

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26253030

研究課題名(和文) 関節リウマチを中心とした自己免疫病の免疫学的基盤の解明と新規治療法・予防法の確立

研究課題名(英文) Molecular basis and therapeutic target for autoimmune arthritis

研究代表者

坂口 志文 (Sakaguchi, Shimon)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・教授

研究者番号：30280770

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 21,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ZAP-70シグナル強度を量的・質的に調整可能なシステムの開発により、胸腺における自己免疫性T細胞の発生またはT細胞発生不全にいたるZAP-70シグナル強度域を明らかにした。即ち、ヒトの免疫不全症候群および自己免疫疾患の発症要因の理解に良いモデルを確立した。また、自己免疫性関節炎の病因に関わる新規自己抗原スクリーニングシステムを確立し、RPL23A反応性単クローンTCRをもつT細胞が乾癬様皮膚炎および関節炎惹起に十分であることを明らかにした。さらに、ヒト関節リウマチ患者群から抗RPL23A自己抗体が検出でき、臨床的にも新規疾患バイオマーカーとして意義を見いだした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have developed a new mouse model system with different ZAP-70 functions to understand the development and autoimmune function of T helper cells and identified a particular range of ZAP-70 function associated with the developmental arrest of T cells in the thymus and generation of arthritogenic T helper cells. We have also established a novel retrogenic mouse system to identify auto-antigens recognized by arthritogenic T cells isolated from inflamed joints of SKG mice and demonstrated that T cells specific for the auto-antigen RPL23A induced psoriasis-like skin disease and arthritis. Anti-RPL23A auto-antibody was specific to patients with rheumatoid arthritis, indicating that this screening system for auto-antigens is useful for identifying novel therapeutic targets and new biomarkers for rheumatoid arthritis.

研究分野：免疫学

キーワード：SKG 自己免疫性関節炎 関節リウマチ

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチは世界人口の約1%、本邦では約70万人が罹患している自己免疫疾患である。自己反応性T細胞が関節炎の惹起に中心的役割を果たすと考えられているが、それがどのように産生され、活性化されるのか、またどのような自己抗原を認識するかに関して不明のところが多い。申請者は、ヒト関節リウマチに酷似したCD4+ T細胞依存性関節炎を自然発症するSKGマウスを確立し、その原因がT細胞特異的シグナル分子ZAP-70の遺伝子変異によることを明らかにした(Sakaguchi et al., Nature, 2003; Hata et al., JCI, 2004)。また、この遺伝的変異により胸腺で産生された関節炎惹起性T細胞は、自己抗原を認識して自然にTh17細胞に分化するが、SPF環境では関節炎を発症しない(Yoshitomi et al., JEM, 2005; Hirota et al., JEM, 2007a)。しかし、SPF環境でも、自然免疫の刺激により関節炎を誘導できる。例えば、zymosan-TLR経路、 β -glucan/Dectin経路、さらに、捕体経路(Classical, Lectin, Alternative経路)を介してマクロファージ、樹状細胞によるIL-6産生を促すことでTh17細胞を活性化・増殖させ関節炎を惹起できる(Yoshitomi et al., JEM, 2005; Hirota et al., JEM, 2007b; Hashimoto et al., JEM, 2010)。また、このモデルでは、IL-6, TNF- α の欠損で関節炎発症を阻止できることなど、炎症性サイトカイン(例えばTNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, IFN- γ , GM-CSF)、ケモカイン(例えばCCL20)の役割がヒト関節リウマチと酷似している(Hata et al., 2004; Hirota et al., 2007b; Hashimoto et al., JEM, 2010)。以上に略述したように、SKGマウスはヒト関節リウマチの良いモデルであり、現在、諸外国の研究者が関節リウマチの研究に用いている。その独自性として、T細胞レセプター(TCR)近傍T細胞シグナル経路の変異が自己免疫性関節炎の第一次的原因であり、遺伝因子のみならず環境因子が発症に関与し、関節炎のみならず関節外病変(例えば間質性肺炎、リウマチ因子の出現)を伴う。近年、ZAP-70とも作用するシグナル分子PTPN22(LYP:lymphoid tyrosine phosphatase)の遺伝子多型が、ヒト関節リウマチのみならず様々な自己免疫病(SLE、I型糖尿病、パセドウ病など)の高リスク因子として報告され、T細胞シグナル異常による自己免疫疾患の研究に、世界の研究者の注目が集まっている。従って、ZAP-70の遺伝的変異の免疫学的解析、特に、自己反応性T細胞の産生機構の解明は、他のヒト自己免疫疾患の総括的理解にも重要と考える(Tanaka et al., JI, 2010; Sakaguchi et al., FEBS letter, 2011)。

2. 研究の目的

本研究では、自己反応性T細胞による自己免疫疾患の発症・慢性化機構を、細胞、分子

レベルで明らかにする。特に、T細胞シグナル分子の遺伝的変異により自己免疫性関節炎、及びその他の自己免疫病を自然発症するマウスモデルを用いて、自己反応性T細胞の産生、抗原認識機構、活性化機構、炎症維持機構の各ステップを包括的に解明する。その研究結果に基づき、自己反応性T細胞を標的とする自己免疫疾患の新しい予防法、治療法の確立を目指す。

3. 研究の方法

自己免疫疾患、特に関節炎惹起能をもつ自己反応性T細胞の胸腺における選択・分化機構を解明するため、(1) TCR下流のシグナル伝達を減弱させる変異ZAP-70を再構築した新規マウスモデルを作製し解析した。(2) 関節炎症部位から疾患惹起能をもつT細胞クローンを分離し、その抗原特異性の解析から標的自己抗原を同定した。抗原同定後、自己抗原特異的なT細胞の産生、分化、制御機構を解析した。一方、このような自己免疫病自然発症モデルを用いて、(3) 胸腺で産生された自己反応性T細胞が末梢でエフェクターT細胞、特にIL-17/GM-CSF産生エフェクターTh細胞に分化するメカニズム、またその分化・機能の可塑性について、サイトカインレポーターマウスを作製し解析した。

4. 研究成果

(1) ZAP70シグナル強度を量的・質的に調節可能なシステムの開発および生体内でのT細胞動態

TCR下流のシグナル伝達を減弱させる変異ZAP-70ノックインとTet-onシステムによりZAP-70の発現量を調節する2種類のマウスモデルを開発し、TCRシグナルの質的、量的変化による胸腺T細胞レパトア解析とT細胞の機能不全に与える影響を解析した。ZAP-70シグナル伝達を減弱させることにより、明らかなT細胞レパトアの偏移、自己反応性の獲得、関節炎を含む自己免疫疾患惹起能を見いだした。炎症組織中には自己抗原を認識した炎症性サイトカイン産生Th細胞が主要な細胞分画として認められ、自己免疫病の炎症病態を構築するためには非常に限定されたZAP-70機能の異常範囲が存在することが示唆された。即ち、TCRシグナルの集積された強さがその範囲に入ったときに初めて胸腺における自己反応性Th細胞の産生、末梢における自己抗原認識と炎症性Th細胞方向への分化が促進されるものと示唆された。さらに、ZAP-70の機能不全により、免疫抑制能を有する転写因子Foxp3+制御性T細胞の発生、機能にも異常をきたすことを見いだした。これらの結果から、これらの新規マウスは、ヒト免疫不全症候群を理解するための生体モデルを提供でき、ZAP-70シグナル伝達強度と、胸腺でのT細胞発生不全の相関も見いだした。即ち、ヒトの免疫不全症候群および自己免疫疾患の発症要因をZAP-70機能というシング

ルパラメーターの変異によって理解できる良いモデルを確立した。最近、ZAP-70の変異がヒト自己免疫病患者からも同定された。今後、確立したマウスモデルの解析を通して、自己免疫疾患の病因および新規治療法開発につながる分子基盤の解明が期待できる。

(2) 自己免疫性関節炎の認識自己抗原 RPL23L の同定

SKG マウス関節炎症部位から複数の T 細胞クローンを分離・確立後、関節滑膜細胞に反応するクローンを選択し、レトロジェニックマウスを作製した。このシステムは、単クローン TCR を再構築した T ヘルパー細胞によって惹起される新規の自己免疫性関節炎モデルであり、これまで理解が進んでいない関節炎の自己抗原をスクリーニング・同定するシステムである。スクリーニングの結果、乾癬様皮膚炎、関節炎を自然発症するクローンを同定し、その自己抗原が RPL23A であることを見いだした。RPL23L は、様々な体組織に発現が見られるとともに動物種間においても高く保存された分子である。次に、ヒト関節リウマチ患者の RPL23L に対する血清自己抗体を測定したところ、一部患者群に高い反応性があることを見だし、臨床的にも非常に重要な知見をえた。これらの成果は、臨床的にも重要な新規の自己抗体の発見であり、今後、疾患バイオマーカーとしての応用が期待できる。このシステムを用いた新規自己抗原同定のためのスクリーニングを継続し、関節炎惹起に関わる自己抗原と免疫学的な意義について研究を展開している。

(3) 関節炎惹起性 T ヘルパー細胞のエフェクター機能と組織炎症維持機構

自己免疫性 T 細胞の起源、機能を解析可能にするため、IL-17 細胞系譜レポーター SKG マウスを作製し、関節炎惹起性 T ヘルパー細胞の機能・可塑性について解析をおこなった。他の自己免疫疾患モデルと対照的に、IL-17 産生 Th17 細胞の IFN- γ 産生細胞方向への可塑性は見られず、炎症環境下においても Th17 細胞の同一性は保持されていた。また、Th17 細胞によって惹起された関節局所の組織炎症維持機構について、関節滑膜に存在する新規のリンパ球系細胞集団を同定した。炎症環境中の微小環境因子によって、これら細胞群が活性化・増殖し、炎症の慢性化に関わる炎症性サイトカインを高産生することを見いだした。これら関節炎惹起性 Th17 細胞、炎症性の線維芽細胞様滑膜細胞、滑膜リンパ球系細胞が炎症反応誘導、維持、増悪に関わる炎症カスケードに関わることを見だしつつある。これら炎症カスケードに関わる各構成細胞および因子の検証をおこない、関節リウマチの分子基盤の理解および新規免疫学的標的分子の探索を継続していく。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 41 件)

- 1) Kitagawa Y, Ohkura N, Kidani Y, Vandenberg A, Hirota K, Kawakami R, Yasuda K, Motooka D, Nakamura S, Kondo M, Taniuchi I, Kohwi-Shigematsu T, Sakaguchi S. Guidance of regulatory T cell development by Satb1-dependent super-enhancer establishment. *Nat Immunol.* 18,173-183. (2017) doi: 10.1038/ni.3646. (査読有)
- 2) Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, Hirota K, Matsushita M, Furuta Y, Narazaki M, Sakaguchi N, Kayama H, Nakamura S, Iida T, Saeki Y, Kumanogoh A, Sakaguchi S, Takeda K. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheumatol.* 68, 2646-2661 (2016). doi: 10.1002/art.39783. (査読有)
- 3) Glatman Zaretsky A, Konradt C, Dépis F, Wing JB, Goenka R, Atria DG, Silver JS, Cho S, Wolf AI, Quinn WJ, Engiles JB, Brown DC, Beiting D, Erikson J, Allman D, Cancro MP, Sakaguchi S, Lu LF, Benoist CO, Hunter CA. T Regulatory Cells Support Plasma Cell Populations in the Bone Marrow. *Cell Rep.* 18:1906-1916, 2017. (査読有)
- 4) Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Res.* 27:109-118, 2017. (査読有)
- 5) Saito T, Nishikawa H, Wada H, Nagano Y, Sugiyama D, Atarashi K, Maeda Y, Hamaguchi M, Ohkura N, Sato E, Nagase H, Nishimura J, Yamamoto H, Takiguchi S, Tanoue T, Suda W, Morita H, Hattori M, Honda K, Mori M, Doki Y, Sakaguchi S. Two FOXP3+CD4+ T-cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers. *Nature Med.* 22: 679-684, 2016. (査読有)
- 6) Nagase H, Takeoka T, Urakawa S, Morimoto-Okazawa A, Kawashima A, Iwahori K, Takiguchi S, Nishikawa H, Sato E, Sakaguchi S, Mori M, Doki Y, Wada H. ICOS+ Foxp3+ TILs in gastric cancer are prognostic markers and effector regulatory T cells associated with *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer.* 140: 686-695, 2017. (査読有)
- 7) Okubo K, Wada H, Tanaka A, Eguchi H, Hamaguchi M, Tomokuni A, Tomimaru Y, Asaoka T, Hama N, Kawamoto K, Kobayashi S, Marubashi S, Nagano H, Sakaguchi N, Nishikawa H, Doki Y, Mori M, Sakaguchi S. Identification of Novel and

- Noninvasive Biomarkers of Acute Cellular Rejection After Liver Transplantation by Protein Microarray. *Transplant Direct.* 2016 Nov 18;2(12):e118. (査読有)
- 8) Sasaki N, Yamashita T, Kasahara K, Fukunaga A, Yamaguchi T, Emoto T, Yodoi K, Matsumoto T, Nakajima K, Kita T, Takeda M, Mizoguchi T, Hayashi T, Sasaki Y, Hatakeyama M, Taguchi K, Washio K, Sakaguchi S, Malissen B, Nishigori C, Hirata KI. UVB Exposure Prevents Atherosclerosis by Regulating Immunoinflammatory Responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 37:66-74, 2017. (査読有)
 - 9) Morita T, Shima Y, Wing JB, Sakaguchi S, Ogata A, Kumanogoh A. The Proportion of Regulatory T Cells in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Sep 13;11(9):e0162306. doi: 10.1371/journal.pone.0162306. (査読有)
 - 10) Miyara M, Chader D, Burlion A, Goldstein J, Sterlin D, Norol F, Trebeden-Nègre H, Claër L, Sakaguchi S, Marodon G, Amoura Z, Gorochov G. Combination of IL-2, rapamycin, DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors for the expansion of human regulatory T cells. *Oncotarget.* 2016 Jul 28. doi: 10.18632/oncotarget.10914. [Epub ahead of print] (査読有)
 - 11) Haseda F, Imagawa A, Nishikawa H, Mitsui S, Tsutsumi C, Fujisawa R, Sano H, Murase-Mishiba Y, Terasaki J, Sakaguchi S, Hanafusa T. Antibody to CMRF35-like molecule 2, CD300e: a novel biomarker detected in patients with fulminant type 1 diabetes. *PLoS ONE.* e0160576, 2016. (査読有)
 - 12) Sood S, Brownlie RJ, Garcia C, Cowan G, Salmond RJ, Sakaguchi S, Zamoyska R. Loss of the Protein Tyrosine Phosphatase PTPN22 Reduces Mannan-Induced Autoimmune Arthritis in SKG Mice. *J Immunol.* 197:429-40, 2016. (査読有)
 - 13) Ureshino H, Shindo T, Nishikawa H, Watanabe N, Watanabe E, Satoh N, Kitaura K, Kitamura H, Doi K, Nagase K, Kimura H, Samukawa M, Kusunoki S, Miyahara M, Shin-I T, Suzuki R, Sakaguchi S, Kimura S. Effector regulatory T cells reflect the equilibrium between antitumor immunity and autoimmunity in adult T cell leukemia. *Cancer Immunol Res.* 4:644-649, 2016. (査読有)
 - 14) Vandenbon A, Dinh VH, Mikami N, Kitagawa Y, Teraguchi S, Ohkura N, Sakaguchi S. Immuno-Navigator: a co-expression database for cell type-specific network inference in the immune system. *Proc Natl Acad Sci USA.* 113(17):E2393-402, 2016. (査読有)
 - 15) Klocke K, Sakaguchi S, Holmdahl R, Wing K. Induction of autoimmune disease by deletion of CTLA-4 in mice in adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA.* 113(17):E2383-92, 2016. (査読有)
 - 16) Nafady-Hego H, Li Y, Ohe H, Elgendy H, Zhao X, Sakaguchi S, Bishop GA, Koshiba T. Utility of CD127 combined with FOXP3 for identification of operational tolerance after liver transplantation. *Transp Immunol.* 36:1-8, 2016. (査読有)
 - 17) Shimazu Y, Shimazu Y, Hishizawa M, Hamaguchi M, Nagai Y, Sugino N, Fujii S, Kawahara M, Kadowaki N, Nishikawa H, Sakaguchi S, Takaori-Kondo A. Hypomethylation of the Treg-specific demethylated region in FOXP3 is a hallmark of the regulatory T-cell subtype in adult T-cell leukemia. *Cancer Immunol Res.* 4:136-145, 2016. (査読有)
 - 18) Ohnmacht C, Park J, Cording S, Wing JB, Atarashi K, Obata Y, Gaboriau-Routhiau V, Marques R, Dulauroy S, Fedoseeva M, Busslinger M, Cerf-Bensussan N, Boneca IG, Voehringer D, Hase K, Honda K, Sakaguchi S, Eberl G. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR γ t+ T cells. *Science.* 349:989-993, 2015. (査読有)
 - 19) Kitagawa Y, Wing JB, Sakaguchi S. Transcriptional and epigenetic control of regulatory T cell development. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 136:1-33, 2015. (査読有)
 - 20) Huehn J, Floess S, Ohkura N, Sakaguchi S. Comment on "Cutting Edge: Epigenetic regulation of Foxp3 defines a stable population of CD4+ regulatory T cells in tumors from mice and humans". *J Immunol.* 194:3533, 2015. (査読有)
 - 21) Miyara M, Chader D, Sage E, Sugiyama D, Nishikawa H, Bouvry D, Claër L, Hingorani R, Balderas R, Rohrer J, Warner N, Chapelier A, Valeyre D, Kannagi K, Sakaguchi S, Amoura Z, Gorochov G. Sialyl Lewis x (CD15s) identifies highly differentiated and most suppressive FOXP3high regulatory T cells in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 112:7225-730, 2015. (査読有)
 - 22) Tanaka A, Sakaguchi S. Immunology. Early Life Aire. *Science.* 348:506-507,

2015. (査読有)
- 23) Lee E, Emily E, Brown B, Snow P, Clowers J, Sakaguchi S, Rosenzweig H. Investigation of the relationship between the onset of arthritis and uveitis in genetically predisposed SKG mice. *Arthritis Research & Therapy* 17:218, 2015. (査読有)
- 24) Wing JB, Sakaguchi S. In vivo induction of T-follicular helper cells by modulation of regulatory T cell function. *Methods Mol Biol.* 1291:77-85, 2015. (査読有)
- 25) Kitagawa Y, Ohkura N, Sakaguchi S. Epigenetic control of thymic Treg-cell development. *Eur. J. Immunol.* 45:11-16, 2014. (査読有)
- 26) Maeda Y, Nishikawa H, Sugiyama D, Ha D, Hamaguchi M, Saito T, Nishioka M, Wing JB, Adeegbe D, Katayama I, Sakaguchi S. Detection of self-reactive CD8+ T cells with an anergic phenotype in healthy individuals. *Science.* 346:1536-1540, 2014. (査読有)
- 27) Wing JB, Ise W, Kurosaki T, Sakaguchi S. Regulatory T-cells control antigen-specific expansion of Tfh cell number and humoral immune responses via the coreceptor CTLA-4. *Immunity.* 41:1013-1025, 2014. (査読有)
- 28) Matsumoto M, Baba A, Yokota T, Nishikawa H, Ohkawa Y, Kayama H, Kallies A, Nutt SL, Sakaguchi S, Takeda K, Kurosaki T, and Baba Y. Interleukin-10-producing plasmablasts exert regulatory function in autoimmune inflammation. *Immunity.* 41:1040-1051, 2014. (査読有)
- 29) Vahl JC, Drees C, Heger K, Heink S, Fischer JC, Nedjic J, Ohkura N, Morikawa H, Poeck H, Schallenberg S, Rieß D, Hein MY, Buch T, Polic B, Schönle A, Zeiser R, Schmitt-Gräff A, Kretschmer K, Klein L, Korn T, Sakaguchi S, Schmidt-Supprian M. Continuous T Cell Receptor Signals Maintain a Functional Regulatory T Cell Pool. *Immunity.* 41:722-736, 2014. (査読有)
- 30) Ito Y, Hashimoto M, Hirota K, Ohkura N, Morikawa H, Nishikawa H, Tanaka A, Furu M, Ito H, Fujii T, Nomura T, Yamazaki S, Morita A, Vignali D, Kappler J, Matsuda S, Mimori T, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Detection of T-cell responses to a ubiquitous cellular protein in autoimmune disease. *Science.* 346:363-8. (2014) doi: 10.1126/science.1259077. (査読有)
- 31) Di Meglio P, Duarte JH, Ahlfors H, Owens ND, Li Y, Villanova F, Tosi I, Hirota K, Nestle FO, Mrowietz U, Gilchrist MJ, Stockinger B. Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor Dampens the Severity of Inflammatory Skin Conditions. *Immunity.* 40:989-1001. (2014) doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.019. (査読有)
- 32) Yamazaki S, Nishioka A, Kasuya S, Ohkura N, Hemmi H, Kaisho T, Taguchi O, Sakaguchi S, Morita A. Homeostasis of Thymus-Derived Foxp3+ Regulatory T Cells Is Controlled by Ultraviolet B Exposure in the Skin. *J. Immunol.* 193:5488-5497, 2014. (査読有)
- 33) Schubert D, Bode C, Kenefack R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, Bulashevskaya A, Petersen BS, Schäffer AA, Grüning BA, Unger S, Frede N, Baumann U, Witte T, Schmidt RE, Dueckers G, Niehues T, Seneviratne S, Kanariou M, Speckmann C, Ehl S, Rensing-Ehl A, Warnatz K, Rakhmanov M, Thimme R, Hasselblatt P, Emmerich F, Cathomen T, Backofen R, Fisch P, Seidl M, May A, Schmitt-Graeff A, Ikemizu S, Salzer U, Franke A, Sakaguchi S, Walker LS, Sansom DM, Grimbacher B. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med.* 20:1410-1416, 2014. (査読有)
- 34) Sakaguchi S, Sallusto F, Gebhardt T, Stingl G, Clark RA, Santamaria-Babi LF, Guttman-Yassky E, Schuler G, Koenen HJ. FRT - Fondation Rene Touraine: Pour La Dermatologie. *Exp Dermatol.* 23:772-785, 2014. (査読有)
- 35) Morikawa H, Ohkura N, Vandenbon A, Itoh M, Nago-Sato S, Kawaji H, Lassmann T, Carninci P, Hayashizaki Y, Forrest A, Standley D, Date D, Sakaguchi S, and the FANTOM consortium. Differential roles of epigenetic changes and Foxp3 expression in regulatory T cell-specific transcriptional regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111: 5289-5294, 2014. (査読有)
- 36) Pastille E, Bardini K, Fleissner D, Adamczyk A, Frede A, Wadwa M, von Smolinski D, Kasper S, Sparwasser T, Gruber AD, Schuler M, Sakaguchi S, Roers A, Müller W, Hansen W, Buer J, Westendorf AM. Transient Ablation of Regulatory T cells Improves Antitumor Immunity in Colitis-Associated Colon Cancer. *Cancer Res.* 74:4258-4269, 2014. (査読有)
- 37) Morishima A, Hirano T, Nishikawa H,

- Nakai K, Sakaguchi S, Kumanogoh A. Comprehensive exploration of autoantibody in Behçet's disease: A novel autoantibody to claudin-1, an essential protein for tight junctions, is identified. *Joint Bone Spine*. 81:546-548, 2014. (査読有)
- 38) Mikami N, Sakaguchi S. CD28 signals the differential control of regulatory T cells and effector T cells. *Eur J Immunol*. 44:955-957, 2014. (査読有)
- 39) Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. TREG-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 10:543-551 2014. (査読有)
- 40) Morikawa H, Sakaguchi S. Genetic and epigenetic basis of Treg cell development and function: From a FoxP3-centered view to an epigenome-defined view of natural Treg cells. *Immunol. Rev*. 259: 192-205, 2014. (査読有)
- [学会発表](計 3 件)
- 1) Keiji Hirota: An inflammatory cellular network of autoimmune Th17 cells, GM-CSF-producing ILCs and synoviocytes in the development of autoimmune arthritis, Keystone symposia, *Immune Regulation in Autoimmunity and Cancer*, March 26 - 30, 2017, Whistler, Canada
- 2) Keiji Hirota: Th17 cells orchestrate an inflammatory circuit in the development of autoimmune arthritis, *World Immune Regulation Meeting X*, 16 - 19 March 2016, Davos, Switzerland
- 3) Yohko Kitagawa, Naganari Ohkura, Yujiro Kidani, Shimon Sakaguchi: Epigenetic control of regulatory T cell identity and its assortment with autoimmune diseases in human. 第 4 5 回日本免疫学会総会・学術集会 (2016. 12. 5-7. 沖縄)
- 4) Yasuda Keiko, Nishioka Tomohisa, Hirota Keiji, Takeda Kiyoshi, Akira Shizuo, Sakaguchi Shimon: Role of glucocorticoid-induced TNFR-related protein (GITR) ligand in effector function and Treg-mediated suppression 第 44 回日本免疫学会学術集会 (2015. 11. 18-20. 北海道)
- 5) Keiji Hirota: Generation of highly self-reactive T helper cells in SKG autoimmune arthritis, 第 10 回研究所ネットワーク国際シンポジウム、2015 年 7 月 2 3 日 2 4 日、北海道
- 6) 北川瑤子、大倉永也、廣田圭司、安田圭子、谷内一郎、近藤元就、重松照美、坂口志文: 胸腺と末梢の制御性 T 細胞発生における SATB1 の役割 第 24 回 Kyoto T

Cell Conference (2014. 5. 16-17. 京都)
[図書](計 10 件)

- 1) 廣田圭司 「自己免疫性関節炎を惹起するヘルパー T サブセットと認識自己抗原」: 慢性炎症性疾患の新たな展開; 最新医学、最新医学社、2320-2325、7 1 巻 2016 年
- 2) 坂口志文: 制御性 T 細胞の発見 *医学のあゆみ* Vol.258 No.9 (877-880) 2016
- 3) 川上竜司、三上統久、坂口志文: Treg の分類と自己免疫疾患 *臨床免疫・アレルギー科* Vol.66 No.5 (529-535) 2016
- 4) 廣田圭司、橋本求、坂口志文 「関節リウマチの病態形成に關与する T 細胞クローンの同定と新規自己抗原 RPL23A」: 感染・炎症・免疫、4 5 巻 3 号 67-70、Autumn 2015
- 5) 坂口志文: 制御性 T 細胞と腫瘍免疫 *がん免疫 The Frontiers in Life Sciences* 南山堂 (95-101) 2015
- 6) James B. Wing、森田貴義、坂口志文: 制御性 T 細胞による Tfh 細胞および胚中心形成制御機構 *臨床免疫・アレルギー科* Vol.63 No3 (201-205) 2015
- 7) 森川洋匡・坂口志文: 移植と制御性 T 細胞 *膝島の再生医療 診断と治療* 社 (102-105) 2015
- 8) 坂口志文: 免疫自己寛容と自己免疫疾患-制御性 T 細胞を中心に *実験医学増刊* Vol.33-No12 (12-18) 2015
- 9) 廣田圭司: Th17 細胞の機能制御と自己免疫疾患 *実験医学増刊* Vol.33-No12 (25-29) 2015
- 10) 田中淳・坂口志文: 制御性 T 細胞の同定とその役割 *がん分子標的治療* Vol. 1 3 -No4 (66-70) 2015

[産業財産権]

出願状況 (計 1 件)

名称: 自己免疫性関節炎の判定方法および自己免疫性関節炎惹起性 T 細胞活性化抑制物質のスクリーニング方法

発明者: 坂口志文、伊藤能永

権利者: 国立大学法人 京都大学

番号: PCT/JP2014/069306

出願年月日: 2014 年 7 月 22 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂口 志文 (Shimon Sakaguchi)

大阪大学・免疫学フロンティア

研究センター・特任教授

研究者番号: 30280770

(2) 研究分担者

廣田 圭司 (Keiji HIROTA)

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・

准教授

研究者番号: 90631250