

[0025]九州大学生体防御医学研究所年報 : 2010

<https://doi.org/10.15017/26853>

出版情報 : 九州大学生体防御医学研究所年報. 25, 2011. 九州大学生体防御医学研究所
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

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んだ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。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 22 年 4 月から、大学院医学系学府博士課程（DC）の中村真隆（基礎）、有森陽二郎（呼吸器科）、櫻庭康司（整形外科）が教室に参加した。平成 22 年 10 月から研究生（国費留学）として郭穎が、平成 23 年 2 月から、黄 銀霞が訪問研究員として教室に参加した。平成 23 年 3 月 DC3 年生の中村梨沙が短縮修了で、DC4 年の隈部志野が博士号を取得した。

A. 感染症

インフルエンザウイルスの感染は、宿主に重篤な急性肺炎を引き起こし、その結果高い罹患率及び死亡率をもたらす。これまでに、インフルエンザウイルス感染において宿主のインターフェロン（以下 IFN と略）- γ 産生や CD8 T 細胞による細胞傷害活性がウイルス排除に重要な役割を果たすことが示されてきた。しかしインフルエンザウイルス感染において過剰な免疫応答によるサイトカインストームは、宿主に重篤な肺組織破壊を引き起こす。しかし、このインフルエンザウイルス感染後の生存を左右する免疫学的因子の詳細は不明である。そこで本研究では、致死性インフルエンザウイルス感染による致死性肺病態形成におけるインターロイキン（IL）-15 の役割を重要性を IL-15 欠損マウスを用いて検討した。IL-15 欠損マウスにインフルエンザウイルス A/FM/1/47（H1N1, mouse-adapted strain）を感染させたところ、肺でのウイルス数は野生型マウスと差を認めなかったにも関わらず、その生存率は IL-15 欠損マウスで有意に高かった。また、感染後 IL-15 欠損マウスの肺における抗原特異的 CD8 T 細胞が顕著に減少していた。さらに、IL-15 欠損マウスに感染した野生型または IL-15 欠損マウスの CD8 T 細胞を養子移入し感染すると、野生型マウス由来の CD8 T 細胞を移入した IL-15 欠損マウスの生存率が有意に減少した。段落なし CD8 T 細胞を欠損した $\beta 2$ ミクログロブリン欠損マウス及び生体内に抗 CD8 モノクローナル抗体を投与したマウスにおいてもインフルエンザウイルス感染抵抗性を示した。これらの結果より、IL-15 依存性 CD8 T 細胞がインフルエンザウイルス感染における急性肺病態の病原性に関与することを示唆された。（J. Virol. 84:5574-82, 2010）。

B. 癌

1976 年に、Morales らによって 膀胱癌への BCG 療法が報告されて以来、30 年以上もその

機序は不明であった。最近、膀胱に浸潤してくる好中球が TRAIL を介して抗腫瘍効果を示すことが報告された。今回、我々は IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞が BCG 投与直後から IL-17 を産生して好中球を浸潤させることで抗腫瘍効果を担うことが明らかとした。BCG Connaught strain (Immucyst, kindly provided by Nippon kayaku, Tokyo, Japan) 3×10^6 CFU を BCG を膀胱内に投与すると 1 日目から膀胱粘膜に好中球が浸潤してきた。BCG の 1 週間毎の繰り返し投与によって好中球のさらなる増加が認められた。次に膀胱粘膜での IL-17 の産生を ELISA で調べたところ、IL-17 の産生が BCG 投与 1 日目から検出されるようになり、5 日まで継続された。好中球浸潤における IL-17 の重要性を確かめるために、IL-17 ノックアウト (KO) マウスに BCG を膀胱内に投与して好中球の浸潤を調べると、IL-17KO マウスで有意に好中球の浸潤が低下していた。このことから BCG の膀胱接種により産生される IL-17 が好中球浸潤に重要な役割を担っていることが明らかになった。次に IL-17 産生細胞を細胞内サイトカイン FACS で解析した。BCG を 1 週間毎 3 回投与して 22 日の膀胱粘膜浸潤細胞を PMA/ION で刺激して調べたところ、IL-17 産生細胞の大部分が $\gamma\delta$ 型 T 細胞であった。さらに C δ KO マウスに BCG を接種したところ、IL-17 の産生と好中球の浸潤が著しく低下した。一方、抗 CD4 抗体処理マウスや抗 NK1.1 抗体処理マウスでは BCG 接種後の IL-17 産生と好中球浸潤が減少しなかったことから、BCG 接種による IL-17 産生と好中球浸潤は IL-17 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞が重要であることが明らかとなった。次に 1×10^5 MB49 膀胱腫瘍を接種して、1, 8, 15, 22 日目に 3×10^6 CFU の BCG を膀胱内に投与すると生存日数が有意に延長した。抗 Gr1 抗体ではその延長がなくなり、IL-17KO マウスでも BCG による生存延長が認められなかった。C δ KO マウスでも BCG の抗腫瘍効果が認められなかった。以上の結果から BCG の抗膀胱腫瘍効果は IL-17 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞によって担われることが明らかとなった。今回の結果から IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞が BCG 投与直後から IL-17 を産生して好中球を浸潤させることで抗腫瘍効果を担うことが明らかとなった。感染直後から IL-17 が産生されることから、この反応は TCR を介するものではなく、IL-23 などのサイトカインによる bystander な応答と推測している。(Eur. J. Immunol. 41:246-51, 2011)

C. アレルギー自己免疫病

TNF レセプターファミリーのメンバーである CD30 はおもに活性化 T 細胞に発現され、そこからのシグナルは TRAF1, 2, 3, 5 を介して、増殖、分化、アポトーシス抑制などに働く。一方、TNF ファミリーに属する CD30L はマクロファージ/樹状細胞のみならず、活性化 T 細胞の膜表面に発現されることから、T-T 相互作用による CD30 からのシグナルと CD30L からのリバーシブルシグナルで複雑に制御され、T 細胞機能分化や増殖促進、維持に関与していると考えられる。我々は CD30L KO マウスおよび CD30KO を用いた in vitro での T 細胞の機能分化実験で CD30L/CD30 シグナルが Th17 細胞の産生に重要であることを見いだした(J. Immunol 185:2222-30, 2010)。CD30 からのシグナルはアポトーシスを制御することによって、CD30L からのリバーシブルシグナルは IL-2 の産生を抑制することによって Th17 細胞の分化増殖を促進することを見いだした。本研究では、CD30L/CD30 の T-T 相互作用によるナイーブ T 細胞の Th17 細胞への機能分化における分子機序を明らかにし、その分子基盤にもとづいて、CD30L/CD30 シグナルを標的とした Th17 関連炎症性疾患の新規

生物学的治療法の開発研究を行った(J. Immunol. 185:7671-80, 2010)

業績目録

原著論文

1. Maeda,N., Muta,H., Oflazoglu,E. and Yoshikai Y. :
Susceptibility of human T-cell leukemia virus type I-infected cells to humanized anti-CD30 monoclonal antibodies
in vitro and in vivo
Cancer Sci.101:224-30(2010)
2. Kumabe S., Itsumi M., Yamada H. Yajima T., Matsuguchi T., and Yoshikai Y.:
Dual specificity phosphatase16 is a negative regulator of JNK activity in T cells.
Microbiol. Immunol.54:105-11(2010)
3. Hirose Y., Murosaki S., Fujiki T., Yamamoto Y., Yoshikai Y. and Yamashita M., :
Teichoic acids on Lactobacillus plantarum cell surfaces induce interleukin-12p40 production
Microbiol. Immunol.54:143-51(2010)
4. Gotoh K., Tanaka Y., Nishikimi A., Nakamura R., Yamada H., Maeda N., Ishikawa T., Hoshino K., Uruno T., Cao
Q, Higashi S., Kawaguchi Y, Enjoji M, Takayanagi, R., Kaisho T. Yoshikai, Y. and Fukui Y., :
Selective control of type I IFN induction by the Rac activator DOCK2 during TLR-mediated plasmacytoid dendritic
cell activation
J.Exp.Med. 207:721-30(2010)
5. Nakamura R., Maeda N., Shibata K. Yamada H., Kase T. and Yoshikai Y.,:
Interleukin-15 is critical in the pathogenesis of influenza A virus-induced acute lung injury
J.Virol. 84:5574-82(2010)
6. Sun X. Yamada H., Shibata K., Muta H., Tani K., Podack E.R. Iwakura Y., and Yoshikai Y. :
A critical role of CD30 ligand in TH17 differentiation
J.Immunol185:2222-30(2010)
7. Onzuka T, Tomita Y, Okano S, Shimizu I, Yamada H, Yoshikai Y, Tominaga R.:
Antibody-mediated T-cell reduction or increased levels of chimerism overcome resistance to
cyclophosphamide-induced tolerance in NKT-deficient mice
Scand J Immunol.72:106-17(2010)
8. Saiwai H, Ohkawa Y, Yamada H, Kumamaru H, Harada A, Okano H, Yokomizo T, Iwamoto Y, Okada S.:
The LTB4-BLT1 axis mediates neutrophil infiltration and secondary injury in experimental spinal cord injury.
Am J Pathol.176:2352-66.(2010)
9. H. Kondoh, S. Okano, K. Yoshida, Y. Yonemitsu, Y. Tomita, Y. Yoshikai, N. Wake & K. Sueishi.:
Semi-Allogeneic Dendritic Cells Injected via the Intratumoural Injection Route Show Efficient Antitumour Effects
in Cooperation with Host-Derived Professional Antigen-Presenting Cells
Scand. J. Immunol. 72:476-490(2010)

10. Takeuchi A, Eto M, Tatsugami K, Yamada H, Oki T, Kiyoshima K, Yoshikai Y, Naito S.:
Mechanism of Synergistic Antitumor Effect of Sorafenib and Interferon- α on Treatment of Renal Cell Carcinoma.
J Urol.184:2549-56(2010)
11. Jingushi S, Ohfuji S, Sofue M, Hirota Y, Itoman M, Matsumoto T, Hamada Y, Shindo H, Takatori Y, Yamada H, Yasunaga Y, Ito H, Mori S, Owan I, Fujii G, Ohashi H, Iwamoto Y, Miyanishi K, Iga T, Takahira N, Sugimori T, Sugiyama H, Okano K, Karita T, Ando K, Hamaki T, Hirayama T, Iwata K, Nakasone S, Matsuura M, Mawatari T.:
Multiinstitutional epidemiological study regarding osteoarthritis of the hip in Japan.
J Orthop Sci. 15:626-31(2010)
12. Sun X, Yamada H, Shibata K., Muta H., Tani K., Podack E.R. Iwakura Y. and Yoshikai Y.:
CD30 ligand is a target for a novel biological therapy against colitis associated with Th17 responses
J Immunol.185:7671-80(2010)
13. Takeuchi A., Dejima T., Yamada H., Shibata K., Nakamura R., Eto M., Nakatani T., Seiji Naito S., and Yoshikai Y. :
IL-17 production by $\gamma\delta$ T cells is important for the antitumor effect of Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin treatment against bladder cancer.
Eur. J. Immunol.41:246-51(2011)
14. Okano S. Yonemitsu Y., Shirabe K., Kakeji Y., Maehara Y., Harada M., Yoshikai Y., Inoue M., Hasegawa M., Sueishi K.:
Provision of continuous maturation signaling to dendritic cells by RIG-I-stimulating cytosolic RNA synthesis of Sendai virus.
J. Immunol. 186:1828-39 (2011)
15. Takeuchi A., Etoh, M., Kamiryou Y., Yamada H., Shibata K., Naito S., and Yoshikai Y.:
A reduction of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells by cyclophosphamide contributes to an anti-tumor effect of nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in mice.
Int. J. Cancer.in press(2011)
16. Yamada H., Nakashima Y., Okazaki K., Mawatari T., Fukushi JI., Oyamada A., Fujimura K, Iwamoto Y., and Yoshikai Y.:
Preferential accumulation of activated Th1 cells in the joints of rheumatoid arthritis and osteoarthritis.
J. Rheumatol. in press 2011

総説

1. 吉開 泰信. 2010年
感染防御におけるIL-15,IL-17の役割
医学のあゆみ vol 234 No.5 472-476
2. 孫 遜, 吉開 泰信. 2010年
CD30/CD30Lを介した炎症性腸疾患の制御

感染, 炎症 免疫

3. 山田 久方. 2010年
ヒトのTh17細胞と病態
細胞工学, Vol.29 No.3
4. 山田 久方. 2010年
Th17 cells and human arthritic diseases
Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 33(4):214-21
5. 山田 久方 . 2010年
Current perspectives on the role of IL-17 in autoimmune disease
J Inflamm Res. 3:33 - 4

著書

1. 吉開 泰信. 2010 年
IL-15 モデル動物利用マニュアル (岩倉洋一郎編)
エルアイシー , 東京
2. 吉開 泰信. 2010 年
上皮内リンパ球
臨床粘膜免疫学 (清野宏編)
シナジー東京
3. 山田久方. 2010年
エッセンシャル免疫学 第2版 p394-426
メディカル・サイエンス・インターナショナル

学会発表

1. 秋山美緒、馬渡太郎、中島康晴、岡崎賢、福士純一、山田久方、小山田亜希子、岩本幸英 (2010/4/22-25)
関節リウマチ患者における脂質異常
第54回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸市
2. 中島康晴、岡崎賢、馬渡太郎、福士純一、田代泰隆、秋山美緒、山田久方、都留智巳、岩本幸英 (2010/4/22-25)
関節破壊と生物学的製剤の効果 -小関節と加重関節の違い-
第54回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸市
3. 中島康晴、岡崎賢、馬渡太郎、福士純一、山田久方、田代泰隆、都留智巳、岩本幸英 (2010/4/22-25)
インフリキシマブによる関節破壊抑制効果の検討
第54回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸市
4. 小山田亜希子、吉開泰信、山田久方 (2010/4/22-25)
マウスコラーゲン誘導性関節炎におけるTyk2の重要性
第54回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸市
5. Kensuke Shibata, Hisakata Yamada, Tetsuya Sato, Hiromitsu Hara, Sho Yamasaki, Ryoichiro Kageyama, Yoichiro

- Iwakura, Hiroyuki Toh and Yasunobu Yoshikai (2010/5/19)
The Basic Helix-Loop-Helix protein HES1, is required for the differentiation of naturally occurring interleukin(IL)-17-producing gd T cells.
gd T cell conference , Kiel (Germany)
6. 秋山美緒、馬渡太郎、福士純一、岡崎賢、中島康晴、山田久方、小山田亜希子、岩本幸英 (2010/5/29)
関節リウマチ患者における脂質異常
第83回日本整形外科学会学術集会, 東京都
7. Kensuke Shibata, Hisakata Yamada, and Yasunobu Yoshikai(2010 7/13)
The Basic Helix-Loop-Helix protein HES1, is required for the differentiation of interleukin (IL)-17-producing gd T cells in mycobacterial infection
US-JAPAN COOPERATIVE MEDICAL SCIENCE PROGRAM Forty-five Tuberculosis and Leprosy Research Conference Boston ,USA
8. 中村梨沙、前田直良、野依修、山田久方、柴田健輔、吉開泰信 (2010/7/22-24)
インターロイキン 15 はインフルエンザ A ウイルス感染による急性肺障害の病態形成に重要である
第 21 回日本生体防御学会学術総会, 仙台市
9. 柴田健輔、山田久方、吉開泰信 (2010/7/22-24)
The basic Helix-loop-Helix protein HES1 は自然発生 IL-17 産生 gdT 細胞分化に必要である。
第 21 回日本生体防御学会学術総会, 仙台市
10. 小山田亜希子、吉開泰信、山田久方 (2010/7/22-24)
マウスコラーゲン誘導性関節炎におけるTyk2の重要性
第21回日本生体防御学会学術総会, 仙台市
11. Y. Yoshikai (2010/8/22-27)
Preferential accumulation of Th1 cells in the joints of rheumatoid arthritis and osteoarthritis H. Yamada, A. Oyamada
第14回国際免疫学会 (14th International Congress of Immunology), 神戸市
12. Kensuke Shibata, Hisakata Yamada, Tetsuya Sato, Hiromitsu Hara, Sho Yamasaki, Ryoichiro Kageyama, Yasunobu Yoshikai (2010/8/22-27)
The Basic Helix-Loop-Helix protein HES1 controls the differentiation of naturally occurring interleukin (IL)-17-producing $\gamma\delta$ T cells
第14回国際免疫学会 (14th International Congress of Immunology), 神戸市
13. Oyamada A, Yoshikai Y, Yamada H (2010/8/22-27)
Tyk2 is indispensable for the development of experimental autoimmune disease
第 14 回国際免疫学会 (14th International Congress of Immunology), 神戸市
14. H. Saiwai, Y. Ohkawa, H. Yamada, H. Kumamaru, A. Harada, T. Yokomizo, Y. Iwamoto, S. Okada (2010/8/22-27)
The LTB4-BLT1 axis mediates neutrophil infiltration and secondary injury in experimental spinal cord injury
第14回国際免疫学会 (14th International Congress of Immunology), 神戸市
15. Risa Nakamura, Naoyoshi Maeda, Osamu Noyori, Kensuke Shibata, Hisakata Yamada, Yoshikai Yoshikai

- (2010/8/22-27)
- Interleukin-15 is critical in the pathogenesis of influenza A virus-induced acute lung injury
第14回国際免疫学会 (14th International Congress of Immunology), 神戸市
16. Risa Nakamura, Naoyoshi Maeda, Osamu Noyori, Hisakata Yamada, Kensuke Shibata, Yoshikai Yasunobu.
(2010/8/22-27)
Interleukin-15 is critical in the pathogenesis of influenza A virus-induced acute lung injury.
第14回国際免疫学会 (14th International Congress of Immunology), WS/PP-025b-015, 神戸市
 17. Xun Sun, Hisakata Yamada, Kensuke Shibata, Hiromi Muta, Kenzaburo Tani, Eckhard R Podack, Youichiro Iwakura and Yasunobu Yoshikai (2010/8/22-27)
CD30 ligand/CD30 plays a critical role in Th17 differentiation in mice
第14回国際免疫学会 (14th International Congress of Immunology), 神戸市
 18. Takashi Dejima, Kensuke Shibata, Hisakata Yamada, Yoshikai Yoshikai (2010/8/22-27)
A protective role of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in lung against systemic candidiasis
第14回国際免疫学会 (14th International Congress of Immunology), 神戸市
 19. 中村梨沙、前田直良、野依修、山田久方、柴田健輔、吉開泰信 (2010/8/18-19)
インターロイキン 15 はインフルエンザ A ウイルス感染による急性肺障害の病態形成に重要である
第 5 回 GCOE 理医連携リトリート (第 13 回 九州大学生体防御医学研究所リトリート), 福岡市
 20. Takashi Dejima, Kensuke Shibata, Hisakata Yamada, Yoshikai Yoshikai (2010/8/18-19)
A protective role of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in lung against systemic candidiasis
第5回 GCOE理医連携リトリート (第13回 九州大学生体防御医学研究所リトリート), 福岡市
 21. Risa Nakamura, Naoyoshi Maeda, Kensuke Shibata, Hisakata Yamada, Yasunobu Yoshikai(2011/2/10-14)
Interleukin-15 is critical in the pathogenesis of influenza A virus-induced acute lung injury.
7th九州大学 G-COE & NUS Singapore シンポジウム, P-23, Singapore & Bintan
 22. Yasunobu Yoshikai, Kensuke Shibata, Hisakata Yamada, Tetsuya Sato, Suguru Dejima¹, Masataka Nakamura, Hiroyuki Toh (2011/2/10-14)
Development and function of naturally occurring $\gamma\delta$ T cells in mice
7th九州大学 G-COE & NUS Singapore シンポジウム, Singapore

免疫制御学分野

Division of Molecular and Cellular Immunology

細胞内において多様な情報の受け渡しを担う蛋白質は、基本的な幾つかのモジュールからなっている。これらのモジュールを介した分子間相互作用が蛋白質上で統合されることが、情報伝達機構の複雑な制御を可能にしていると考えられる。

このような観点から、免疫制御学分野では、細胞内情報伝達機構解明の良いモデルとして、食細胞 NADPH オキシダーゼの活性化機構の研究を生化学的・分子生物学的・細胞生物学的手法を用いて行うとともに、構造生物学研究を構造生物学者とのコラボレーションにより進めている。更に、特に蛋白質のドメイン構造とその分子間相互作用の視点から、細胞の極性形成や細胞骨格の制御を担う細胞内情報伝達の研究にも取り組んでいる。

A. 活性酸素生成酵素 NADPH オキシダーゼの活性化の分子機構

食細胞 NADPH オキシダーゼは、病原性微生物の貪食時などにスーパーオキシド（高い殺菌能をもつ種々の活性酸素の前駆物質）を生成する酵素系である。その酵素本体は細胞膜に存在する gp91^{phox}（別名 Nox2）であり、同様に膜蛋白質である p22^{phox} と複合体を形成している。gp91^{phox} は細胞休止時には不活性型であり、その活性化には、特異的アダプター蛋白質（p47^{phox}、p67^{phox} と p40^{phox}：それぞれ SH3 ドメインをもつ）と低分子量 G 蛋白質 Rac が刺激依存性に細胞質から細胞膜に移行して、gp91^{phox}-p22^{phox} 複合体と相互作用する必要がある。2010 年に、私達は、p67^{phox} の Rac 結合 TPR ドメインと活性化ドメインの間の領域が gp91^{phox} の活性化に必須であることを示した [Maehara *et al.*, 2010]。また、ヒト好中球において、ファゴゾーム（食胞）上でのオキシダーゼ活性化に関与する膜リン脂質代謝の詳細を明らかにした [Minakami *et al.*, 2010]。

B. 細胞極性決定の分子機構

線虫から哺乳類に至る動物細胞の極性決定には、3 種の蛋白質からなる Par3-Par6-aPKC 複合体が重要な役割を果たす。この中で Par6 と aPKC の結合は、私達が見い出した新規な蛋白質間相互作用「PB1-PB1 相互作用」によるものであり、aPKC の 1 つである PKC ϵ/λ の PB1 ドメインと Par6 α の PB1 ドメインとの複合体の立体構造をこれまでに解明してきた。私達はさらに、ショウジョウバエの極性蛋白質 Inscuteable (Insc) のヒトホモログを同定・クローニングし、ヒト Insc がヒト Par3 およびヒト LGN と同時に結合できることを見い出している。これらの知見をもとに、2010 年は、さらに 3 量体 G 蛋白質の G α i サブユニットを含む Insc-LGN-G α i の 3 者複合体の形成機構を解明するとともに、その生理機能を明らかにした。また、酵母 two-hybrid スクリーニングにより単離していた新規 Par6 結合蛋白質 Par6BP (Par6-binding protein) が、上皮細胞の極性形成に必要であることを示し、その作用メカニズムを明らかにした。

業績目録

原著論文

1. Minakami, R., Maehara, Y., Kamakura, S., Kumano, O., Miyano, K., and Sumimoto, H. 2010
Membrane phospholipid metabolism during phagocytosis in human neutrophils.
Genes Cells 15, 409–423.
2. Nishida, M., Suda, R., Nagamatsu, Y., Tanabe, S., Onohara, N., Nakaya, M., Kanaho, Y., Shibata, T., Uchida, K., Sumimoto, H., Sato, Y., and Kurose, H. 2010
Pertussis toxin upregulates angiotensin type 1 receptors through Toll-like receptor 4-mediated Rac activation.
J. Biol. Chem. 285, 15268–15277.
3. Rasmussen, I., Pedersen, L. H., Byg, L., Suzuki, K., Sumimoto, H., and Vilhardt, F. 2010
Effects of F/G-actin ratio and actin turn-over rate on NADPH oxidase activity in microglia.
BMC Immunol. 11, 44.
4. Maehara, Y., Miyano, K., Yuzawa, S., Akimoto, R., Takeya, R., and Sumimoto, H. 2010
A conserved region between the TPR and activation domains of p67^{phox} participates in activation of the phagocyte NADPH oxidase.
J. Biol. Chem. 285, 31435–31445.
5. Okamoto, F., Saeki, K., Sumimoto, H., Yamasaki, S., and Yokomizo, T. 2010
Leukotriene B₄ augments and restores FcγRs-dependent phagocytosis in macrophages.
J. Biol. Chem. 285, 41113–41121.
6. Takemoto, D., Kamakura, S., Saikia, S., Becker, Y., Wrenn, R., Tanaka, A., Sumimoto, H., and Scott, B. 2011
Polarity proteins Bem1 and Cdc24 are components of the filamentous fungal NADPH oxidase complex.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108, 2861–2866.

総説

1. Miyano, A., and Sumimoto, H. 2011
Assessment of the Role for Rho family GTPases in NADPH oxidase activation.
Methods Mol. Biol., in press.

著書

1. Sumimoto, H., Minakami, R., and Miyano, K. 2011
The Nox family of NADPH oxidases that deliberately produce reactive oxygen species.
In Free Radical Biology in Digestive Diseases, Front. Gastrointest. Res., vol. 29,
Yoshikawa, T., Suematsu, M., & Naito, Y., eds. (Basel, S. Karger AG), pp. 23–34.

学会発表

1. Sumimoto, H. (6/6-11, 2010) [invited speaker]
Interaction of Nox-family oxidases with p22^{phox} and soluble regulatory proteins.
Gordon Research Conference (Nox Family NADPH Oxidases)
Les Diablerets, the Switzerland
2. 住本 英樹. (1/20-1/21, 2010)
食作用時の活性酸素生成酵素 NADPH オキシダーゼの活性化機構

- 生理学研究所研究会「食食細胞機能のイメージング」, 岡崎
3. 住本 英樹. (3/23, 2010)
レドックスシグナリングと活性酸素生成の調節機構
ワンキャンパスプロジェクト グローバルFUプログラム バイオストレス応答の制御機構研究教育拠点
「International Symposium of Life Sciences」, 福岡
 4. 住本 英樹. (4/3, 2010)
活性酸素と病気: NADPH オキシダーゼの役割
日本臨床検査自動化学会・第24回春期セミナー、福岡
 5. 宮野 佳, 住本 英樹. (7/22-7/24, 2010)
生体防御に重要な活性酸素生成酵素 NADPH オキシダーゼの活性化機構
第21回日本生体防御学会学術総会, 仙台
 6. 山崎 創, 住本 英樹. (12/7-12/10, 2010)
LPS とグルコシルチコイドによる相乗的な遺伝子発現における核タンパク質 I κ B- ζ の役割
BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会), 神戸
 7. 宮野 佳, 住本 英樹. (12/7-12/10, 2010)
活性酸素生成型 NADPH オキシダーゼ(Nox)ファミリーの活性化における膜貫通領域と細胞質領域の役割
BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会), 神戸

分子免疫学分野

Division of Molecular Immunology

発足して2年目を迎えた分子免疫学分野では、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22年4月に生命科学科4年生永田雅大、森大輝が卒業研究学生として、また、11月に九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野（小児科）より本村良知が大学院生として参加した。現在、免疫受容体を介する自己・非自己の認識機構を中心に、以下に掲げるテーマに関して研究を行っている。

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 を介する結核菌の認識

C型レクチン Mincle (macrophage inducible C-type lectin) 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きた。Mincle が認識するリガンドとして、損傷自己より放出される核タンパク質、並びに非自己病原体である病原性真菌、*Malassezia* を同定している。さらに感染制御学分野との共同研究により、新たに Mincle が結核菌由来糖脂質で古くから強いアジュバントとして知られていたトレハロースジミコール酸 (trehalose-6,6'-dimycolate) を認識することを見出した。現在、結核菌感染に対する生体防御応答における Mincle の役割を解析している。また、新たなアジュバント候補という観点から Mincle の新規リガンドの探索を進め、現在いくつかの新規骨格化合物を見出している。

b. C型レクチンの発現制御破綻に伴う疾患の解析

C型レクチン Mincle は通常ストレス時のみ発現し、炎症を促す受容体であることから、その発現制御の破綻が疾患を誘導する可能性も想定される。実際、種々の自己免疫疾患において Mincle の恒常的発現が報告されていることから、Mincle を恒常的に発現するトランスジ

ェニックマウスを樹立し、この因果関係を検討したところ、20週令前に全個体が死亡するという致死性疾患を発症することが判明した。損傷自己の過剰な感知と応答が生体の恒常性破綻と疾患に直結することを示す知見であり、現在疾患発症の分子機構を解析している。

c. 新規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、新たなレクチンレセプターとそのリガンドの同定に至った。現在このレセプターのリガンド認識機構、またその生理的維持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. pre-TCR を介するリガンド非依存的T細胞分化機構の解明

TCR β 鎖の選定に関わるプレT細胞レセプター(pre-TCR)のリガンドは未だ不明であるが、我々は電荷を介した自発的凝集により、リガンド非依存的に分化シグナルを伝達するモデルを提唱している。このモデルを *in vivo* で検証するため、自発的凝集に寄与する pre-TCR α 鎖細胞外領域の荷電アミノ酸を中性アミノ酸に置換したノックインマウスを作製したところ、胸腺における β -selection が顕著に障害されることが判明した。このノックインマウスにおける TCR β 鎖のレパトアは野生型に比べて有意に変化していたことから、“厳しい” positive/negative selection の前段階である β 鎖選択過程としての“緩い” β -selection が TCR 多様性獲得に寄与している可能性が強く示唆された。また、ノックインマウスでは、TCR β 鎖の対立遺伝子排除の破綻が生じており、1つのT細胞に2つのTCR β を発現する細胞の比率が増加していることも明らかとなった。以上より、pre-TCR によるリガンド非依存的シグナルは、pT α に会合し得る β 鎖を広く選択してレパトアを確保し、かつ2つの TCR β 鎖を発現する危険は回避するという生物学的に重要な機能を持ち、またその強さは絶妙なレベルに設定されていることが判明した。

b. positive/negative selection の分子機構

β -selection を経た胸腺細胞は、次に完成した $\alpha \beta$ TCR が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。現在、positive selection のみが障害され、negative selection

は正常であるトランスジェニックマウスを樹立した。また, positive selection が顕著に障害されるノックアウトマウスも樹立した。これらの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。

業績目録

原著論文

1. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov I-I, Umesaki Y, Itoh K and Honda K. 2011.
Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous Clostridium Species.
Science. 331, 337-341.
2. Ishikawa E, Miyake Y, Hara H, Saito T, Yamasaki S. 2010.
Germ-line elimination of electric charge on pre-T-cell receptor (TCR) impairs autonomous signaling for beta-selection and TCR repertoire formation.
Proc Natl Acad Sci U S A. 107, 19979-19984.
3. Okamoto F, Saeki K, Sumimoto H, Yamasaki S, Yokomizo T. 2010.
Leukotriene B4 augments and restores FcγRs-dependent phagocytosis in macrophages.
J Biol Chem. 285, 41113-41121.
4. Miyake, Y., Ishikawa, E., Ishikawa, T., and Yamasaki, S. 2010.
Self and nonself recognition through C-type lectin receptor, Mincle.
Self/Nonself. 1, 1-4.
5. Saijo S, Ikeda S, Yamabe K, Kakuta S, Ishigame H, Akitsu A, Fujikado N, Kusaka T, Kubo S, Chung SH, Komatsu R, Miura N, Adachi Y, Ohno N, Shibuya K, Yamamoto N, Kawakami K, Yamasaki S, Saito T, Akira S, Iwakura Y. 2010.
Dectin-2 recognition of alpha-mannans and induction of Th17 cell differentiation is essential for host defense against Candida albicans.
Immunity. 32, 681-691.

総説

1. 石川哲章, 山崎晶. 2011.
Mincle による免疫制御.

- 炎症と免疫, 19, 3-8.
2. 石川絵里, 山崎晶. 2011.
C型レクチンレセプター, Mincle による損傷自己および微生物の認識.
臨床免疫・アレルギー科, 55, 1-7.
 3. Miyake, Y., Ishikawa, E., Ishikawa, T. and Yamasaki, S. 2010.
Self and nonself recognition through C-type lectin receptor, Mincle.
Self/Nonself, 1, 310-313.
 4. Miyake, Y., and Yamasaki, S. 2010.
C型レクチン Mincle による結核菌の認識およびサイトカイン産生.
医学のあゆみ, 234, 352-356.

学会発表

1. 山崎 晶 (2011, 2/25-27).
生体の危機感知受容体と免疫応答.
第7回宮崎サイエンスキャンプ, 宮崎.
2. Sho Yamasaki (2010, 12/7-10).
Novel receptor for mycobacterial glycolipid.
第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会, 神戸.
3. 三宅靖延 (2010, 12/7-10).
死細胞認識受容体 Mincle の発現制御の破綻に伴う致死性疾患.
第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会, 神戸.
4. Sho Yamasaki (2010, 12/3).
Sensing danger through C-type lectin receptor Mincle.
2010年日本免疫学会シンポジウム, 東京.
5. 山崎 晶 (2010, 11/25-27).
アレルギー炎症における pathogen と danger signal の役割.
第60回 日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京.
6. 山崎 晶 (2010, 9/14).
Cタイプレクチンを介する結核菌アジュバント作用機序.
ワクチンフォーラム 2010, 東京.
7. E. Ishikawa, T. Ishikawa, K. Toyonaga, Y. Miyake and S. Yamasaki (2010, 8/22-27).
Self and non-self recognition through C-type lectin Mincle.

ICI2010 国際免疫学会 14th International Congress of Immunology, 神戸.

8. 山崎 晶 (2010, 7/31-8/1).
死細胞の認識と免疫応答.
日本 Cell Death 学会, 名古屋.
9. Sho Yamasaki (2010, 7/27-28).
Identification of glycolipid ligands for C-type lectin Mincle.
第1回自然炎症国際シンポジウム, 東京.
10. 石川絵里, 三宅靖延, 斉藤隆, 山崎 晶 (2010, 6/4-5).
TCR レパトア形成における β -selection の意義
第20回KTCC 学術集会, 京都.
11. Sho Yamasaki (2010, 5/20-21).
Self and non-self recognition through C-type lectin receptors.
第18回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム, 熊本.