九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

[032]九州大学生体防御医学研究所年報 : 2017年

https://hdl.handle.net/2324/2195867

出版情報：九州大学生体防御医学研究所年報. 32, pp.1-, 2018. Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University
バージョン：
権利関係：

感染ネットワーク研究センター

Research Center for Infectious Diseases

感染制御学分野

Division of Host Defense

教　授：吉開　泰信

Professor : Yasunobu Yoshikai, M.D., Ph.D.

生体防御機構とは，外から侵入する微生物やアレルゲンなどの異物や死細胞などの自己老廃物や腫瘍細胞を処理し，個体の独立性,恒常性を維持する仕組みをいう．微生物の侵入に際して，あらかじめ備わった自然免疫とリンパ球の免疫応答によって獲得される獲得免疫でこの異物を撃退する．自然免疫を担う細胞性因子の代表として，好中球やマクロファージなどの食細胞が挙げられる.これらの細胞は，細菌由来のくり返しパターン，病原体関連分子パターン pathogen-associated molecular pattern(PAMP)を認識するパターン認識受容体 pattern recognition receptor(PRR)で，迅速に貪食，排除を行う．自然免疫リンパ球(innate lymphocytes)と呼ばれるナチュラルキラー(natural killer；NK)細胞，γδ型T細胞やNKT細胞は細菌の感染細胞の発現する微生物由来または自己細胞由来の成分を認識して活性化され，感染細胞を傷害する一方で，サイトカインを産生して獲得免疫を方向づける自然免疫と獲得免疫との橋渡し的役割を担う．獲得免疫を担うT細胞およびB細胞は細菌由来の抗原で活性化され，直接的に細胞傷害活性で感染細胞を排除し，サイトカインや抗体を産生して自然免疫と共同で，効率よく微生物の排除を行う．微生物が完全に排除され，戦いが終了するとほとんどの活性化リンパ球はアポトーシスで細胞死を起こし，免疫反応が終息する．一部のリンパ球は記憶細胞となり，再感染時には迅速に応答して感染防御を行う．結核などの慢性感染症では抗原刺激が持続して獲得免疫が疲弊（exhausted）に陥る．これは過剰な免疫応答で正常組織の傷害を防ぐためと考えられる．当研究分野では病原微生物などの異物から宿主を防御する生体防御機構を解明し，その分子基盤に基づいて生体防御機構を再構築することによって，難治性疾患（感染症,癌,自己免疫,アレルギー病）の先端的治療法の開発をめざしている．

人事面では，平成29年9月松村友美子助教が退職した.平成30年2月栗崎賀子技能補佐員が配置換えとなった．3月博士課程4年生畑野晋也，Surenchimeg Mondoonが博士課程を修了し,医学博士を修得した.平成30年3月山田久方共同研究員が退職した.平成30年3月吉開泰信教授が定年退職した.

A．生体防御は個体発生を繰り返す　—primitive γδ型T細胞の役割—

γδ型T細胞は外来抗原に暴露される前に胸腺においてサイトカイン産生などの機能を獲得する自然免疫Tリンパ球の代表である．通常のαβ型T細胞は$CD4^-CD8^-$ダブルネガティブ(DN)胸腺細胞から，$CD4^+CD8^+$ ダブルポジティブ(DP)胸腺細胞を経て分化

するが，γδ型T細胞はDN胸腺細胞より直接分化する．DN細胞の分化段階はDN1，DN2a，DN2b，DN3，DN4ステージに分類される.通常のαβ型T細胞の分化に必要な転写因子B-cell leukemia/lymphoma 11B(Bcl11b)が発現する前のDN2a細胞のステージから直接分化する$CD5^{-}NK1.1^{+}$γδ型T細胞とBcl11b依存的にDN3細胞のステージから分化する$CD5^{+}NK1.1^{-}$γδ型T細胞の2種類が存在することを発見した.$CD5^{-}NK1.1^{+}$γδ型T細胞と$CD5^{+}NK1.1^{-}$γδ型T細胞の末梢（肝臓）での役割をリステリア菌感染症モデルで調べたところ，早い段階で分化する$CD5^{-}NK1.1^{+}$γδ型T細胞が$CD5^{+}NK1.1^{-}$γδ型T細胞より早いステージで感染防御に働くことを明らかにした.以上,感染制御学分野では胸腺で分化するステージによってγδ型T細胞に２種類存在することを発見し，より早いステージで分化する”primitive γδ型T細胞”は，末梢においても，より早いステージで感染防御に貢献することを示し，“生体防御は個体発生を繰り返す”という概念を科学的に立証できたと考えている.この概念を利用して新規免疫療法の開発と臨床応用へつながるものと期待される.

B．マウス上皮内Tリンパ球の新しい分化経路

マウスの腸管上皮内Tリンパ球(IEL)は$CD8\alpha\alpha^{+}$IELと$CD8\alpha\beta^{+}$IELに大別される.$CD8\alpha\alpha^{+}$IELはnatural IELともよばれ,主に胸腺の$CD8\alpha\alpha^{+}CD8\alpha\beta^{+}CD4^{+}$のトリプルポジティブ胸腺細胞から分化すると考えられている.今回,胸腺において$CD4^{-}CD8^{-}$ダブルネガティブ(DN)2a（$CD117^{high}$ $CD44^{+}$ $CD25^{+}$)の段階で分化が止まっているB-cell leukemia/lymphoma 11B（BcL11b）ジンクフィンガー転写因子のconditional knockout（KO）マウスを用い$Thy1^{+}CD8\alpha\alpha^{+}TCR\alpha\beta^{+}$IELが DN2a細胞から分化できることを見出した.さらにトランスファー実験によってDN2a胸腺細胞から$CD8\alpha\alpha^{+}TCR\alpha\beta^{-}$胸腺細胞をへて$Thy1^{+}CD8\alpha\alpha^{+}TCR\alpha\beta^{+}$IELへ分化する新たな経路が存在することを証明した.

C．*Mycobacterium bovis* BCG感染におけるIL-21による疲弊$CD8^{+}$T細胞制御機構

IL-21は共通γ鎖をもつIL-2サイトカインファミリーのひとつであり，細胞性免疫や体液性免疫の両方の調節に重要なサイトカインである.特に慢性ウィルス感染において，IL-21の欠損は$CD8^{+}$T細胞の疲弊を発生させ，ウィルスクリアランスに障害をもたらすことが報告されている.しかし，慢性細菌感染におけるIL-21の$CD8^{+}$T細胞への機能についてはいまだ不明な点が多い.本研究では，$CD8^{+}$T細胞でのIL-21の役割についてIL-21 receptor 欠損(IL-21R KO)マウスを用いたBCG-OVA感染による解析を行った.さらに,融合タンパク質Ag85B/IL-21を分泌するrBCG-Ag85B-IL-21を作成し，IL-21の増強効果についても検討した.C57BL/6(WT)およびIL-21R KOのマウスにBCG-OVAを気道感染させて経時的な解析を行った.WTマウスよりもIL-21R KOマウスにお

いて肺の細菌数は 14 日目に有意に増加し，細菌クリアランスを阻害していた．BCG-OVA 感染後の OVA 特異的 $CD8^+$T 細胞数は 21 日目がピークとなっていた．肺の OVA 特異的 $PD\text{-}1^-KLRG1^+$ エフェクター（$CD44^+CD62L^-KLRG1^+$） $CD8^+$T 細胞の絶対数は，感染後 14 および 21 日目において，IL-21R KO のマウスで有意に減少していた．一方，OVA-特異的 $PD\text{-}1^+$ $CD8^+$ T 細胞数は WT マウスと変化はなかった．その結果，OVA 特異的 $CD8^+$T 細胞の中での $PD\text{-}1^+$ $CD8^+$T 細胞の比率は IL-21R KO のマウスで有意に増加していた．OVA 抗原刺激における $CD8^+$T 細胞の IFN-γ 産生においても IL-21R KO マウスは WT マウスと比較し，感染後の 21 および 42 日目において有意に低下していた．移入実験より，IL21-R KO OT-I 細胞の移入実験から，$CD8^+$T 細胞上の IL-21R がエフェクター$CD8^+$T 細胞の増殖に重要であることがわかった．次に Ag85B を分泌する rBCG-Ag85B を対照として，rBCG-Ag85B-IL-21 を WT マウスに気道感染させて解析を行った．対照と比較し，rBCG-Ag85B-IL-21 を感染させた WT マウスは結核抗原特異的なエフェクター$CD8^+$T 細胞数を増加させた．本研究において IL-21 は BCG 感染後のエフェクター$CD8^+$T 細胞の産生に重要な役割を示し，感染防御に働くことを示した．一方で，$PD\text{-}1^+KLRG\text{-}1^-CD8^+$疲弊 T 細胞の産生には IL-21 は影響しないことがわかった．慢性細菌感染において IL-21 シグナル経路は $CD8^+$T 細胞のエフェクター細胞の産生を促進するとで，疲弊 $CD8^+$T 細胞の相対的役割を低下させると考えられる．

業績目録

原著論文

1. Hatano S., Murakami T., Noguchi N., Yamada H. and Yoshikai Y. 2017.
   $CD5^-NK1.1^+$ γδT Cells that Develop in a Bcl11b-Independent Manner Participate in Early Protection against Infection.
   Cell Reports. 21(5):1191-1202.
2. Mondoon S., Shibata K. and Yoshikai Y. 2017.
   In vivo blockade of T cell development reveals alternative pathways for generation of intraepithelial lymphocytes in mice.
   Immunology Letters. 191:40-46.
3. Mine K., Hirakawa K., Kondo S., Minami M., Okada A., Tsutsu N., Yokogawa Y., Hibio Y., Kojima F., Fujimoto S., Kurisaki H., Katsuta H., Anzai K., Yoshikai Y., Nagafuchi S. and the West Japan Pathogenesis of Diabetes Study Group. 2017.
   Subtyping of Type 1 Diabetes as Classified by Anti-1 GAD Antibody, IgE levels, and Tyrosine kinase 2 (TYK2) Promoter Variant in the Japanese.
   EBioMedicine. 23:46-51.

4. Yamada H., Haraguchi A., Sakuraba K., Okazaki K., Fukushi J., Hideki Mizu-Uchi H., Akasaki Y., Esaki Y., Kamura S., Fujimura K., Kondo M., Miyahara H., Nakashima Y. and Yoshikai Y. 2017.
   Th1 is the predominant helper T cell subset that produces GM-CSF in the joint of rheumatoid arthritis.
   RMD Open. 3(1):e000487.
5. Raposo B., Merky P., Lundqvist C., Yamada H., Urbonaviciute V., Niaudet C., Viljanen J., Kihlberg J., Kyewski B., Ekwall O., Holmdahl R. and Backlund J. 2018.
   T cells specific for post-translational modifications escape intrathymic tolerance induction.
   Nat Commun. 24;9(1):353.
6. Shimba A., Cui G., Tani-ichi S., Ogawa M., Abe S., Okazaki F., Kitano S., Miyach H., Yamada H., Hara T., Yoshikai Y., Nagasawa T., Schütz G. and Ikuta K. 2018.
   Glucocorticoids drive diurnal oscillations in T cell distribution and responses by inducing interleukin-7 receptor and CXCR4.
   Immunity 48(2):286-298.
7. Takeda A., Yamada H., Hasegawa E., Arima M., Notomi S., Myojin S., Yoshimura T., Hisatomi T., Enaida H., Yanai R., Kimura K., Ishibashi T., Sonoda KH. 2018.
   Crucial role of P2X7 receptor for effector T cell activation in experimental autoimmune uveitis.
   Jpn J Ophthalmol. 62(3):398-406.
8. Maimaitijiang G., Shinoda K., Nakamura Y., Masaki K., Matsushita T., Yamasaki, R., Yoshikai Y. and Kira J. 2018.
   Association of decreased percentage of Vdelta2^{+}Vgamma9^{+} gamma delta T cells with disease severity in multiple sclerosis.
   Font Immunol. 9:748.
9. Haraguchi A., Yamada H., Kondo M., Okazaki K., J. Fukushi J., Oyamada A., YoshikaiY. and Nakashima Y. 2018.
   Serum IgG ACPA-IgM RF immune complexes were detected in rheumatoid arthritis patients positive for IgM ACPA.
   Clin Exp Rheumatol. in press.

著書

1. 吉開泰信．2017.
   「アジュバントとしての IL-15」
   次世代アジュバント開発のためのメカニズム解明と安全性評価（監修　石井健），pp202-210，シーエムシー出版.
2. 吉開泰信．2017.
   「感染免疫」pp108-134，pp189-204「免疫不全症」pp136-149，pp205-215
   シンプル免疫学 改訂第 5 版（高橋利忠，中島泉，吉開泰信 編），南江堂.

3. 吉開泰信．2018.
「リンパ球抗原レセプターの産生」
免疫生物学原著第 9 版 （笹月健彦，吉開泰信 監訳），南江堂.

総説

1. 永淵正法，勝田仁，三根敬一朗，吉開泰信．2017.
ウイルスによる膵島細胞障害 －ウイルス糖尿病予防ワクチンの開発は可能か？－
実験医学，35(2)40-46.
2. 吉開泰信．2017.
IL-7 と IL17Aγδ 型 T 細胞
医学のあゆみ，216(11)1077-1082.
3. 吉開泰信．2018.
H2-M3 拘束性 T 細胞の生体防御における意義
医学のあゆみ，265(4)259-263.
4. 吉開泰信．2018.
生体防御は個体発生を繰り返す－γδ 型 T 細胞と感染防御－
福岡医学雑誌，108(10,11)230-236.

学会発表

1. 山田久方，原口明久，近藤正一，岡崎賢，福士純一，赤崎幸穂，池村聡，吉開泰信，中島康晴. (2017, 4/20-4/22)
関節リウマチ患者血清中で IgG 型抗シトルリンタンパク抗体(ACPA) - IgM 型リウマチ因子複合体が IgM 型 ACPA として検出される.
第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会，福岡市.
2. 三根敬一朗，永淵正法. (2017, 5/27-5/28)
ウイルス糖尿病感受性遺伝子と考えられる TYK2 Promoter Variant および抗 GAD 抗体,IgE をマーカーにした 1 型糖尿病のサブタイピング.
第 58 回日本臨床ウイルス学会，長崎市.
3. 野口直人，園田梨沙，畑野晋也，村上哲晋，山田久方，大原直也，吉開泰信．(2017, 6/29-7/1)
Mycobacterium bovis BCG 感染における IL-21 による疲弊 $CD8^+$T 細胞制御機構
第 28 回日本生体防御学会学術総会，相模原市.
4. Koji Shinoda, Guzailiayi Maimaitijiang, Yuri Nakamura, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Ryo Yamasaki, Yasunobu Yoshikai, Jun-ichi Kira. (2017, 8/5)
Derangement of γδ T cell repertoire is associated with disease severity of multiple sclerosis.
MS Summer College 2017 , 神戸市.

5. Guzailiayi Maimaitijiang, Koji Shinoda, Yuri Nakamura, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Ryo Yamasaki, Yasunobu Yoshikai, Jun-ichi Kira. (2017, 9/16-9/21)
Derangement of γδ T cell subsets is associated with disease severity of multiple sclerosis.
XXIII World Congress of Neurology , 京都府.
6. 山田久方，原口明久，櫻庭康司，岡崎賢，福士純一，水内秀城，赤崎幸穂，江崎幸雄，嘉村聡志，藤村謙次郎，近藤正一，宮原寿明，中島康晴，吉開泰信. (2017, 9/28-9/30)
関節リウマチにおける GM-CSF 産生 CD４T 細胞サブセットの同定.
第 45 回日本臨床免疫学会総会，東京都.
7. 篠田紘司, グザリアイ ママティジャン, 中村優理, 眞﨑勝久, 松下拓也, 山﨑亮, 吉開泰信, 吉良潤一. (2017, 10/6-10/7)
γδ 型 T 細胞受容体のレパトワ偏倚は多発性硬化症の臨床的障害度と有意に関連する.
第 29 回日本神経免疫学会学術集会 ，札幌市.
8. Koji Shinoda, Guzailiayi Maimaitijiang, Yuri Nakamura, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Ryo Yamasaki, Yasunobu Yoshikai, Jun-ichi Kira. (2017, 10/25-10/28)
A distinct repertoire of the γδ T cell population is associated with disease severity of multiple sclerosis.
MSParis2017, パリ .
9. Guzailiayi Maimaitijiang, Koji Shinoda, Yuri Nakamura, Takuya Matsushita, Ryo Yamasaki, Yasunobu Yoshikai, Jun-ichi Kira. (2017, 11/23-11/25)
Deviated Repertoire of γδ T Cells is Associated with Disease Severity of Multiple Sclerosis.
The 10th Congress of the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS), Ho Chi Minh, Vietnam.
10. Shinya Hatano, Hisakata Yamada, Yasunobu Yoshikai. (2017, 12/12-12/14)
Development of new monoclonal antibody specific for murine Vγ6 chain.
第 46 回日本免疫学会学術集会，仙台市.
11. Naoto Noguchi, Risa Nakamura, Shinya Hatano, Hisakata Yamada, Xun Sun, Naoya Ohara, Yasunobu Yoshikai. (2017, 12/12-12/14)
IL-21 induces short-lived effector $CD8^+$ T cells but does not inhibit their exhaustion after *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin infection in mice.
第 46 回日本免疫学会学術集会，仙台市.
12. Koji Shinoda, Guzailiayi Maimaitijiang, Yuri Nakamura, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Ryo Yamasaki, Yasunobu Yoshikai, Jun-ichi Kira. (2017, 12/12-12/14)
A distinct repertoire of the γδ T cell population is associated with disease severity of multiple sclerosis.
第 46 回日本免疫学会学術集会, 仙台市.
13. Natsumi Kikuchi, Sayaka Ishihara, Tsuyoshi Sato, Shinichiro Sawa, Kensuke Shibata, Yasunobu

Yoshikai, Koko Katagiri. (2017, 12/12-12/14)
The roles of ILC3 and γδT cells in the development of colitis of the model-mice.
第 46 回日本免疫学会学術集会，仙台市.

14. 畑野晋也，村上哲晋，野口直人，山田久方，吉開泰信. (2018, 1/9-1/10)
Bcl11b 非依存的に発生する $CD5^{-}NK1.1^{+}$ γδ T 細胞は早期の感染防御に関与する.
科学研究費補助金 新学術領域研究「ネオ･セルフの生成･機能･構造」
第 1 回 若手の会(第 2 回 領域班会議)，淡路市.

15. 三根敬一朗，平川可奈子，日比生由美，小島夫美子，栗崎宏憲，藤本秀士，南昌江，岡田朗，筒信隆，近藤しおり，横川泰，吉開泰信，松田やよい，森仁恵，高橋宏和，安西慶三，永淵正法. (2018, 1/27)
TYK2 遺伝子多型と糖尿病.
第 62 回九州糖尿病懇話会，福岡市.

16. 野口直人，中村梨沙，畑野晋也，山田久方，Xun Sun，大原直也，吉開泰信. (2018, 3/27-3/29)
IL-21 induces short-lived effector CD8+ T cells after BCG infection in mice.
第 91 回日本細菌学会総会，福岡市.

17. 畑野晋也，村上哲晋，野口直人，山田久方，吉開泰信. (2018, 3/27-3/29)
Bcl11b-independent $CD5^{-}NK1.1^{+}$γδ T cells participate in early protection against *Listeria* infection.
第 91 回細菌学会総会，福岡市.

免疫制御学分野（分子免疫学分野）

Division of Molecular and Cellular Immunology

教　授：山崎　晶

Professor : Sho Yamasaki, Ph.D.

本分野では，免疫受容体を介する外界の適切な認識と免疫応答の制御機構の解明に注力して研究を行っている．生体は常に自己・非自己に起因する危機に曝されているが，我々の免疫系はこれを様々な免疫受容体で察知し，多様な細胞応答を惹起して個体の恒常性を維持している．当分野では，免疫受容体を介する自己・非自己の認識機構の分子基盤の解明を通して，感染性疾患，自己免疫疾患に対する有効な治療法の確立に寄与したいと考えている．

平成 29 年 4 月より修士課程大学院生として島根徹が参加した．平成 30 年 3 月に渡邊美幸が修士課程を，高野智嗣が博士課程を修了し，今井崇史が単位取得退学した．また平成 30 年 3 月にテクニカルスタッフ 岩井覚，准教授 大洞将嗣が退職し，教授 山崎晶はクロスアポイント契約満了した．免疫受容体が自己・非自己・損傷自己を識別する戦略と普遍原理の解明を目指して，以下に掲げるテーマに関して研究を行ってきた．

Ａ．Ｃ型レクチンレセプターによる自己・非自己の認識と意義

ａ．Ｃ型レクチン Mincle が認識する内因性リガンドの同定

C 型レクチン Mincle（macrophage inducible C-type lectin, Clec4e）はストレスに伴って発現が誘導され，炎症性サイトカイン産生等を促す活性化レセプターである．我々はこれまで，Mincle が生体の危機を感知して，炎症を促すセンサーとして機能することを見出しており，そのリガンドとして，結核菌由来のトレハロースジミコール酸（TDM; trehalose-6,6’-dimycolate）をはじめ，病原性真菌由来の糖脂質を同定してきている．これらに加えて，新たな病原性細菌 2 種類から，新たな糖脂質リガンドを同定した．また，Mincle が損傷自己組織をも認識することから，新たな DAMPs（damage-associated molecular patterns）としての内因性リガンドの探索を行ったところ，内因性脂質リガンド、グルコシルセラミドの同定に成功した．グルコシルセラミドはゴーシェ病、パーキンソン病の原因となる脂質成分であり，こうした疾患への新たな治療の方法論を提供すると期待される．

ｂ．新規結核菌受容体の発見

これまで，C 型レクチン受容体に属する Mincle，MCL，Dectin-2 が，同一の染色体上でクラスターを形成し，いずれも結核菌特有の糖脂質を認識する活性化受容体として機能していることを示してきた．近年，この領域に存在する新たな C 型レクチン受容体 DCAR が結核菌を直接認識することを見出した．この受容体は他のファミリーと異なり，単球由来炎症性マクロファージに限局して発現しており，そのリガンドはこれまでアジュバント活性が知られていた結核菌特有の糖脂質フォスファチジルイノシトールマンノシド（PIM）であった．

ｃ．新規抑制性 C 型レクチンの自己・非自己リガンドの同定

C 型レクチンには未だリガンド不明の orphan receptor が数多く残されている．レポーター細胞を用いて，これら機能未知のレクチンレセプターの自己・非自己リガンドの探索を実施したところ，新たに病原性真菌を認識する受容体，結核菌を認識する受容体，未知の自己成分を認識する抑制性受容体 MICL を見出した．現在リガンドの同定，またその認識の生理的意義解明に注力した研究を推進している．

Ｂ．T 細胞抗原受容体を介する自己の識別と T 細胞分化の制御機構

ａ．positive/negative selection の分子機構

αβTCR を発現する未熟 T 細胞は，胸腺において認識する抗原の親和性に応じて生存，死の運命が決定される（positive/negative selection）と考えられている．ところが，TCR がどのような分子機構でリガンドの質的差異を識別し，異なる細胞応答を惹起しているのかは未だに不明である．近年我々は，positive selection に伴って強くリン酸化されるセリン・スレオニンキナーゼ protein kinase D (PKD)を見出し，PKD 欠損マウスを樹立したところ，CD4+ T 細胞のみが特異的に消失することを見出した．また，プロテオミクスを用いて胸腺細胞における PKD の特異的な基質として、SHP-1 を同定した．当該マウスの解析を通して，受容体が抗原の微弱な質的違いを感知し，異なった細胞応答に振り分ける機構の普遍原理を明らかにすることを目指している．

ｂ．成熟 T 細胞の活性化と維持を担う分子機構の解明

成熟 T 細胞は，強い親和性のペプチドを認識して活性化される一方，弱い自己抗原を認識することによって末梢で維持されていると考えられている．ところが，TCR を介する末梢 T 細胞の維持機構は適切な実験系がなく，これまで不明であった．そこで，末梢 T 細胞特異的に Cre を発現するマウスを樹立し，細胞増殖・分化に重要な Erk1/2 を成熟 T 細胞でのみ特異的に欠損するマウスを作成して解析したところ，強さの異なるそれぞれの抗原に対する T 細胞応答における寄与に差異が見出された．

業績目録

原著論文

1. A.J. Foster, M. Nagata, X. Lu, A.T. Lynch, Z. Omahdi, E. Ishikawa, S. Yamasaki, M.S.M. Timmer, B.L. Stocker. 2018.
   Lipidated Brartemicin Analogues Are Potent Th1-Stimulating Vaccine Adjuvants.
   J. Med. Chem. 61,1045-1060.
2. T. Ushijima, N. Fujimoto, S. Matsuyama, M. Kan-O, H. Kiyonari, G. Shioi, Y. Kage, S. Yamasaki, R. Takeya, H. Sumimoto. 2018.
   The actin-organizing formin protein Fhod3 is required for postnatal development and functional maintenance of the adult heart in mice.
   J. Biol. Chem. 293, 148-162.
3. T.J. Kottom, D.M. Hebrink, P.E. Jenson, P.L. Marsolek, M. Wüthrich, H. Wang, B. Klein, S. Yamasaki, A.H.Limper. 2018.
   Dectin-2 Is a C-Type Lectin Receptor that Recognizes Pneumocystis and Participates in Innate Immune Responses.
   Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 58, 232-240.
4. M. Shiokawa, S. Yamasaki, S. Saijo. 2017.
   C-type lectin receptors in anti-fungal immunity.
   Curr. Opin. Microbiol. 40, 123-130.
5. M. Shiokawa, X. Lu, Y. Miyake, E. Ishikawa, G. Pagès, J. Pouysségur, M. Ogata, S. Yamasaki. 2017.
   Spontaneous chondroma formation in CD2-Cre-driven Erk-deficient mice.
   Int. Immunol. 29, 479-485.
6. K. Sato, Z. Omahdi, K. Shibata, K.H. Sonoda, S. Yamasaki, Tanaka H. 2017.
   Synthesis and Biological Evaluation of O-Methylated Glycolipids Related to PGLs via Direct Stereoselective Glycosidation and Sequential Suzuki-Miyaura Coupling using Boracyclane.
   Chemistry. 23, 16374-16379.
7. T. Takano, C. Motozono, T. Imai, K.H. Sonoda, Y. Nakanishi, S.Yamasaki. 2017.
   Dectin-1 intracellular domain determines species-specific ligand spectrum by modulating receptor sensitivity.
   J. Biol. Chem. 292, 16933-16941.
8. M. Nagata, Y. Izumi, E. Ishikawa, R. Kiyotake, R. Doi, S. Iwai, Z. Omahdi, T. Yamaji, T. Miyamoto, T, Bamba, S.Yamasaki. 2017.
   Intracellular metabolite β-glucosylceramide is an endogenous Mincle ligand possessing

immunostimulatory activity.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 114, E3285-E3294.

9. T.J. Kottom, D.M. Hebrink, P.E. Jenson, V. Nandakumar, M. Wüthrich, H. Wang, B. Klein, S. Yamasaki, B. Lepenies, A.H. Limper. 2017.
The Interaction of Pneumocystis with the C-Type Lectin Receptor Mincle Exerts a Significant Role in Host Defense against Infection.
J. Immunol. 198, 3515-3525.

総説

1. 永田雅大、島根徹、山崎晶. 2018.
糖脂質認識を介した C 型レクチン受容体 Mincle による異物識別機構.
生化学、in press
2. 西村直矢、土師正二郎、本園千尋. 2017.
結核菌を認識するあらたな C 型レクチン受容体.
医学のあゆみ, 131243 -131244.
3. 永田雅大、石川絵里、山崎晶. 2017.
C 型レクチンを介する自己・非自己認識機構とその意義.
臨床免疫・アレルギー科, 67, 459-465.
4. 永田雅大、石川絵里、山崎晶. 2017.
内因性アジュバントとしてのグルコシルセラミドの新たな機能.
炎症と免疫, 25, 372-376.
5. 鳥越祥太、豊永憲司、山崎晶.　2017.
C 型レクチン受容体 DCAR による結核菌の認識.
感染炎症免疫, 47, 2-11.
6. 石川絵里、山崎晶.　2017.
プロテインキナーゼ D による未熟 T 細胞の分化制御.
生化学, 89, 748-751.

学会発表

1. 山崎晶　(2016, 4/12).
レクチン受容体による糖脂質認識と免疫応答.
東京脂質談話会, 東京.
2. Sho Yamasaki (2017, 4/17-21).
Immune Responses against Mycobacteria via C-type Lectin Receptors.
2017 Cold Spring Harbor Asia, Suzhou, Jiangsu, China.

3. 山崎晶 (2017, 5/15).
レクチン受容体を介した免疫応答のしくみ.
自治医科大学大学院特別講義, 栃木.
4. Sho Yamasaki (2017, 5/23-27).
Immune Responses against Mycobacteria via C-type Lectin Receptors.
18th International Symposium on the Biology of Actinomycetes, Jeju, Korea.
5. Moe Shiokawa, Xiuyuan Lu, Yasunobu Miyake, Masato Ogata, Sho Yamasaki (2017, 6/27-6/29).
Abnormal Cartilage Growth in CD2-Cre-driven Erk-deficient mice.
第 3 回日本骨免疫学会, 沖縄.
6. 山崎晶 (2017/7/31-8/3).
レクチン受容体を介する免疫応答.
第 19 回免疫サマースクール, 神奈川.
7. Sho Yamasaki (2017, 8/24-9/1).
Immune recognition of self and non-self glycolipids via C-type lectin receptors.
24th International Symposium on Glycoconjugates (GLYCO24), Jeju, Korea.
8. Sho Yamasaki (2017, 9/12-15).
Sensing tissue damage through C-type lectin receptors.
47th Annual Meeting of the German Society for Immunology, Erlangen, Germany.
9. 山崎晶 (2017, 10/20).
ITAM 受容体を介する生体の危機感知機構.
東京大学大学院薬学系研究科講義, 東京.
10. 山崎晶 (2017, 10/26-27).
Immune recognition of bacterial glycolipids via C-type lectin receptors.
第 15 回日本糖鎖科学コンソーシアム(JCGG)シンポジウム, 福岡.
11. Sho Yamasaki (2017, 10/29-11/2).
Recognition of intracellular metabolites through C-type lectin receptors.
5th Annual Meeting of International Cytokine and Society, 金沢.
12. 渡邊美幸, 山崎晶 (2017, 10/29-11/2).
The quantity of initial FcRγ signaling determines cytokine profile in dendritic cells.
The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society, 金沢.
13. Sho Yamasaki (2017, 11/6-7).
Immune regulation through C-type lectin receptors.
The International symposium on the 50th anniversary of Chungnam National University, School of Medicine (CNU-SOM), Daejeon, Korea.
14. Sho Yamasaki (2017.12.6-9).

レクチン受容体による内因性糖脂質の認識とその意義.
2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017），神戸.

15. Ishikawa Eri, Yamasaki Sho (2017, 12/12-14).
A critical role of protein kinase D in NKT cell development.
第 46 回日本免疫学会学術集会, 仙台.

16. Masahiro Nagata, Eri Ishikawa, Sho Yamasaki (2017, 12/12-14).
Intracellular metabolite, β-glucosylceramide, is an endogenous adjuvant acting through Mincle.
日本免疫学会総会・学術集会, 仙台.

17. Haji Shojiro, Nagata Masahiro, Yamasaki Sho (2017, 12/12-14).
Recognition of lipids from *Helicobacter pylori* by dendritic cell immunoactivating receptor (DCAR).
第 46 回日本免疫学会学術集会, 仙台.

18. Imai Takashi, Yamasaki Sho (2017, 12/12-14).
Identification of Mincle agonists and antagonists in Group A *Streptococcus.*
第 46 回日本免疫学会学術集会, 仙台.

19. 渡邊美幸, 山崎晶 (2017, 12/12-12/14).
Early FcRγ-Erk signaling determines cytokine profile of dendritic cells through C-type lectin receptors.
第 46 回日本免疫学会学術集会, 仙台.

20. 山崎晶 (2017, 12/21).
レクチン受容体を介する異物認識と免疫応答.
鳥取大学医学部生命科学科特別講義Ｉ・感染防御セミナー, 鳥取.

21. 山崎晶 (2018, 1/17).
レクチン受容体を介する異物認識と免疫応答.
山口大学獣医学部講義, 山口.

22. Yamasaki Sho (2018, 1/23).
Development of mycobacterial glycolipids-based adjuvants using nanoparticle technology.
第 11 回次世代アジュバント研究会, 大阪.

23. Nagata M, Ishikawa E, Yamasaki S (2018, 1/22-26).
Intracellular metabolite, β-glucosylceramide, is an endogenous adjuvant acting through Mincle.
The 7th NIF Winter School, 大阪.

24. Sho Yamasaki (2018, 2/11-16).
Recognition of glucosylceraminde through immune receptors.
Glycolipid and Sphingolipid Biology Gordon Research Conference, Galveston, USA.

25. 山崎晶 (2018/2/19-20).

C 型レクチン受容体を介するA群溶血性レンサ球菌の認識.
糖鎖免疫研究集会 Glyco-immunology 2018, 東京.

26. Sho Yamasaki (2018, 2/26).
Regulation of Immune Responses via C-type Lection Receptors.
理化学研究所統合生命医科学研究センター疾患生物学セミナー, 神奈川.

27. 山崎晶 (2018, 3/6).
レクチン受容体を介する病原体認識機構.
東京大学医科学研究所共同研究拠点成果報告会特別講演, 東京.

分子免疫学分野
Division of Molecular Immunology

准教授：大洞　将嗣
Associate Professor：Masatsugu Oh-hora, Ph.D.

本分野では，生体内イオンによる免疫応答の制御機構の解明に注力して研究を行っている．生体内には,カルシウム,マグネシウム,カリウムなど様々なイオンが存在し,それぞれ様々な組織や細胞で重要な機能を持つ.免疫細胞も,免疫受容体刺激によって細胞内と細胞外でイオンの流出入が生じ,多様な細胞応答を惹起して免疫システムの恒常性を維持している．当分野では，免疫細胞におけるカルシウムシグナルの活性化機構と標的分子による機能発現の解析することによって，免疫細胞の分化,感染防御,自己免疫疾患発症の分子基盤を解明し、新規免疫療法の確立に貢献したいと考えています.

Ａ．カルシウムシグナルによる免疫細胞の制御機構

ａ．カルシウムによる「アゴニスト選択」／「正の選択」の制御機構の解明

これまでの研究から,STIM1 や STIM2 によって制御されるストア作動性カルシウム流入は、制御性 T 細胞などの「アゴニスト選択」される T 細胞の分化を制御していることが明らかとなった．その分子メカニズムを説明する候補の１つとして、ストア作動性カルシウム流入で活性化されるカルシウムシグナルが,エピジェネティックな変化を制御する分子の発現を制御していることを見いだしており,現在これらの分子の発現制御機構を解析中である.また,それらの T 細胞特異的な遺伝子欠損マウスを作製中である.

一方，ストア作動性カルシウム流入は、「正の選択」には必須ではないことも明らかとなった.カルシウム依存性脱リン酸化酵素カルシニューリンが,「正の選択」を制御していることが明らかにされている.しかし,カルシニューリンを活性化させるカルシウム流入機構は依然として不明であるため,どのようなチャネルがカルシニューリンによる「正の選択」を支持しているのかを解析中である.現在までに,阻害剤を用いた実験から、複数のカルシウム透過性チャネルを候補として同定した.また現在,「正の選択」におけるカルシニューリンの標的分子の同定を,リン酸化プロテームや RNA シーケンスなどを駆使して行っている.

ｂ．樹状細胞におけるカルシウム流入の制御機構とその意義の解明

免疫応答における樹状細胞のシグナル伝達経路は,NF-κB 経路を中心に解析が行わ

れており,カルシウムシグナル経路の役割はほとんど明らかにされていない.これまでの研究から, ITAM モチーフを有する C 型レクチン受容体,ITAM モチーフを有する FcRγと結合する受容体は,ホスホリパーゼ Cγの活性化を介して,ストア作動性カルシウム流入も活性化することがわかっている.現在,樹状細胞におけるカルシウムシグナルの活性化機構とその下流の標的分子の同定,炎症応答や感染防御といった個体レベルの解析を行っており,カルシウムシグナルを欠損した樹状細胞をもつマウス個体において有意な表現型を認めている.

ｃ．ストア作動性カルシウム流入の異常による疾患発症メカニズムの解析

これまでの研究から、制御分子 STIM1 とチャネル ORAI1 で制御されるストア作動性カルシウム流入を欠損することによって、重症複合免疫不全症候群と自己免疫疾患を同時に発症することを明らかにしている.この自己免疫疾患の特徴として,特定の T 細胞が増加し、IL-4 を産生する。それに伴い、血清中の抗体量の増加であることを明らかにしている.現在,さらなる自己免疫疾患発症の分子制御機構の解析を行っている.

業績目録

原著論文

1. Murata K, Motomura Y, Tanaka T, Kanno S, Yano T, Onimura M, Sinomiya A, Nishio H, Sakai Y, Oh-hora M, Hara H, Fukase K, Takada H, Masuda S, Ohga S, Yamasaki S, Hara T. 2017.
   Calcineurin inhibitors exacerbate coronary arteritis via the MyD88 signalling pathway in a murine model of Kawasaki disease.
   Clin Exp Immunol. 190, 54–67.
2. Furukawa Y, Haruyama N, Nikaido M, Nakanishi M, Ryu N, Oh-hora M, Kuremoto K, Yoshizaki K, Takano Y, Takahashi I. 2017.
   Stim1 regulates enamel mineralization and ameloblast modulation.
   J Dent Res. 96, 1422-1429.
3. Ohta T, Yoshikawa S, Tabakawa Y, Yamaji K, Ishiwata K, Shitara H, Taya C, Oh-hora M, Kawano Y, Miyake K, Yamanishi Y, Yonekawa H, Watanabe N, Kanuka H, Karasuyama H. 2017.
   Skin $CD4^+$ memory T cells play an essential role in acquired anti-tick immunity through Inteleukin-3–mediated basophil recruitment to tick–feeding sites.
   Front Immunol. 16, 1348.

著書

1. Oh-hora M, Lu X. 2017.
   Function of Orai/Stim proteins studied in transgenic animal models.
   Calcium entry channels in non-excitable cells, pp.107–125.
   CRC press, US.

学会発表

1. Soichiro Yoshikawa, Masatsugu Oh-hora, Kensuke Miyake, Yohei Kawano, Yoshinori Yamanishi, Hajime Karasuyama (2017, 12/12-12/14).
   Prolonged Ca^{2+} influx via STIM2 is essential for cytokine–induced IL–4 production in basophils.
   第 46 回日本免疫学会学術集会，仙台.