

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390124

研究課題名(和文) 樹状細胞サブセットの機能的特性を制御する分子基盤の解明

研究課題名(英文) Clarification of molecular mechanisms for regulating dendritic cell subset functions

研究代表者

改正 恒康 (Kaisho, Tsuneyasu)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・寄附研究部門教授

研究者番号：60224325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,300,000円、(間接経費) 4,590,000円

研究成果の概要(和文)：樹状細胞(DC)は、機能的特性の異なる種々のサブセットから成る。形質細胞様樹状細胞(PDC)は、核酸センサーTLR7/9の刺激により、I型インターフェロン(IFN)を産生し、抗ウイルス免疫、自己免疫疾患の病態に關与する。このPDCの機能的特性に、PDC優位に発現する転写因子Spi-Bが必須であることを示した。また、クロスプレゼンテーション能力が高いDCサブセット(CD8alpha陽性DC)を選択的に欠失させられる遺伝子改変マウスを作成し、CD8alpha陽性DCのin vivoにおける機能的意義を解明した。このように、DCサブセット機能を制御する分子基盤、細胞生物学的基盤を解明した。

研究成果の概要(英文)：Dendritic cells (DCs) consist of various subsets and functions in a subset-specific manner. Plasmacytoid DC (PDC) produce type I interferons (IFNs) in response to the signaling through nucleic acid sensors, TLR7/9, thereby being involved in antiviral defense and pathogenesis of certain autoimmune diseases. An Ets family transcription factor, Spi-B, highly expressed in PDC, is critical for this PDC activity. Furthermore, CD8alpha+ DC is featured by its high crosspresenting ability. The mutant mice, in which CD8alpha+ DC can be traced by fluorescence protein expression and ablated conditionally, were generated. By using the mice, CD8alpha+ DC was found to be critical for in vivo crosspresentation. Thus, molecular and cellular mechanisms on the DC subset-specific functions were clarified.

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：樹状細胞 インターフェロン クロスプライミング シグナル伝達

1. 研究開始当初の背景

樹状細胞(DC)は、病原体センサーの刺激により活性化され、炎症性サイトカインやI型インターフェロン(IFN)を産生すると共に、抗原提示能力を増強し、共刺激分子の発現、T細胞分化誘導サイトカイン(IL-12など)の産生を介して、T細胞の活性化、分化を促進する。しかし、DCは不均一な細胞集団であり、機能的特性を持つ、いくつかのサブセットから構成される。すなわち、樹状細胞による免疫制御機構を理解するためには、各サブセットの機能的特性による免疫制御機構を明らかにする必要がある。

形質細胞様樹状細胞(PDC)は、核酸を認識するセンサーTLR7,TLR9を発現しており、その刺激により、大量のI型IFNを産生するという機能的特性を持つDCサブセットである。この機能的特性は、ウイルス感染に対する防御免疫や、SLE、尋常性乾癬などの自己免疫疾患の病態にも関与する。TLR7/9刺激によるPDCからのI型IFN産生には、転写因子IRF-7の活性化が必須である。そして、本申請者が見出したセリンスレオニンキナーゼIKK α (Nature 2006)など、種々の機能分子が、IRF-7の活性化を介してI型IFN遺伝子の発現誘導に関与することが明らかになっている。しかし、これらの分子は、PDCのみならず種々の細胞でも広く発現されており、PDCの機能的特性の制御には、PDC優位に発現する機能分子の関与が示唆されていた。

また、CD8 α 陽性DC(CD8 α +DC)は、死細胞を取り込む能力、また、クロスプレゼンテーション(外来抗原をT細胞に提示し、細胞傷害性T細胞分化を誘導する能力)が高いDCサブセットである。ウイルス感染や腫瘍免疫の際に、このDCサブセットがin vivoにおいてどのように関与しているのかについての関心が高まっているが、そのための実験系は十分確立されていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、樹状細胞サブセットの機能制御機構および機能的意義を解明することにより、新たな免疫制御手段獲得のための分子基盤を確立することを目的とする。このために、PDCに関しては、その機能を制御する機能分子を明らかにする。また、CD8 α +DCに関しては、in vivoにおける機能的意義を明らかにするための実験系を確立する。

3. 研究の方法

(1) DCサブセットの遺伝子発現プロファイルを比較し、PDC優位に発現するEtsファミリー転写因子Spi-Bに着目した。Spi-Bの機能的意義をin vitro, in vivoの実験系を用いて明らかにする。

(2) DCサブセットの遺伝子発現プロファイルを比較し、CD8 α +DC優位に発現するケモカイン受容体XCR1に着目した。XCR1の遺伝子座に蛍光タンパクvenus、あるいはは

venusとジフテリアトキシン受容体(DTR)との融合タンパクをコードする遺伝子をノックインしたマウス(XCR1-venusマウス、XCR1-DTRvenusマウス)の作成、解析を行う。

4. 研究成果

(1) Etsファミリー転写因子Spi-Bの機能的意義の解明

まず、Spi-BがI型IFN遺伝子のプロモーターをどのように活性化するか検討を行った。IFN- α 遺伝子のプロモーターに対しては、Spi-Bは単独では活性化しなかったが、IRF-7と共発現させた場合に、IRF-7によるIFN- α 遺伝子プロモーター活性化を相乗的に増強した。また、IFN- β 遺伝子のプロモーターに対しては、Spi-Bは単独で活性化した。IRF-7は単独ではIFN- β 遺伝子プロモーターを活性化しなかったが、Spi-Bと共発現させた場合に、Spi-BによるIFN- β 遺伝子プロモーター活性化を相乗的に増強した。このような、Spi-Bとの相乗的なI型IFN遺伝子のプロモーター活性化は、IRFファミリーメンバーの中では、IRF-7において最も顕著に認められた。また、Spi-Bとの会合についても、IRFファミリーメンバーの中で、IRF-7が最も顕著に認められた。

以上の結果から、Spi-Bは、IRF-7と協調してI型IFN遺伝子の発現を制御することが明らかになった。

次に、Spi-B欠損マウスを樹立し、PDCの機能を解析した。Spi-B欠損PDCにおいて、TLR7/9刺激によるI型IFN産生誘導が障害されていた。また、マウスにTLR7,TLR9それぞれのアゴニストを投与した場合、野生型マウスでは、血中のI型IFNレベルの上昇が認められるが、Spi-B欠損マウスではこの上昇が障害されていた。

また、TLR7/9刺激による炎症性サイトカイン産生誘導もSpi-B欠損PDCにおいて障害されていた。IRF-7は炎症性サイトカイン遺伝子の発現には関与していないので、炎症性サイトカインの発現を制御する転写因子NF- κ Bとの協調性を検討した。その結果、Spi-Bは、NF- κ Bのp65サブユニットと相乗的に、炎症性サイトカイン遺伝子のプロモーターを活性化することが明らかになった。このように、Spi-Bは、種々転写因子と協調して機能していることが明らかになった。

また、Spi-B欠損マウスにおいて、PDCは骨髄では減少していたが、脾臓ではむしろ増加していた。そこで種々のマーカー分子の発現によりPDCの分化を詳細に検討したところ、骨髄内での分化が顕著に障害されている一方で、脾臓における分化の障害は比較的軽度であることが明らかになった。この分化障害は、骨髄キメラマウスの実験により、非造血系細胞における異常によるものではなく、造血系細胞、おそらくPDCにおける異常によるものであることが示唆された。さらに、マ

ウス個体において、PDC の増殖能を解析したところ、Spi-B 欠損マウスの骨髄では、増殖能の強い未熟な PDC の数は保たれていたが、増殖能の低い成熟した PDC の数が顕著に減少していること、そして、脾臓での PDC の増加は、この増殖能の低い成熟した PDC の増加によるものであることが明らかになった。この結果から、Spi-B 欠損マウスにおいては、骨髄内で成熟 PDC が適切に保持されないまま、末梢へ移動している可能性が考えられた。すなわち、Spi-B は、PDC が骨髄内で保持され、分化するプログラムに必須であることが示唆された。

以上の結果から、Spi-B は、PDC の機能、分化に必須であることが明らかになった (Sasaki et al. Blood 2012) (図 1)。

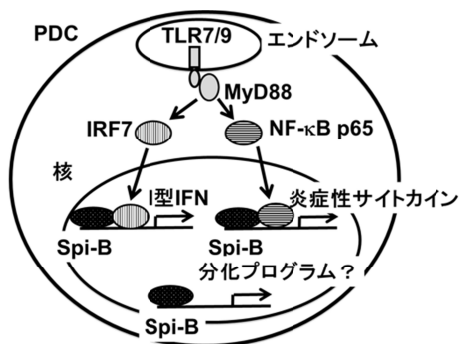


図1. PDCの機能、分化におけるSpi-Bの役割

さらに、Spi-B が、腸管上皮の中では、M 細胞に優位に発現されていることが明らかになり、RCAI 大野博司先生と共同で M 細胞の解析を行った。M 細胞は、腸上皮系の細胞で、食餌、細菌などの取り込みに関与すると考えられているが、その機能的意義や分化を制御する分子機構についてはよくわかっていなかった。Spi-B 欠損マウスでは、M 細胞の後期分化マーカーの発現が顕著に低下しており、M細胞に特徴的な微絨毛 (microfold) の形成も全く認められなかった。また、蛍光標識ビーズ、サルモネラ菌の取り込みも Spi-B 欠損マウスにおいて低下していた。このことから、Spi-B 欠損マウスにおいて、形態学的にも機能的にも M 細胞の形成障害が認められた。

また、サルモネラ菌の経口感染に対する T 細胞応答にも障害が認められた。このことから、M 細胞は、腸管における抗サルモネラ菌 T 細胞応答に必須であることが示された。

以上の結果から、Spi-B は、腸管 M 細胞の分化制御に必須であることが明らかになった。また、Spi-B 欠損マウスは、種々の免疫応答における M 細胞の機能的意義の解明、M 細胞を標的とした経口ワクチンの開発に有用であると考えられる。

(2) in vivo における XCR1+ DC の機能的意義の解明

XCR1-venus において、venus の発現が、脾

臓では CD8 α + DC の約 80% に認められたが、その他の細胞にはほとんど認められなかった。CD8 α + DC に発現する病原体センサー TLR3 のアゴニストで刺激したところ、venus 陽性の細胞が主に炎症性サイトカインを産生することが示された。すなわち、機能的に成熟した CD8 α + DC が venus 陽性 DC、XCR1+ DC であることが明らかになった。また、CD8 α + DC に相当する細胞は、リンパ節、皮膚、腸管においては、CD103+ DC として存在している。この CD103+ DC も venus 陽性であったが、それ以外の DC、リンパ球などはすべて venus 陰性であった。このことから、CD8 α + DC、CD103+ DC を XCR1+ DC として検出できるマウスが樹立されたことになる。

XCR1-DTRvenus マウスにおいては、venus の発現強度は XCR1-venus マウスに比べると弱い、venus 発現の特異性に関しては、XCR1-venus マウスと同様のパターンが得られた。XCR1-DTR マウスにジフテリアトキシン (DT) を投与したところ、投与後 24 時間に XCR1+ DC (venus+DC) が消失し、以後 4-8 日かけて徐々に回復することが観察された (図 2)。この実験系を用いて、DT 投与

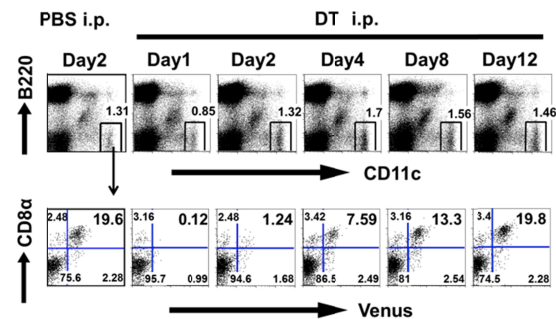


図2. ジフテリアトキシン (DT) 投与後の XCR1-DTRvenus マウスにおける Venus 陽性細胞の欠失パターン

XCR1-DTRvenus マウスと、コントロール (生理食塩水投与) の XCR1-DTRvenus マウスを比較することにより、XCR1+ DC の in vivo 免疫応答における意義を検討した。その結果、DT 投与 XCR1-DTRvenus マウスにおいて、タンパク抗原、死細胞由来抗原に対する CD8T 細胞応答 (クロスプレゼンテーション能) が顕著に障害されていることが明らかになっ

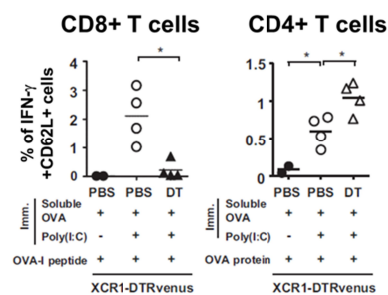


図3. T細胞応答におけるXCR1+ DCの役割

抗原 (OVA) と免疫アジュバント (Poly(I:C)) を免疫した場合の脾臓 T 細胞応答を in vitro 再刺激による IFN- γ 産生誘導により検討した。DT を投与した XCR1-DTRvenus マウスにおいて、CD8T 細胞応答の顕著な障害が認められる。

た(図3)。一方、CD4T細胞応答は正常であった。また、リステリア感染に対するCD8T細胞応答も障害されていた。

これらの結果から、XCR1+ DCが、in vivoのクロスプレゼンテーションに必須であることが明らかになった。また、XCR1-venusマウス、XCR1-DTRvenusマウスは、XCR1+DCの動態の解析、機能的意義の解明に有用なマウスであることも示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 19 件)

1. Review (査読有)

1. T. Kaisho. Pathogen sensors and chemokine receptors in dendritic cell subsets. *Vaccine* 30:7652-7657, 2012.

DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.043

2. 原著論文 (全て査読有)

2. H. Zhao, T. Aoshi, S. Kawai, Y. Mori, A. Konishi, M. Ozkan, Y. Fujita, Y. Haseda, M. Shimizu, M. Kohyama, K. Kobiyama, K. Eto, J. Nabekura, T. Horii, T. Ishino, M. Yuda, H. Hemmi, T. Kaisho, S. Akira, M. Kinoshita, K. Tohyama, Y. Yoshioka, K. J. Ishii, C. Coban. 2014. Olfactory Plays a Key Role in Spatiotemporal Pathogenesis of Cerebral Malaria. *Cell Host Microbe* 15:551-563.

DOI: 10.1016/j.chom.2014.04.008

3. A. Okuma, K. Hoshino, T. Ohba, S. Fukushima, S. Aiba, S. Akira, M. Ono, T. Kaisho, T. Muta. 2013. Enhanced Apoptosis by Disruption of the STAT3-IκB-ζ Signaling Pathway in Epithelial Cells Induces Sjögren's Syndrome-like Autoimmune Disease. *Immunity* 38:450-460.

DOI: 10.1016/j.immuni.2012.11.016

4. T. Kawashima, A. Kosaka, H. Yan, G. Zijin, R. Uchiyama, R. Fukui, D. Kaneko, Y. Kumagai, D.-J. You, J. Carreras, S. Uematsu, M. H. Jang, O. Takeuchi, T. Kaisho, S. Akira, K. Miyake, H. Tsutsui, T. Saito, I. Nishimura, N. M. Tsuji. 2013. Double-stranded RNA of small intestinal commensal but not pathogenic bacteria triggers TLR3-mediated IFN-β production by dendritic cells. *Immunity* 38:1187-1197.

DOI: 10.1016/j.immuni.2013.02.024

5. K. Shimizu, M. Asakura, J. Shinga, Y. Sato, S. Kitahara, K. Hoshino, T. Kaisho, S. P. Schonberger, T. Ezaki, S. I. Fujii. 2013. Invariant NKT cells induce plasmacytoid DC cross-talk with conventional DCs for efficient memory CD8+ T cell induction. *J. Immunol.* 190:5609-5619.

DOI: 10.4049/jimmunol.1300033.

6. C. Yamazaki, M. Sugiyama, T. Ohta, H. Hemmi, E. Hamada, I. Sasaki, Y. Fukuda, T. Yano, M. Nobuoka, T. Hirashima, A. Iizuka, K.

Sato, T. Tanaka, K. Hoshino, T. Kaisho. 2013. Critical roles of a dendritic cell subset expressing a chemokine receptor, XCR1. *J. Immunol.* 190:6071-6082.

DOI: 10.4049/jimmunol.1202798

7. H. Hemmi, N. Zaidi, B. Wang, I. Matos, C. Fiorese, A. Lubkin, L. Zbytniuk, K. Suda, K. Zhang, M. Noda, T. Kaisho, R. M. Steinman, J. Idoyaga. 2012. Trem14, an Ig Superfamily Member, Mediates Presentation of Several Antigens to T Cells In Vivo, Including Protective Immunity to HER2 Protein. *J. Immunol.* 188:1147-1155.

DOI: 10.4049/jimmunol.1102541

8. S. Mizukami, C. Kajiwarra, M. Tanaka, T. Kaisho, H. Udono. 2012. Differential MyD88/IRAK4 requirements for cross-priming and tumor rejection induced by heat shock protein 70-model antigen fusion protein. *Cancer Sci.* 103(5):851-9.

DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02233.x

9. T. Kanaya, K. Hase, D. Takahashi, S. Fukuda, K. Hoshino, I. Sasaki, H. Hemmi, K.A. Knoop, N. Kumar, M. Sato, T. Katsuno, O. Yokosuka, K. Toyooka, K. Nakai, A. Sakamoto, Y. Kitahara, T. Jinnohara, S.J. McSorley, T. Kaisho, I.R. Williams, H. Ohno. 2012. The Ets transcription factor Spi-B is essential for the differentiation of intestinal microfold cells. *Nat Immunol.* 13(8):729-36.

DOI: 10.1038/ni.2352.

10. I. Sasaki, K. Hoshino, T. Sugiyama, C. Yamazaki, T. Yano, A. Iizuka, H. Hemmi, T. Tanaka, M. Saito, M. Sugiyama, Y. Fukuda, T. Ohta, K. Sato, A. Aina, T. Suzuki, H. Hasegawa, N. Toyama-Sorimachi, H. Kohara, T. Nagasawa, T. Kaisho. 2012. Spi-B is critical for plasmacytoid dendritic cell function and development. *Blood* 120:4733-4743.

DOI: 10.1182/blood-2012-06-436527

11. A. Kosaka, H. Yan, S. Ohashi, Y. Gotoh, A. Sato, H. Tsutsui, T. Kaisho, T. Toda, Tsuji NM. 2012. *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC triggers IFN-γ production from NK and T cells via IL-12 and IL-18. *Int Immunopharmacol.* 14(4):729-33.

DOI: 10.1016/j.intimp.2012.10.007.

12. T. Tanaka, Y. Yamamoto, R. Muromoto, O. Ikeda, Y. Sekine, M. J. Grusby, T. Kaisho, T. Matsuda. 2011. PDLIM2 inhibits T helper cell development and granulomatous inflammation through degradation of STAT3. *Sci. Signal.* 4(202), ra85.

DOI: 10.1126/scisignal.2001637

13. H. Takagi, T. Fukaya, K. Eizumi, Y. Sato, K. Sato, A. Shibazaki, H. Otsuka, A. Hijikata, T. Watanabe, O. Ohara, T. Kaisho, B. Malissen, K. Sato. 2011. Plasmacytoid dendritic cells are crucial for the initiation of inflammation and T cell immunity in vivo. *Immunity* 35:958-971.

3. 総説 (全て査読無)

14. **改正恒康**. 2013. 自然免疫とアレルギー. アレルギー 62(7):789-796.
15. 邊見弘明, 山崎千尋, 星野克明, **改正恒康**. 2012. CD8 陽性樹状細胞サブセットの動的制御機構の解析. Cytometry Research 22(1):31-35.
16. 大田友和, **改正恒康**. 2011. 免疫アジュバントの特性と Th 細胞分化誘導. 臨床免疫・アレルギー科 56(5):558-563.
17. 佐々木泉, **改正恒康**. 2012. 樹状細胞サブセットの機能と生理的意義. 炎症と免疫 20(1):21-26.
18. **改正恒康**. 2012. 樹状細胞に関する私の初仕事. アレルギーの臨床. 32(12):13.
19. **改正恒康**. 2011. 樹状細胞サブセット機能を制御する分子機構. アレルギー 60(5):559-565.

〔学会発表〕(計 25 件)

1. 国内学会 (シンポジウム)

1. **T. Kaisho**. In vivo roles of XCR1-expressing dendritic cells. 2013.12.12, 第 42 回日本免疫学会総会 幕張メッセ (日本免疫学会総会・学術集会記録, S6-3 42:(3), 2013)
2. **改正恒康** 核酸系免疫アジュバントに対する樹状細胞サブセットの応答機構 2011.2.10. 大分 (第 29 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会)

2. 国内学会 (一般演題)

3. H. Sasaki, D. Kurotaki, N. Osato, I. Sasaki, C. Kaneda, A. Nishiyama, **T. Kaisho**, H. C. III. Morse, K. Ozato, T. Tamura. The transcription factor IRF8 is required for basophil development. 2013.12.11-13, 幕張メッセ (第 42 回日本免疫学会総会・学術集会記録 42:80, 2013)
4. T. Kawashima, H Yan, Z. Guo, J. Carreras, R. Uchiyama, R. Fukui, **T. Kaisho**, S. Akira, K. Miyake, H. Tsutsui, T. Saito, N.M. Tsuji. Double-stranded RNA of intestinal commensal but not pathogenic bacteria triggers production of protective IFN-. 2013.12.11-13, 幕張メッセ (第 42 回日本免疫学会総会・学術集会記録 42:123, 2013)
5. T. Ohta, H. Hemmi, C. Yamazaki, M. Sugiyama, I. Sasaki, K. Hoshino, **T. Kaisho**. A novel mechanism to generate the intestinal intraepithelial T lymphocytes by XCR-expressing dendritic cells. 2013.12.11-13, 幕張メッセ (第 42 回日本免疫学会総会・学術集会記録 42:124, 2013)
6. H. Hemmi, M. Sugiyama, T. Ohta, I. Sasaki, C. Yamazaki, T. Tanaka, K. Hoshino, **T. Kaisho**. Function of XCR1-expressing dendritic cells in oral tolerance. 2013.12.11-13, 幕張メッセ (第 42 回日本免疫学会総会・学術集会記録 42:163, 2013)

7. K. Shimizu, Y. Sato, J. Shinga, M. Asakura, **T. Kaisho**. Long-term memory T cell response induced by adjuvant role of iNKT cells. 2013.12.11-13, 幕張メッセ (第 42 回日本免疫学会総会・学術集会記録 42:163, 2013)
8. Kosaka, H. Yan, H. Tsutsui, **T. Kaisho**, N. Tsuji. Lactococcus lactis subsp. cremoris FC triggers IFN- γ production from NK and T cells via IL-12 and IL-18. 2013.12.11-13, 幕張メッセ (第 42 回日本免疫学会総会・学術集会記録 42:165, 2013)
9. C. Shimokawa, T. Kanaya, **T. Kaisho**. The role of M cells in intestinal helminthic infection. 2013.12.11-13, 幕張メッセ (第 42 回日本免疫学会総会・学術集会記録 42:211, 2013)
10. 劉霆, 山口良文, 星野克明, **改正恒康**, 竹本研, 倉永英里奈, 三浦正幸. Visualization of Inflammasome activation: monitoring caspase-1 activity in living cells by a genetically-encoded probe SCAT1. 2012.12.11-14, マリンメッセ福岡 (第 35 回日本分子生物学会年会 p.253)
11. T. Kanaya, K. Hase, **T. Kaisho**, R. W. Ifor, H Ohno, 第 41 回日本免疫学会総会 The Ets transcription factor Spi-B is essential for M-cell differentiation. 2012.12.05-07, 神戸ポートピアホテル (第 41 回日本免疫学会総会・学術集会記録 41:210, 2012)
12. I. Sasaki, K. Hoshino, H. Hemmi, M. Sugiyama, T. Yamaguchi, **T. Kaisho**. Spi-B is critical for plasmacytoid dendritic cell development in bone marrow. 2012.12.05-07, 神戸ポートピアホテル (第 41 回日本免疫学会総会・学術集会記録 41:162, 2012)
13. M. Sugiyama, H. Hemmi, C. Yamazaki, T. Ohta, I. Sasaki, K. Hoshino, **T. Kaisho**, 第 41 回日本免疫学会総会. Analysis of in vivo function of XC chemokine receptor-expressing dendritic cells. 2012.12.05-07, 神戸ポートピアホテル (第 41 回日本免疫学会総会・学術集会記録 41:158, 2012)
14. K. Shimizu, M. Asakura, J. Shinga, Y. Sato, K. Hoshino, **T. Kaisho**, T. Ezaki, S. Fujii. Long-term memory T cell response induced by adjuvant role of iNKT cells. 2012.12.05-07, 神戸ポートピアホテル (第 41 回日本免疫学会総会・学術集会記録 41:133, 2012)
15. Y. Sato, S. Suzuki, H. Hara, **T. Kaisho**, H. Yoshida. IL-27 affects immune responses via regulation of prostaglandin E2 production by macrophages. 2012.12.05-07, 神戸ポートピアホテル (第 41 回日本免疫学会総会・学術集会記録 41:92, 2012)
16. T. Tanaka, Y. Kochi, K. Yamamoto, **T. Kaisho**. A non-synonymous SNP (single nucleotide polymorphism) of PDLIM4 is associated with susceptibility of rheumatoid arthritis and Graves diseases. 2012.12.05-07, 神戸ポートピアホテル (第 41 回日本免疫学会総会・学術集会記録 41:74, 2012)

17. A. Okuma, K. Hoshino, **T. Kaisho**, T. Muta. IκB-ζ-deficiency in Epithelial Cells Elicits Sjogren's Syndrome-like Autoimmune Disease. 2012.12.05-07, 神戸ポートピアホテル (第 41 回日本免疫学会総会・学術集会記録 41:33,2012)
18. K. Shikada, Y. Yamaguchi, T. Liu, K. Takemoto, K. Hoshino, **T. Kaisho**, E. Kuranaga, M. Miura. Evaluation of SCAT1: a genetically-encoded probe for detecting activation of caspase-1 in living cells. 2011.12.13-16, パシフィコ横浜 (第 34 回日本分子生物学会年会)
19. 田中貴志, **改正恒康** HSP70 は PDLIM による NF-κB シグナルの負の制御に必須である 2011.11.27-29, 幕張メッセ (第 40 回日本免疫学会総会・学術集会記録 40:36, 2011)
20. 平島健志, **改正恒康**, 田中貴志 PDLIM4 による STAT シグナルの負の制御機構 2011.11.27-29, 幕張メッセ (第 40 回日本免疫学会総会・学術集会記録 40:109, 2011)
21. H. Takagi, T. Fukaya, Y. Sato, K. Sato, A. Shibazaki, A. Hijikata, O. Ohara, **T. Kashiho**, B. Malissen, K. Sato. 形質細胞様樹状細胞による炎症反応と T 細胞免疫応答の制御 2011.11.27-29, 幕張メッセ (第 40 回日本免疫学会総会・学術集会記録 40:118, 2011)
22. K. Sato, H. Takagi, T. Fukaya, Y. Sato, K. Sato, A. Shibazaki, A. Hijikata, O. Ohara, **T. Kashiho**, B. Malissen. Siglec-H による形質細胞様樹状細胞の機能制御 2011.11.27-29, 幕張メッセ (第 40 回日本免疫学会総会・学術集会記録 40:118, 2011)
23. C. Yamazaki, H. Hemmi, R. Miyamoto, I. Sasaki, T. Ito, K. Hoshino, **T. Kaisho**. ケモカイン受容体 Xcr1 発現樹状細胞の in vivo における機能的意義 2011.11.27-29, 幕張メッセ (第 40 回日本免疫学会総会・学術集会記録 40:119, 2011)
24. T. Kawashima, H. Yan, Z. Guo, R. Uchiyama, J. Carreras, **T. Kaisho**, O. Takeuchi, S. Akira, H. Tsutsui, T. Saito, I. Nishimura, N. Tsuji. TLR3 を介した乳酸菌 2 本鎖 RNA の IFN-β 産生誘導/Double-stranded RNA of lactic acid bacteria triggers TLR3 -mediated IFN-γ production by dendritic cells. 2011.11.27-29, 幕張メッセ幕張メッセ (第 40 回日本免疫学会総会・学術集会記録 40:121, 2011)
25. 伊藤量基, 宮本理恵, 山崎千尋, 星野克明, **改正恒康**, 野村昌作, 第 40 回日本免疫学会総会. BDCA3+DC の発現するケモカインレセプター XCR1 と NK 細胞活性化能の解析 2011.11.27-29, 幕張メッセ (第 40 回日本免疫学会総会・学術集会記録 40:197, 2011)

〔図書〕(計 6 件)

1. **改正恒康** 標準免疫学 第 3 版 医学書院、谷口克監修、宮坂昌之、小安重夫編、2013. (「5 章 A 自然免疫による認識」p.62-69)
2. **改正恒康** サイトカインのすべて(完全改

- 訂版) 化学評論社, 矢田純一、宮坂信之編、2012. (「I 型インターフェロン」p.243-249)
3. 邊見弘明, **改正恒康** 免疫学 Update-分子病態の解明と治療への展開 南山堂、審良静男他編、2012. (「12 章 樹状細胞の免疫調節機構」p.98-106)
 4. **改正恒康** 免疫の事典 朝倉書店、桂義元他編、2011. (「アジュバント」p.17, 「デンジャーシグナル」p.311, 「Toll 様レセプター」p.318)
 5. **T. Kaisho** and S. Akira. Rheumatology vol.1, 5th ed, ELSEVIER Marc C. Hochberg 他編、2011 (「16.Principles of innate immunity」P141-151)
 6. **改正恒康** アジュバント開発研究の新展開 シーエムシー出版、石井健他監修、2011. (「4.2 樹状細胞機能を制御する分子基盤」p.143-150)

〔その他〕

ホームページ

<http://immreg.ifrec.osaka-u.ac.jp/www/>

アウトリーチ活動

1. **改正恒康**. 2013.7.24. 三国丘スーパーサイエンスハイスクール 研究室紹介
2. **改正恒康**. 2012.4.30 サイエンスカフェ 免疫研究の最前線「樹状細胞は免疫のキープレイヤー」 大阪大学
3. **改正恒康**. 2011.8.21. ショートトーク 自然免疫～感染の検知システム 免疫ふしぎ未来(東京)

サイエンスカフェについての報道

平成 24 年 4 月 21 日朝日新聞

平成 24 年 4 月 23 日読売新聞

業績 9 番の論文に関する報道

平成 24 年 6 月 18 日日刊工業新聞

平成 24 年 6 月 18 日日経バイオテク

平成 24 年 6 月 18 日 Yahoo ニュース

平成 24 年 6 月 20 日日経産業新聞

平成 24 年 6 月 26 日化学工業日報

6. 研究組織

(1)研究代表者

改正 恒康 (KAISHO Tsuneyasu)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター

・寄附研究部門教授 研究者番号: 60224325