

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03505

研究課題名（和文）抗原提示細胞の機能的分化を制御する分子基盤の解明

研究課題名（英文）Molecular mechanisms on antigen presenting cell function and generation

研究代表者

改正 恒康（Kaisho, Tsuneyasu）

和歌山県立医科大学・先端医学研究所・教授

研究者番号：60224325

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：自己炎症性疾患モデルマウスを樹立、解析することにより、抗原提示細胞の機能や分化に障害を来すメカニズムを明らかにした。タンパク質輸送を制御する機能分子COPAの遺伝子バリエーションに関しては、DNAセンサー刺激を受けた樹状細胞からのI型インターフェロン（IFN）産生誘導が過剰になる機構を明らかにした。また、タンパク質を分解処理するタンパク質複合体プロテアソームのサブユニットの遺伝子バリエーションの解析により、プロテアソーム機能異常が樹状細胞の生成障害を来すことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自己炎症性疾患患者の遺伝子バリエーションをマウスに導入することにより、ヒトの病態をマウスで再現すると共に、抗原提示細胞の機能や分化に異常を来す病態が明らかになった。本研究により、自己炎症性疾患ばかりでなく、様々な炎症病態の解明が進み、新たな炎症制御剤が見出されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：By establishing and analyzing mouse models of autoinflammatory diseases, we attempted to elucidate the molecular mechanisms for regulating antigen-presenting cell function and differentiation. By analyzing the gene variants of COPA, a functional molecule involved in the protein transport, we clarified the novel pathological mechanisms leading to overproduction of type I interferon (IFN) from DNA sensor-stimulated dendritic cells (DCs). By analyzing the gene variants of beta1i subunit of the proteasome, a protein complex that degrades unnecessary or misfolded proteins, proteasome dysfunction can cause defects in DC generation.

研究分野：免疫学

キーワード：樹状細胞 炎症 遺伝子改変マウス

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞は、サイトカインを産生することにより炎症反応などの自然免疫応答に関与するばかりでなく、T細胞へ抗原提示し、ヘルパーT (Th) 細胞や細胞傷害性T細胞 (CTL) への分化誘導を介して獲得免疫の成立にも関与している。これらの機能は、防御的な免疫応答に関与するばかりでなく、様々な炎症病態にも関与する。したがって、抗原提示細胞の分化、機能を制御する分子基盤を解明することにより、有効なワクチンの開発や炎症病態の制御が可能になると考えられる。

近年、免疫異常を来す遺伝性疾患の原因遺伝子変異 (バリエーション) の同定が進んでいる。しかしながら、原因遺伝子バリエーションがわかっても、病態の発症機構がよくわかっていないことも多い。本研究代表者は、これまで様々な遺伝子改変マウスを用いて、抗原提示細胞の機能や分化を制御する分子基盤を解明してきた。特に自然免疫系の制御異常により発症したと考えられる遺伝性疾患のモデルマウスを作製、解析することにより、病態の発症機構、抗原提示細胞の機能を制御する機構の解明が進むのではないかと考えた。

### 2. 研究の目的

自己炎症性疾患は、単一遺伝子バリエーションにより、樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞、自然免疫担当細胞の過剰な活性化が生じる一群の炎症性疾患である。本研究代表者は、主に2つの自己炎症性疾患モデルマウスを樹立し、その解析を進めることにより、抗原提示細胞の機能、分化を制御するメカニズムの解明を企図した。

#### (1) COPA 症候群モデルマウス

COPA 症候群は、間質性肺炎、関節炎、糸球体腎炎などを主徴とする常染色体顕性 (優性) 遺伝性の自己炎症性疾患である。原因遺伝子バリエーションとして、ゴルジ体から小胞体へのタンパク質輸送、つまり逆行性輸送を担う輸送小胞 coat protein complex I (COPI) を構成するサブユニットタンパク質 Coatomer subunit  $\alpha$  (COPA) のアミノ酸置換バリエーションが同定されている。COPA 症候群では、I型インターフェロン (IFN) で誘導される遺伝子群 (IFN 誘導遺伝子群) の発現亢進による自然免疫活性化を基盤とした炎症病態 (I型 IFN 症) と共に、T細胞の活性化や自己抗体価の上昇など自己免疫様病態が混在するが、その病態の発症機構はよくわかっていない。聖隷浜松病院小児科の松林正、京都大学小児科の井澤和司、久留米大学小児科の西小森隆太らは、COPA 症候群様の症状を呈する1家系4名の患者に共通する COPA 遺伝子のヘテロ接合性バリエーション (c.725T>G, p.Val242Gly) を同定した。

本研究では、この遺伝子バリエーション (V242G) を導入したマウスを作製、解析し、その遺伝子バリエーションの病理的意義を明らかにする。

#### (2) プロテアソーム関連自己炎症症候群モデルマウス

プロテアソームは、不要または合成不良のタンパク質を分解処理するタンパク質複合体である。プロテアソームを構成するサブユニットの遺伝子バリエーションにより、プロテアソーム関連自己炎症性症候群 (Proteasome-associated autoinflammatory syndrome, PRAAS) と呼ばれる自己炎症性疾患が発症する。和歌山県立医科大学 (当時、現在は兵庫医大) 皮膚科の金澤伸雄らは、新生児期から PRAAS 様症状を呈しながらも、通常の PRAAS と異なり、獲得免疫不全や肺高血圧を伴う2症例に共通して、 $\beta 1i$  (遺伝子名 *PSMB9*) の新規の *de novo* (両親には認められない) ヘテロ接合性バリエーション (c.467G>A, p.Gly242Asp) を同定した。

本研究では、この遺伝子バリエーション (G156D) を導入したマウスを作製、解析し、その遺伝子バリエーションの病理的意義を明らかにする。

### 3. 研究の方法

COPA V242G バリエーション、 $\beta 1i$  G156D バリエーションを有するマウスを CRISPR/Cas9 法により樹立し、FACS、遺伝子発現など様々な解析を行う。

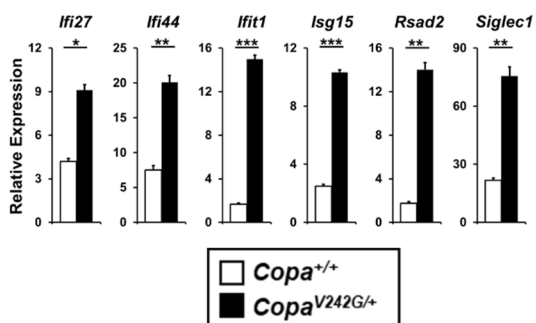
### 4. 研究成果

#### (1) COPA 症候群モデルマウス

COPA V242G ヘテロ変異マウスは外見上特に目立った異常を示さなかった。しかし、肺においては、肺胞壁の肥厚、マクロファージ、好酸球、リンパ球など炎症細胞の浸潤、うっ血など患者の肺病変に類似した病理学的所見が認められた。一方、関節や腎臓には炎症所見は認められなかった。

また、脾臓において、IFN 誘導遺伝子群の発現を検討したところ、COPA V242G ヘテロ変異マウスの脾臓において、IFN 誘導

図1 脾臓 IFN誘導遺伝子群 (ISGs)



遺伝子群の発現が亢進していた(図1)。

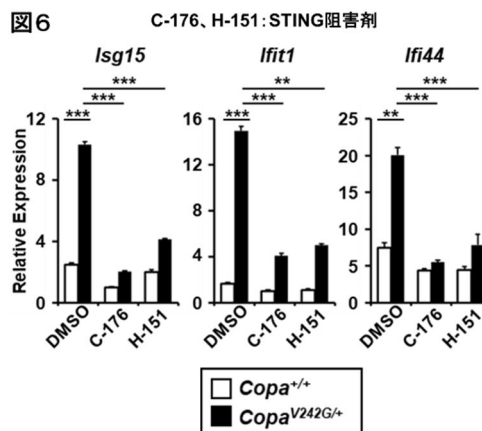
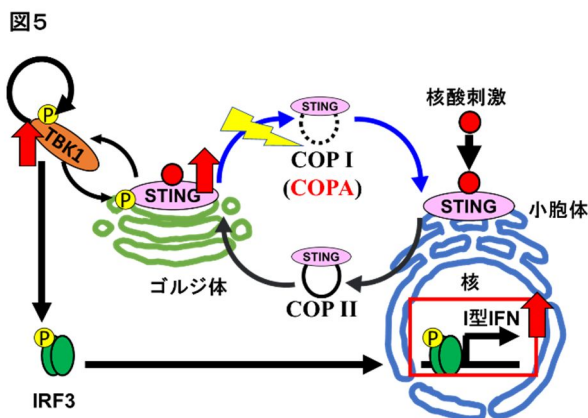
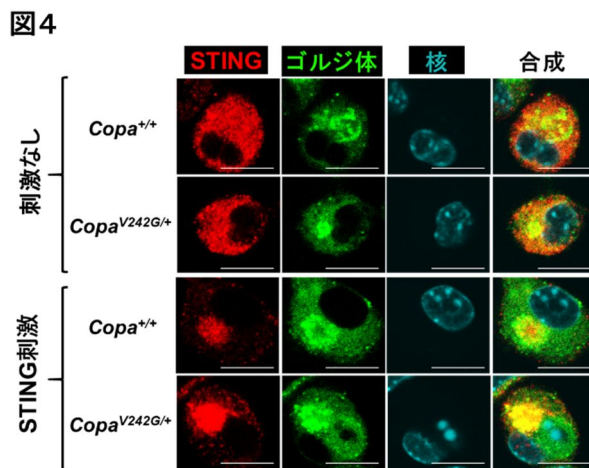
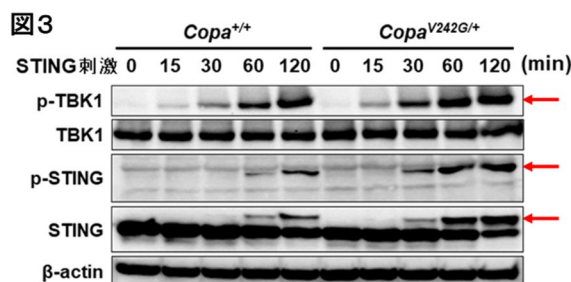
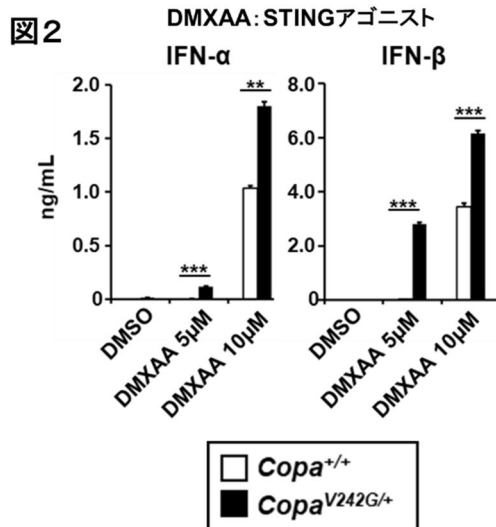
このように、COPA V242G ヘテロ変異マウスにおいて、患者と同様の肺炎、IFN 誘導遺伝子群の発現亢進が認められた。

I 型 IFN は、細胞質内 DNA センサー (cGAS-STING 経路) 細胞内 RNA センサー (RIG-I 様受容体)、エンドソーム内核酸センサー (Toll 様受容体) などにより誘導される。このうち、RIG-I 様受容体刺激、Toll 様受容体刺激による I 型 IFN 産生誘導は、COPA V242G ヘテロ変異マウス由来の樹状細胞において低下していたが、cGAS-STING 経路の刺激による I 型 IFN 産生誘導は、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$  共に亢進していた(図2)。

cGAS-STING 経路では、細胞質内の cGAS が、二本鎖 DNA を感知し、二本鎖 DNA から環状ヌクレオチド cGAMP を生成する。続いて、cGAMP は、小胞体に局在する膜タンパク質 STING に結合し、二量体の形成を誘導することにより STING を活性化する。活性化された STING は、ゴルジ体へ移動しながら、リン酸化酵素 TANK binding kinase 1 (TBK1) を活性化し、TBK1 は、STING と共に、TBK1 自身、および転写因子 Interferon regulatory factor 3 (IRF3) をリン酸化する。最終的に、リン酸化された IRF3 が核内へ移行し、I 型 IFN の遺伝子発現を誘導する。

そこで、cGAS-STING 経路のシグナル伝達分子の解析を行った。cGAMP 添加前は、COPA V242G ヘテロ変異樹状細胞において、野生型樹状細胞と同様に、TBK1、STING はリン酸化されておらず、STING も細胞質内に局在していた(図3、4)。しかし、cGAMP 添加により、cGAS-STING 経路を刺激すると、野生型樹状細胞と比較して、COPA V242G ヘテロ変異樹状細胞において、TBK1 および STING 自身のリン酸化の亢進と共に、STING のゴルジ体への蓄積が顕著に認められた(図3、4)。

COPA は、細胞内タンパク質のゴルジ体から小胞体への輸送に関与していることから、V242G バリエントによりこの輸送が障害され、STING がゴルジ体に蓄積し、活性化され、その下流のシグナルが増強し、I 型 IFN 産生の亢進を来していると考えられた(図5)。



次に、COPA V242G ヘテロ変異マウス脾臓における IFN 誘導遺伝子群の発現亢進がこの STING の異常によるものかどうか明らかにするため、STING 阻害剤の効果を検討したところ、期待通り、STING 阻害剤の添加により、IFN 誘導遺伝子群の発現亢進が抑制された(図6)。この結果から、cGAS-STING 系の亢進により I 型 IFN 症が生じていると考えられた。

このように、COPA 症候群患者の遺伝子バリエーションを導入したマウスにおいて、患者病態を再現すると共に、COPA を介したタンパク質輸送の障害により、樹状細胞における cGAS-STING 経路が過剰に活性化され、IFN 誘導遺伝子群の発現亢進を来していることを明らかにした( Arthritis Rheumatol 73:2105, 2021 )。

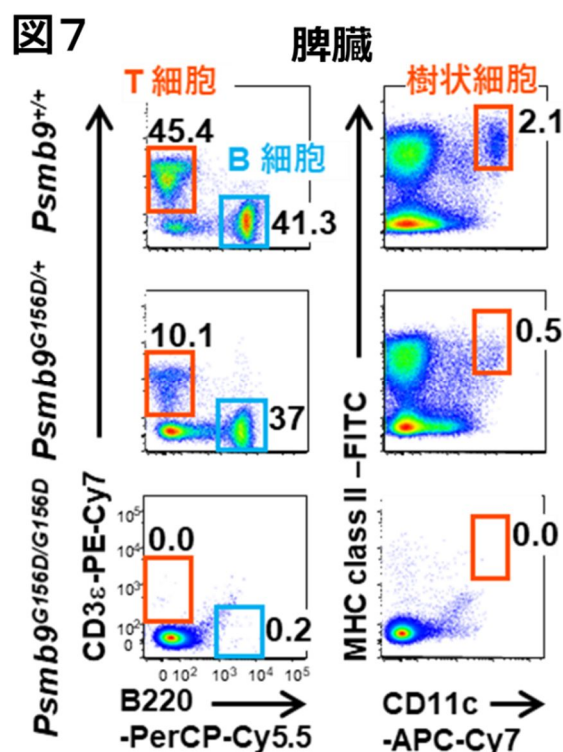
## (2) プロテアソーム関連自己炎症症候群モデルマウス

$\beta 1i$  G156D ヘテロ変異マウスでは胸腺が小さく、脾臓では T 細胞が、CD4T 細胞、CD8T 細胞共に顕著に減少していた。B 細胞も減少し、血中免疫グロブリンは全てのアイソタイプで顕著に低下していた。また、 $\beta 1i$  G156D ホモ変異マウスでは、T 細胞、B 細胞共にほとんど欠失していた(図7)。

自然免疫系については、 $\beta 1i$  G156D ヘテロ変異マウスにおいて、樹状細胞が減少していたが、単球、好中球は増加していた。また、 $\beta 1i$  G156D ホモ変異マウスでは、樹状細胞はほとんど欠失していた(図7)。

このように、免疫不全と共に、PRAAS 様症状を呈した患者の遺伝子バリエーションを導入したマウスにおいて、患者の免疫不全を再現すると共に、プロテアソームサブユニット変異により、樹状細胞の生成障害が認められることを明らかにした( Nat Commun 12:6819, 2021 )。

COPA 症候群モデルマウスについては、肺炎の発症、増悪がどのように生じているのか、特に樹状細胞がどのように関与しているのか、また、プロテアソーム関連自己炎症症候群モデルマウスについては、樹状細胞の生成異常がどの分化段階で生じているのか、その分化段階でどういう異常が生じているのかなどを明らかにすることが今後重要になると考えられる。その解析を進めることにより、樹状細胞の機能、分化の制御機構について新たな知見が得られ、有効なワクチンの開発、新たな炎症性手段の獲得が可能になると期待される。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 14件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 I. Sasaki, T. Kato, H. Hemmi, Y. Fukuda-Ohta, N. Wakaki-Nishiyama, A. Yamamoto, T. Kaisho.	4. 巻 13
2. 論文標題 Conventional Type 1 dendritic cells in intestinal immune homeostasis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 857954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.857954	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 I. Sasaki, T. Kaisho.	4. 巻 2427
2. 論文標題 Preparation and Inflammasome 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 S. Daehling, A. M. Mansilla, K. Knopper, A. Grafen, D. T Utzschneider, M. Ugur, P. G Whitney, A. Bachem, P. Arampatzi, F. Imdahl, T. Kaisho, D. Zehn, F. Klauschen, N. Garbi, A. Kallies, A.-E. Saliba, G. Gasteiger, S. Bedoui, W. Kastenmuller.	4. 巻 55
2. 論文標題 Type 1 conventional dendritic cells maintain and guide the differentiation of precursors of exhausted T cells in distinct cellular niches.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 656-670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2022.03.006	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 該当する
1. 著者名 A. L. Burrack, Z. C. Schmiechen, M. T. Patterson, E. A. Miller, E. J. Spartz, M. R. Rollins, J. F. Raynor, J. S. Mitchell, T. Kaisho, B. T. Fife, I. M. Stromnes.	4. 巻 7
2. 論文標題 Distinct myeloid antigen-presenting cells dictate differential fates of tumor-specific CD8+ T cells in pancreatic cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e151593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.151593	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 該当する

1. 著者名 K. English, S. Yang Tan, R. Kwan, L. E Holz, F. Sierro, C. McGuffog, T. Kaisho, W. R Heath, K. Pa MacDonald, G. W McCaughan, D. G Bowen, P. Bertolino.	4. 巻 100
2. 論文標題 The liver contains distinct interconnected networks of CX3CR1+ macrophages, XCR1+ type 1 and CD301a+ type 2 conventional dendritic cells embedded within portal tracts.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunol Cell Biol	6. 最初と最後の頁 394-408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imcb.12559	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 該当する

1. 著者名 S. Badrinath, MO. Dellacherie, A. Li, S. Zheng, X. Zhang, M. Sobral, JW. Pyrdol, KL. Smith, Y. Lu, S. Haag, H. Ijaz, F. Connor-Stroud, T. Kaisho, G. Dranoff, GC. Yuan, DJ. Mooney, KW. Wucherpfennig.	4. 巻 606
2. 論文標題 A vaccine targeting resistant tumours by dual T cell plus NK cell attack.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 992-998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-022-04772-4	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 該当する

1. 著者名 D. A Michelson, K. Hase, T. Kaisho, C. Benoist, D. Mathis.	4. 巻 185
2. 論文標題 Thymic epithelial cells co-opt lineage-defining transcription factors to eliminate autoreactive T cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 2542-2558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2022.05.018	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 該当する

1. 著者名 A. Teijeira, S. Garasa, C. Iuri, C. de Andrea, M. Gato, C. Molina, T. Kaisho, A. Cirella, A. Azpilikueta, S. Wculek, J. Egea, I. Olivera, I. Rodriguez, A. Rouzaut, V. Verkhusa, K. Valencia, D. Sancho, P. Berraondo, I. Melero.	4. 巻 82
2. 論文標題 Depletion of cDC1 cells upon immunotherapy of established tumors precludes efficacy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4373-4385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-22-1046	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 該当する

1. 著者名 N. Ishihara, Y. Nakamura, K. Yakabe, S. Komiyama, Y. Fujimura, T. Kaisho, S. Kimura, K. Hase.	4. 巻 3
2. 論文標題 Spi-B alleviates food allergy by securing mucosal barrier and immune tolerance in the intestine.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Allergy	6. 最初と最後の頁 996657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/falgy.2022.996657	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 T. Tanioku, M. Nishibata, Y. Tokinaga, K. Konno, M. Watanabe, H. Hemmi, Y. Fukuda-Ohta, T. Kaisho, H. Furue, T. Kawamata.	4. 巻 119
2. 論文標題 Tmem45b is essential for inflammation- and tissue injury-induced mechanical pain hypersensitivity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 e2121989119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2121989119	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 M.C. Alcantara, K. Suzuki, A.R. Acebedo, D. Kajioka, S. Hirohata, T. Kaisho, Y. Hatano, K. Yamagata, S. Takahashi, G. Yamada.	4. 巻 25
2. 論文標題 Androgen-regulated MafB drives cell migration via MMP11-dependent extracellular matrix remodeling in mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 105609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.105609	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 該当する

1. 著者名 E. Domenjo Vila, V. Casella, R. Iwabuchi, E. Fossum, M. Pedragosa, Q. Castellvi, P. Cebollada Rica, T. Kaisho, K. Terahara, G. Bocharov, J. Argilagué, A. Meyerhans.	4. 巻 42
2. 論文標題 XCR1+ DCs are critical for T cell-mediated immunotherapy of chronic viral infections.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 112123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112123	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 該当する

1. 著者名 改正恒康	4. 巻 43
2. 論文標題 免疫不全を伴うプロテアソーム関連自己炎症症候群. Proteasome-associated autoinflammatory syndrome with immunodeficiency.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 30-34
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 -

1. 著者名 T. Moriya, K. Kitagawa, Y. Hayakawa, H. Hemmi, T. Kaisho, S. Ueha, R. Ikebuchi, I. Yasuda, Y. Nakanishi, T. Honda, K. Matsushima, K. Kabashima, M. Ueda, Y. Kusumoto, T. Chtanova, M. Tomura	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
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 該当する

1. 著者名 T. B. Bertolini, J. L. Shirley, I. Zolotukhin, X. Li, T. Kaisho, W. Xiao, S. Kumar, R. W. Herzog	4. 巻 12
2. 論文標題 Effect of CpG Depletion of Vector Genome on CD8 + T Cell Responses in AAV Gene Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 672449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.672449	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 該当する

1. 著者名 T. Kato, M. Yamamoto, T. Orimo, I. Sasaki, K. Murakami, H. Hemmi, Y. Fukuda-Ohta, K. Isono, S. Takayama, H. Nakamura, Y. Otsuki, T. Miyamoto, J. Takita, T. Yasumi, R. Nishikomori, T. Matsubayashi, K. Izawa, T. Kaisho	4. 巻 73
2. 論文標題 Augmentation of STING-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 A de Mingo Pulido, K. Hanggi, A. Gardner, J. Li, D. P. Celiás, B. B. Bittencourt, E. Mohamed, J. T. Tinoco, O. Osunmakinde, R. Pena, T. Kaisho, J. Kaufmann, K. McEachern, H. Soliman, V. C. Luca, P. C. Rodriguez, X. Yu, B. Ruffell	4. 巻 54
2. 論文標題 The inhibitory receptor TIM-3 limits activation of the cGAS-STING pathway in intra-tumoral dendritic cells by suppressing extracellular DNA uptake	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 1154-1167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2021.04.019	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 該当する
1. 著者名 S. Stutte, J. Ruf, I. Kugler, H. Ishikawa-Ankerhold, A. Blutke, P. Marconi, T. Maeda, T. Kaisho, A. Krug, B. Popper, H. Lauterbach, M. Colonna, U. von Andrian, T. Brocker	4. 巻 95
2. 論文標題 Type I interferon mediated induction of somatostatin leads to suppression of ghrelin and appetite thereby promoting viral immunity in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Behav Immun	6. 最初と最後の頁 429-443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2021.04.018	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 該当する
1. 著者名 D. Hashimoto, J. G. R. Colet, A. Murashima, K. Fujimoto, Y. Ueda, K. Suzuki, T. Hyuga, H. Hemmi, T. Kaisho, S. Takahashi, Y. Takahama, G. Yamada	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 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 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 該当する
1. 著者名 K. M. Audsley, T. Wagner, C. Ta, H. V. Newnes, A. C. Buzzai, S. A. Barnes, B. Wylie, J. Armitage, T. Kaisho, A. Bosco, A. McDonnell, M. Cruickshank, V. S. Fear, B. Foley, J. Waithman	4. 巻 12
2. 論文標題 IFN Is a Potent Adjuvant for Cancer Vaccination Strategies.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers Immunol	6. 最初と最後の頁 735133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.735133	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 該当する

1. 著者名 H. Saiga, M. Ueno, T. Tanaka, T. Kaisho, K. Hoshino	4. 巻 34
2. 論文標題 Transcription factor MafB-mediated inhibition of type I interferons in plasmacytoid dendritic cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int. Immunol	6. 最初と最後の頁 159-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab103	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 N. Kanazawa, et al. 全著者32名中32番目。	4. 巻 12
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 改正恒康	4. 巻 29
2. 論文標題 プロテアソーム機能不全による自己炎症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 195-200
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 -

1. 著者名 Kato Yu, et al. 全著者24名中17番目	4. 巻 205
2. 論文標題 Display of Native Antigen on cDC1 That Have Spatial Access to Both T and B Cells Underlies Efficient Humoral Vaccination	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1842-1856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2000549	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 Jodo Aya, Shibasaki Azusa, Onuma Asuka, Kaisho Tsuneyasu, Tanaka Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 PDLIM7 Synergizes With PDLIM2 and p62/Sqstm1 to Inhibit Inflammatory Signaling by Promoting Degradation of the p65 Subunit of NF- B	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.01559	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 -

〔学会発表〕 計47件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Y. Yamashita, T. Kato, H. Kosako, S. Iwabuchi, K. Tanaka, K. Nakashima, I. Sasaki, S. Hashimoto, K. Ohshima, T. Kaisho, T. Sonoki, S. Tamura.
2. 発表標題 Hypomorphic mutation of Lig4 gene in mice predisposes to intestinal inflammation driven by Th1 cells
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Kaisho
2. 発表標題 Model mice of human inborn errors of immunity showing mixed manifestations of autoinflammation, immunodeficiency and/or autoimmunity.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S. Komiyama, D. Takahashi, T. Kaisho, K. Hase.
2. 発表標題 T cells in Peyer's patches acquire the encephalitogenic phenotype through the activation by commensals and exacerbates autoimmune encephalomyelitis.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Kato, I.Sasaki, H. Hemmi, Y. Honda. K. Izawa, R. Nishikomori, T. Kaisho.
2. 発表標題 Dendritic and T cell abnormalities in an autoinflammatory disease with interstitial lung disease and type 1 interferonopathy caused by a disability of retrongrade protein trafficking.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S.Suzuki, S.Tsuda, T.Takubo, H.Toyoshima, M.Yoshino, T.Kaisho, T.Fukuda, K.Tokoyoda.
2. 発表標題 Type 1 conventional dendritic cells of bone marrow assistthe prograession of multiple myeloma and consist of tumor microenvironment in the transplanted Vk*MYC mouse model.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 R. Sato, K.Liu, T.Shibata, R.Fukui, K.Hoshino, T.Kaisho, K.Miyake.
2. 発表標題 The role of Rnase T2 in macrophage homeostasis.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加治汐梨、佐々木泉、加藤喬、西山奈央子、山本明日美、脇村一輝、北野雅之、改正恒康
2. 発表標題 遺伝子改変マウスを用いた組織常在マクロファージの免疫学的解析
3. 学会等名 第29回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T.Kato, R.Yamasaki, N.W-Nishiyama, I.Sasaki, S.Kaji, K.Murakami, H.Hemmi, Y.Honda, K.Izawa, Y.Otsuki, T.Matsubayashi, R.Nishikomori, T.Kaisho.
2. 発表標題 Activation of type 1 interferon signaling in dendritic cells and T cells of the mouse model of COPA syndrome.
3. 学会等名 第29回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村志宜、山下友佑、小浴秀樹、加藤喬、岩淵貞弘、佐々木泉、橋本真一、改正恒康
2. 発表標題 Lig4遺伝子の低形成性変異を有したマウスは異常Th1細胞による炎症性腸疾患を発症する
3. 学会等名 第6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 A.Meyerhans, E.D-Vila, V.Casella, R.Iwabuxhi, E.Fossum, M.Pedragosa, Q.Castellvi, T.Kaisho, K.Terahara, G.Bocharov, J.Argilaguet.
2. 発表標題 Immunotherapy of chronic virus infections: exhausted CD8+ T cell subsets are differentially regulated by XCR1+ DC.
3. 学会等名 The 16th International Symposium on Dendritic Cells 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S. Komiyama, D. Takahashi, T. Kaisho, H. Watarai, K. Hase.
2. 発表標題 T17 cells in Peyer ' s patches acquire the encephalitogenic phenotype through the activation by commensals.
3. 学会等名 The 9th Congress of International Human Microbiome Consortium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 改正恒康
2. 発表標題 がん免疫療法における抗原提示細胞の意義
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会（招待講演）
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 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 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 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 宮本篤、勝田将裕、宮澤基樹、北畑裕司、水本有紀、小林良平、尾島敏康、邊見弘明、戸村道夫、改正恒康、山上裕機
2. 発表標題 XCR1+DCをターゲットにした whole-cell-vaccineの開発
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 水本有紀、勝田将裕、宮澤基樹、北畑裕司、宮本篤、中森幹人、松田健司、尾島敏康、邊見弘明、玉田耕治、改正恒康、山上裕機
2. 発表標題 樹状細胞サブセット(XCR1+DC)への特異的送達によるがんペプチドワクチン療法
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 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 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 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 コロナウイルス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 込山星河、高橋大輔、佐伯愛子、改正恒康、長谷耕二
2. 発表標題 腸管におけるIL-17産生性 T細胞の活性化と実験的自己免疫性脳脊髄炎への関与
3. 学会等名 第33回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 込山星河、高橋大輔、佐伯愛子、改正恒康、長谷耕二
2. 発表標題 腸内細菌による腸管 T細胞の活性化と自己免疫性脳脊髄炎への寄与
3. 学会等名 薬学会フォーラム
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 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 N. Kanazawa, H. Henmi, N. Kinjo, H. Ohnishi, J. Hamazaki, H. Mishima, A. Kinoshita, T. Mizushima, S. Murata, K. Yoshiura, T. Kaisho
2. 発表標題 Unique location in the immunoproteasome complex of a variant causing proteasome-associated autoinflammatory syndrome with immunodeficiency
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 R. Sato, K. Liu, T. Shibata, K. Miyake, R. Fukui, K. Hoshino, T. Kaisho
2. 発表標題 The role of RNase T2 in macrophage homeostasis
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
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
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
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Kusumoto, T. Kaisho, H. Hemmi, T. Katakai, T. Honda, J. Kikuta, K. Kataoka, T. Moriya, M. Ishii, K. Kabashima, M. Tomura
2. 発表標題 Sublingual dendritic cell (DC) - T cell clusters and distribution of DCs in the oral cavity
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
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
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
4. 発表年 2021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 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. Activation of STING and T cell abnormalities in a novel mouse model of COPA syndrome
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 2021年

1. 発表者名 S. Komiyama, D. Takahashi, A. Saeki, T. Kaisho
2. 発表標題 Activation of T Cells by Commensals Exacerbates Autoimmune Encephalomyelitis
3. 学会等名 The 8th Federation of Immunological Societies of Asia-Oceania (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 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 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 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
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
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
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
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 (WEB開催)
4 . 発表年
2020年

1. 発表者名 田中日尚子、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（WEB開催）
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（WEB開催）
4. 発表年 2020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 - IRE1a の機能的意義
3. 学会等名 第88回和歌山医学会総会（WEB開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 E. Domenjo-Vila, V. Casella, R. Iwabuchi, E. Fossum, M. Pedragosa, Q. Castellvi, T. Kaisho, K. Terahara, G. Bocharov, J. Argilaguët, A. Meyerhans.
2. 発表標題 Role of cross-presenting dendritic cells in anti-PD-L1 immunotherapy of chronic viral infections.
3. 学会等名 2nd Research Symposium on Coronavirus / XIX Jornada de Virologia / Virology Meeting 2020. Online meeting. (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<ul style="list-style-type: none"><li>・免疫不全を伴うプロテアソーム関連自己炎症症候群（遺伝性の炎症性疾患）の発見とそのモデルマウスの樹立 <a href="https://www.wakayama-med.ac.jp/intro/press/2021/12-01.html">https://www.wakayama-med.ac.jp/intro/press/2021/12-01.html</a></li><li>・COPA症候群（遺伝性の炎症性疾患）の病態を反映する新規モデルマウスを樹立 <a href="https://www.wakayama-med.ac.jp/intro/press/2021/06-01.html">https://www.wakayama-med.ac.jp/intro/press/2021/06-01.html</a></li></ul>
---

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			
米国	Yale Univ.	Harverd Medical School	Emory Univ.	他35機関
オーストラリア	Univ. of Melbourne	Australia National Univ.	Telethon Kids Institute	他1機関
ドイツ	Mainz Univ.	Univ. Hospital Wuerzburg	Univ. Hostital Cologne	他15機関
英国	London Research Institute	Imperial College	Cardiff Univ.	他1機関
イタリア	San Raffaele Scientific Institute	ICGEB		