

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：35302

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06956

研究課題名(和文)免疫細胞分化・造血環境における免疫プロテアソーム機能的意義の解明

研究課題名(英文)Analysis of immunoproteasome function in immune cell development

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：プロテアソームは、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や細胞内シグナル伝達、抗原のプロセッシングなど、様々な生命現象に關与している巨大なタンパク複合体である。そのサブユニット遺伝子に生じたバリエーションによって、自己炎症性疾患を發症することが知られている。ヒト患者にて見出されたプロテアソームサブユニットPSMB9遺伝子バリエーションを導入したマウスでは、リンパ球や樹状細胞が減少するなど多彩な異常が認められた。特にホモマウスでは、多能性前駆細胞の分化障害も觀察された。これらのことから、プロテアソームは、血液細胞分化の初期段階を含めて重要な機能を果たしていると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロテアソームは、様々な細胞や組織における恒常性の維持などに關与しており、その異常は炎症性疾患やがんなど多様な疾患でも報告されている。そのため、プロテアソームサブユニット遺伝子に生じたバリエーションにより發症するプロテアソーム關連自己炎症候群について、その病態や分子基盤を解明することは、当該疾患だけでなく多様な疾患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遺伝子バリエーションを導入したマウスを解析した。本モデルマウスの解析により、プロテアソームの生理的機能の解明に加え、炎症病態等の新たなメカニズム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 degrading intracellular protein, and plays important roles in maintenance of cellular homeostasis including intracellular signal transduction and processing of antigen peptides. Genetic variation(s) in proteasome subunit genes might lead to severe autoinflammatory diseases, called proteasome-associated autoinflammatory syndrome (PRAAS). In this study, we analyzed mutant mice carrying a genetic variant in a proteasome subunit gene identified in PRAAS-like patients. We found that heterozygous mutant mice showed reduced lymphocytes and increased myeloid cells. In homozygous mice, lymphocytes and dendritic cells were hardly detected, and lymphoid biased multipotent progenitors were also affected. These results suggest that proteasome function is important for immune cell development. Thus, this model mouse is useful to analyzing pathological and physiological function of proteasome in hematopoiesis 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 免疫担当細胞分化 モデルマウス

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

プロテアソームは、細胞内の不良あるいは不要なタンパク質を分解して細胞の恒常性の維持を行うと共に、細胞内シグナル伝達や MHC class I の抗原提示などにも関与する巨大なタンパク質複合体である。その構造は、7つの α サブユニットからなる α リングと7つの β サブユニットからなる β 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。そのうち、3つの β サブユニットが、タンパク質分解に関わる触媒活性を有する。構成的に発現している $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 5$ サブユニットを含む構成的プロテアソーム、および、インターフェロンなどの刺激により誘導される誘導型の $\beta 1i$, $\beta 2i$, $\beta 5i$ を含む免疫プロテアソームが知られている。

近年、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) において、 $\beta 5i$ サブユニットにアミノ酸置換を伴う変異 (p.G201V) をホモ接合で有し、その発症原因であることが判明した (引用文献)。この NNS を端緒として、NNS と似た症状を示す自己炎症性疾患患者より様々なプロテアソームサブユニット遺伝子に種々のバリエーションが同定された。プロテアソームサブユニットに生じた遺伝子バリエーションを起因とするプロテアソームの機能低下あるいは機能異常により、慢性の難治性炎症を特徴とする自己炎症性疾患を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)。しかしながら、それらのバリエーション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病態を誘導するのか不明である。

近年、共同研究者である和歌山県立医科大学皮膚科 (現所属: 兵庫医科大学皮膚科) 金澤伸雄らによって、NNS と似て非なる症状を示す自己炎症性疾患患者より、 $\beta 1i$ サブユニット (遺伝子名 *PSMB9*) に新規のアミノ酸置換を伴うバリエーション (p.G156D) をヘテロで有していること、この患者由来不活化 B 細胞においてプロテアソームの形成不全や部分的な機能低下が認められることを見出された。そこで、われわれは、当該バリエーションが病的意義を有しているかどうかを明らかにするためそのノックインマウス (*Psmb9* p.G156D KI、以降 *Psmb9* KI マウス) を作製し、解析を行ったところ、ヘテロ KI マウスの脾臓において、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。さらに胎仔線維芽細胞の生化学的な解析により、プロテアソームの部分的な機能低下も認められた。このように、このヘテロノックインマウスは、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

哺乳類の免疫機構は、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。PRAAS を含む自己炎症性疾患は、自己免疫疾患と異なり自己抗体などによる炎症が主体ではなく、感染によらない自然免疫機構の異常な活性化がその原因である。また、PRAAS においては、ER ストレスを介したインターフェロン過剰産生に起因するインターフェロン異常症の側面も併せ持つ (引用文献)。一方、個々の免疫プロテアソーム活性サブユニット ($\beta 1i$, $\beta 2i$, $\beta 5i$) の遺伝子欠損マウスやこれら遺伝子をすべて欠損するマウスにおいて、CD8 T 細胞の減少は報告されている (引用文献) もの、CD4 T 細胞や B 細胞、抗原提示細胞の減少は報告されていない。また、免疫細胞の分化やそれを支持する骨髄環境に対する免疫プロテアソームの機能的・生理的意義も明確にはなっていない。そこで、本計画では、*PSMB9* p.G156D バリエーションにより生じた異常を免疫細胞の分化とそれを支持する環境からひもとき、病態の解明と未知の免疫プロテアソームの機能的意義を明らかにすることを目的とした。

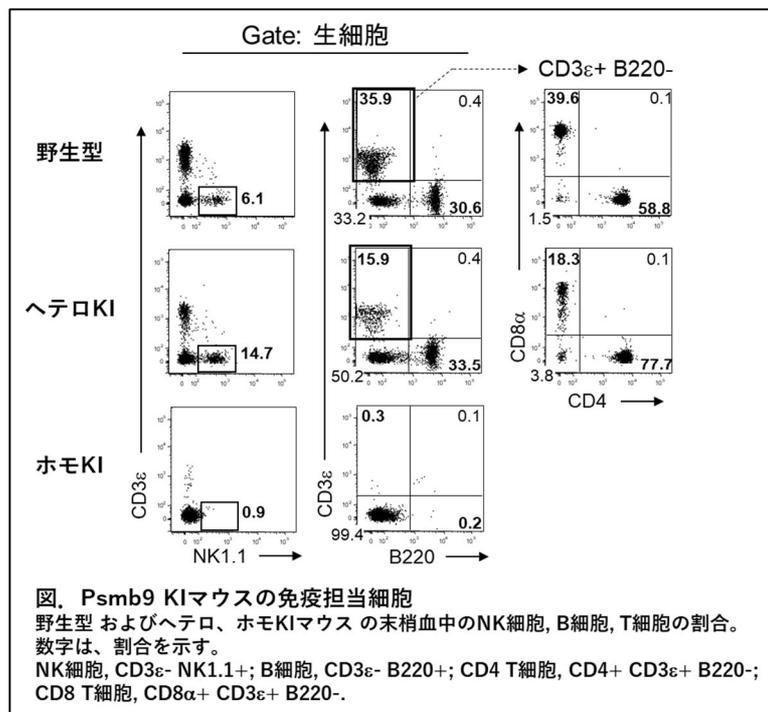
3. 研究の方法

ゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9) にて作成された Psmb9 KI マウスのヘテロおよびホモ KI マウスを中心に解析を行った。野生型、ヘテロ KI、ホモ KI マウスの脾臓、骨髄および末梢血より細胞を調製し、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造血幹細胞や造血前駆細胞について、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。

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 KI 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。さらに、ヘテロ KI マウスをレシピエントとして、野生型マウスの骨髄細胞を移植した。

4. 研究成果

野生型およびヘテロ KI マウスについて、脾臓や骨髄細胞、末梢血を比較すると、T 細胞や B 細胞および樹状細胞が顕著に減少しており、特に T 細胞については、CD8 T 細胞のみならず CD4 T 細胞も減少していた。その一方で、好中球や単球が増加していた。さらに、ホモ KI マウスについて検討すると、B 細胞や T 細胞、樹状細胞が欠失していることに加えて NK 細胞も欠失していた (図)。これらの結果の一部は、他の研究結果と合わせて、文献にて発表した。PSMB9 p.G156D パリア



ントによって起こる疾患は、これまで知られていた PRAAS と異なり、免疫不全を伴う PRAAS (PRAAS-ID) であることを明らかになった。

さらに、これら免疫担当細胞の分化異常が、免疫担当細胞自身の異常によるものか、あるいはそれを支持する造血環境の異常によるものか検討するため、ヘテロ KI 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ドナー由来細胞を検討した。その結果、野生型マウスをドナーにした場合と比べ、ヘテロ KI マウスをドナーにした場合では、ドナー由来の T 細胞数および B 細胞数、樹状細胞数のいずれもが低下していた。このことから、少なくとも免疫細胞自身に異常があることが示唆された。特に、樹状細胞については、骨髄細胞を Flt3 リガンド存在下で培養することで分化誘導した場合においても、ヘテロ KI マウス由来細胞では誘導される樹状細胞のうち、特に XCR1 陽性細胞が減少していたことから示唆される。

さらに、骨髄細胞の内、造血幹細胞を含む分画について、CD48 および CD150 の発現パターンを元に multipotent progenitor (MPP) について検討を行った。野生型と比べてヘテロ KI マウスでは、造血幹細胞を含む Lineage⁻ c-kit⁺ Sca1⁺ (LSK) 細胞が増えており、また各 MPP 分画も一様に増加傾向であった。一方、ホモ KI マウスでは、LSK 細胞の増加は認められなかったが、リンパ球系細胞へ分化傾向が高いとされる MPP4 がほとんど検出できず、骨髄球系細胞への分化傾向が高いとされる MPP3 が増えていた。このことから、特にホモ KI マウスで認めら

れたリンパ球の欠損は、骨髄内の前駆細胞の段階にて生じていることが示唆された。これらのことから、プロテアソームは、血液細胞分化の初期段階を含めて重要な機能を果たしていることが示唆された。

本モデルマウスは、PRAAS の病態を検討する疾患モデルマウスであると同時にプロテアソームの機能的、生理的意義を検討する上でも非常に有用であると考えられる。

<文献>

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.

Brehm A. ほか、Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production, J Clin Invest, 2015, 125, 4196-4211.

Ebstein F. ほか、Contribution of the Unfolded Protein Response (UPR) to the Pathogenesis of Proteasome-Associated Autoinflammatory Syndromes (PRAAS) 、Front Immunol 10: 2756, 2019

Kincaid E. Z. ほか、Mice completely lacking immunoproteasomes show major changes in antigen presentation, Nat Immunol, 2011, 13, 129-135.

Kanazawa N. ほか、Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency, Nat Commun, 2021, 12, 6819.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tanioku Tadashi, Nishibata Masayuki, Tokinaga Yasuyuki, Konno Kohtaro, Watanabe Masahiko, Hemmi Hiroaki, Fukuda-Ohta Yuri, Kaisho Tsuneyasu, Furue Hidemasa, Kawamata Tomoyuki	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 Proceedings of the National Academy of Sciences	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 Murakami Kohei, Miyatake Saki, Miyamae Jiro, Saeki Kanna, Shinya Mizutani, Akashi Natsuki, Mitsui Ikki, Kobayashi Kosuke, Saeki Kohei, Maeta Noritaka, Kanda Teppei, Okamura Yasuhiko, Hemmi Hiroaki	4. 巻 253
2. 論文標題 Expression profile of immunoregulatory factors in canine tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Veterinary Immunology and Immunopathology	6. 最初と最後の頁 110505 ~ 110505
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.vetimm.2022.110505	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 Kato Takashi, Yamamoto Masaki, Honda Yoshitaka, Orimo Takashi, Sasaki Izumi, Murakami Kohei, Hemmi Hiroaki, Fukuda Ohta Yuri, Isono Kyoichi, Takayama Saki, Nakamura Hidenori, Otsuki Yoshiro, Miyamoto Toshiaki, Takita Junko, Yasumi Takahiro, Nishikomori Ryuta, Matsubayashi Tadashi, Izawa Kazushi, Kaisho Tsuneyasu	4. 巻 73
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 & Rheumatology	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 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
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 Kanazawa Nobuo, Hemmi Hiroaki, Kinjo Noriko, Ohnishi Hidenori, Hamazaki Jun、(略24名)、Murata Shigeo、Yoshiura Koh-ichiro、Kaisho Tsuneyasu	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 Nature Communications	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 -

[学会発表] 計21件(うち招待講演 0件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 邊見弘明
2. 発表標題 免疫不全を伴うプロテアソーム関連自己炎症候群モデルマウスの解析
3. 学会等名 第20回 四国免疫フォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Kato, Asumi Yamamoto, Izumi Sasaki, Naoko Wakaki-Nishiyama, Kohei Murakami, Hiroaki Hemmi, Yoshitaka Honda, Kazushi Izawa, Ryuta Nishikomori, Tsuneyasu Kaisho
2. 発表標題 Dendritic cells and T cell abnormalities in a novel mouse model of COPA syndrome
3. 学会等名 JSICR/MMCB 2022 Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Kato, Ryota Yamasaki, Naoko Wakaki Nishiyama, Izumi Sasaki, Shiori Kaji, Kohei Murakami, Hiroaki Hemmi, Yoshitaka Honda, Kazushi Izawa, Yoshiro Otsuki, Tadashi Matsubayashi, Ryuta Nishikomori, Tsuneyasu Kaisho
2. 発表標題 Activation of type I Interferon signaling in dendritic cells and T cells of the mouse model of COPA syndrome
3. 学会等名 日本免疫毒性学会 第29回学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 改正恒康, 金澤伸雄, 邊見弘明, 佐々木泉, 加藤喬, 山本明日美
2. 発表標題 和歌山からの研究発信 自己炎症性疾患
3. 学会等名 第90回 和歌山医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroaki Hemmi, Takashi Orimo, Naoko Nishiyama, Takashi Kato, Toshiya Ozasa, Izumi Sasaki, Hidenori Ohnishi, Noriko Kinjo, Nobuo Kanazawa, Tsuneyasu 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 Macrophages (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Kato, Takashi Orimo, Yuri Fukuda-Ohta, Naoko Nishiyama, Izumi Sasaki, Hiroaki Hemmi, Yoshitaka Honda, Kazushi Izawa, Ryuta Nishikomori, Tsuneyasu Kaisho
2. 発表標題 Augmented STING signaling in a new mouse model of COPA syndrome. The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages
3. 学会等名 The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Izumi Sasaki, Chihiro Nakai, Shuhei Morita, Daisuke Okuzaki, Yuri Fukuda-Ohta, Takashi Orimo, Hiroaki Hemmi, Koichi Furukawa, Tsuneyasu Kaisho
2. 発表標題 The role of IRE1 in cholera toxin B-induced interleukine-1 production from resident peritoneal macrophages. The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages
3. 学会等名 The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Mizumoto, Hiroaki Hemmi, Masahiro Katsuda, Yuri Fukuda-Ohta, Takashi Orimo, Izumi Sasaki, Koji Tamada, Hiroki Yamaue, Tsuneyasu 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 Macrophages (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Kato, Takashi Orimo, Yuri Fukuda-Ohta, Naoko Wakaki-Nishiyama, Chihiro Nakai, Izumi Sasaki, Kohei Murakami, Hiroaki Hemmi, Yoshitaka Honda, Kazushi Izawa, Yoshiro Otsuki, Tadashi Matsubayashi, Ryuta Nishikomori, Tsuneyasu Kaisho
2. 発表標題 Interstitial Lung Disease and abnormal STING activation in COPA V242G heterozygous variant mice
3. 学会等名 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroaki Hemmi, Takashi Orimo, Izumi Sasaki, Takashi Kato, Yuri Fukuda-Ohta, Noriko Kinjo, Hidenori Ohnishi, Nobuo Kanazawa, Tsuneyasu Kaisho
2. 発表標題 Analysis of innate immune cells in proteasome subunit mutant mice
3. 学会等名 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroaki Hemmi, Takashi Orimo, Izumi Sasaki, Takashi Kato, Yuri Fukuda-Ohta, Noriko Kinjo, Hidenori Ohnishi, Nobuo Kanazawa, Tsuneyasu Kaisho
2. 発表標題 Impaired development of myeloid cells in proteasome subunit mutant mice
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Nobuo Kanazawa, Hiroaki Hemmi, Noriko Kinjo, Hidenori Ohnishi, Jun Hamazaki, Hiroyuki Mishima, Akira Kinoshita, Tsunehiro Mizushima, Shigeo Murata, Koh-ichiro, Yoshiura, Tsuneyasu 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回日本免疫学会学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Takashi Kato, Takashi Orimo, Yuri Fukuda-Ohta, Sasaki Izumi, Hiroaki Hemmi, Yoshitaka Honda, Kazushi Izawa, Ryuta Nishikomori, Tsuneyasu 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回日本免疫学会学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Yutaka Kusumoto, Tsuneyasu Kaisho, Hiroaki Hemmi, Tomoya Katakai, Tetsuya Honda, Junichi Kikuta, Kousuke Kataoka, Taiki Moriya, Masaru Ishii, Kenji Kabashima, Michio 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回日本免疫学会学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Yusuke Yamashita, Takashi Orimo, Takashi Kato, Yuri Fukuda-Ohta, Izumi Sasaki, Hiroaki Hemmi, Shinobu Tamura, Tsuneyasu 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、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 Takashi Kato, Takashi Orimo, Yuri Fukuda-Ohta, Naoko Wakaki-Nishiyama, Chihiro Nakai, Izumi Sasaki, Kohei Murakami, Hiroaki Hemmi, Yoshitaka Honda, Kazushi Izawa, Yoshiro Otsuki, Tadashi Matsubayashi, Ryuta Nishikomori, Tsuneyasu Kaisho
2. 発表標題 Molecular mechanisms of type I interferonopathy in a novel COPA syndrome model mouse
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 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 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 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・自己炎症学会学術集会
4. 発表年 2022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
---------	---------