

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：14401

研究種目：特別推進研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20002008

研究課題名（和文）：

自然免疫の包括的研究

研究課題名（英文）：

Comprehensive study 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・教授

研究者番号：50192919

研究成果の概要（和文）：自然免疫機構は、感染防御や炎症に深く関わっている。自然免疫機構は、パターン認識受容体により病原体の構成成分を認識し、感染防御応答を誘導する。また、自然免疫機構は自己由来の刺激性成分にも反応することがあり、しばしば炎症性疾患の発症を惹起する。本研究では自然免疫に関する包括的な解析を行い、感染症や炎症性疾患の発症機序を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Innate immune system is critically involved in host defense and inflammation. Innate immune system senses microbial components by pattern-recognition receptors and induces host defense response. However, innate immune system also senses host-derived stimulatory factors and often causes development of inflammatory diseases. We have conducted a comprehensive study of innate immunity, and have revealed mechanisms underlying development of infectious and inflammatory diseases.

交付決定額

（金額単位：円）

|        | 直接経費        | 間接経費        | 合計          |
|--------|-------------|-------------|-------------|
| 2008年度 | 122,800,000 | 36,840,000  | 159,640,000 |
| 2009年度 | 109,100,000 | 32,730,000  | 141,830,000 |
| 2010年度 | 121,300,000 | 36,390,000  | 157,690,000 |
| 2011年度 | 159,200,000 | 47,760,000  | 206,960,000 |
| 2012年度 | 159,200,000 | 47,760,000  | 206,960,000 |
| 総計     | 671,600,000 | 201,480,000 | 873,080,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：自然免疫、炎症性疾患、感染症、サイトカイン、インターフェロン

## 1. 研究開始当初の背景

自然免疫による病原体認識機構の理解が、急速に進みつつあった。我々は、自然免疫による病原体認識に重要な受容体である Toll-like receptor (TLR) ファミリー分子の機能を遺伝子欠損マウスを用いた解析から明らかにしてきた。これまでの我々や他のグループの研究から、13の哺乳類 TLR が認識する病原体成分の大半が同定され、TLR ファミリーが細菌、ウイルス、寄生虫といった様々な病原体認識に関わることが明らかとなっ

ていた。TLR は細胞内シグナル伝達経路を活性化し、炎症性サイトカインや I 型 IFN などの液性因子の産生を促す。また、TLR はリガンド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。我々は TLR シグナル伝達分子にも検討を加え、この特異性が細胞内アダプター分子の使い分けによることを見いだした。自然免疫機構は細胞内に進入した病原体の認識にも関わっている。特に RIG-I、MDA5 と呼ばれるヘリカーゼは、RNA ウイルスに由来する RNA を細胞質内において認識し、

I 型 IFN の産生を誘導する。我々は、RIG-I および MDA5 欠損マウスを作製することにより、これらの分子が異なる RNA ウイルス認識に関わることを明らかにした。また、発現クローニングにより IPS-1 を同定し、この分子が RIG-I/MDA5 シグナル伝達に必須のアダプターとして機能することを明らかにした。これらの研究から、TLR や RLR などのパターン認識受容体による病原体成分の感知と続くサイトカイン・インターフェロンの産生が自然免疫の中核をなすことが明らかとなり、研究分野が発展する基盤となった。一方で、誤って自己成分に自然免疫機構が反応した際に、過度の炎症により自己免疫疾患が発症することに関する研究は、まだ始まったばかりであった。また、システムバイオロジー的アプローチを用いて自然免疫を解明する取り組みも始まったばかりであった。さらに、イメージング技術の革新をうけて、免疫応答の可視化に挑む研究者も現れていた。

## 2. 研究の目的

自然免疫は、感染病原体の初期認識、炎症の惹起や、その後の獲得免疫機構の活性化に重要な役割を果たしている。また、自己成分に誤って反応した場合には、自然免疫が炎症性疾患の発症要因となる。免疫系は感染症や自己免疫疾患など様々な疾患の発症に関わっていることから、その病因・病態解明および治療法開発のためにも、自然免疫の全容解明は必要不可欠である。そこで本研究では、TLR ファミリーや RIG-I/MDA5 といった病原体認識に関わるパターン認識受容体 (PRR) 群の解析を足がかりに、自然免疫系を包括的に理解し、感染症や炎症性疾患の発症機構を明らかにすることを目指す。特に、自然免疫系の細胞に発現してその活性制御に関わることを予想される細胞表面分子群・細胞内シグナル伝達分子群や、病原体感染によって発現上昇あるいは活性化する蛋白質・核酸分解制御遺伝子の生理機能を、遺伝子改変マウスの作製とその解析により明らかにする。これらの解析から、自然免疫系の分子機構を包括的に理解し、免疫系の全体像を解明する。

## 3. 研究の方法

### (1) 自然免疫に関わる分子群の生体内における役割の解析

我々は自然免疫に関わる分子を欠損する遺伝子改変マウスを作製することにより、自然免疫のシグナル伝達機構を解析してきた。特に、TLR、RLR およびそのシグナル伝達に必要なアダプター分子の遺伝子欠損マウスを用いた解析から、炎症性サイトカインや I 型インターフェロン (IFN) 産生に至る分子機構

の大枠が明らかになりつつあるが、不明な点も数多く残されている。そこで、TLR や RLR のシグナル伝達に関わることを予想される新規因子を後述の方法 (2) および (3) により同定し、遺伝子改変マウスの作製と解析を行うことにより、その機能を明らかにする。

### (2) 自然免疫応答に関わる遺伝子発現の網羅的解析

病原体認識に伴う自然免疫活性化機構を、遺伝子発現ネットワークの観点から明らかとする。このためには経時的にダイナミックに変化する遺伝子群の発現並び、それらを制御するシグナル伝達経路の情報を入れた遺伝子ネットワークの活性化メカニズムを解明する必要がある。まず、TLR シグナル伝達分子を欠損する樹状細胞やマクロファージを用いて、経時的な遺伝子発現プロファイルのデータベースを Microarray 解析により作製する。この Microarray 結果をデータベース化し、クラスタリングを行うことで、野生型、変異細胞間で経時的に特徴的な挙動を取る遺伝子群を抽出する。この遺伝子群に関し、特徴的なドメインの探索や機能解析を行う。

また、マクロファージの新機能を探索するため、M2 型マクロファージや破骨細胞において発現する遺伝子についても解析を行う。

### (3) 自然免疫応答に関わる新規分子の同定と機能解析

PRR からのシグナルは主に NF- $\kappa$ B や IRF ファミリーを活性化し、炎症性サイトカインや I 型 IFN を誘導する。したがって、これらのプロモーターを活性化を指標としたスクリーニングは、新規の PRR やシグナル伝達分子を同定するために適した戦略であると考えられる。そこで、本研究では発現クローニングを用いた網羅的スクリーニングを行うことにより、自然免疫発動に関わる未知の分子の探索を目指す。得られた分子に関して機能解析を行うことにより、自然免疫における役割の検討を行う。同時に、酵母ツーハイブリッド法による結合分子の同定や、バイオインフォマティクスを駆使した新たな機能ドメインやファミリー分子の検索を行い、PRR を介するシグナル伝達経路の全体像を明らかにする。一方、マイクロアレイで見出された新規誘導型遺伝子についても酵母ツーハイブリッド法や細胞への導入実験を行い、シグナル伝達経路における位置づけや活性化メカニズムについて解析を行う。

### (4) 蛋白質分解に関わる分子の自然免疫応答における機能解析

蛋白質分解機構の一つであるオートファジーは、病原体の進入に応じて誘導され、その排除にも関わることを明らかとなってい

る。オートファジー制御因子の中でも Atg16L1 は、その変異がヒト炎症性腸疾患であるクローン病発症リスクと相関する報告がなされており、炎症応答制御への関与が示唆されている。そこで我々は、Atg16L1 欠損マウスを用いて Atg16L1 の免疫応答における役割の解明を試みる。オートファジーの誘導に関わる Atg5、Atg7 や Beclin の遺伝子欠損マウスが既に報告されているが、その他のステップに関わる分子の感染防御における役割はまだ明らかではない。また、Beclin の遺伝子欠損マウスは胎生期で致死となるが、これは Atg5、Atg7 欠損マウスが生後に致死となることとは異なっており、オートファジー制御因子の全てが同様の役割を果たしているわけではなく、それぞれの分子に膜輸送に関する固有の機能が備わっている可能性が示唆される。そこで、Atg7 や Atg5 とは異なるステップを制御する Atg 遺伝子についてもその欠損マウスを作製し、その感染防御応答における役割について解析する。

#### (5) 自然免疫応答の可視化

近年の研究から、パターン認識受容体からサイトカインやインターフェロンの産生に至るまでの情報伝達には、ミトコンドリアやリソソームなどの様々なオルガネラが重要な役割を果たすことが明らかになっている。そこで我々は、細胞生物学的なアプローチにより、“いつ、どこで、どのように自然免疫機構が活性化するのか？”すなわち自然免疫の時空間制御の解明に取り組む。特に、超高解像度顕微鏡や高感度の共焦点顕微鏡などの最新のイメージング機器を用いて、自然免疫応答のシグナル伝達について解析する。

#### 4. 研究成果

記入スペースに限りがあるため、主要な研究成果を抜粋して以下に詳細を述べる。

##### (1) 自然免疫活性化の分子機序と役割の解明

###### ①オートファジーによる炎症応答制御の分子機序を解明 (Saitoh *et al*, *Nature*, 2008)

蛋白質分解機構は自然免疫を介した炎症応答の制御において重要な役割を果たしており、その破綻は自己免疫疾患や生活習慣病などの発症要因となる。オートファジー関連遺伝子 Atg16L1 の変異が炎症性腸疾患であるクローン病の発症と相関するとの報告を受けて、我々は細胞内浄化機構であるオートファジーが炎症反応制御において果たす役割に関する研究を行った。Atg16L1 遺伝子欠損マウスを用いた解析から、Atg16L1 がマクロファージにおけるオートファジーに必須の遺伝子であること、そして Atg16L1 欠損マクロファージがグラム陰性細菌のエンドトキ

シン刺激に対応して過剰量の IL-1 $\beta$  や IL-18 を産生することを見出した。また、痛風の原因物質である尿酸結晶などがパターン認識受容体 NLRP3 を刺激した際に誘導される IL-1 $\beta$  の産生も、オートファジー不全により亢進することが明らかとなった。さらに、血球系の細胞において Atg16L1 を欠損したキメラマウスは、界面活性剤である DSS により実験的に誘導した腸炎に高い感受性を示すことから、Atg16L1 の欠損が炎症性疾患の惹起につながる可能性が示唆された。

###### ②痛風治療薬であるコルヒチンの作用機序を解明 (Misawa *et al*, *Nat Immunol*, 2013)

パターン認識受容体である NLRP3 は、情報伝達因子 ASC やプロテアーゼ Caspase-1 と共に NLRP3 インフラマソームを形成し、炎症性サイトカイン IL-1 $\beta$  の産生を介して炎症を惹起する。尿酸結晶などの刺激性粒子による NLRP3 インフラマソームの過剰な活性化は痛風などの炎症性疾患の発症要因となるため、NLRP3 インフラマソーム活性化を阻害する化合物の同定は重要な課題である。我々は、化合物スクリーニングを行い、痛風治療薬であるコルヒチンが NLRP3 インフラマソームの活性化を抑制することを見出した。微小管は尿酸結晶などの刺激に応じてミトコンドリアを微小管形成中心方向へと輸送することにより、小胞体上の NLRP3 とミトコンドリア上の ASC の近接を誘導し、NLRP3 インフラマソームの活性化を促進する。コルヒチンなどのチューブリン重合阻害剤は、微小管依存的に誘導される小胞体とミトコンドリアの近接を介した NLRP3 インフラマソームの活性化を抑制する。これらの解析から、NLRP3 を直接的に活性化するステップに加えて、NLRP3 から ASC への情報伝達を行うための場を整えるステップが NLRP3 インフラマソームの活性化に関わることが明らかとなった。

###### ③自然免疫による HIV-1 排除の可視化に成功 (Saitoh *et al*, *Cell Host Microbe*, 2012)

好中球はミエロパーオキシダーゼやアルファデフェンシンなどの抗 HIV-1 因子を産生するが、HIV-1 を失活させる機序については不明な点が多かった。我々は、好中球が産生する Neutrophil Extracellular Traps (NET) と呼ばれる細胞外構造体がミエロパーオキシダーゼやアルファデフェンシンを豊富に含むことに着目して解析を進めた。NET は、活性化した好中球から放出されるクロマチン (主成分はゲノム DNA とヒストン) からなる高粘着性の網目状構造体である。超高解像度蛍光顕微鏡を用いた解析から、NET が HIV-1 粒子などの非常に小さな病原体をも捕捉することを明らかにした。パターン認識受容体 TLR7 と TLR8 は、HIV-1 のゲノム RNA を認識

して NADPH オキシダーゼを介した活性酸素種の産生を誘導することにより、様々な基質を分解するプロテアーゼである好中球エラスターゼの細胞内流入を引き起こす。好中球エラスターゼは、核膜や細胞膜、さらにはヒストンの分解・損傷を引き起こすため、NET の形成が誘導される。NET に捕捉された HIV-1 の感染力は、ミエロパーオキシダーゼやアルファデフェンシンの抗ウイルス作用により、大幅に低下することが明らかになった。

#### ④核酸刺激により樹状細胞が活性化する機序の解明 (Zou J et al, *Immunity*, 2013)

ウイルス RNA を模倣する合成 dsRNA アナログの Poly I:C は、樹状細胞を強く活性化し獲得免疫応答の活性化を促進する。樹状細胞においては、dsRNA を認識する RLR およびアダプター因子 IPS-1 を介したシグナル伝達経路が重要な役割を果たす。我々は Two-hybrid screening および免疫沈降法により、IPS-1 の結合因子として Cathepsin D を新たに同定した。Cathepsin D はリソソーム内分解酵素であるが、Poly I:C を取り込んだ樹状細胞においてはリソソームの膜が損傷するために、Cathepsin D がリソソームから漏出する。細胞質に流入した Cathepsin D は、IPS-1 と結合することにより、RLR を介した自然免疫応答を促進する。また、Poly I:C は IPS-1-Cathepsin D を介して細胞死を誘導することにより、核酸結合因子の一つ HMGB1 の放出を促す。死細胞から放出された HMGB1 と Poly I:C は複合体を形成し、効率よく周囲の樹状細胞に取り込まれることにより、RLR を介した自然免疫応答をさらに活性化する。このポジティブループにより、Poly I:C は樹状細胞を介した獲得免疫の活性化を強く誘導する。

#### (2) 転写後修飾系による自然免疫を介した炎症応答制御の分子機序を解明

##### ①新規 RNase である Zc3h12a による炎症応答の調節 (Matsushita K et al, *Nature*, 2009)

TLR の刺激は NF- $\kappa$ B などの転写因子を活性化して様々な遺伝子群の発現を誘導するが、その次のステップ、すなわち転写後修飾の制御機構については不明な点が多い。我々は、TLR 刺激により発現が誘導される遺伝子群を Microarray により網羅的に解析し、TNF などと共に早期に誘導される遺伝子として CCCH 型 Zinc finger 領域を持つ蛋白質である Zc3h12a を同定した。Zc3h12a 欠損マウスを作製すると、著明な脾腫、リンパ節腫脹を示し、血清中の Ig 増加、自己抗体産生等の自己免疫症状を呈した。これは、3' - untranslated region (UTR) を介した mRNA の安定化制御の破綻による事が明らかとなった。実際に、Zc3h12a 欠損マクロファージでは、TLR 刺激により誘導される IL-6 や

IL-12p40 などのサイトカイン mRNA が顕著に増加する。Zc3h12a 蛋白質は CCCH 型 Zinc finger 領域以外にも Nuclease 活性を有する新規の領域を有し、IL-6 mRNA の 3' -UTR を切断する endonuclease 活性を持つことも明らかになった。Zc3h12a は、この RNase 活性を介して様々な転写産物の分解を促すことにより、炎症応答を制御すると考えられる。

##### ②炎症調整因子 Regnase-1 の発現制御機構を解明 (Iwasaki H et al, *Nat Immunol*, 2011)

TLR 刺激は、I $\kappa$ B kinase (IKK) 複合体の活性化による I $\kappa$ B $\alpha$  リン酸化を介して NF- $\kappa$ B の活性化を誘導し、IL-6 等の炎症性サイトカインの遺伝子発現を誘導する。我々は新規 RNase である Zc3h12a を Regnase-1 と命名し、この分子が IL-6 mRNA の不安定化を制御して炎症を抑制することを明らかにしてきたが、炎症期における Regnase-1 の発現制御については不明な点が多かった。そこで Regnase-1 の発現調節に関する解析を進めたところ、IL-1R や TLR 刺激に対し IKK 複合体が Regnase-1 をリン酸化し、ユビキチン・プロテアソームにより Regnase-1 を分解することを見出した。Regnase-1 蛋白質の安定性は、IL-6 などの炎症性サイトカインの mRNA 安定性と深く相関する。また、Regnase-1 は自身の mRNA を負に制御していた。Regnase-1 の発現は mRNA および蛋白質レベルで厳密に制御されており、TLR や IL-1R 刺激の負のフィードバックに深く関与すると考えられる。

##### (3) 自然免疫担当細胞の新たな役割を解明

##### ①M2 マクロファージへの分化を決定する因子の同定 (Sato T et al, *Nat Immunol*, 2010)

マクロファージには、機能的に異なる M1 型と M2 型の 2 種類が存在することが知られている。前者の M1 マクロファージはバクテリア・ウイルスの感染時に活性化し、それらの病原体の排除に重要な TNF や NO を産生する。一方で、M2 マクロファージは寄生虫感染、アレルギー応答、脂肪代謝、創傷治癒、癌転移等に寄与しており、Arginase1、Ym1、Fizz1 等をマーカーとして発現する。しかしながら、これらの M1 マクロファージ及び M2 マクロファージの分化を制御する転写制御機構については不明な点が多かった。我々は、Histone H3 Lysine27 me3 (H3K27me3) の脱メチル化酵素である Jmjd3 に関する研究から、本因子がアレルギー応答や寄生虫感染時に誘導される M2 マクロファージの skewing に決定的な役割を果たすことを明らかにした。さらに、次世代シーケンサーを用いた Chromatin immunoprecipitation on sequence 法を用いた解析から、Jmjd3 は転写因子である IRF4 の発現を調節することにより、M2 マクロファージの skewing に深く関わることを突き止めた。

②M2 型マクロファージによる脂肪代謝の制御 (Satoh T et al, Nature, 2013)

ヒトのゲノムワイド関連解析から脂質代謝に関わることが示唆されている Trib1 は、ユビキチンリガーゼである COP1 との相互作用を介してタンパク質分解に関与する因子である。我々は、Trib1 が M2 型マクロファージの一種である組織常在型マクロファージ (M2 様マクロファージと名付けた) の分化に必須の遺伝子であることを明らかにした。血液系の細胞において Trib1 を欠損したマウス (Trib1 欠損キメラマウス) では、骨髄、脾臓、肺および脂肪組織といった様々な抹消組織で M2 様マクロファージが著しく減少する。この組織常在性の M2 様マクロファージの減少は、Trib1 欠損に起因する転写因子 C/EBP $\alpha$  の過剰蓄積により引き起こされる。Trib1 欠損キメラマウスでは、通常食を与えて飼育している環境においては、脂肪分解が亢進して脂肪細胞自体の大きさが萎縮する。また、高脂肪食を与えて飼育した Trib1 欠損キメラマウスは、炎症性サイトカインの過剰な誘導を伴う、高トリグリセリド血症やインスリン抵抗性などのメタボリックシンドロームの病態を発症した。これらの解析から、Trib1 および C/EBP $\alpha$ により分化が制御されている組織常在型 M2 様マクロファージは、脂肪組織の維持とメタボリックシンドロームの抑制に深く関わるということが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 46 件)

記入スペースに限りがあるため、主要な原著論文 13 編を記載する。その他に中心的な役割を果たした原著論文と総説を計 33 編発表。

①Zou J, Kawai T, Tsuchida T, Kozaki T, Tanaka H, Shin KS, Kumar H, Akira S. Poly IC Triggers a Cathepsin D- and IPS-1-Dependent Pathway to Enhance Cytokine Production and Mediate Dendritic Cell Necroptosis. *Immunity*. 査読有、38(49):717-728, 2013. doi:10.1016/j.immuni.2012.12.007

②Satoh T, Kidoya H, Naito H, Yamamoto M, Takemura N, Nakagawa K, Yoshioka Y, Morii E, Takakura N, Takeuchi O, Akira S. Critical role of Trib1 for the differentiation of adipose tissue-resident macrophages maintaining metabolic homeostasis. *Nature*. 査読有、495(7442):524-528, 2013. doi:10.1038/nature11930.

③Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, Akira S.

Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 査読有、14(5):454-460, 2013. doi:10.1038/ni.2550.

④Maruyama K, Fukasaka M, Vandenbon A, Saitoh T, Kawasaki T, Kondo T, Yokoyama KK, Kidoya H, Takakura N, Standley D, Takeuchi O, Akira S. The transcription factor Jdp2 controls bone homeostasis and antibacterial immunity by regulating osteoclast and neutrophil differentiation. *Immunity*. 査読有、37(6):1024-1036, 2012. doi:10.1016/j.immuni.2012.08.022.

⑤Saitoh T, Komano J, Saitoh Y, Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Uehata T, Iwasaki H, Omori H, Yamaoka S, Yamamoto N, Akira S. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1. *Cell Host Microbe*. 査読有、12(1):109-116, 2012. doi:10.1016/j.chom.2012.05.015.

⑥Saitoh T, Satoh T, Yamamoto N, Uematsu S, Takeuchi O, Kawai T, Akira S. Antiviral protein Viperin promotes Toll-like receptor 7- and Toll-like receptor 9-mediated type I interferon production in plasmacytoid dendritic cells. *Immunity*. 査読有、34:352-363, 2011. doi:10.1016/j.immuni.2011.03.010.

⑦Iwasaki H, Takeuchi O, Teraguchi S, Matsushita K, Uehata T, Kuniyoshi K, Satoh T, Saitoh T, Matsushita M, Standley DM, Akira S. The I $\kappa$ B kinase complex regulates the stability of cytokine-encoding mRNA induced by TLR-IL-1R by controlling degradation of regnase-1. *Nat Immunol*. 査読有、12:1167-1175, 2011. doi:10.1038/ni.2137.

⑧Tsuchida T, Zou J, Saitoh T, Kumar H, Abe T, Matsuura Y, Kawai T, Akira S. The Ubiquitin Ligase TRIM56 Regulates Innate Immune Responses to Intracellular Double-Stranded DNA. *Immunity*. 査読有、35(59):765-776, 2010. doi:10.1016/j.immuni.2010.010.013.

⑨Satoh T, Takeuchi O, Vandenbon A, Yasuda K, Kumagai Y, Miyake T, Matsuyama T, Yui K, Okazaki T, Saitoh T, Honma K, Nakai, K Akira S. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. *Nat Immunol*. 査読有、11(10):936-944, 2010. doi:10.1038/ni.1920.

⑩Kawagoe T, Takeuchi O, Takabatake Y, Kato H, Isaka Y, Tsujimura T, Akira S. TANK is a negative regulator of Toll-like

receptor signaling and is critical for the prevention of autoimmune nephritis. Nat Immunol. 査読有、10(9):965-972, 2009. doi:10.1038/ni.1771.

⑪Matsushita K, Takeuchi O, Standley D, Kumagai Y, Kawagoe T, Miyake T, Satoh T, Kato H, Tsujimura T, Nakamura H, Akira S. Zc3h12a is an RNase essential for controlling immune responses by regulating mRNA decay. Nature. 査読有、458(7242):1185-1190, 2009. doi:10.1038/nature07924.

⑫Saitoh T, Fujita N, Jang M.H, Uematsu S, Yang B.G, Satoh T, Omori H, Noda T, Yamamoto N, Komatsu M, Tanaka K, Tsujimura T, Takeuchi O, Yoshimori T, Akira S. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1beta production. Nature. 査読有、456(7219):264-268, 2008. doi:10.1038/nature07383.

⑬Uematsu S, Fujimoto K, Jang MH, Yang BG, Jung YJ, Nishiyama M, Sato S, Tsujimura T, Yamamoto M, Yokoda Y, Kiyono H, Miyasaka M, Ishii KJ, Akira S. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. Nat Immunol. 査読有、9(7):769-776, 2008. doi:10.1038/ni.1622.

〔学会発表〕(計114件)

記入スペースに限りがあるため、国内と海外の学会発表から主なものをそれぞれ5件記載する。その他の国内外学会発表が計104件。

#### ・国内学会発表

①審良静男、自然免疫、第41回日本免疫学会学術集会、2012年12月5日、神戸国際会議場

②Akira S. Nucleic Acids Sensing by innate immunity. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (IUMS2011). September 16, 2011. 札幌コンベンションセンター

③Akira S. Roles of TLR inducible genes revealed by gene targeting. 14th International Congress of Immunology. August 23, 2010. 神戸国際会議場

④Akira S. Zc3h12, a TLR inducible ribonuclease involved in IL-6 mRNA degradation. The First International Kishimoto Foundation Symposium. May 25, 2009. 大阪国際会議場

⑤審良静男、自然免疫の最近の進歩、第38回日本免疫学会学術集会、2008年12月1日、国立京都国際会館

#### ・海外学会発表

①Akira S. Innate Immune Responses. EUROPEAN CONGRESS OF IMMUNOLOGY. September 6, 2012. Scottish Exhibition & Conference Centre (Scotland)

②Akira S. Innate Immune Regulation revealed by gene targeting. Toll2011. May 4, 2011. Riva del Garda Congress Center (Italy)

③Akira S. Functional Analysis of TLR Inducible Genes by Gene Targeting. Keystone Symposia. June 8, 2010. Trinity College Dublin (Ireland)

④Akira S. Zc3h12a, a negative regulator in the TLR response. Cellular and Cytokine Interactions in Health and Disease 2009. Oct.19. 2009. The Lisbon Congress Center (Portugal)

⑤Akira S. Atg16L1, an autophagy protein, controls endotoxin-induced inflammasome activation. Toll2008. September 25, 2008. Hotel Cascais Miragem (Portugal)

〔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・教授

研究者番号：50192919

(2)研究分担者

竹内 理(TAKEUCHI OSAMU)

大阪大学・微生物病研究所・准教授

研究者番号：10379092

(H20-H23まで分担者として参画)

河合 太郎(KAWAI TARO)

大阪大学・微生物病研究所・准教授

研究者番号：50456935

齊藤 達哉(SAITOH TATSUYA)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任准教授

研究者番号：60456936

佐藤 荘(SATOH TAKASHI)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任助教

研究者番号：60619716

(H24より分担者として参画)