta, T. Orimo, H. Hemmi, K. Furukawa, T. Kaisho.
2 . 発表標題 The role of IRE1 in cholera toxin B-induced interleukine-1 production from resident peritoneal macrophages.
3 . 学会等名 The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophage (MMCB 2020+1). (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1. 発表者名 T. Kato, T. Orimo, Y. Fukuda-Ohta, N. Nishiyama, I. Sasaki, H. Hemmi, Y. Honda, K. Izawa, R. Nishikomori, T. Kaisho.
2. 発表標題 Augmented STING signaling in a new mouse model of COPA syndrome.
3. 学会等名 The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophage (MMCB 2020+1). (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤喬、折茂貴是、大田(福田)有里、西山奈央子、中井千尋、張江伊水、田中日向子、佐々木泉、村上康平、邊見弘明、本田吉孝、井澤和司、西小森隆太、改正恒康
2. 発表標題 自己炎症性疾患COPA症候群変異マウスにおけるSTINGシグナルの活性化
3. 学会等名 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三並桃花、石田エヴァ如月、加藤喬、折茂貴是、大田(福田)有里、西山奈央子、中井千尋、佐々木泉、改正恒康
2. 発表標題 自然免疫応答における小胞体ストレスセンサーIRE1 の機能的意義
3. 学会等名 第88回和歌山医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 張江伊水、滝沢優子、加藤喬、折茂貴是、大田(福田)有里、西山奈央子、中井千尋、佐々木泉、改正恒康
2. 発表標題 遺伝性炎症性疾患COPA症候群のモデルマウスの樹立とその解析
3. 学会等名 第88回和歌山医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中日向子、林茉莉、加藤喬、折茂貴是、大田(福田)有里、西山奈央子、中井千尋、佐々木泉、改正恒康
2. 発表標題 遺伝性炎症性疾患COPA症候群の分子基盤の解明
3. 学会等名 第88回和歌山医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木泉、折茂貴是、張江伊水、滝沢優子、古川綱一、改正恒康
2. 発表標題 The roles of unfold protein responses in cholera toxinB-induced interleukin-1 production.
3. 学会等名 第27回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2020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、濱田聡、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・自己炎症学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 I. Sasaki, S. Morita, D. Okuzaki, T. Orimo, H. Hemmi, K. Furukawa, T. Kaisho.
2. 発表標題 Roles of endoplasmic reticulum stress in cholera toxinB-induced interleukine-1 production from resident peritoneal macrophages.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会学術集会
4. 発表年 2019年

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

1. 発表者名 I. Sasaki, T. Orimo, H. Hemmi, K. Furukawa, T. Kaisho.
2. 発表標題 Cholera toxin B can induce interleukine-1beta production from resident peritoneal macrophages in synergy with lipopolysaccharides.
3. 学会等名 The 18th Awaji International Forum on Infection and Immunity. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木泉、折茂貴是、邊見弘明、土屋慧馬、井上正一、熊谷直光、古川鋼一、改正恒康
2. 発表標題 コレラ毒素Bサブユニットによる炎症性サイトカインIL-1 産生誘導機構
3. 学会等名 第26回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木 泉、折茂 貴是、邊見 弘明、古川鋼一、改正恒康
2. 発表標題 コレラ毒素Bサブユニットは細胞内病原体センサーNLRP3とPyrinを介して炎症性サイトカインIL-1 の産生を誘導する
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 佐々木 泉
2. 発表標題 コレラ毒素Bサブユニットとリボ多糖による相乗的なIL-1 産生誘導機構
3. 学会等名 第28回内毒素・LPS研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Hemmi, T. Orimo, N. Nishiyama, T. Kato, T. Ozasa, I. Sasaki, N. Kinjo, N. Kanazawa. T. 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 Macrophage (MMCB 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 I. Sasaki, T. Orimo, H. Hemmi, K. Furukawa, T. Kaisho.
2. 発表標題 Cholera toxin B can induce interleukine-1 production in peritoneal macrophages through the pyrin inflammasome as well as the NLRP3 inflammasome.
3. 学会等名 The 26th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophage (MMCB 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

和歌山県立医科大学 先端医学研究所 生体調節機構研究部ホームページ  
<https://www.wakayama-med.ac.jp/med/seitai/index.php>

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