

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590558

研究課題名(和文)細胞外核酸取り込みとシグナル伝達の時空間的制御

研究課題名(英文)Spatiotemporal regulation of nucleic acid uptake and signaling

研究代表者

松本 美佐子(Matsumoto, Misako)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・特任准教授

研究者番号：30332456

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：核酸認識TLRs 3,7,8,9はウイルスや自己由来の核酸をエンドソームで認識し自然免疫と獲得免疫応答を誘導するが、実際のウイルス感染や炎症の場でどのような核酸が取り込まれTLRを活性化するか不明である。本研究では、細胞外からTLR3を活性化するRNAの構造解析を行い、不完全なステム領域をもつ安定な構造の一本鎖RNA(structured RNA)がpoly(I:C)と同様な機序で細胞内に取り込まれTLR3で認識されることを明らかにした。更に、TLR3のリガンド認識とRNAの取り込み機構に基づきTLR3のみ活性化する新規リガンドを開発した。また、TLR8によるRNA認識機構を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Endosomal Toll-like receptor (TLR) 3 serves as a sensor of viral infection and sterile tissue necrosis and activates innate and adaptive immunity. Although TLR3 recognizes double-stranded (ds) RNA, little is known about structural features of virus- or host-derived RNAs that activate TLR3 in infection/inflammatory states. In this study, we demonstrate that single-stranded RNAs harboring stable incomplete stem structures are potent TLR3 agonists. Like poly(I:C), a synthetic dsRNA, these structured RNAs were internalized into cells via raftlin-mediated endocytosis and activated TLR3. Based on the ligand recognition mode of TLR3 and uptake mechanism of extracellular nucleic acids, we have generated novel TLR3 ligand that activates endosomal TLR3 but not cytoplasmic RNA sensors.

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
ファージ Toll-like receptor エンドソーム 樹状細胞 RNA認識 ウイルス感染 炎症応答 マクロ

1. 研究開始当初の背景

核酸認識 Toll-like receptor (TLR)3,7,8,9 はウイルスや自己由来の核酸をエンドソームで認識し、自然免疫と獲得免疫応答を誘導するが、実際のウイルス感染や炎症の場でどのような核酸が取り込まれ TLRs を活性化するか不明である。ウイルス dsRNA の合成アナログである poly(I:C)は、初期エンドソームに局在する 1 型膜タンパク質の TLR3 と細胞質 RNA ヘリケースの MDA5 で認識され、タイプ I IFN、炎症性サイトカイン産生を誘導することが明らかとなったが、細胞外の dsRNA がどのような機構でエンドソーム TLR3 と細胞質 RNA センサーへ配送されるか不明である。一方、骨髄系樹状細胞の TLR3 シグナルは、NK 細胞活性化、CTL 誘導などの細胞応答を誘起することから、TLR3 リガンドはがんや感染症ワクチンにおける有望なアジュバント候補となっている。しかし poly(I:C)は TLR3 と MDA5 両経路を活性化することから副作用も強く臨床応用に至っていない。我々は poly(I:C)の取り込み機構を解析し、細胞外 poly(I:C)はクラスリン依存的経路でエンドサイトーシスされること、ある種のオリゴデオキシヌクレオチドと取り込みレセプターを共有すること、取り込みには細胞質分子 Raftlin が必須であることを見いだした。

2. 研究の目的

TLR3 はウイルス特有の RNA 構造である dsRNA を認識するが、実際のウイルス感染でどのような RNA を認識しているかは不明である。更に、ネクロシス細胞からの自己由来の RNA を認識し炎症応答を誘起するとの報告もあり、TLR3 のリガンド構造は未だ不明な点が多い。本研究では、細胞外から TLR3 を活性化する RNA の構造と取り込み機構を明らかにする。更に、TLR3 シグナルと RIG-I/MDA5 シグナルの選別による TLR3 特異的リガンドの開発を行う。また、TLR8 による RNA 認識機構を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) TLR3 が認識する RNA 構造の解明

TLR3 が感染防御に重要な働きをするポリオウイルスのゲノム cDNA をテンプレートにして~800bp の連続した sense, antisense RNA segments, それらの dsRNA を *in vitro* 転写合成し、TLR3 活性化能を調べた。TLR3 活性化能の測定は、1. TLR3 を発現させた HEK293 細胞を用いた IFN- β promoter の活性化、2. TLR3 を発現する HeLa 細胞や繊維芽細胞を刺激した時の IFN- β 産生の有無、3. 野生型と TLR3 欠損マウスからの脾臓 CD11c 陽性樹状細胞刺激によるタイプ I IFN、炎症性サイトカイン産生の有無で査定した。TLR3 活性化メカニズムの解析には、リガンド結合活性がない TLR3 変異体を用いたレポーターアッセイ、共焦点レーザー顕微鏡による標識

RNA の細胞内への取り込みと TLR3 との共局在解析を行った。構造解析として、1. FCS による分解抵抗性の有無、2. TLR3 の細胞外ドメインタンパクとの結合の有無、3. コンピューター解析による二次構造予測、4. RNase 処理による活性の変化の有無など調べた。

(2) TLR3 経路のみ活性化する新規 TLR3 アジュバントの開発

TLR3 のリガンド認識機構と細胞外核酸の取り込み機構を考慮し、28 種類の RNA 誘導体を合成した。*In vitro* assay として、1. HEK293 細胞を用いた TLR3 を介した IFN- β promoter の活性化、2. 細胞質内 RIG-I/MDA5 経路の活性化、3. マウス骨髄系樹状細胞によるサイトカイン産生について検討した。また、*in vivo* assay として、1. マウス腹腔内投与後の炎症性サイトカイン産生の経時的測定、2. B16 メラノーマ細胞を用いたマウス移植がんモデルにおける NK 細胞依存的抗腫瘍効果の査定、3. EG7 細胞を用いたマウス移植がんモデルにおける CTL 依存的抗腫瘍効果の査定を行った。マウスは B57BL/6 (wild-type, TLR3 KO, TICAM-1 KO)を使用した。

(3) TLR8 による RNA 認識機構の解明

HEK293 細胞に Flag 標識ヒト TLR8 を強制的に発現させ、分解の有無を western blotting で確認した。TLR7,8,9 の細胞外ドメインは 26 個のロイシンリッチリピート (LRR) で構成され、TLR7,9 は LRR14 と LRR15 の間に存在する insertion loop で切断されることから、insertion loop を欠損した TLR8 変異体を HEK293 細胞に発現させ、分解の有無とリガンドへの応答性を調べた。また、TLR8 の細胞外 N 末側ドメインを認識する抗体は市販されているが、C 末側を認識する抗体はないためウサギでポリクローナル抗体を作製した。単球様細胞株 THP-1 細胞、ヒト末梢血より分離した単球、GM-CSF で単球から分化させたマクロファージを用いて内在性 TLR8 の構造とシグナルを解析した。更に、種々のプロテアーゼ阻害剤を用いて、RNA による TLR8 を介した炎症性サイトカイン産生誘導への影響を調べ、分解に関与するプロテアーゼを同定した。

本実験は、北海道大学が定める遺伝子組み換え実験、動物実験、微生物利用実験などの安全管理規定に基づいて行った。

4. 研究成果

(1) TLR3 が認識する RNA 構造の解明

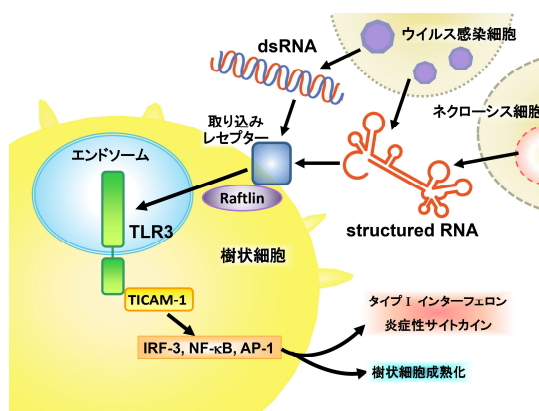
ポリオウイルス (PV) 感染細胞と非感染細胞から RNA を調整し、野生型及び TLR3 欠損マウスの脾臓から採取した樹状細胞を刺激

したところ、PV 感染細胞からの RNA においてのみ TLR3 依存的なタイプ I IFN、炎症性サイトカイン産生が誘導された。PV 感染細胞からの RNA は～8,000nt のゲノム由来 ssRNA とその複製産物が主で、活性を測定する溶液中では～1,000nt 前後の長さの RNA に分解されていた。従って、細胞外のポリオのウイルス由来 RNA は細胞内にとりこまれ、TLR3 を活性化することが明らかとなった。

TLR3 が認識する PV-RNA 構造を明らかにするため、ポリオウイルスゲノムの cDNA をテンプレートにし～800nt の連続した sense RNA segments(PV1～PV10)、complementary RNA segments (cPV1～cPV10)、それらをアニールした dsRNA(dsRNA1～dsRNA10)を *in vitro* 転写合成し TLR3 活性化能をレポーター遺伝子アッセイで調べた結果、dsRNA 以外にいくつかの PV 由来の ssRNA segments が TLR3 依存的に IFN- β promoter を活性化することが明らかとなった。TLR3 活性化能を有する PV-ssRNA は FCS を含む溶液中で分解抵抗性であり、安定な構造であることがわかった。

これら機能性 PV-RNA (～600nt) は合成 dsRNA である poly(I:C)の細胞内取り込みと同様に Raftlin-clathrin 依存的経路で取り込まれ、HeLa 細胞やヒト繊維芽細胞から IFN- β 産生を誘導した。また、dsRNA 同様、TLR3 細胞外ドメインの N 末と C 末に存在する dsRNA 結合サイトを介して TLR3 と結合することが判明した。更に、PV-RNA はマウス脾臓 CD11c 陽性樹状細胞から TLR3 依存的にタイプ I IFN、炎症性サイトカイン産生を誘導した。PV-RNA を dsRNA 特異的 RNaseIII で処理すると IFN- β 誘導活性が消失することから、ssRNA 中の dsRNA 領域が活性に重要であると考えられた。

コンピューター解析による RNA 二次構造予測と dsRNA 領域のマッピング実験から、機能性 PV-RNA は bulge/internal loop をもつ比較的長い不完全な dsRNA 領域を有することが明らかとなり、TLR3 はこの領域を認識すると考えられる。興味深いことに、マウス樹状細胞の TLR3 は短い長さの incomplete stem をもつ ssRNA (～300nt) も認識し IFN- β 産生を誘導するがヒト細胞では誘導しないことから、マウス樹状細胞ではより柔軟に RNA を認識する可能性が示唆された。こうした安定構造の RNA (structured RNA) はウイルス感染細胞のみでなく非感染性のネクロシス細胞からも放出され炎症応答を誘導すると考えられ、持続的なウイルス感染やがんによる慢性炎症への TLR3 の関与が示唆された (Tatematsu et al., Nat. Commun. 4:1833, 2013)。



【図】TLR3 による RNA 認識と TICAM-1 を介したシグナル伝達

細胞外に存在する dsRNA や structured RNA は、共通の取り込み受容体で樹状細胞内に取り込まれ、TLR3-TICAM-1 を介して IRF-3、NF- κ B、AP-1 などの転写因子を活性化し、インターフェロン・サイトカイン産生、樹状細胞の成熟化を誘導する。

(2) TLR3 経路のみ活性化する新規 TLR3 アジュバントの開発

28種類の RNA 誘導体のなかから *in vitro* assay により以下の特徴を有する RNA 誘導体を選別した。1. poly(I:C)同様、Raftlin 依存的エンドサイトーシスで細胞外からエンドソーム TLR3 に運ばれる。2. TLR3-TICAM-1 を介して IFN- β 産生を誘導する。3. 細胞質 RIG-I、MDA5 経路を活性化しない。細胞外から TLR3 のみを活性化できる RNA 誘導体はこれまで報告がなく、今回の誘導体ははじめてである。

更に、*in vivo* におけるアジュバント効果を調べた結果、1種類の RNA 誘導体 (RNA X) が B16メラノーマ細胞を用いたマウス移植がんモデルにおいて、poly(I:C) とほぼ同等の NK 細胞依存的ながん退縮効果を示した。ノックアウトマウスを用いて解析した結果、RNA X は TLR3、TICAM-1 依存的ながんの退縮効果を示すことが明らかとなった。また、OVA 発現 EL4 細胞 (EG7 細胞) を用いたマウス移植がんモデルにおいて、RNA X を OVA とともに腫瘍近傍の皮下に投与することで CTL 依存性のがん退縮効果を示すことが判明した。治療後のマウス脾臓細胞を用いて、OVA 特異的 CD8 陽性 T 細胞の増殖、EG7 に対する細胞傷害活性、IFN- γ 産生を測定したところ、RNA X + OVA 治療群は PBS 投与群、あるいは RNA X 単独投与群に比べ高い CTL 誘導活性を示した。これらの効果は、poly(I:C) を OVA とともに投与した場合と同等であった。野生型マウスの腹腔内投与後のサイトカイン産生量は poly(I:C) 投与と比べ少量であった。*In vitro* のマウス脾臓 CD11c 陽性樹状細胞刺激においても、サイトカイン産生量は

poly(I:C) 刺激より少なく、細胞内 RIG-I, MDA5経路を活性化しなかった。ヒト細胞を用いた評価では、HEK293細胞での TLR3を介した IFN- β promoter 活性化能は poly(I:C)と同等であったが、RIG-I, MDA5の活性化は誘導しなかった。

以上より、RNA X は、アジュバント活性を有する新規 TLR3 特異的アゴニストと考えられた。Poly(I:C)と RNA X に対する細胞応答を比較することで、TLR3 シグナルと MDA5 シグナルの選別が可能となり、今後の研究の進展が期待できる。

(3)TLR8 による RNA 認識機構の解明

TLR8 は単球、マクロファージにおいて切断されており、N 末側断片と C 末側断片が非共有結合で会合した形で存在することが判明した。細胞外ドメインを構成する 26 個の LRR のなかで LRR14 と LRR15 の間の loop 構造が切断に必須であり、リガンドである single-stranded (ss) RNA は N 末側断片と C 末側断片の両方に結合することが明らかとなった。TLR8 の切断は N 末側断片で 2 段階におこり、C 末側断片がトリミングされる TLR7,9 と異なっていた。TLR8 は初期/後期エンドソームに局在し、エンドリソソームに局在する TLR7,9 と異なる様式で切断され ssRNA 認識能を獲得し炎症性サイトカイン産生のシグナル伝達をすると考えられ、シグナル伝達の場合としてのエンドソームの重要性が示唆された。

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 45 件)

英語論文 (すべて査読有)

1. Okamoto, M., H. Oshiumi, M. Azuma, M. Matsumoto, and T. Seya. 2014. IPS-1 is essential for type III interferon production by hepatocytes and dendritic cells in response to hepatitis C virus infection. *J. Immunol.* 192(6):2770-2777.
2. Shime, H., A. Kojima, A. Maruyama, Y. Saito, H. Oshiumi, M. Matsumoto, and T. Seya. 2014. Myeloid-derived suppressor cells confer tumor-suppressive functions on natural killer cells via polyinosinic:polycytidylic acid treatment in mouse tumor model. *J. Innate Immun.* 6:293-305.
3. Kumeta, H., H. Sakakibara, Y. Enokizono, K. Ogura, M. Horiuchi, M. Matsumoto, T. Seya, and F. Inagaki. 2014. The N-terminal domain of TIR domain-containing adaptor molecule-1, TICAM-1. *J. Biomolec. NMR*, 58(3):227-230.
4. Suzuki, T., H. Oshiumi, M. Miyashita, H. H. Aly, M. Matsumoto, and T. Seya. 2013. Cell type-specific subcellular localization of phospho-TBK1 in response to cytoplasmic viral DNA. *PLoS ONE* 8(12): e83639.
5. Enokizono, Y., H. Kumeta, K. Funami, M. Horiuchi, J. Sarmiento, K. Yamashita, D. Standley, M. Matsumoto, T. Seya, and F. Inagaki. 2013. Structures and interface mapping of the TIR-domain-containing adaptor molecules involved in interferon signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110(49):19908-19913.
6. Takaki, H., M. Takeda, M. Tahara, M. Shingai, H. Oshiumi, M. Matsumoto, and T. Seya. 2013. The MyD88 pathway in plasmacytoid and CD4⁺ dendritic cells primarily triggers type I interferon production against measles virus in a mouse infection model. *J. Immunol.* 191(9):4740-4747.
7. Takaki, H., K. Honada, K. Atarashi, F. Kobayashi, T. Ebihara, H. Oshiumi, M. Matsumoto, M. Shingai, and T. Seya. 2013. MAVS-dependent IRF3/7 bypass of interferon β -induction restricts the response to measles infection in CD150Tg mouse bone marrow-derived dendritic cells. *Mol Immunol.* 57(2):100-110.
8. Oshiumi, H., M. Miyashita, M. Matsumoto, and T. Seya. 2013. A Distinct role of Riplet-mediated K63-linked polyubiquitination of the RIG-I repressor domain in human antiviral innate immune responses. *PLoS Pathog.* 9(8):e1003533.
9. Tatematsu, M., F. Nishikawa, T. Seya, and M. Matsumoto. 2013. Toll-like receptor 3 recognizes incomplete stem structures in single-stranded viral RNA. *Nat. Commun.* 4:1833.
10. Toscano F., Y. Estornes, F. Virard, A. Garcia-Cattaneo, A. Pierrot, B. Vanbervliet, M. Bonnin, M. J. Ciancanelli, S-Y. Zhang, K. Funami, T. Seya, M. Matsumoto, J-J. Pin, J-L. Casanova, T. Renno, and S. Lebecque. 2013. Cleaved/associated TLR3 represents the primary form of the signaling receptor. *J Immunol.* 190(2):764-773.
11. Azuma, M., T. Ebihara, H. Oshiumi, M. Matsumoto, and T. Seya. 2012. Cross-priming for anti-tumor CTL induced by soluble Ag + polyI:C depends on the TICAM-1 pathway in mouse CD11c+/CD8a+ dendritic cells. *Oncoimmunology* 1(5):581-592.
12. Yamazaki S., A. Maruyama, K. Okada, M. Matsumoto, A. Morita, and T. Seya. 2012. Dendritic cells from oral cavity induce Foxp3⁺ regulatory T cells upon antigen stimulation. *PLoS ONE* 7(12):e51665.
13. Shime, H., M. Matsumoto, H. Oshiumi, S. Tanaka, A. Nakane, Y. Iwakura, H. Tahara, N. Inoue, T. Seya. 2012. Toll-like receptor 3 signaling converts tumor-supporting myeloid cells to tumoricidal effectors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109(6): 2066-2071.

14. Naito, A. T., T. Sumida, S. Nomura, M-L Liu, T. Higo, K. A. Nakagawa, Okada, T. Sakai, A. A. Hashimoto, Y. Hara, I. Shimizu, W. Zhu, H. Toko, A. Katada, H. Akazawa, T. Oka, J-K. Lee, T. Minamino, T. Nagai, K. Walsh, A. Kikuchi, M. Matsumoto, M. Botto, I. Shiojima, and I. Komuro. 2012. Complement C1q activates canonical Wnt signaling and promotes aging-related phenotypes. *Cell* 149(6):1298-1313.
15. Abe, Y., K. Fujii, N. Nagata, O. Takeuchi, S. Akira, H. Oshiumi, M. Matsumoto, T. Seya, and S. Koike. 2012. The Toll-like receptor 3-mediated antiviral response is important for protection against poliovirus infection in poliovirus receptor transgenic mice. *J. Virol.* 86(1): 185-194.
16. Itoh, H., M. Tatematsu, A. Watanabe, K. Iwano. K. Funami, T. Seya and M. Matsumoto. 2011. UNC93B1 physically associates with human TLR8 and regulates TLR8-mediated signaling. *PLoS ONE* 6(12):e28500.
17. Sancho-Shimizu V, Pérez de Diego R, Lorenzo L, Seya T, Matsumoto M, et al., 2011. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J. Clin. Invest.* 121(12):4889-4902.
18. Oshiumi, H., M. Okamoto, K. Fujii, T. Kawanishi, M. Matsumoto, S. Koike, and T. Seya. 2011. The TLR3-TICAM-1 pathway is mandatory for innate immune responses to poliovirus infection. *J. Immunol.* 15; 187: 5320-5327.
19. Hazeki, K., Y. Kametani, H. Murakami, M. Uehara, Y. Ishikawa, K. Nigorokawa, S. Takasuga, T. Sasaki, T. Seya, M. Matsumoto, and O. Hazeki. 2011. Phosphoinositide 3-kinase controls the intracellular localization of CpG to limit DNA-PKcs-dependent IL-10 production in macrophages. *PLoS ONE* 6 (10): e26836.
20. Miyashita, M., H. Oshiumi, M. Matsumoto, and T. Seya. 2011. DDX60, a DHXD/H box helicase, is a novel antiviral factor promoting RIG-I-like receptor-mediated signaling. *Mol. Cell Biol.* 31(18):3802-3819.
21. Aly, H. H., H. Oshiumi, H. Shime, M. Matsumoto, T. Wakita, K. Shimotohno, and T. Seya. 2011. Development of mouse hepatocyte lines permissive for hepatitis C virus (HCV). *Plos ONE* 6 (6): e21284
22. Wakasa K., H. Shime, M. Kurita-Taniguchi, M. Matsumoto, M. Imamura, and T. Seya. 2011. Development of monoclonal antibodies that specifically interact with necrotic lymphoma cells. *Microbiol. Immunol.* 55(5): 373-377
23. Yamazaki S., K. Okada, A. Maruyama, M. Matsumoto, H. Yagita, and T. Seya. 2011. TLR2-dependent induction of IL-10 and Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells prevents effective anti-tumor immunity induced by Pam2 lipopeptides in vivo. *PLoS ONE* 6 (4): e18833.
24. Watanabe, A. M. Tatematsu, K. Saeki, S. Shibata, H. Shime, A. Yoshimura, C. Obuse, T. Seya, and M. Matsumoto. 2011. Raftlin is involved in the nucleocapture complex to induce poly(I:C)-mediated TLR3 activation. *J. Biol. Chem.* 286: 10702-10711.
25. Sawahata, R., H. Shime, S. Yamazaki, N. Inoue, T. Akazawa, Y. Fujimoto, K. Fukase, M. Matsumoto, and T. Seya. 2011. Failure of mycoplasma lipoprotein MALP-2 to induce NK cell activation through dendritic cell TLR2. *Microbes Infect.* 13(4): 350-358.

Review

1. Tatematsu M, T. Seya, and M. Matsumoto. 2014. Beyond double-stranded RNA: TLR3 signaling in RNA-induced immune responses. *Biochem. J.* 458 (2): 195-201.
2. Seya T, M. Azuma, and M. Matsumoto. 2013. Targeting TLR3 with no RIG-I/MDA5 activation is effective in immunotherapy for cancer. *Expert Opin. Ther. Targets.* 17(5):533-544.
3. Oshiumi H., K. Funami, H. H. Aly, M. Matsumoto, and T. Seya. 2013. Multi-step regulation of interferon induction by hepatitis C virus. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 61(2):127-138.
4. Seya, T., H. Shime, H. Takaki, M. Azuma, H. Oshiumi, and M. Matsumoto. 2012. TLR3/TICAM-1 signaling in tumor cell RIP3-dependent necroptosis. *Oncoimmunology* 1(6): 917-923.
5. Seya T, J. Kasamatsu, M. Azuma, H. shime, and M. Matsumoto. 2011. Natural killer cell activation secondary to innate pattern sensing. *J. Innate Immun.* 3(3): 264-273.
6. Matsumoto, M., H. Oshiumi, and T. Seya. 2011. Antiviral responses induced by the TLR3 pathway. *Rev. Med. Virol.* 21: 67-77.

邦文 (査読無し)

1. 瀬谷司、松本美佐子 抗がん免疫アジュバント：歴史から現状まで 実験医学 31(12)：107-113, 2013
2. 松本美佐子、瀬谷司 TLR3 免疫アジュバントの開発 医学のあゆみ 244(9)：794-799、2013
3. 瀬谷司、松本美佐子 自然免疫と癌治療 医学のあゆみ 243 (1)：115-121.2012
4. 瀬谷司、志馬寛明、松本美佐子 ネクローシス細胞による炎症惹起の機序 臨床免疫・アレルギー科、57(6)：674-680, 2012
5. 松本美佐子、押海裕之、瀬谷司、ウイルス感染による自然免疫活性化機構、炎症と免疫 先端医学社 20(1)：3-8, 2012
6. 押海裕之、松本美佐子、瀬谷司、RNA ウィルス感染に対する自然免疫応答、ウイル

- ス、日本ウイルス学会誌、61: 153-162, 2011
7. 瀬谷 司、松本美佐子 ワクチン増強剤としての抗がん RNA アジュバントの展望 細胞 43 (3): 20-23, 2011
 8. 瀬谷司、押海裕之、志馬寛明、松本美佐子 自然免疫と癌治療 実験医学 (増刊) 29(2): 111-118, 2011
 9. 松本美佐子 食細胞機能の増強 補体への招待 メジカルビュー社 p. 79-87, 2011

〔学会発表〕(計 14 件)

- 1) Tsukasa Seya and Misako Matsumoto. Development of ideal adjuvant for cancer vaccine: Beyond the scope of current immunotherapy for cancer. The 4th International Symposium on Carcinogenic Spiral. Infection, Immunity, and Cancer. 2014年2月10日.札幌(京王プラザホテル)
- 2) 石井朝子、舟見健児、立松恵、瀬谷司、松本美佐子. ヒト Toll-like receptor 8 のリガンド認識機構の解析 第36回日本分子生物学会学術集会. 2013年12月3-6日.兵庫
- 3) Megumi Tatematsu, Ryuji Yoshida, Kazuko Saeki, Tsukasa Seya, Misako Matsumoto. Raftlin regulates Toll-like receptor 4-mediated signaling. (同上)
- 4) Megumi Tatematsu, Fumiko Nishikawa, Tsukasa Seya and Misako Matsumoto. TLR3 recognizes single-stranded RNA with incomplete stem structures. 15th International Congress of Immunology. August 22-27/2013. Milan, Italy.
- 5) 松本美佐子. 自然免疫レセプターTLR3 によって認識される RNA 構造. 第50回補体シンポジウム. 2013年7月5日.旭川
- 6) Tsukasa Seya, Masahiro Azuma, Hiroaki Shime, Misako Matsumoto. What immune responses are evoked by selective stimulation of the TLR3/TICAM-1 pathway in vaccination? Keystone Symposia. Dec.16, 2012. Ottawa, Canada.
- 7) Ryuji Yoshida, Megumi Tatematsu, Tsukasa Seya, Misako Matsumoto. Role of Raftlin in Toll-Like Receptor 4-mediated Signaling. 第41日本免疫学会学術集会. 2012年12月5-7日, 神戸.
- 8) Megumi Tatematsu, Tsukasa Seya, and Misako Matsumoto. Properties of viral single-stranded RNAs that harbor ability for endosomal TLR3 targeting. (同上)
- 9) 立松恵、瀬谷司、松本美佐子. ウイルスゲノム由来の一本鎖RNAによるToll-like receptor 3活性化の解析.第60回日本ウイルス学会学術集会. 2012年11月13-15日.

大阪.

- 10) 松本美佐子. Toll-like receptor 3による核酸認識とシグナル伝達. 第16回日本がん免疫学会総会. 2012年7月26-28日. 札幌.
- 11) 立松恵、瀬谷司、松本美佐子. Toll-like receptor 3を活性化するRNA構造の同定. 第49回日本生化学会北海道支部例会. 2012年7月20日.札幌
- 12) AZUMA Masahiro, EBIHARA Takashi, MATSUMOTO Misako, SEYA Tsukasa. PolyI:C-induced cross-priming and antitumor CTL depends on the TICAM-1 pathway in mouse Ag-presenting cells. 第40回日本免疫学会学術集会. 2011年11月27-29日, 千葉.
- 13) Megumi Tatematsu, Hiroki Itoh, Ayako Watanabe, Katsunori Iwano, Kenji Funami, Tsukasa Seya and Misako Matsumoto. UNC93B1 physically associates with human TLR8 and regulates TLR8-mediated signaling. (同上)
- 14) Megumi Tatematsu, Tsukasa Seya, and Misako Matsumoto. Virus-derived single-stranded RNA with stable secondary structure extracellularly activates Toll-like receptor 3. IUMS 2011 Congress. September 11-16, 2011. Sapporo, Japan.

〔図書〕(計 2 件)

1. Matsumoto M., K. Funami, M. Tatematsu, M. Azuma, and T. Seya. 2013. Assessment of the Toll-like receptor 3 pathway in endosomal signaling. In Endosome Signaling Part B, Vol 535, pp. 149-165. *Methods Enzymol.* Edited by P. Michael Conn. Academic Press, ELSEVIER INC.
2. Matsumoto, M., K. Funami, H. Oshiumi, and T. Seya. 2013. Toll-IL-1-receptor-containing adaptor molecule-1 (TICAM-1), a signaling adaptor linking innate immunity to adaptive immunity. In Jesus Giraldo, editors: Oligomerization in Health and Disease, Vol 117, PMBTS, UK: Academic Press, 2013, pp. 485-510.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 美佐子 (MATSUMOTO MISAKO)
北海道大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 30332456

(3) 連携研究者

瀬谷 司 (SEYA TSUKASA)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 1030180