

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H00504

研究課題名(和文) ダメージ関連分子による炎症・免疫応答系の制御機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the regulatory mechanisms of inflammation and immune responses by damage-associated molecules

研究代表者

谷口 維紹 (Taniguchi, Tadatsugu)

東京大学・先端科学技術研究センター・名誉教授

研究者番号：50133616

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において、ダメージを受けた細胞や死細胞から放出されるDAMPs (Damage-associated molecular patterns) と呼ばれる自己由来分子の炎症・免疫応答の調節機構、および疾患との関わりについて解明すべく研究を行った。代表的なDAMPであるHMGB1の機能解析を推進するとともに、腫瘍免疫応答を低下させる自己由来分子としてTCTPやスベルミジン(newly identified)を新たに同定することに成功した。またさらに、細胞外TCTPの機能を阻害する中和抗体を独自に取得し、本抗体が腫瘍免疫を増強し、腫瘍の増殖を抑制することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、TCTPやスベルミジンなど、免疫応答の制御に関与する死細胞由来分子を同定した。また細胞外TCTPの作用を阻害することで腫瘍免疫の活性化を増強させ、病態を抑制することが可能であることも示された。HMGB1やU11 snRNAなどについてもさらに検討を加えていくことで、死細胞由来分子による免疫制御機構の全体像の解明につなげていきたい。また、本研究をさらに発展させていくことで、新たな病態抑制法の開発が進むことも期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we studied the mechanisms of regulation of inflammatory and immune responses by self-derived molecules called DAMPs (damage-associated molecular patterns). DAMPs are released from damaged or dead cells, thereby contributing to development and/or exacerbating of diseases such as cancer. We analyzed the function of HMGB1 and adduced evidence that the lack of HMGB1 results in exacerbation of sepsis in mice. We newly identified TCTP and spermidine as self-derived molecules that impinge on anti-tumor immune responses and elucidated their mechanisms of action. We also developed the neutralizing antibody for TCTP, and found that the antibody treatment enhances anti-tumor immune responses and suppresses tumor growth.

研究分野：分子免疫学

キーワード：免疫シグナル伝達 炎症 自然免疫受容体 HMGB1 TCTP U11snRNA 腫瘍免疫 免疫原性核酸

1. 研究開始当初の背景

近年、生命科学分野は大きく広がりを見せており、その包括的理解がより重要となっている。すなわち、従来の個々の分野のみでは限られた成果に留まる可能性が高く、分野横断的な新たなアプローチが重要となっている。免疫学においては「侵入した病原体を非自己として認識し、それを排除する仕組み」を基本テーマとして発展してきた。しかし近年になって広義の免疫応答系として DAMP (Damage-associated molecular pattern) と総称される自己分子群に対する応答が注目を浴びている。すなわち、細胞死や細胞のストレス応答によって DAMP が放出され、炎症・免疫の応答が惹起されることによって多くの疾患の発症・増悪に関与することが指摘されている。炎症は本来、生体にとっては防御的なものであるが、過度あるいは持続性の炎症応答はがんや炎症性疾患などの多くの病態に深く関与することが知られるにつれ、この研究分野は国際的に新しい潮流を生みつつある (*Nat Rev Immunol.* 20, 95-112, 2020; *Immunol. Rev.*, 280, 41-56, 2017; *Annu. Rev. Immunol.*, 28, 67-388, 2010)。特に死細胞等が放出する DAMP 分子は炎症・免疫応答と様々な疾患を繋ぐ自己分子として注目を浴びており、DAMP の認識に関わると考えられている TLR (Toll-like receptor) などの自然免疫受容体群のがんや炎症性疾患病態への関与も示されている。しかしながら現実には、DAMP 分子群の本体解明や疾患病態の増悪メカニズムについては多くが不明な状況である。

このような状況のもと、我々は DAMP 分子として最もよく知られている HMGB1 の機能解析を進め、また、今迄に知られていなかった新たな DAMP 分子を複数見いだしつつあり、その一つである TCTP (Translationally-controlled tumor protein) が、HMGB1 とは異なった仕組みでがんの進展に深く関わっていることを見いだしている。更に mRNA のスプライシングに関与する核内低分子 RNA のひとつである U11 snRNA が DAMP 分子として自己免疫疾患などの炎症性疾患の発症・増悪に関与するという新たな知見を得ている。更にはこれら DAMP 分子以外の免疫調節 DAMP の同定と機能解析を進めている。従って、これらの成果を更に発展させ、独自に開発した阻害分子等を活用・改良することによって、自己由来分子に対する免疫制御機構をより体系的に理解し、それが関与する病態発症・増悪のメカニズムの解明とともにその予防・治療への基盤構築を目指すことは、新規性・実現性の高いアプローチと考えられる。本研究構想は炎症・免疫学における重要課題の一つと位置づけられるとともに、様々な疾患の理解と克服に繋がることが期待される。

2. 研究の目的

本研究の大きな特徴は、「感染なき免疫応答」を担う自己細胞由来分子である DAMP 分子に焦点を当て、本来は生体の恒常性維持に働くと思われる一連の分子が如何にして病態の発症・増悪に関わっているかについて基礎・応用の両側面から統合的に研究を推進するものである。本研究は申請者らの今迄の成果を基盤として新規 DAMP 分子を含めたより総合的な研究分野を切り開くものと位置づけられる。特に、DAMP 分子と炎症・免疫系の関連については、世界的に注目されているものの、その実体や機能については不明な点が多いことから、DAMP 分子群の解明と炎症・免疫応答の制御における確固とした分子基盤の確立が期待されている。

申請者らは、HMGB1 が核酸による免疫系の惹起に必須であることを見だし (*Nature*, 462: 99-103, 2009) それ以降 HMGB1 が発揮する機能解析を行ってきた。また、これと並行して新たに DAMP 分子を探索する手法を確立し (*PNAS* 113, 3844-3849, 2016) TCTP などの新規 DAMP 分子を見出し、その同定及び機能解析を進めている。更に、自己免疫疾患を抑制する低分子化合物を取得したことを受け、その化合物に結合する DAMP 分子として自然免疫受容体である TLR7 を活性化する U11 snRNA を同定した。それと並行してこれらの DAMP 分子を阻害する抗体や人工核酸等の開発を進めている。

これらの研究成果を基に、本研究では便宜的に以下の 4 項目を設定して研究プロジェクトを遂行し、DAMP 分子による新たな免疫系の制御機構を解明することを目的とする。また、炎症性疾患、がん、自己免疫疾患等に対する新たな予防・治療に向けた基盤形成を目指す。なお、研究の推進にあたり、これらの項目は相互に密接に関連していることから、横断的かつ統合的な研究を推進する。

- (1) HMGB1 の新たな機能解析と疾患との関わりの解明
- (2) 新規 DAMP 分子群の機能解析と炎症性疾患、がんの微小環境への関わりの解明。
- (3) TLR7 を活性化する DAMP である U11 snRNA の作用機序と自己免疫疾患の発症・増悪への関与の解明。
- (4) DAMP 分子の阻害法の開発・改変による各種疾患の予防・治療に向けた研究。

3. 研究の方法

(1) HMGB1 の新たな機能解析と疾患との関わりの解明

HMGB1 は核内分子として知られていたが、ストレスによる細胞死等によって細胞外に放出され

ることが判明している (*Trends Immunol.*, 33: 633-640, 2012)。放出された HMGB1 は、自然免疫受容体を刺激して、炎症応答を促進するといわれており、様々な疾患の増悪に寄与するとの報告がある (*Ann. Rev. Immunol.*, 29: 139-162, 2011)。特に HMGB1-TLR4 経路が TNF- α 等の炎症性サイトカインを誘導するといわれているが、我々の最近の研究では HMGB1 によるサイトカインの誘導が見られなかったことから、この定説に疑問を持つに至った。本研究において、我々が独自に作成した HMGB1 コンディショナルノックアウトマウスを用いて、炎症性疾患における HMGB1 の役割について明らかにする。

(2) 新規 DAMP 分子群の機能解析と炎症性疾患、がんの微小環境への関わりの解明

このように、HMGB1 の DAMP としての作用を解析する過程で、我々は HMGB1 以外にも複数の未知の DAMPs が存在するという知見を得ており、そのような DAMPs を同定する系の構築を行ってきた。死細胞からは様々な分子が放出されるが、そこには免疫応答を抑制する分子も含まれているため、これまで炎症や免疫応答を活性化する DAMPs の姿を捉えることが困難であった。最近、申請者らは、この抑制に関わる主要分子として PGE₂ (Prostaglandin E₂) を同定し (*PNAS*, 113, 3844-3849, 2016)、これを除くことで炎症促進性 DAMPs の同定をより容易にする手法を開発した。実際、がんの増殖を促進する新たな DAMP として TCTP を同定した。TCTP を欠損したマウス大腸癌細胞株 SL4 は *in vitro* での増殖では変化がないものの、マウス皮下における増殖では野生型と比較し顕著な増殖遅延を示した。この増殖遅延は欠損細胞に分泌型 TCTP を発現させることで回復したことから、*in vivo* ではがん死細胞から DAMP として放出される TCTP が増殖に重要であることが示唆される。腫瘍内の免疫細胞をマスサイトメトリーにより網羅的に解析すると、ミエロイド系細胞を中心に、複数の免疫細胞集団の変動が見られた。すなわち、TCTP はがん微小環境の変化を促すことで腫瘍増殖を促進しているものと考えられた。従って、本研究ではまず TCTP によるがん微小環境の制御メカニズム、特に DAMP である TCTP の標的細胞および受容体の探索を行う。これまでの解析から、TCTP が TLR2 を介したシグナル経路を活性化するという予備知見が得られているが、さらに TCTP による遺伝子誘導について包括的な理解を得るため、TCTP 刺激を行った種々の免疫細胞の RNA-seq 解析を行うとともに、がん微小環境の制御メカニズムについて解明する。

また、TCTP の個体レベルでの機能を検討するため、TCTP コンディショナルノックアウトマウスを入手した。このマウスと、*Apc* 遺伝子変異による大腸癌遺伝子発癌モデルマウスを交配し、TCTP が腫瘍増殖およびがん微小環境に及ぼす影響について個体レベルでの解析を行う。さらに、TCTP は炎症性 DAMP であると考えられることから、TCTP コンディショナルノックアウトマウスを用いて、LPS ショックによる敗血症モデルや、薬剤性肝炎モデルなどを用いて、炎症性疾患における TCTP の役割を解析する。

申請者らはさらに、代表的な炎症を誘導する新規 DAMP 分子や T 細胞の活性化を抑制する死細胞由来分子を見出しつつある。これらの分子の同定を進め、CRISPR/Cas9 によるノックアウト細胞、ノックアウトマウスの作成を行い、その機能や受容体の同定、および炎症・免疫応答との関連について解析し、さらにがん、炎症病態における役割の解明を行う。また、同様のスクリーニング法において細胞死の誘導法 (低酸素や低栄養など) や細胞種を変えることで、また炎症性サイトカインだけでなく、時計遺伝子の変動を指標にすることで、さらに多種類の DAMPs が見出されることが予想される。これらの新規 DAMPs についても、RNA-seq による遺伝子発現解析などを用いて包括的に解析する。

(3) TLR7 を活性化する DAMP である U11 snRNA の作用機序と自己免疫疾患の発症・増悪への関与の解明

核酸による TLR 受容体の活性化が自己免疫疾患に深く関ることが指摘されているが、中でも一本鎖 RNA を認識する TLR7 が重要とされている (*J. Exp. Med.*, 206: 1339-1350, 2009)。

しかしながら、自己免疫疾患においてどのような RNA が TLR7 のアゴニストとして働いているのか、長年不明のままである。TLR7 トランスジェニックマウスおよび TLR7 遺伝子が増幅した *Yaa* 変異マウスでは自己免疫が自然発症することから内在性の RNA が DAMP として機能していることが予測される。申請者らは最近、各種の自己免疫モデルマウスにおいて発症を抑制する化合物を見だし、それをプローブとして結合分子を探索したところ、RNA のスプライシングに関与する U11 snRNA を見出した。実際、U11 snRNA が TLR7 を強く活性化するアゴニストとして機能する。また、全身性エリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus: SLE) 等の自己免疫疾患患者の血清で U11 snRNA の発現が亢進していることも明らかにしている。

これらの知見から、U11 snRNA が如何にして細胞から放出され DAMP として TLR7 を活性化するか、その機構について解析を行なう。また、U11 snRNA が如何にして自己免疫や他の炎症性疾患に関わるのかについて、最近樹立した U11 snRNA のトランスジェニックマウスを用いて、または自己免疫モデルマウスへの U11 snRNA 投与等の手法を用いて解析する。

(4) DAMP 分子の阻害法の開発・改変による各種疾患の予防・治療に向けた研究

DAMP による炎症・免疫応答の活性化は各種疾患の病態を増悪させると考えられている。HMGB1 および TCTP については、申請者らの解析から、がんの増大に関与することが判明している。従って、HMGB1 や TCTP の機能を抑制する阻害剤の開発は、炎症性疾患やがんの治療に有用であ

可能性がある。我々はこれまでに、HMGB1の機能を阻害するオリゴ核酸 ISM ODN を作成している。TCTP についても抗 TCTP モノクローナル抗体を作成し、その抗腫瘍効果を解析する。

また、U11 snRNA を DAMP として同定したことから、本 RNA の構造・機能解析を基に（メチル化の導入などによる）改変 RNA を作製し TLR7 のアンタゴニストを開発する。実際、メチル化の導入によりアンタゴニスト候補分子が得られており、この候補分子を自己免疫マウスに投与し、病態の改善・抑制が起きるかについて検討する。

4. 研究成果

HMGB1 の炎症性疾患における役割について解析するために、ケラチノサイト特異的 (K5-Cre マウス) に HMGB1 を欠失させたコンディショナルノックアウトマウスを作成し、接触性皮膚炎のマウスモデルにおける炎症について検討を行った。DNFB (2,4-Dinitrofluorobenzene) 塗布による皮膚炎において、HMGB1 遺伝子欠損マウスでは皮膚炎が増悪する結果を得た (図 1)。

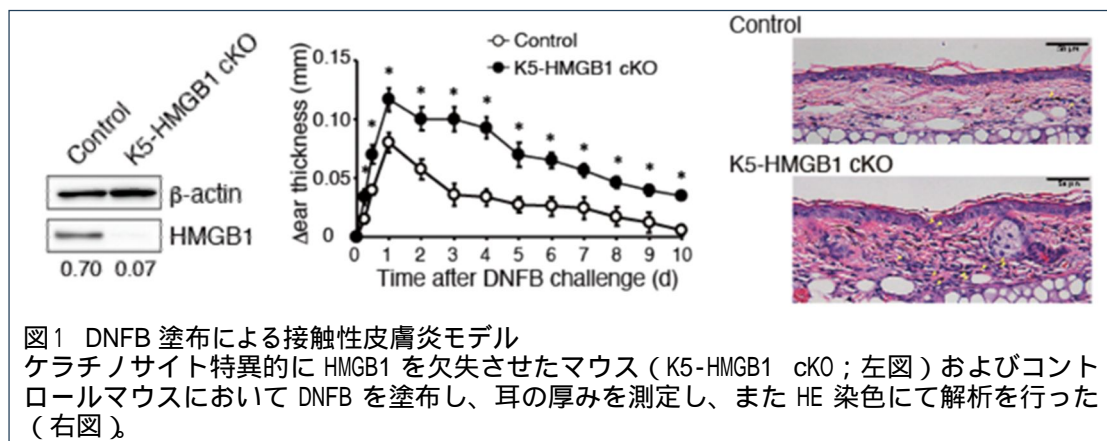


図1 DNFB 塗布による接触性皮膚炎モデル
ケラチノサイト特異的に HMGB1 を欠失させたマウス (K5-HMGB1 cKO; 左図) およびコントロールマウスにおいて DNFB を塗布し、耳の厚みを測定し、また HE 染色にて解析を行った (右図)。

さらに解析を行なったところ、HMGB1 遺伝子欠損マウスでは好中球の浸潤、および IL-24 や IL-19 といったサイトカインの産生が亢進していることが判明した (図 2)。

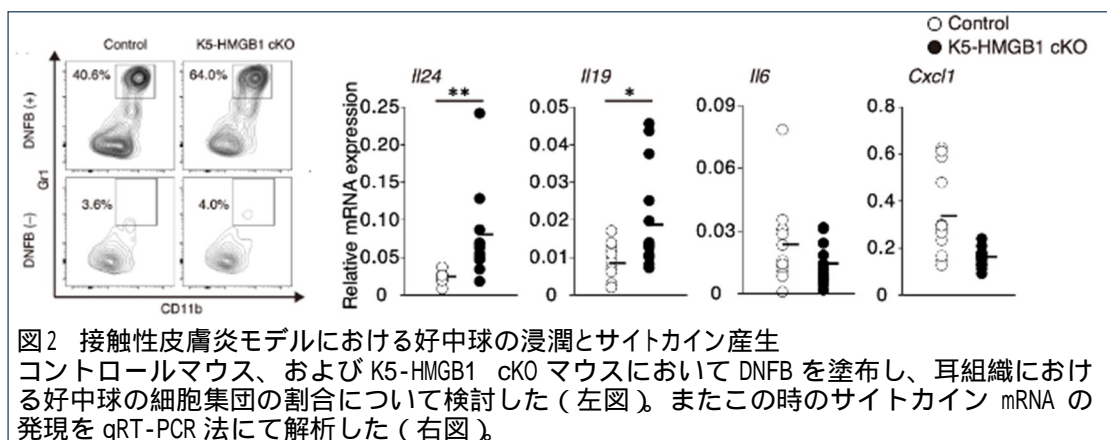


図2 接触性皮膚炎モデルにおける好中球の浸潤とサイトカイン産生
コントロールマウス、および K5-HMGB1 cKO マウスにおいて DNFB を塗布し、耳組織における好中球の細胞集団の割合について検討した (左図)。またこの時のサイトカイン mRNA の発現を qRT-PCR 法にて解析した (右図)。

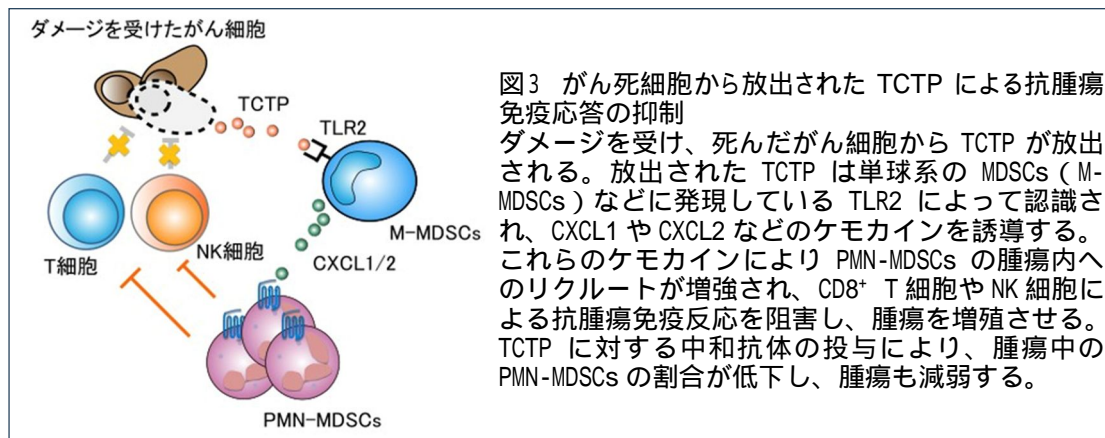
これらの結果から、ケラチノサイトにおける HMGB1 は接触性皮膚炎において、炎症抑制的に機能することが判明した (PNAS, 118: e2022343118, 2021)。細胞外に放出された HMGB1 が炎症を誘導する、という一般的な予想とは反した結果であった。コンディショナルノックアウトマウスを用いた解析では細胞内、細胞外の HMGB1 の両方の作用が関与している可能性があり、本結果は必ずしも細胞外 HMGB1 の機能のみを反映しているものではないと考えられる。今後、HMGB1 を定常的に細胞外に放出するマウスなども用いて、さらに詳細を検討していく必要があると思われる。

上記の HMGB1 に加えて、我々が独自に見出しつつあった新規 DAMP 分子である TCTP についても検討を進めた。TCTP はほぼ全ての細胞に発現しているが、がん細胞ではその発現が亢進することが報告されている。がん死細胞において TCTP が放出され、これが TLR2 によって認識されることを見出していたが、腫瘍増殖における TCTP の役割についてさらに解析を行なった。

TCTP を欠損したマウス大腸癌細胞株である SL4 細胞 (TCTP KO 細胞) を作成し、マウスの皮下に移植すると、TCTP を発現するコントロール細胞と比較して皮下でのがん増殖が顕著に減弱した (Nat Immunol., 22: 947-957, 2021)。また、TCTP KO 腫瘍内のケモカイン濃度を測定すると、CXCL1/2 産生量が顕著に低下していることが判明した。TCTP が腫瘍内において細胞外に放出され、ケモカインを誘導していることが示唆された。これらのケモカインは腫瘍内に免疫抑制性の細胞集団である MDSCs (Myeloid-derived suppressor cells)、特に MDSCs の亜集団の一つである多形核球系 MDSCs (Polymorpho nuclear MDSCs: PMN-MDSCs) をリクルートすることが知ら

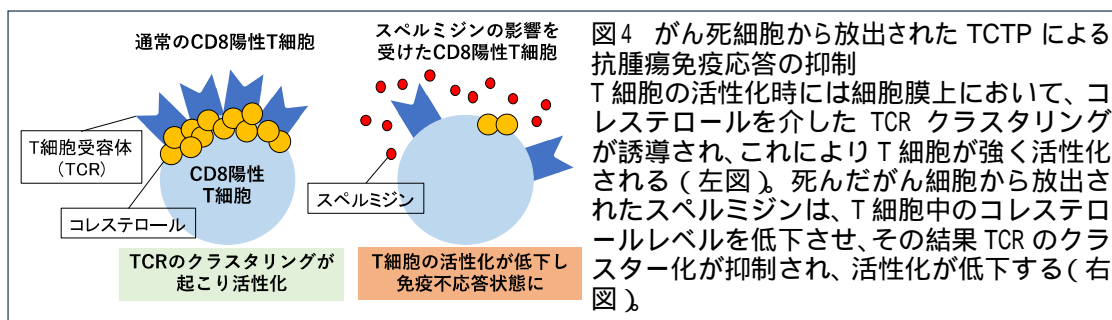
れている。そこで TCTP KO 腫瘍内における免疫細胞集団を解析したところ、PMN-MDSCs の割合が顕著に低下し、また MDSCs によって負に制御されることが知られている CD8⁺ T 細胞が増加することが判明した。

以上の解析から、TCTP は CXCL1/2 などのケモカインの産生を介して腫瘍中の PMN-MDSCs を増加させ、CD8⁺ T 細胞などによる腫瘍免疫応答を阻害することで腫瘍を増殖させることが明らかになった (図3)。



そこでさらに、細胞外に放出された TCTP の機能を抑制する中和抗体 (55F3) を独自に作成し、担がんマウスに投与した。55F3 抗体投与群では腫瘍中 PMN-MDSCs の割合が低下し、腫瘍増殖も減弱した。また免疫チェックポイント分子阻害抗体 (抗 PD-1 抗体) と 55F3 抗体を組み合わせることによって、腫瘍の増殖がさらに抑制されることも明らかにした。本抗体について特許を申請した (特願 2020-147222)。

上記のように、本研究において腫瘍免疫応答を低下させる新規 DAMP 分子として TCTP を同定した。さらにがん死細胞から放出される免疫制御分子について検討を進めた。B16F10 細胞にネクロシスを誘導し、調製した上清に CD8⁺ T 細胞の活性化を顕著に抑制する分子が含まれていることを見出した。この分子について精製と解析を進めたところ、オンコメタボライトとして知られるスベルミジンと同定した (PNAS, 120: e2305245120, 2023)。スベルミジンによる T 細胞抑制機構について検討を行なったところ、細胞外から加えたスベルミジンによってコレステロール合成を司る遺伝子群の発現が大きく低下することが判明した。コレステロールは T 細胞活性化時に TCR の細胞膜上でのクラスタリングに必須であることが知られており、実際に、スベルミジン処理した T 細胞では細胞膜上のコレステロール量の低下と TCR クラスターの形成が減弱することが観察された。また、培養系にコレステロールを添加することでこの低下が抑制されることも明らかとなった。これらのことから、スベルミジンによる T 細胞の機能抑制はコレステロールレベルの調節を介したものであることが考えられた (図4)。



スベルミジンは B16F10 担がんマウスにおいて腫瘍間質液中に高濃度で検出されることも見出し、実際に腫瘍において細胞外に放出されていることも明らかになった。がん細胞中のポリアミン合成を阻害するエフロルニチンを担がんマウスモデルに投与すると、腫瘍増殖が抑制され、また CD8⁺ T 細胞の活性化が亢進することも明らかにした。

本研究において、TCTP やスベルミジンなど、免疫応答の制御に関与する死細胞由来分子を同定した。また細胞外 TCTP の作用を阻害することで腫瘍免疫の活性化を増強させ、病態を抑制することが可能であることも示された。HMGB1 や U11 snRNA などについてもさらに検討を加えていくことで、死細胞由来分子による免疫制御機構の全体像の解明につなげていきたい。また、本研究をさらに発展させていくことで、新たな病態抑制法の開発が進むことも期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11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 Hibino Sana, Eto Shotaro, Hangai Sho, Endo Keiko, Ashitani Sanae, Sugaya Maki, Osawa Tsuyoshi, Soga Tomoyoshi, Taniguchi Tadatsugu, Yanai Hideyuki	4. 巻 120
2. 論文標題 Tumor cell-derived spermidine is an oncometabolite that suppresses TCR clustering for intratumoral CD8+ T cell activation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2305245120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2305245120	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 Cui Wanlin, Nagano Yuji, Morita Satoru, Tanoue Takeshi, Yamane Hidehiro, Ishikawa Keiko, Sato Toshiro, Kubo Masato, Hori Shohei, Taniguchi Tadatsugu, Hatakeyama Masanori, Atarashi Koji, Honda Kenya	4. 巻 220
2. 論文標題 Diet-mediated constitutive induction of novel IL-4+ ILC2 cells maintains intestinal homeostasis in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20221773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20221773	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 Inoue Asuka, Chiba Shiho, Eto Shotaro, Taniguchi Tadatsugu, Yanai Hideyuki	4. 巻 28
2. 論文標題 Potential of HMGB inhibitory oligodeoxynucleotide ISM ODN to neutrophil recruitment in mouse model of hepatitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 202 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.13002	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 Nishio Junko, Negishi Hideo, Yasui-Kato Mika, Miki Shoji, Miyanaga Kazuhiko, Aoki Kotaro, Mizusawa Takuma, Ueno Masami, Ainai Akira, Muratani Masafumi, Hangai Sho, Yanai Hideyuki, Hasegawa Hideki, Ishii Yoshikazu, Tanji Yasunori, Taniguchi Tadatsugu	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification and characterization of a novel Enterococcus bacteriophage with potential to ameliorate murine colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-99602-4	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 Kawase Wataru, Kurotaki Daisuke, Suzuki Yuta, Ishihara Hiroshi, Ban Tatsuma, Sato Go R., Ichikawa Juri, Yanai Hideyuki, Taniguchi Tadatsugu, Tsukahara Kappei, Tamura Tomohiko	4. 巻 25
2. 論文標題 Irf5 siRNA-loaded biodegradable lipid nanoparticles ameliorate concanavalin A-induced liver injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 708 ~ 715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2021.08.023	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 Yanai Hideyuki, Hangai Sho, Taniguchi Tadatsugu	4. 巻 33
2. 論文標題 Damage-associated molecular patterns and Toll-like receptors in the tumor immune microenvironment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 841 ~ 846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab050	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 Ban T, Kikuchi M, Sato GR., Manabe A, Tagata N, Harita K, Nishiyama A, Nishimura K, Yoshimi R, Kirino Y, Yanai H, Matsumoto Y, Suzuki S, Hihara H, Ito M, Tsukahara K, Yoshimatsu K, Yamamoto T, Taniguchi T, Nakajima H, Ito S, Tamura T	4. 巻 12
2. 論文標題 Genetic and chemical inhibition of IRF5 suppresses pre-existing mouse lupus-like disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-021-24609-4	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 Hangai Sho, Kawamura Takeshi, Kimura Yoshitaka, Chang Ching-Yun, Hibino Sana, Yamamoto Daisuke, Nakai Yousuke, Tateishi Ryosuke, Oshima Masanobu, Oshima Hiroko, Kodama Tatsuhiko, Moriya Kyoji, Koike Kazuhiko, Yanai Hideyuki, Taniguchi Tadatsugu	4. 巻 22
2. 論文標題 Orchestration of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment by ubiquitous cellular protein TCTP released by tumor cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 947 ~ 957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-021-00967-5	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 Hangai Sho, Kimura Yoshitaka, Taniguchi Tadatsugu, Yanai Hideyuki	4. 巻 112
2. 論文標題 Signal transducing innate receptors in tumor immunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2578 ~ 2591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14848	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 Senda Naoyuki, Yanai Hideyuki, Hibino Sana, Li Lei, Mizushima Yu, Miyagaki Tomomitsu, Saeki Mai, Kishi Yusuke, Hangai Sho, Nishio Junko, Sugaya Makoto, Taniguchi Tadatsugu, Sato Shinichi	4. 巻 118
2. 論文標題 HMGB1-mediated chromatin remodeling attenuates IL24 gene expression for the protection from allergic contact dermatitis	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 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2022343118	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 Eto Shotaro, Yanai Hideyuki, Hangai Sho, Kato Daiki, Nishimura Ryohei, Nakagawa Takayuki	4. 巻 11
2. 論文標題 The impact of damage-associated molecules released from canine tumor cells on gene expression in macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-87979-1	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12件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 谷口維紹
2. 発表標題 Damage-associated molecular patterns and toll-like receptors in the tumor immune microenvironment
3. 学会等名 第35回国際ヒトパピローマウイルス学会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 谷口維紹
2. 発表標題 Interferons, p53/MDM2 and DAMPs; discovering the underpinnings of immunity
3. 学会等名 第10回国際MDM2学会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 谷口維紹
2. 発表標題 Damage-associated molecular patterns in the tumor immune microenvironment
3. 学会等名 European Cell Death Organization (ECDO) and the European Academy of Tumor Immunology (EATI)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 谷口維紹
2. 発表標題 炎症・免疫系における自己由来分子
3. 学会等名 第72回日本体質医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 柳井秀元
2. 発表標題 細胞死による炎症・免疫反応を標的とした制がん
3. 学会等名 日本がん分子標的治療学会（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 柳井秀元
2. 発表標題 がん死細胞由来分子による腫瘍中の免疫微小環境制御の解析
3. 学会等名 日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 柳井秀元
2. 発表標題 TCTPによる免疫抑制とがん増殖機構
3. 学会等名 日本Cell Death学会（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Hideyuki Yanai
2. 発表標題 Modulation of tumor immune responses by dead cell-derived molecules
3. 学会等名 Asian Oncology Society AOS2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Tadatsugu Taniguchi
2. 発表標題 Regulation of tumor immune microenvironment by Damage-associated molecular Patterns (DAMPs): Therapeutic implications
3. 学会等名 FOCIS（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 谷口維紹
2. 発表標題 がん細胞由来の新規調節分子；がんの微小環境を標的とした治療法確立に向けて
3. 学会等名 日本がん免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 谷口維紹
2. 発表標題 がんと免疫系の相互作用；死細胞由来分子によるがんの免疫微小環境の調節機構
3. 学会等名 第24回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳井秀元
2. 発表標題 炎症と免疫老化における細胞障害関連分子（DAMPs）の役割の解析
3. 学会等名 第20回抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 がん免疫微小環境の調節物質およびそれによる予防・診断・治療的利用	発明者 谷口維紹、半谷匠、 柳井秀元	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-147222	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

http://mol-immu.umin.jp/

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	半谷 匠 (Hangai Sho) (50785350)	東京大学・先端科学技術研究センター・客員研究員 (12601)	
研究分担者	柳井 秀元 (Yanai Hideyuki) (70431765)	東京大学・先端科学技術研究センター・特任准教授 (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
---------	---------