

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの
発症機構と治療技術」
研究課題「樹状細胞制御に基づく粘膜免疫疾患の
克服」

研究終了報告書

研究期間 平成20年10月～平成26年 3月

研究代表者: 樗木 俊聡
(東京医科歯科大学難治疾患研究所、
教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

IgA はその大部分が腸関連リンパ組織でつくられる。感染などの非常時に限らず、特に感染のない状態でも、恒常的に大量の IgA が産生されている。この IgA は、常在菌から粘膜を守ると同時に常在菌叢のバランスを良好に維持することによって、腸粘膜の免疫寛容・恒常性の維持に貢献している。樗木グループは、恒常的 IgA 産生における樹状細胞 (DC) の役割について検討した。DC は、従来型 DC (cDC) と形質細胞様 DC (pDC) に大別されるが、cDC に比べ pDC が強くかつ直接 B 細胞を刺激して IgA 産生を誘導することが判明した。岩田グループとの共同研究により、IgA 産生を促すことが知られているレチノイン酸合成酵素 (RALDH) の活性を、同グループが開発したフローサイトメーターで定量することが可能な方法で測定した結果、cDC に有意な RALDH 活性が認められたのとは対照的に、pDC には同活性が検出されなかった。そこで、IgA 産生を促す APRIL および BAFF を検討したところ、pDC で有意に高い発現が認められた (粘膜型 pDC)。さらに、常在菌叢の刺激によりストローマ細胞から産生される I 型 IFN が、粘膜型 pDC の誘導に重要なことが判明した (**Immunity** 34, 247-257 (2011))。本成果は同号の Preview で紹介された。また、JST と東京医科歯科大学との共同でプレスリリースを行った。

腸関連リンパ組織に存在する cDC は、TGF- β やレチノイン酸などを産生して免疫寛容環境の構築に貢献している。pDC の産生するIDO や IL-10 などによる免疫抑制、経口免疫寛容における重要性も報告されている。それら DC は造血幹細胞を起源とし、DC のみを生み出す源の細胞 (DC 前駆細胞) を経て DC に分化する。樗木グループは、過去にスイスのグループとの共同研究として DC 前駆細胞 (CDP) を同定したが、CDP から供給される大部分が cDC であったため、pDC の供給源としての未知の DC 前駆細胞の存在が予測されていた。そのような背景下、樗木グループは、稲葉グループとの共同研究として、卓越した pDC 供給能をもつ新しい DC 前駆細胞の同定に成功した (**Immunity** 38, 943-957 (2013))。同前駆細胞 1 個から 500-1,000 個の DC が供給可能で、pDC の数は CDP の 7~8 倍に達した。特に、前駆細胞の性状解析および CDP と新規 DC 前駆細胞との分化過程における相互関係の解析は、稲葉グループと詳細な議論を重ね共同で行った。本成果は同号の Preview で紹介され、Featured Article に選出された。また、東京医科歯科大学と JST との共同でプレスリリースを行った。

ビタミン A の代謝産物レチノールは cDC の RALDH によってさらにレチノイン酸に変換され、レチノイン酸は Treg の誘導などを介して腸の免疫寛容環境の誘導に貢献する。岩田グループは、ビタミン A 欠乏マウスにおいて、腸間膜リンパ節 DC (通常は Treg を誘導) が炎症性 Th2, Th17 などのエフェクター T 細胞を誘導するようになり、経口免疫寛容の破綻をもたらすこと、さらに炎症性 Th2 の産生する IL-13 依存性に、経口抗原特異的 IgE が誘導されることを見出した。ビタミン A 欠乏によって経口免疫寛容が破綻し、食物アレルギーが誘導されることを示唆している。さらに樗木グループとの共同研究によって、この腸間膜リンパ節 DC が CD103⁺CD11b⁺ cDC であることを明らかにした (**Mucosal Immunol**, 2013 Nov 13 [Epub ahead of print])。

これらマウスの知見に基づき、門脇グループは、ヒト末梢血および腸間膜リンパ節より DC を精製して、レチノイン酸産生 DC サブセットの同定を試みた。その結果、ヒト末梢血 CD1c⁺mDC を GM-CSF・ATRA・1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (VD₃) で培養することによりレチノイン酸産生能を有するヒト DC の誘導に成功、さらに同 DC が、IL-10 と α 4 β 7 を発現する Th2 を効率よく誘導することも明らかになった。ヒト腸間膜リンパ節では、特に CD103⁺DC サブセットが GM-CSF・ATRA・VD₃ の刺激でレチノイン酸産生能を獲得した (**J Immunol** 191, 3152-3160 (2013))。この結果は、ヒト末梢血中の CD1c⁺mDC と MLN CD103⁺DC の形質類似性を示していた。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. Tezuka H, Abe Y, Asano J, Sato T, Liu J, Iwata M, and Ohteki T. Prominent role of plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independent IgA induction. **Immunity** **34**, 247-257 (2011). doi: 10.1016/j.immuni.2011.02.002.

概要: IgA は、腸粘膜の免疫寛容・恒常性の維持に重要であるが、IgA 産生誘導における pDC の役割は不明であった。本論文は、腸関連リンパ組織では、cDC に比べ、pDC が T 細胞非依存性の IgA 産生誘導能の優れた形質を有すること、その機序として、腸内常在菌の刺激により GALT ストローマ細胞から I 型 IFN が生産され、pDC に作用して APRIL/BAFF が効率よく誘導され、それらが B 細胞に IgA クラススイッチを誘導することを明らかにした。本成果は、Preview で紹介され、JST と東京医科歯科大学との共同でプレスリリースを行った。

2. Onai N, Kurabayashi K, Hosoi-Amaiike M, Toyama-Sorimachi N, Matsushima K, Inaba K, and Ohteki T. A clonogenic progenitor with prominent plasmacytoid dendritic cell potential. **Immunity** **38**, 943-957 (2013). doi: 10.1016/j.immuni.2013.04.006.

概要: DC は免疫寛容の誘導・維持に重要な役割を担っており、DC だけを生み出す DC 前駆細胞の同定は、基礎研究としてだけでなく疾患予防や治療という視点からも意義のある研究である。本論文は、過去に cDC の供給能に優れた DC 前駆細胞を報告したが、本成果では pDC 供給能に優れた DC 前駆細胞の同定に成功した。この細胞は、pDC 分化に必須の転写因子 E2-2 を高発現しており、過去に報告した DC 前駆細胞同様、1 つの細胞から 500-1,000 個の DC を供給できる。本成果によって DC 前駆細胞の全貌が明らかになったと考えている。本成果は Preview で紹介され、Featured Article に選出された。また、東京医科歯科大学と JST との共同でプレスリリースを行った。

3. Ohyagi H, Onai N, Sato T, Yotsumoto S, Liu J, Akiba H, Yagita H, Atarashi K, Honda K, Roers A, Muller W, Kurabayashi K, Hosoi-Amaiike M, Takahashi N, Hirokawa M, Matsushima K, Sawada K, and Ohteki T. Monocyte-derived dendritic cells perform hemophagocytosis to fine-tune excessive immune responses. **Immunity** **39**, 584-598 (2013) doi: 10.1016/j.immuni.2013.06.019.

概要: 免疫応答は、その程度が激しいほど自己組織を傷害する側面を併せ持つ。本研究では、高濃度の TLR リガンド投与やウイルス感染の系を用いて、新たに、単球由来 DC (Mo-DC) が赤血球系細胞を貪食する、“血球貪食モデル”を構築した。興味深いことに、血球貪食依存性に IL-10 や TGF- β を産生が産生され、CTL 活性など過剰な免疫応答による組織傷害を抑制して、個体の生存を保障する仕組みを見出した。従来、激しい炎症の指標として位置づけられてきた血球貪食現象が、新たな免疫寛容機構の 1 つであることを明らかにした意義は大きい。本成果は Preview で紹介され、東京医科歯科大学と JST との共同でプレスリリースを行った。

<科学技術イノベーション・臨床応用に大きく寄与する成果>

1. Takeuchi H, Yokota A, Ohoka Y, Kagechika H, Kato C, Song S-Y, and Iwata M. Efficient induction of CCR9 on T cells requires co-activation of retinoic acid receptors and retinoid X receptors (RXR): Exaggerated T cell homing to the intestine by RXR activation with organotins. **J Immunol** **185**, 5289-5299 (2010). doi: 10.4049/jimmunol.1000101

概要: レチノイン酸シグナルは、レチノイン酸受容体 (RAR) / レチノイド X 受容体 (RXR) ヘテロダイマーにより伝達される。本論文では、従来の生理的レチノイン酸である ATRA に加えて RXR アゴニストの刺激を併用することにより、通常の T 細胞に加え nTreg の小腸帰巢

性を高めた。併せて別論文では、同刺激が iTreg の誘導を促進する一方、相加的に Th17 分化を抑制することを報告した (J Immunol 191, 3725-3733 (2013). doi: 10.4049/jimmunol.1300032)。ヒトで RXR アゴニストの効果を検討することにより、ヒトへの応用の可能性が高まると思われる。

2. Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iwata M, Iyoda T, Inaba K, Ohteki T, Hasegawa S, Sakai Y, Ikeuchi H, Nakase H, Niwa A, Takaori-Kondo A, and Kadowaki N. Human CD1c⁺ myeloid dendritic cells produce a high level of retinoic acid in response to vitamin D₃. **J Immunol**, 191, 3152-3160 (2013) doi: 10.4049/jimmunol.1203517.

概要: DC による恒常性維持機構をヒト疾患の治療に応用するためには、ヒトの RA 産生 DC サブセットと RA 誘導条件を明らかにすることが重要である。本研究では、ヒト末梢血 CD1c⁺mDC (マウス CD8 α ⁻DC に相当) を GM-CSF・ATRA・VD₃ と共に培養すると、レチノイン酸産生能を獲得することを初めて明らかにした。さらに、同 DC が IL-10 と $\alpha 4\beta 7$ を発現する Th2 を効率よく誘導することも明らかになった。また、ヒト MLN の CD103⁺DC を GM-CSF・ATRA・VD₃ で刺激することによってもレチノイン酸産生能を獲得した。これは、さまざまな自己免疫疾患で VD₃ の不足がみられるという疫学的知見と符合する。今後、ヒト化マウスまたは霊長類を用いて、高用量の VD₃ または VD 受容体作用薬が DC の RA 産生を介して炎症性疾患を抑制するかどうかを検証することは重要であり、新たな創薬への発展が期待できる。

3. Sato T, Onai N, Yoshihara H, Arai F, Suda T, and Ohteki T. Interferon regulatory factor-2 protects quiescent hematopoietic stem cells from type-I interferon-dependent exhaustion. **Nat Med** 15, 696-700 (2009). doi:10.1038/nm.1973

概要: IRF2 機能を阻害・低下させる低分子化合物を同定しており、今後、同化合物を用いて白血病幹細胞や大腸がん幹細胞の根絶を目指した研究を推進すべく、JST A-STEP に申請、採択されている。

§ 2. 当初の研究構想

主に粘膜組織における免疫寛容誘導維持に重要な TGF- β 、レチノイン酸誘導維持機構を解明すること、それらと併行して、またはそれら知見に基づいて、マウスおよびヒトで免疫寛容誘導技術を開発することを目的として研究を開始した。免疫寛容誘導技術の開発では、粘膜細胞移入による寛容誘導効果検討、レチノイン酸産生性 DC 誘導法の確立、粘膜帰巢性 DC 誘導法の開発などを、マウスだけでなく、ヒトあるいはヒト化マウスを用いて検討することとした。

§ 3 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

①「樗木」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
樗木 俊聡	東京医科歯科大学難治疾患研究所先端分子医学部門	教授	H20.10～H26.3
今井 由美子	秋田大学大学院医学系研究科	教授	H20.10～H26.3
小内 伸幸	東京医科歯科大学難治疾患研究所先端分子医学部門	講師	H20.10～H26.3
手塚 裕之	同上	助教	H20.10～H26.3
佐藤 卓	同上	特任助教	H21.12～H26.3
中西 祐輔	同上	特任講師	H22.1～H25.9
浅野純平	同上	特任助教	H22.1～H26.3
黒田 聖子	同上	研究補助員	H25.10-H26.3

研究項目

- ・ 粘膜 DC による免疫寛容構築メカニズムの解明
- ・ 粘膜細胞移入効果の検討
- ・ ヒト化マウスでの検討

②「岩田」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
岩田 誠	徳島文理大学香川薬学部薬学科	教授	H20.10～H26.3
宋 時栄	徳島文理大学神経科学研究所組織病理部門	教授	H20.10～H26.3
大岡 嘉治	徳島文理大学香川薬学部薬学科	准教授	H20.10～H26.3
竹内 一	同上	助教	H20.10～H26.3
中妻 彩	同上	助教	H20.10～H26.3
前田 直子	同上	研究技術員	H21.4～H22.3 H23.4～H26.3
植村 紀子	同上	研究技術員	H21.4～H26.3
尾田 美和子	同上	研究補助員	H22.4～H23.3 H24.4～H26.3

研究項目

- ・ レチノイン酸生産性 DC 誘導機構の解明
- ・ レチノイン酸生産性 DC 誘導法の開発

③「稲葉」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
稲葉 カヨ	京都大学生命科学研究科	教授	H20.10～H26.3
高原 和彦	同上	講師	H20.10～H26.3
伊豫田 智典	同上	助教	H20.10～H25.9
牛田 万貴	同上	大学院生	H22.4～H26.3
金森 光広	同上	大学院生	H23.4～H26.3
南野 研人	同上	大学院生	H20.10～H24.3
長岡 孝司	同上	大学院生	H20.10～H22.3

研究項目

- ・ DC 寛容誘導能の組織間比較
- ・ DC および前駆細胞の帰巢効率比較

④「門脇」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
門脇 則光	京都大学大学院医学研究科	准教授	H20.10～H26.3
北脇 年雄	同上	特定助教	H20.10～H26.3
佐藤 貴之	同上	研修員	H21.7～H26.3
福永 桂子	同上	技術補佐員	H20.10～H26.3
平井 麻起子	同上	大学院生	H20.10～H22.3
藤田 晴之	同上	大学院生	H20.10～H22.3

研究項目

- ・ ヒト寛容誘導性 DC 誘導法の開発
- ・ ヒト粘膜帰巢性 DC 誘導法の開発

(2)国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について
(研究チーム外での連携や協働についてご記入ください。ライフ分野では臨床医等を含みます。)

①「樗木」グループ

腸粘膜関連研究は、金井隆典准教授、佐藤俊朗特任講師(慶応大学医学部消化器内科)、Drs. Johan van Es, Hans Clevers (Hubrecht Institute, The Netherlands)、Dr. Tak W Mak (University Health Network, Canada)と、また DC 関連研究は、八木田秀雄准教授(順天堂大学医学部免疫学)、澤田賢一教授(秋田大学大学院医学系研究科血液腎臓膠原病)、本田賢也チームリーダー(理化学研究所統合生命科学研究センター)、松島綱治教授(東京大学大学院医学系研究科分子予防医学)、反町典子室長(国立国際医療研究センター)、Dr. Axel Roers (University of Technology Dresden, Germany)、Dr. Werner Müller (University of Manchester, UK)などと、各々連携して共同研究を展開している。

②「岩田」グループ

八木田秀雄准教授(順天堂大学医学部免疫学)、影近弘之教授(東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究部)、星野友昭教授(久留米大学医学部内科学)などとの共同研究を行っている

る。

③「稲葉」グループ

梶島健治准教授(京都大学医学研究科皮膚科)、戸村道夫特定准教授(京都大学医学研究科・次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点)、反町典子室長(国立国際医療研究センター)、内山安男教授(順天堂大学神経生物学・形態学講座)、岩倉洋一郎教授(東京理科大学実験動物研究部門)などと連携して、共同研究を展開している。

④「門脇」グループ

患者手術検体の使用に際して、坂井義治教授、長谷川傑講師、河田健二講師(京都大学医学部消化管外科)、池内浩基教授(兵庫医科大学下部消化管外科)、仲瀬裕志講師(京都大学医学部消化器内科)と、臍帯血の使用に際して、丹羽明研究員(京都大学 iPS 細胞研究所)と共同研究を行っている。

§ 4 研究実施内容及び成果

4. 1 粘膜DCによる免疫寛容構築メカニズムの解明、粘膜細胞移入効果の検討、ヒト化マウスでの検討(東京医科歯科大学 榑木グループ)

(1)研究実施内容及び成果

榑木グループは、既述のように、粘膜組織における免疫寛容構築メカニズムを解明すること、具体的には、 $TGF-\beta$ の支配下にある自然免疫系細胞、獲得免疫系細胞(IgA、Treg、Th17)の分化・機能発現機序、さらにはDC前駆細胞の同定と粘膜組織への移入・成熟機構、IFN 関連シグナルによる粘膜恒常性維持機構を解明することを目的とした。

腸管粘膜関連リンパ組織(GALT)では特に感染のない状態でも、恒常的に大量のIgAが産生されており、ヒトでは体重1kg当り40-60 mg/dayのIgAが消化管から分泌される。このIgAの役割は、無数に存在する常在菌から粘膜を守りながらそれら常在菌と共生する、さらには病原体に特異的なIgAが誘導されるまでの数日間を補完する上で重要であると考えられている。この恒常的IgA産生の誘導されないマウスでは、腸常在菌叢の構成が大幅に変化することが報告されている。さらに、常在菌叢の変化は、腸疾患だけでなく自己免疫病や肥満を含むさまざまな疾患発症・増悪の原因になることから、恒常的なIgAの産生・維持は重要である。IgAの産生経路は、T細胞が必要なものと不必要なものの2種類に分けられ、各々T細胞依存性経路、同非依存性経路と呼ばれる。特定の病原体に対して産生されるIgAはT細胞依存性経路を介して産生されるのに対して、恒常的に産生されているIgAはT細胞非依存性経路を介しても産生される。後者は、粘膜組織に多く存在する $TGF-\beta$ 、DCから産生されるTNFファミリーに属するサイトカインB cell activating factor of TNF-family (BAFF)やそのホモログであるa proliferation-inducing ligand (APRIL)、ビタミンA代謝産物のレチノイン酸(retinoic acid, RA)が直接B細胞に作用して誘導される。しかしながら、このT細胞非依存性経路におけるDCサブセットの役割や質的差異に関しては不明であった。

DCはcDCとpDCに分類され、GALTにはその両者が存在する。榑木グループは、代表的なGALTである腸間膜リンパ節(MLN)やパイエル板(PP)からcDCとpDCを単離して、ナイーブB細胞との共培養により、T細胞非依存性IgA産生誘導能を検討した。その結果、cDCとの比較において、pDCはT細胞非依存性IgA産生誘導能に優れており、この性質がpDCに優位に高く発現するBAFFやAPRILに依存していることを見出した。この事実は、pDCが骨髄で分化した後、GALTに移入してAPRILやBAFFの発現を獲得することを示唆していた。そこで、メカニズムの詳細を検討したところ、GALTストローマ細胞から産生される生理的なI型IFNがpDCに作用してAPRILおよびBAFFの発現を付与していること、さらに、ストローマ細胞からのI型IFNの産生には腸内常在菌からの恒常的な刺激が必要なことが明らかになった。なぜcDCよりもpDCでI型IFNの影響を

受け易いのであろうか？この疑問を明らかにすべく、I 型 IFN 受容体の発現レベルを DC サブセット間で比較した。その結果、pDC で I 型 IFN 受容体が高発現しているのとは対照的に、cDC での発現レベルは極めて微弱であることを見出し、これが I 型 IFN による選択的 pDC コンディショニングの原因であることを突き止めた。さらに岩田グループとの共同研究によって、cDC に比べ、pDC は RA 産生を担う酵素 (retinal dehydrogenase 2, RALDH2) の発現レベルが著しく低いことが明らかになり、よって pDC は、RA 依存性に iTreg を誘導する、あるいはリンパ球に腸粘膜帰巢性を付与する能力が極めて低いことも推察された。pDC の活性化、I 型 IFN 生産の亢進、BAFF の過剰生産は SLE でも報告されており、BAFF Tg マウスは SLE 様症状を呈することからも、今回の知見は GALT における IgA 生産機構の新たな仕組みの解明に留まらず、SLE 病態の一端を解くヒントになる可能性がある。本成果は **Immunity** に掲載され (**Immunity 34, 247-257 (2011)**)、同号の **Previews** でも紹介された。また、JST と東京医科歯科大の共同でプレスリリースを行った。

DC のみに分化の方向性が決定した、他の血液細胞には分化しない細胞 (以下、DC 前駆細胞) の同定は、DC 分化系譜の観点からだけではなく、DC 前駆細胞を用いたさまざまな疾患に対する新たな予防法・治療法の開発が期待できるものである。また、免疫寛容環境の構築・維持に重要な役割を担う GALT DC サブセットがどのような前駆細胞に由来するかを解明することは、前駆細胞を用いた寛容の維持および疾患制御戦略を考える上でも重要である。DC は cDC と pDC に大別される。pDC は Toll 様受容体 (TLR) 7 および TLR9 を選択的に発現しており、病原微生物あるいは自己の核酸 (DNA, RNA) を認識して大量の I 型 IFN を産生する。pDC の活性化ならびに I 型 IFN の産生は、ウイルスなどに対する感染防御免疫の誘導に重要であり、また全身性エリテマトーデスや乾癬などの自己免疫疾患の誘因となる。これらとは対照的に、定常状態では、経口免疫寛容などの誘導における pDC の重要性も報告されている。また、ヒトおよびマウスにおいて、転写因子 E2-2 が pDC の分化および生存に必要不可欠であることが明らかにされている。榑木グループは、数年前に、スイスの研究グループと共同で DC 前駆細胞を初めて同定し報告した (**Nat Immunol 8, 1207-1216 (2007)**)。しかしながら、この前駆細胞から作られる大部分の DC が cDC であったことから、pDC を作る DC 前駆細胞の存在が予測されていた。

榑木グループは、稲葉グループとの共同研究で、当該前駆細胞の同定に成功した。既報 DC 前駆細胞は、分化した細胞のマーカー (lineage marker, Lin) を発現せず、DC の分化に必須の Flt3 リガンドシグナルを受容するための Flt3 さらには M-CSFR を発現している。また c-Kit の発現は中程度～低程度である。従って、既報 DC 前駆細胞は Lin⁻c-Kit^{int/lo}Flt3⁺M-CSFR⁺ということになる。最初に、DC 分化能が M-CSFR⁺分画に限局しているか否かを検討するため、Lin⁻c-Kit^{int/lo}Flt3⁺M-CSFR⁻分画を解析したところ、意外なことに同分画にも DC 分化能が確認された。そこで、この分画から B 細胞分化能を持つ IL-7R α ⁺細胞をさらに除いた分画、Lin⁻c-Kit^{int/lo}Flt3⁺M-CSFR⁻IL-7R α ⁻に着目し詳細な解析を進めた。この細胞を *ex vivo* で Flt3L と共に培養すると、分化してくる細胞のほとんどが DC であること、さらにコロニーアッセイによりミエロイド系細胞や B リンパ球などへの分化能を示さないことから、新しい DC 前駆細胞であることが示された。重要なことに、既報 DC 前駆細胞に比べ、新しい DC 前駆細胞は pDC を 7～8 倍多く作り出すこと、逆に cDC 分化能は 1/3～1/4 程度に低下していることが判明した。新しい DC 前駆細胞由来の pDC は機能的にも正常であり、特徴的な TLR7 および TLR9 の発現と、代表的な TLR9 リガンドである CpG 刺激によって IFN- α を充分量産生することも確認された。さらに限界希釈法により DC になるクローンの頻度を解析したところ、新しい DC 前駆細胞と既報 DC 前駆細胞でほぼ同等であったが、pDC へ分化するクローンの頻度が前者で明らかに高かった。これらの結果は、新しい前駆細胞が *ex vivo* で優れた pDC 分化能を持つことを支持するものであった。*ex vivo* だけでなく *in vivo* において pDC への分化能を確認することは

重要である。そこで、新規 DC 前駆細胞ならびに既報 DC 前駆細胞を放射線照射した宿主マウスに移入したところ、後者との比較において、新規 DC 前駆細胞から作られる pDC の数は数倍に達し、生体内においても優れた pDC 分化能が確認された。その際、DC 以外の細胞への分化は認められなかった。また、*in vivo*において DC の分化がピークに達したタイミングで CpG を投与すると、既報 DC 前駆細胞を移入したマウスに比べて、新規 DC 前駆細胞を移入したマウスで有意に高い I 型 IFN が産生された。同様の結果は、放射線照射をしない宿主骨髄内に DC 前駆細胞を直接移入した場合にも得られた。これらの結果は、新規 DC 前駆細胞が生体内においても機能的な pDC を生み出す能力に長けていることを示していた。

次に、新規 DC 前駆細胞の表面抗原の発現パターンを解析した。同細胞上には pDC に特徴的な PDCA-1 の発現が僅かに認められたが、通常 cDC あるいは pDC に発現している MHC クラス II, CD11c, CD40, CD45RA, Ly49Q, CCR9, Siglec-H などの発現は認められなかった。従って、新規 DC 前駆細胞と過去に報告した DC 前駆細胞との違いは、前者が MCSFR+PDCA-1^{lo} であるのに対して、後者は MCSFR+PDCA-1⁻ということになる。また、新規 DC 前駆細胞は、既報 DC 前駆細胞同様、DC 分化に重要な多くの遺伝子発現が確認され、DC 前駆細胞として相応しいものであった。特筆すべきは、新規 DC 前駆細胞は pDC の分化・生存に必須の転写因子 E2-2 を、既報 DC 前駆細胞との比較において数倍高く発現していた。この結果は、前駆細胞の段階で E2-2 を高く発現することが、優れた pDC への分化能を保障することを示唆していた。これらの結果を踏まえ、既報 DC 前駆細胞と新しい DC 前駆細胞をまとめて、共通 DC 前駆細胞 (common DC precursor, CDP) と再定義し、前者を E2-2^{low} CDP、後者を E2-2^{high} CDP として、新たな概念を提示した。

さらに詳細な解析を進めた。pDC は均一な集団ではなく、Rag1 の発現を指標にすると約 30~40%が Rag1⁺、残り 60~70%は Rag1 を発現していない。機能的にも、Rag1⁺pDC との比較において、Rag1⁻pDC は TLR リガンド刺激などに対する炎症性サイトカイン産生が顕著であるとする報告がある。新規 DC 前駆細胞の、Rag1⁺および Rag1⁻pDC の供給能を検証するため、Rag1 プロモーターの下流に EGFP 遺伝子を挿入したレポーターマウス(熊本大学の阪口薫雄教授より分与)から新規 DC 前駆細胞および既報 DC 前駆細胞を精製し放射線照射した宿主マウスに移入したところ、大部分の Rag1⁺および Rag1⁻pDC が新規 DC 前駆細胞から作られていた。

最後に、E2-2^{low} CDP と E2-2^{high} CDP の DC 分化系譜における関係について検討した。E2-2^{low} CDP を、Flt3L 単独、Flt3L+M-CSF、Flt3L+TPO で培養後、pDC の産生効率を比較したところ、Flt3L 単独に比べ Flt3L+M-CSF、Flt3L+TPO の刺激で pDC の分化が著しく促進し、同時に E2-2 の発現上昇と M-CSFR の発現低下が観察された。これらの結果は、少なくとも *ex vivo* においては、E2-2^{low} CDP が E2-2^{high} CDP の形質を獲得し得ること、即ち、DC 分化系譜において前者が後者の上流に位置する可能性を示していた。さらに、より上流の Flt3⁺前駆細胞から直接 CDP が作られる可能性を探求した。特に、多能性前駆細胞 (MPP) の中でも巨核球ならびに赤血球系への分化能を欠く lymphoid-primed MPP (LMPP) に着目した。なぜなら巨核球および赤血球系前駆細胞は DC 分化能を示さないからである。CFSE 色素で LMPP をラベルした後、野生型マウス骨髄内に移入して、LMPP がたった1度分裂した直後、娘細胞の表面抗原パターンを解析した。興味深いことに、E2-2^{low} CDP と E2-2^{high} CDP 様細胞が出現しており、各々を精製して *ex vivo* で培養したところ、前者から多くの pDC が誘導された。これらの結果は、E2-2^{low} CDP から E2-2^{high} CDP が分化する経路に加え、LMPP から直接 E2-2^{low} CDP と E2-2^{high} CDP が供給される経路が存在する可能性を示唆していた。

この研究成果は、**Immunity** に掲載された (**Immunity** 38, 943-957 (2013))、同号の Preview で紹介され、Featured Article に選出された。また、東京医科歯科大学と JST との共同でプレスリリースを行った。

樗木グループは、I型IFNが、意外にも造血幹細胞(hematopoietic stem cell, HSC)の活性化を引き起こす生理的因子であることを明らかにした。さらに、IFNシグナルのネガティブレギュレーターである転写因子IRF2を欠損する*Irf2*^{-/-}マウスでは、何ら感染のない生理的状态において、持続的な活性化による機能的HSC数の減少が認められた。これらの結果から、IRF2が生理レベルの微弱なIFNシグナルを抑制することによってHSCの減少を防いでいることを示した(Nat Med 15, 696-700 (2009))。

さらに、樗木グループは、粘膜免疫寛容と直接は関連しないものの、DCによる全身性の新規免疫寛容の仕組みを見出した。病原体などの外因性因子ならびに炎症惹起性内因性物質を含むDAMPs(danger-associated molecular patterns)刺激によりDCは成熟し、炎症性サイトカインを産生して自然免疫系および獲得免疫系を活性化する。活性化された獲得免疫系は抗原特異的に病原体を排除する。一方、免疫応答は言わば“諸刃の剣”であり、特にCTL、サイトカイン、ケミカルメディエーターなどは宿主の組織をも傷害する。それ故、免疫応答には、病原体排除と組織傷害のバランスを調節する仕組みが必要になるが、その詳細は不明である。樗木グループは、重篤な炎症状態においてしばしば観察される“血球貪食”現象が、このバランス調節システムの一翼を担う可能性を見出した。

まず血球貪食モデルを構築した。種々のTLRリガンドを高濃度(~200 μg)で野生型マウスに投与したところ、CpGおよびpoly I:C投与時に血球貪食現象が誘導された。血球貪食効率は投与したTLRリガンドの濃度依存性に上昇し、血球貪食細胞はCD11c⁺TER119⁺細胞として、骨髄、脾臓、末梢血などに検出された。また、組織染色だけでなくフローサイトメーターでも検出可能であった。詳細な解析により、血球を貪食するCD11c⁺細胞は炎症性単球由来DC(以下、Mo-DC)であり、被貪食細胞はTER119⁺有核赤血球系細胞が優位であるが成熟赤血球も混在していた(以下、両者まとめて赤血球系細胞)。ヒトにおいて血球貪食現象が観察されるのは、EBウイルス、サイトメガロウイルス、HIV感染など、いずれも慢性感染症である。そこで、野生型マウスに慢性感染を誘導することが知られているリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(Lymphocytic Choriomeningitis Virus, LCMV) Clone 13株(C13)を用いて血球貪食の誘導を試みた。C13は、急性感染を示す親株であるArmstrong株(Arm)の変異株であり、Armとの比較において、DCを含む標的細胞への感染効率ならびに感染後の複製効率が飛躍的に亢進することが報告されており、高濃度のTLRリガンド投与系に準じる系と考えた。予想通り、Armとの比較において、C13感染マウスでは血球貪食効率の有意な上昇が観察された。

次に血球貪食誘導メカニズムを検討した。アポトーシスを起こした細胞膜上にはフォスファチジルセリン(PS)が露出し、貪食細胞に発現するPS受容体に結合して貪食されることが知られている。樗木グループは、高濃度TLRリガンドやC13感染系を用いて誘導した血球貪食現象も同様であることを見出した。例えば、C13感染早期に赤血球系細胞が骨髄から末梢に動員されると同時にアポトーシスを起こしてPSが細胞表面に露出する。赤血球系細胞上に露出したPSが、Mo-DCのPS受容体($\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$, Tim1,4)を介して貪食される。また、これら一連の実験をI型IFN受容体欠損マウスで行ったところ、赤血球系細胞上のPS誘導およびMo-DC上のPS受容体の発現が減弱して、その結果、Mo-DCによる血球貪食効率も著しく低下した。この結果は、I型IFNが赤血球系細胞のアポトーシス誘導とMo-DCによる同赤血球系細胞の貪食に必要不可欠であることを示していた。

さらに血球貪食現象の生物学的意義を追求した。高濃度のTLRリガンド投与やC13感染に伴いIL-10が産生されることが報告されているが、IL-10産生機序の詳細は不明であった。これに加え、樗木グループは、C13感染時にTGF- β 1が産生されることを見出した。興味深いことに、Mo-DC上に発現するPS受容体に対するブロッキング抗体を*in vivo*に投与することによって血球貪食を抑制すると、IL-10およびTGF- β 1の産生も低下した。また、血球貪食誘導時、IL-10中和抗体投与によりTGF- β 1の産生が低下すること、逆にTGF- β 1中和抗体を投与してもIL-10産生が変わらないことから、TGF- β 1の産生はIL-10依存性であることが示唆された。また、IL-10^{Venue}レポーターマウスにC13を感染さ

せて、血球貪食を行っている Mo-DC が主な IL-10 産生細胞であることを示した。さらに *ex vivo* 血球貪食の系を構築し、Mo-DC とアポトーシスを起こした赤血球系細胞を共培養したところ、血球貪食に伴い IL-10 産生が起こり、さらに PS 受容体に対するブロッキング抗体を添加すると IL-10 産生が抑制された。これらのことから、Mo-DC が血球貪食依存性に IL-10 を産生していることが証明された。

血球貪食現象の生物学的意義を明らかにするため、血球貪食を行っている Mo-DC が IL-10 を産生できないマウス (*Cd11c-Cre/Il10^{fl/fl}*) およびコントロールマウスに C13 を感染させて解析した。予想通り、Mo-DC による血球貪食は抑制されなかったが、血清中 IL-10 レベルが有意に低下していた。この結果から、血球貪食を行っている Mo-DC が *in vivo* における主な IL-10 産生細胞であると考えられた。重要なことに、同マウスにおいて C13 特異的 CTL の誘導ならびに C13 の体内からの排除が亢進したが、同時に CTL 依存性肝傷害が重症化して半数以上のマウスが死亡した。これらの結果から、血球貪食現象は IL-10 の産生を介して過剰な免疫応答を抑制しており、特に重篤な感染症において個体の生存を保障する免疫寛容システムとして重要であると考えられた。類似のシステムが GALT に存在し炎症惹起時に作動するかは今後の検討課題である。

本成果は、**Immunity** に掲載され (**Immunity** 39, 584-598 (2013))、同号の Preview で紹介された。また、東京医科歯科大学と JST との共同でプレスリリースを行った。

4. 2 DC のレチノイン酸 (RA) 生産調節を介した粘膜免疫制御機構の解明、ビタミン A レベルによる Treg サブセット調節の解析 (徳島文理大学 岩田グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

岩田グループは、腸関連リンパ系組織の DC の中にレチノイン酸 (RA) 産生能を持つものが存在し、リンパ球に腸組織帰巢性を賦与することを見出した。RA 産生性 DC は TGF- β 環境下での免疫寛容の誘導に貢献している。そこで、DC が RA 産生能を獲得する分子メカニズムを解明する、RA 産生能を持つ DC を分化誘導する技術を確立する、RA と他の刺激を組合せて Treg サブセットの分化誘導技術を確立する、さらに、これらの成果に基づき、疾患モデルを用いて治療技術の応用の可能性を追求することを目的とした。

DC では RA 合成酵素 (retinal dehydrogenase, RALDH2) が RA 産生の鍵を握っている。岩田グループは、aldehyde dehydrogenases (ALDH) の活性を検出する試薬を用いることで、RALDH2 の活性レベルを個々の DC で捉えることに初めて成功し、RA 産生性 DC サブセットを同定した。また、RALDH2 の発現誘導には GM-CSF が主要な役割を担い、RA 自体が必須の補助的役割を担うことを見出した (**Int Immunol** 21, 361-377 (2009))。In vitro においては、IL-4 や IL-13 にも RALDH2 発現誘導活性が認められたが、IL-4 と IL-13 共通の受容体である *Il4ra*^{-/-} マウス腸の DC の RALDH2 発現誘導活性が低下していないことから、*in vivo* では IL-4 と IL-13 は必須ではないことも明らかとなった。また、Toll 様受容体 (TLR) からの刺激は未熟 DC では成熟刺激となり、GM-CSF による RALDH2 発現を強く増強した。これらの因子を用いて *in vitro* で誘導した RALDH2⁺ DC は、Foxp3⁺ iTreg を誘導し、Th17 誘導を抑制した。さらに、T 細胞に小腸帰巢性も賦与した。一方、他グループからは、RALDH2 mRNA 発現誘導因子として、TLR2 リガンドや PPAR- γ アゴニストなども上げられているが、これらの因子の寄与は、上記の ALDH 活性検定などによる解析で、限定的なものであることが示唆された。

岩田グループは、GM-CSF および TLR リガンドなどを用いて RALDH2⁺ DC の分化誘導に成功したが、TLR 刺激は同時に DC に炎症性サイトカイン産生も促した。そこで、腸の生理的 RALDH2⁺ DC により近い性状を持つ DC の誘導を試みた。

次に、RALDH2 発現誘導において、RA 自体が必須誘導因子として寄与する分子機序を検討した。RA シグナルは主に RA 受容体 (RAR) / レチノイド X 受容体 (RXR) ヘテロダイマーを介して伝達されるが、主要な生理的 RA である all-*trans*-RA (ATRA) は生理的濃度で RAR のみに結合する。RA が結合した RAR/RXR は通常、RA 応答配列 (RARE) に

結合してその転写調節活性を發揮する。RALDH2 をコードするマウス *Aldh1a2* 遺伝子のプロモーター領域は、一つの CpG アイランドの中に包含され、その中でも転写開始点に近い TATA box を含む GC rich 領域には、通常の RARE の半分の配列 (RARE half-site) が存在していた。RA 結合 RAR/RXR は、この RARE half-site に結合し、さらに隣接の CpG 領域に結合した転写因子 Sp1 と協調的に *Aldh1a2* プロモーター活性を上昇させることが示唆された (PLoS ONE, in press)。この RARE half-site と隣接した Sp1 結合部位を含む領域は、ヒトを含む種々の種間でよく保存されており、その重要性が示唆された。腸帰巢性を決める受容体の一つ CCR9 の遺伝子プロモーター領域にも、RARE half-site が存在しており、RA の結合した RAR/RXR は、転写因子 NFATp の助けでこの配列に結合し、CCR9 発現を誘導することを見出した (J Immunol 186, 733-744 (2011))。

また、RA に加えて RXR アゴニストで刺激すると T 細胞の小腸帰巢性が有意に上昇することを見出し、同様な処置で、nTreg にも効率良く小腸帰巢受容体発現を誘導することに成功した (J Immunol 185, 5289-5299 (2010))。また、RXR アゴニストが RA による iTreg 誘導を増強し、RA と相加的に Th17 誘導を抑制することも見出した。興味深いことに、マウスで実験的自己免疫性脳脊髄炎を誘導する際、強力な RXR アゴニストを経口投与すると、Th17 の分化と脊髄への浸潤が抑制され、症状が著しく緩和することを見出した (J Immunol, 191, 3725-3733 (2013))。また、T 細胞において、RA が自身の分解酵素 CYP26B1 の発現を誘導する負のフィードバック機構が存在することを見出した。その誘導は TGF- β の存在下では抑制され、逆に TNF- α の存在下では促進されるなど、組織の炎症・免疫学的状況に応じて調節されることも明らかとなった (PLoS ONE 6, 1-8 (2011))。

ビタミン A 欠乏マウスでは腸間膜リンパ節 (MLN) DC が性質を変え、RALDH2 発現を欠くだけでなく、炎症性サイトカインを産生した。そして、Th17 細胞だけでなく、IL-13 と TNF- α を産生する炎症性 Th2 細胞 (以下、Th13 細胞) を強く分化誘導した。これらの T 細胞は主に炎症組織または皮膚への帰巢受容体を発現していた。ビタミン A 欠乏下では、一般に T 細胞依存性の抗体産生反応は低下することが知られているが、経口免疫寛容の誘導を試みるため、食物抗原を繰り返し経口投与後、アジュバントとともに抗原投与すると、非常に高い抗原特異的 IgG1 さらには IgE 抗体産生が誘導された。ビタミン A 欠乏下では腸上皮のバリア機能の低下により、食物抗原の体内移行が増大している可能性が考えられる。通常の IgG1 および IgE 抗体産生反応の場合、IL-4 が存在すれば IL-13 欠損を代償できるが、今回の現象は、*Il13*^{-/-} マウスでは見られないことから、Th13 細胞が主たる病因細胞であることが示唆された。樗木グループとの共同研究により、Th13 細胞を誘導する主な MLN DC サブセットは CD103⁻CD11b⁺ cDC であることが判明した。正常マウスの MLN DC でも CD103⁻CD11b⁺ cDC が RAR アンタゴニストの存在下で Th13 細胞を分化誘導した。さらに、ビタミン A 欠乏マウスでは、近位結腸上皮の TNF- α 発現が上昇していることを見出し、その担当リンパ節である MLN で TNF- α が DC に作用する可能性が考えられた。Flt3L で骨髄細胞から分化誘導した DC を TNF- α 処理しておく、Th13 細胞を誘導するようになることを見出しており、ビタミン A 欠乏マウスの MLN DC では、RA シグナルの欠如と TNF- α の増加が、その性質変化に寄与している可能性が考えられた (Mucosal Immunol 2013 Nov 13 [Epub ahead of print])。これらの結果から、ビタミン A の摂取とともに、小腸での脂質吸収に関わる胆汁の分泌なども、MLN DC の正常な機能維持に重要なことが推測され、アルコール中毒や肝腫瘍などによる肝臓機能障害やビタミン A 代謝異常などが、アレルギー性疾患や炎症性疾患の原因になる可能性がある。

4.3 DC 寛容誘導の組織間比較、DC および前駆細胞の帰巢効率比較 (京都大学 稲葉グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

稲葉グループは、DC 寛容誘導の組織間比較、DC および前駆細胞の帰巢効率比較を目的とした。DC の末梢における寛容の誘導について、脾樹状細胞サブセットの機能的差異の検討では、大きく CD8⁺ DC と CD8⁻ DC のサブセットに分けられ、それらは同時に C

型レクチン受容体である CD205 (DEC205) および DCIR2 (33D1) の発現においても明瞭に区別される細胞集団を形成することを利用して、DC サブセットへの抗原の標的化を行うことにより、抗原特異的な Treg 細胞の誘導能の DC サブセット間の違いを、*in vitro* において調べた。その結果、CD8⁺DC は、単独でナイーブ T 細胞から Treg を誘導するのに対して、CD8⁻DC は TGF- β を添加した場合においてのみ Treg を誘導すること、この作用の違いは、CD8⁺DC の TGF- β の産生能に依存することが明らかになった。さらに、それぞれの DC サブセットに選択的に抗原を導入すると共に、標識したナイーブ T 細胞あるいは Treg 細胞を移入して、*in vivo* でそれら T 細胞の増殖を指標に検討したところ、CD8⁺DC によって抗原が提示されると、より有効にナイーブ T 細胞から Treg 細胞への分化誘導が認められた。一方、CD8⁻DC によって抗原が提示されると、Treg 細胞の増殖が検出された。これらの結果から、生体内において、CD8⁺DC は TGF- β を産生することによって Treg 細胞を誘導するのに対して、CD8⁻DC は、むしろ既に生体内に存在している Treg 細胞の増殖ならびに維持に関与することが示唆された (**J Immunol** **181**, 6923-6933 (2008))。

本研究の開始以前から DC に特異的に発現される DC-SIGN (CD209) のクローニングを行うと同時にそのホモログを同定していたので、その一種である SIGNR3 (CD209d) に対する特異的単クローン抗体を作成して、免疫細胞における SIGNR3 の発現を検討した。その結果、真皮 DC やリンパ節 DC の一部に加え、末梢血の Ly6C^{low} 単球、脾や肺の単球系細胞に発現されていることが明らかになった。そこで、未熟単球とされる CD11b^{high}(CD11b⁺)Ly6C^{high} 骨髄単球を用いた移入実験を行ってみると、末梢血中において Ly6C の発現に伴い SIGNR3 の発現上昇が認められる一方、Ly6C^{high} の細胞がリンパ系器官に到達して、SIGNR3 を発現すると共に体表リンパ節においては、CD11c^{high} DC へと分化することが示された。したがって、定常状態においても、体表リンパ節では一部の DC は共通 DC 前駆細胞 (CDP) からのみ供給されるのではなく、一部は単球由来の細胞から分化してくる可能性が示された (**J Leukoc Biol** **88**, 913-924 (2010))。潰瘍性大腸炎は炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease, IBD) の一つとして知られ、DC-SIGN (CD209) 遺伝子が IBD 関連遺伝子座である 19p13 に存在することから、DC-SIGN (CD209) と IBD との相関関係がある可能性も考えられるが、現時点で明らかではない。稲葉グループは、DSS 誘導性大腸炎モデルを用いて、炎症局所へ誘導される細胞での SIGNR3 (CD209d) の発現およびその経時的変化を調べた。

SIGNR3 同様 DC-SIGN のホモログである SIGNR1 (CD209b) は腸管粘膜固有層の DC に発現しており、糖鎖抗原を提示することによって Tr-1 を誘導して、粘膜免疫寛容の誘導に働いていることが知られている。稲葉グループは、*Candida albicans* の菌体および菌体由来の糖鎖を用いて、その糖鎖抗原の認識や細胞表面での他の受容体との相互作用を検討した。その結果、菌体の認識による細胞応答においては、SIGNR1 が菌体表面の mannoprotein を認識して結合し、活性酸素の産生には Dectin-1 と、TNF- β の産生においては TLR2 と、各々協働して機能していることが明らかとなった (**Eur J Immunol** **41**, 1435-1444 (2011); **Int Immunol** **24**, 89-96 (2012))。また、mannose の認識においてヒト DC-SIGN とは若干異なることが示された (**Infect Immun** **89**, 1699-1706 (2012))。

4. 4 ヒト寛容誘導性 DC 誘導法の開発、ヒト粘膜帰巢性 DC 誘導法の開発 (京都大学 門脇グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

マウスの粘膜 DC がレチノイン酸 (RA) を産生することにより粘膜帰巢性の制御性 T 細胞を誘導することが、免疫ホメオスタシスの維持に重要な役割を果たすという知見をヒトに応用するために、門脇グループは、岩田グループ・稲葉グループ・樗木グループとの共同研究で、RA を高産生するヒト DC サブセットと、この DC に RA を誘導する外的因子を探索した。実験には、健常人末梢血から単離した CD1c⁺ myeloid DC (mDC), CD141^{high} mDC,

pDC、健康人末梢血単球から誘導した DC、臍帯血 CD34⁺細胞から誘導した DC、大腸癌患者およびクローン病患者の腸間膜リンパ節 (MLN) から単離した CD1c⁺CD103⁺ mDC, CD1c⁺CD103⁻ mDC, pDC を用いた。これらの DC を、免疫抑制作用が報告されているさまざまな因子の存在下で培養し、aldehyde dehydrogenase (ALDH) 活性を検出する蛍光色素 ALDEFLUOR[®] reagent と RA 産生酵素 (ALDH1A2) mRNA の定量的 PCR にて RA 産生能を測定した。また T 細胞と培養することにより Treg 誘導能を検討した。

最初に、RA を産生するヒト DC サブセットと RA 誘導因子の検討を行った。ヒト末梢血由来 DC は、CD141^{high} mDC と CD1c⁺mDC (各々、マウス CD8 α ⁺DC と CD8 α ⁻DC に相当)、さらに pDC に分類される。それぞれの DC 分画をさまざまな条件で培養した結果、CD1c⁺mDC のみが、GM-CSF と活性化ビタミン D₃ (1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃; VD₃) の両者の存在下で、強い ALDH 活性とそれに一致する ALDH1A2 mRNA の高発現を示した。この ALDH 活性は外因性の RA で増強し、TLR リガンド (R848: TLR7/8, LPS: TLR4, Pam₃CSK₄: TLR2/1) や TNF の存在下で抑制された。また、ヒト MLN 由来 DC のうち、CD1c⁺CD103⁺ mDC ではなく CD1c⁺CD103⁻mDC が VD₃ 存在下で強い ALDH 活性を示し、CD103⁺ cDC が RA を産生するというマウスの知見と異なる結果が得られた。また、他の DC サブセット (CD141^{high} mDC, pDC, 単球由来 DC, CD34 陽性細胞由来 DC) をさまざまな免疫抑制因子の存在下で培養しても、強い ALDH 活性は誘導されなかった。

以上の結果から、CD1c⁺ mDC は非炎症状態で GM-CSF と VD₃ の作用により RA を高産生するヒトの主要な RA 産生性 DC であると考えられた。

これと併行して、RA を産生するマウス DC サブセットと RA 誘導因子の比較検討を行った。マウス脾臓由来 CD8⁺ cDC, CD8⁻cDC はヒト CD1c⁺ mDC と異なり、いずれも GM-CSF のみで強い ALDH 活性を示し、VD₃ による増強はみられなかった。マウス MLN 由来 CD103⁺ cDC は既報通り *in vitro* 刺激なしで ALDH 活性を示した。そして、CD103⁻ cDC, CD103⁺ cDC のいずれも GM-CSF のみで ALDH 活性が誘導または増強され、VD₃ による増強はみられなかった。以上より、マウスにおいては、ヒトと異なり、すべての cDC サブセットにおいて GM-CSF のみで強い ALDH 活性が誘導され、VD₃ の作用はみられなかった。マウスとヒトで、RA を産生する DC サブセットやその産生誘導条件に違いがあることが示唆された。

次に、VD₃ 刺激を受けたヒト CD1c⁺ mDC が RA を産生する細胞内メカニズムを検討した。GM-CSF + VD₃ の刺激によって誘導される内因性の RA が高い ALDH 活性の誘導に必要であるが、GM-CSF + RA による ALDH 活性の誘導はごく僅かであった。この結果から、CD1c⁺ mDC による高い ALDH 活性の誘導には VD₃ 刺激が必須であり、これと内因性 RA の刺激が協働して強い RA 産生能を誘導することが判明した。また、この ALDH 活性誘導には p38 シグナルが必須であった。さらに、RA を高産生する CD1c⁺ mDC でナイーブ CD4⁺ T 細胞を刺激すると、RA 依存性に T 細胞上に腸管指向性分子 α 4 β 7 インテグリンが誘導される一方、皮膚指向性分子 CLA の発現が抑制された。さらに、RA 依存性に Th2 サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13) の産生が誘導された。一方、*in vitro* での T 細胞増殖抑制活性を指標とした厳密なアッセイで検出されうるような制御性 T 細胞の誘導は観察されなかった。

ビタミン D は皮膚において生成され皮膚指向性 T 細胞を誘導することが知られており、皮膚免疫と関連づけられることが多かった。一方、生体内に広汎に分布する上皮細胞やマクロファージもビタミン D を活性化することから、より多くの免疫反応を制御する可能性がある。実際、ビタミン D 不足が関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、気管支喘息などのさまざまな自己免疫性・炎症性疾患の発症と相関するという疫学的知見が得られている (**N Engl J Med** 357, 266-281 (2007); **Autoimmun Rev** 11, 84-87 (2011); **J Allergy Clin Immunol** 127, 1087-1094 (2011))。また、ヒト DC サブセットのうち、CD1c⁺ mDC はヒト体内における DC の major population であるものの、これまで特有の機能は不明であった。RA は腸管の免疫系ホメオスタシスの維持に重要であり、Th2 サイトカインは Th1 炎症

に拮抗し、M2 マクロファージなどを誘導することにより組織修復に働くことが予想される。

本研究は、免疫系で重要な位置を占めるこれらビタミン D、CD1c⁺ mDC、RA の密接な関係を見だし、「ビタミン D → CD1c⁺ mDC → レチノイン酸」系というヒトにおける新規の免疫制御コンポーネントを明らかにした。このコンポーネントに予想される広汎な重要性和、上記のビタミン D の疫学的知見から、ビタミン D あるいはビタミン D 受容体作動薬が CD1c⁺ mDC による RA 産生誘導を介して多くの自己免疫性・炎症性疾患の予防や治療に働く可能性がある。本成果は、**J Immunol** **191**, 3152-3160 (2013)に報告した。

RA 産生 CD1c⁺ mDC が腸管指向性分子を発現すること、RA が腸管の免疫ホメオスタシス維持に重要であること、組織マクロファージや腸管上皮細胞が VD₃ を産生すると報告されていることから、腸管組織が、「ビタミン D → CD1c⁺ mDC → レチノイン酸」系が働く主要な場と想定される。そこで、腸内フローラ、およびその代謝産物である短鎖脂肪酸が CD1c⁺ mDC の RA 産生能に及ぼす影響を検討した。免疫抑制性に働く *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus casei* など 6 種類の腸内細菌は、すべて CD1c⁺ mDC の RA 産生を抑制した。一方、短鎖脂肪酸の中で butyrate (酪酸) が RA 産生を抑制した。Butyrate はヒストン脱アセチル化酵素を阻害するが、それ以外の機序で RA 産生を抑制すると考えられた。以上より、腸管 CD1c⁺ mDC は、腸管粘膜が intact で腸管フローラやその代謝産物に暴露されない定常状態で RA を産生し、免疫ホメオスタシスの維持に寄与すると想定される。

CD1c⁺ mDC が VD₃ 刺激で RA を高産生する細胞内分子機序を明らかにするために、SAGE 法によるトランスクリプトーム解析を 2 回行ったが、2 回の解析で共通した発現変動を示す分子が乏しかったため、明確な結論に至っていない。今後、上記のように RA 産生を強く抑制する p38 阻害剤や butyrate を含めた培養条件でマイクロアレイを用い、「VD₃ → CD1c⁺ mDC → RA」を来す DC 内シグナル経路を明らかにする。

§ 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 26 件)

1. Yamazaki S, Dudziak D, Heidkamp GF, Fiorese C, Bonito AJ, Inaba K, Nussenzweig MC, and Steinman RM. CD8⁺CD205⁺ splenic dendritic cells are specialized to induce Foxp3⁺ regulatory T cells. **J Immunol** **181**, 6923-6933 (2008). doi:10.4049/jimmunol.0900726.
2. Yokota A, Takeuchi H, Maeda N, Ohoka Y, Kato C, Song Si-Young, and Iwata M. GM-CSF and IL-4 synergistically trigger dendritic cells to acquire retinoic acid-producing capacity. **Int Immunol** **21**, 361-377 (2009). doi:10.1093/intimm/dxp003.
3. Sato T, Onai N, Yoshihara H, Arai F, Suda T, and Ohteki T. Interferon regulatory factor-2 protects quiescent hematopoietic stem cells from type-I interferon-dependent exhaustion. **Nat Med** **15**, 696-700 (2009). doi:10.1038/nm.1973.
4. Asano J, Tada H, Onai N, Sato T, Horie Y, Fujimoto Y, Fukase K, Suzuki A, Mak TW, and Ohteki T. Nod-like receptor signaling enhances dendritic cell-mediated cross-priming *in vivo*. **J Immunol** **184**, 736-745 (2010). doi:10.4049/jimmunol.0900726.
5. Takeuchi H, Yokota A, Ohoka Y, Kagechika H, Kato C, Song S-Y, and Iwata M. Efficient induction of CCR9 on T cells requires co-activation of retinoic acid receptors and retinoid X receptors (RXR): Exaggerated T cell homing to the intestine by RXR activation with organotins. **J Immunol** **185**, 5289-5299 (2010). doi:10.4049/jimmunol.1000101.
6. Iyoda T, Ushida M, Kimura Y, Minamino K, Hayuka A, Yokohata S, Ehara H, and Inaba K. Invariant NKTcell energy is induced by a strong TCR-mediated signal plus

- co-stimulation. **Int Immunol** **22**, 905-913 (2010). doi: 10.1093/intimm/dxq444.
7. Nagaoka K, Takahara K, Minamino K, Takeda T, Yoshida Y, and Inaba K. Expression of the C-type lectin, SIGNR3, on subsets of dendritic cells, macrophages and monocytes using a new monoclonal antibody. **J Leukoc Biol** **88**, 913-924 (2010). doi: 10.1189/jlb.0510251.
 8. Tezuka H, Abe Y, Asano J, Sato T, Liu J, Iwata M, and Ohteki T. Prominent role of plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independent IgA induction. **Immunity** **34**, 247-257 (2011). doi: 10.1016/j.immuni.2011.02.002.
 9. Takeuchi H, Yokota A, Ohoka Y, and Iwata M. CYP26B1 regulates retinoic acid-dependent signals in T cells and its expression is inhibited by transforming growth factor- β . **PLoS ONE** **6**, 1-8 (2011). doi: 10.1371/journal.pone.0016089.
 10. Ohoka Y, Yokota A, Takeuchi H, Maeda N, and Iwata M. Retinoic acid-induced CCR9 expression requires transient TCR stimulation and cooperativity between NFATc2 and the retinoic acid receptor/retinoid X receptor complex. **J Immunol** **186**, 733-744 (2011). doi: 10.4049/jimmunol.1000913.
 11. Hirai M, Kadowaki N, Kitawaki Y, Fujita H, Takaori-Kondo A, Fukui R, Miyake K, Maeda T, Kamihira S, Miyachi Y, and Uchiyama T. Bortezomib suppresses function and survival of plasmacytoid dendritic cells by targeting intracellular trafficking of Toll-like receptors and endoplasmic reticulum homeostasis. **Blood** **117**, 500-509 (2011). doi: 10.1182/blood-2010-05-284737.
 12. Takahara K, Tokieda S, Nagaoka K, Takeda T, Kimura Y and Inaba K. C-type lectin SIGNR1 enhances cellular oxidative burst responses against *C. albicans* in cooperation with Dectin-1. **Eur J Immunol** **41**, 1435-1444 (2011). doi: 10.1002/eji.200940188.
 13. Takahara K, Tokieda S, Nagaoka K and Inaba K. Efficient capture of *C. albicans* and zymosan by SIGNR1 augments TLR2-dependent TNF- α production, **Int Immunol** **24**, 89-96 (2012). doi: 10.1093/intimm/dxr103.
 14. Kanamori M, Iyoda T, Ushida M, and Inaba K. Sulfatide inhibits α -galactosyl ceramide presentation by dendritic cells. **Int Immunol** **24**, 129-136 (2012). doi: 10.1093/intimm/dxr108.
 15. Ichikawa A, Kuba K, Morita M, Chiba S, Tezuka H, Hara H, Sasaki T, Ohteki T, Ranieri V.M, dos Santos C C, Kawaoka Y, Akira S, Luster A D, Lu B, Penninger J M, Uhlig S, Slutsky A S, and Imai Y. CXCL10-CXCR3 enhances the development of neutrophil-mediated fulminant lung injury of viral and non-viral origin. **Am J Respir Crit Care Med** **187**, 65-77, 2013. doi:10.1164/rccm.201203-0508OC.
 16. Onai N, Kurabayashi K, Hosoi-Amaike M, Toyama-Sorimachi N, Matsushima K, Inaba, K, and Ohteki T. A clonogenic progenitor with prominent plasmacytoid dendritic cell developmental potential. **Immunity** **38**, 943-957 (2013). doi: 10.1164/rccm.201203-0508OC.
 17. Sato T, Ikeda M, Yotsumoto S, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Fukuda T, Ohashi T, Suda T, and Ohteki T. Novel interferon-based pre-transplantation conditioning in the treatment of a congenital metabolic disorder. **Blood** **121**, 3267-3273 (2013), doi: 10.1182/blood-2012-07-443713 2013.
 18. Fujita H, Kitawaki T, Sato T, Maeda T, Kamihira S, Takaori-Kondo A and Kadowaki N. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib suppresses cytokine production by plasmacytoid dendritic cells by targeting endosomal transport of CpG DNA. **Eur J Immunol** **43**, 93-103 (2013). doi: 10.1002/eji.201242699.
 19. Hayashi A, Sato T, Kamada N, Mikami Y, Matsuoka K, Hisamatsu T, Hibi T, Roers S, Yagita H, Ohteki T, Yoshimura A, Kanai T. A single strain of *Clostridium butyricum* induces intestinal IL-10-producing macrophages that suppress acute colitis. **Cell Host Microbe** **13**, 711-722 (2013). doi: 10.1016/j.chom.2013.05.013.

20. Adachi T, Takahara K, Taneo J, Uchiyama Y, and Inaba K. Particle size of latex beads dictates IL-1 β production mechanism. **PLoS ONE** **8**, e68499 (2013). doi: 10.1371/journal.pone.0068499.
21. Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iwata M, Iyoda T, Inaba K, Ohteki T, Hasegawa S, Kawada K, Sakai Y, Ikeuchi H, Nakase H, Niwa A, Takaori-Kondo A, Kadowaki N. Human CD1c⁺ myeloid dendritic cells acquire a high level of retinoic acid-producing capacity in response to vitamin D $_3$. **J Immunol**, **191**, 3152-3160 (2013) doi: 10.4049/jimmunol.1203517.
22. Takeuchi H, Yokota-Nakatsuma A, Ohoka Y, Kagechika H, Kato C, Song S-Y, and Iwata M. Retinoid X receptor agonists modulate Foxp3⁺ regulatory T cell and Th17 cell differentiation with differential dependence on retinoic acid receptor activation. **J Immunol**, **191**, 3725-33 (2013) doi:10.4049/jimmunol.1300032.
23. Ohyagi H, Onai N, Sato T, Yotsumoto S, Liu J, Akiba H, Yagita H, Atarashi K, Honda K, Roers A, Muller W, Kurabayashi K, Hosoi-Amaike M, Takahashi N, Hirokawa M, Matsushima K, Sawada K, and Ohteki T. Monocyte-derived dendritic cells perform hemophagocytosis to fine-tune excessive immune responses. **Immunity**, **39**, 584-598 (2013) doi: 10.1016/J.immuni.2013.06.019.
24. Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, Kato C, Song S-Y, Hoshino T, Yagita H, Ohteki T, and Iwata M. Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. **Mucosal Immunol**, in press (2013 Nov 13, Epub ahead of print).
25. Naito-Matsui Y, Takada S, Kano Y, Murata K, Iyoda T, Sugai M, Shimizu A, Inaba K, Nitschke L, Tubata T, Oka S, Kozutsumi Y and Takematsu H. Functional Evaluation of Activation-dependent Alteration of Sialoglycans in T Cells. **J Bio Chem**, **289**(3):1564-1579, 2014. doi: 10.1074/jbc.M113.523753.
26. Ohoka Y, Yokota-Nakatsuma A, Maeda N, Takeuchi H, and Iwata M. Retinoic acid and GM-CSF coordinately induce retinal dehydrogenase 2 (RALDH2) expression through cooperation between the RAR/RXR complex and Sp1 in dendritic cells. **PLoS ONE**, in press.
27. Nakanishi Y, Sato T, and Ohteki T. Commensal Gram-positive bacteria initiates colitis by inducing monocyte/macrophage mobilization. **Mucosal Immunol**, in press.

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

1. 小内伸幸、小内垂矢「血液前駆細胞から樹状細胞サブセットへの分化経路」 **実験医学増刊号** **26**, 3149-3157 (2008)
2. 手塚裕之、安部由起子、榑木俊聡「腸管粘膜樹状細胞によるIgAクラススイッチ制御・腸内常在菌の役割」 **医学のあゆみ** **227**, 326-331 (2008)
3. 手塚裕之、安部由起子、榑木俊聡「消化管粘膜での免疫応答における樹状細胞の役割-小腸粘膜樹状細胞による IgA クラススイッチ制御」 **実験医学増刊号** **26**, 114-120 (2008)
4. Mora JR, Iwata M, and von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamin A and D take centre stage. **Nat Rev Immunol** **8**, 685-698 (2008). doi: 10.1038/nri2378.
5. 岩田誠「ビタミン A の腸管リンパ球分化・局在における重要性」 **リンパ学** **31**, 33-37 (2008)
6. Iwata M. Retinoic acid production by intestinal dendritic cells and its role in T-cell trafficking. **Semin Immunol** **21**, 8-13 (2009). doi: 10.1016/j.smim.2008.09.002.
7. Kadowaki N. The divergence and interplay between pDC and mDC in humans. **Front Biosci** **14**, 808-817 (2009)
8. Tezuka H, and Ohteki T. Regulation of intestinal homeostasis by dendritic cells. **Immunol Rev** **234**, 247-258 (2010). doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00872.
9. Inaba K, Swiggard WJ, Steinman RM, Romani N, Schuler G, and Brinster C. Isolation of Dendritic Cells. **Curr Protoc Immunol Aug, Chapter 3**, Unit 3.7 (2009). doi:10.1002/0471142735.im0307s86.

10. 樗木俊聡、佐藤卓 「眠れる造血幹細胞を目覚めさせるインターフェロン」 **DENTAL DIAMOND** **34**, 80-85 (2009)
11. 手塚裕之、安倍由紀子、樗木俊聡 「粘膜関連リンパ組織におけるT細胞非依存性IgAクラススイッチ誘導機構」 **臨床免疫・アレルギー科** **52**, 422-430 (2009)
12. 手塚裕之、安倍由紀子、樗木俊聡 「消化管粘膜におけるIgA生産機構」 **炎症と免疫** **17**, 86-92 (2009)
13. 北脇年雄、門脇則光 「樹状細胞のがん免疫療法への応用」 **最新医学** **64** (11), 2399-2407 (2009)
14. 岩田 誠 「組織特異的リンパ球ホーミング」 **炎症・再生医学事典** 195-197 (2009)
15. 岩田 誠 「ビタミンAによるリンパ球のホーミングと分化の制御」 **ビタミン** **83** (8), 441-452 (2009)
16. 門脇則光 「樹状細胞を用いたがん免疫療法」 **臨床血液** **50** (5), 358-363 (2009)
17. 北脇年雄、門脇則光 「樹状細胞を用いた造血器腫瘍に対する免疫療法. 特集:がんの免疫療法の進歩と限界」 **血液フロンティア** **19** (4), 63-72 (2009)
18. 長岡孝治、稲葉カヨ 「生体における樹状細胞の前駆細胞とその分化」 **肝胆膵** **58** (2), 157-166 (2009)
19. 門脇則光 「樹状細胞の病原体認識」 **肝胆膵** **58** (2), 157-166 (2009)
20. 門脇則光 「細胞免疫療法 - 樹状細胞療法」 **造血器腫瘍アトラス** 改訂第4版(日本医事新報社) 544-548 (2009)
21. 稲葉カヨ 「樹状細胞」 **炎症・再生医学事典** (朝倉書店) 42-45 (2009)
22. 稲葉カヨ 「免疫と生体防御」 **医学のための細胞生物学** (南江堂) 208-221 (2009)
23. 佐藤卓、樗木俊聡 「インターフェロンと白血病幹細胞」 **血液フロンティア** **20**, 139-147 (2010)
24. Tezuka H, and Ohteki T. A gas governing mucosal immunity. **Vaccine** **28**, 8039-8040 (2010) doi:10.1016/j.vaccine.2010.09.027.
25. 樗木俊聡、手塚裕之 「TNF α /NOS産生DCとIgA分泌」 **医学のあゆみ** **234**(5), 453-457 (2010).
26. 樗木俊聡、佐藤 卓 「インターフェロンによる造血幹細胞の運命決定制御」 **実験医学** **28**(12), 152-156 (2010)
27. 岩田 誠 「腸管免疫におけるレチノイン酸の役割」 **化学と生物** **48**(6), 389-394 (2010)
28. 稲葉カヨ 「樹状細胞研究のトピックス」 **炎症と免疫** **18**(5), 2010.
29. 小内伸幸 「樹状細胞の分化系列とその分化制御機構」 **炎症と免疫** **18**(5), 3-9 (2010)
30. 岩田 誠 「粘膜組織における樹状細胞機能とその制御」 **炎症と免疫** **18**(5), 14-18 (2010)
31. 横田 彩、岩田 誠 「ビタミンと免疫-ビタミンAを中心に」 **Functional Food** **4**(1), 61-65 (2010).
32. 横田 彩、岩田 誠 「腸管樹状細胞のレチノイン酸産生誘導要因」 **臨床免疫・アレルギー科** **54**(4), 492-498 (2010)
33. 岩田 誠 「粘膜免疫におけるダイナミックな細胞移動, b レチノイン酸の関与」 **臨床粘膜免疫学**(清野 宏 編集. シナジー), 227-235 (2010)
34. 手塚裕之、阿部由紀子、樗木俊聡 「粘膜系樹状細胞(誘導組織)」 **臨床粘膜免疫学**(清野 宏 編集. シナジー), 266-274 (2010)
35. Iwata M, and Yokota A. Retinoic acid production by intestinal dendritic cells. In **Vitamins and Hormones**, **86**, "Vitamins and The Immune System" Chapter Six, G. Litwack, ed. Elsevier, 127-152 (2011). doi: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00006-X
36. 横田 彩 「腸管におけるレチノイン酸産生樹状細胞とリンパ球の動態」 **臨床免疫・アレルギー科** **55**(4), 454-459 (2011)
37. 樗木俊聡 「腸管粘膜における樹状細胞の役割」 **日本耳鼻咽喉科学会会報** **114**, 107-113 (2011)
38. 樗木俊聡、手塚裕之 「T細胞非依存性IgA産生誘導における形質細胞様樹状細胞の質的優位性」 **細胞工学** **30** (No.4), 376-380 (2011)

39. 竹内 一、大岡嘉治、岩田 誠「粘膜系リンパ球の腸管指向性獲得の分子メカニズム」 **細胞工学** **30** (4), 381-386 (2011)
40. 手塚裕之、樗木俊聡 「共生の成立・維持における宿主機能 腸内生態系を調整する消化管防御システム」 (財)日本ビフィズス菌センター編 **腸内共生系のバイオサイエンス** 丸善出版 第5章5.3 分泌抗体 173-182 (2011)
41. 手塚裕之、安部由紀子、樗木俊聡 「形質細胞様樹状細胞によるT細胞非依存性IgA生産誘機構」 **臨床免疫・アレルギー科** **55**, 687-692 (2011)
42. 樗木俊聡 「pDCによる新たなIgA生産誘導の仕組み」**感染・炎症・免疫** vol.41, No.4, 83-84, (2011)
43. 浅野純平、樗木俊聡 「IL-1」 **免疫の辞典** (桂義元、河本宏、小安重夫、山村一彦編 朝倉書店) 49, (2011)
44. 四元聡志、樗木俊聡 「IL-15」 **免疫の辞典** (桂義元、河本宏、小安重夫、山村一彦編 朝倉書店) 61, (2011)
45. 小内伸幸、樗木俊聡 「common γ chain」 **免疫の辞典** (桂義元、河本宏、小安重夫、山村一彦編 朝倉書店) (朝倉書店) 192, (2011)
46. 小内伸幸、樗木俊聡 「LAK細胞」 **免疫の辞典** (桂義元、河本宏、小安重夫、山村一彦編 朝倉書店) 249, (2011)
47. 手塚裕之、樗木俊聡 「腫瘍壊死因子」 **免疫の事典** (桂義元、河本宏、小安重夫、山村一彦編 朝倉書店) 245, (2011)
48. 手塚裕之、安部由紀子、樗木俊聡 「k. 樹状細胞 (2) 機能」 **食品免疫・アレルギーの事典** (日本食品免疫学会編 朝倉書店) 68-69, (2011)
49. Iwata M, and Yokota A. Retinoic acid production by intestinal dendritic cells. **In Vitamins and Hormones**, 86, "Vitamins and The Immune System" Chapter Six, G. Litwack, ed. Elsevier, 127-152 (2011). doi: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00006-X
50. 竹内一、大岡嘉治、岩田誠 「粘膜系リンパ球の腸管指向性獲得の分子メカニズム」 **細胞工学** **30** (4): 381-386 (2011)
51. 横田彩 「腸管におけるレチノイン酸産生樹状細胞とリンパ球の動態」 **臨床免疫・アレルギー科** **55** (4): 454-459 (2011)
52. 岩田誠 「組織特異的リンパ球ホーミング」 **炎症と免疫** **19** (5): 444-449 (2011)
53. 岩田誠 「小腸特異的リンパ球ホーミング」 **SurgeryFrontier** **18** (4):402-405 (2011)
54. 稲葉カヨ 「獲得免疫を活性化させる樹状細胞」 **ヘルシスト**, vol. 25, No. 6, 8-13 (2011)
55. 稲葉カヨ 「ノーベル生理学・医学賞2011に寄せて-15年ぶりの免疫学分野」 **医学のあゆみ** vol. 239, No. 7, 803-806 (2011)
56. 稲葉カヨ 「2011年ノーベル医学生理学賞:Ralph M Steinman博士」 **実験医学**vol. 29, No. 19, 3126-3128 (2011)
57. 稲葉カヨ、「解説 ノーベル医学・生理学賞 つながった生体防御機構-自然免疫応答と適応免疫応答のクロストーク-」 **現代科学** No.489, 38-41 (2011)
58. 門脇則光、北脇年雄、平井麻起子「ヒト樹状細胞の機能制御による悪性腫瘍および炎症性疾患の治療」第72回日本血液学会学術集会 シンポジウム2 Novel approach toward advanced dendritic cell therapy. **臨床血液** **52** (7): 497-504 (2011)
59. 稲葉カヨ 「2011年ノーベル医学・生理学賞を読み解く 樹状細胞による免疫応答の制御 -Steinman博士の業績」 **化学** Vol.67, No.1, 21-25 (2012)
60. 稲葉カヨ 「2011年度ノーベル生理学・医学賞 樹状細胞-免疫応答の指揮官-」 **科学** Vol.82, No.1, 26-31 (2012)
61. 稲葉カヨ 「樹状細胞発見の歴史と研究の展開」 **感染・炎症・免疫**vol.41, No.4, 300-311 (2012)
62. 樗木俊聡、手塚裕之 「pDCによる新たなIgA産生誘導メカニズム」 **医学のあゆみ** **240**, 182-183 (2012)

63. 横田彩 「樹状細胞へのビタミンAの作用と分化誘導されるT細胞」 **臨床免疫・アレルギー科** 57 (1): 8-13 (2012)
64. 手塚裕之、安部由紀子、樗木俊聡 「T 細胞非依存性 IgA 生産における樹状細胞の役割」 **臨床免疫・アレルギー科** 58, 283-289 (2012)
65. 手塚裕之、安部由紀子、樗木俊聡 「樹状細胞による抗体生産制御」 **臨床免疫・アレルギー科** 58, 525-533 (2012)
66. 樗木俊聡、手塚裕之 「pDC による新たな IgA 生産誘導メカニズム」 **医学のあゆみ** 240, 182-183 (2012)
67. 樗木俊聡、手塚裕之 「腸管粘膜防御機構を担う IgA 抗体の新たな産生機構(形質細胞様樹状細胞のユニークな役割)」 **炎症と免疫** 20, 178-182 (2012)
68. 樗木俊聡 「樹状細胞、NK 細胞の基礎知識」 **HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 特集 生殖と自然免疫** 20, 21-26 (2013)
69. 小内伸幸、大八木秀明 澤田賢一、樗木俊聡 「樹状細胞による新しい免疫寛容誘導の仕組み」 **医薬ジャーナル** 49, 95-100 (2013)
70. 樗木俊聡 「クロスプレゼンテーション」「形質細胞様樹状細胞」 **南山堂医学大辞典第 20 版** (株)南山堂 印刷中.
71. 岩田誠 「リンパ球ホーミングからみた炎症性腸疾患」 **G.I. Research (J Gastrointestinal Res)** 20, 41(493)-45 (497) (2012)
72. 中妻彩 「樹状細胞のレチノイン酸産生誘導の機序」 **臨床免疫・アレルギー科** 59, 392-397 (2013)
73. 稲葉カヨ 「樹状細胞の同定と獲得免疫におけるその役割の発見(受賞者:Ralph M Steinman)」 **炎症と免疫** 20, 615-620 (2012)
74. 稲葉カヨ 「炎症と免疫応答における樹状細胞」 **日本臨床** 71, 567-574 (2013)
75. 稲葉カヨ 「自然免疫の活性化に関する発見、樹状細胞と獲得免疫におけるその役割の発見」 **Surgery Frontier** 20(2), 45-53 (2013)
76. 樗木俊聡 第8章-B 自然免疫系と獲得免疫系をつなぐ機能 「樹状細胞の機能」, **標準免疫学 第3版**, p219-225 (2013)
77. 北脇年雄、門脇則光 樹状細胞:腫瘍免疫制御の key player. 増刊「腫瘍免疫学とがん免疫療法」 **実験医学** 31, 1877-1882 (2013)
78. 樗木俊聡 「単球由来樹状細胞による過剰免疫応答の制御」 **細胞工学** 32 (No.12), 1211-1214 (2013)
79. 岩田誠 「レチノイン酸による Treg の分化と機能の制御」 **医学のあゆみ** 246, 857-863 (2013)
80. Mora JR, and Iwata M. Retinoids and the immune system. In *The Retinoids: Biology, Biochemistry and Disease*. Pascal Dollé and Karen Niederreither, eds. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ. in press.
81. 佐藤貴之、門脇則光:レチノイン酸高産生能を持つ樹状細胞. **臨床免疫・アレルギー科** 61, 87-94 (2014)
82. 足立匠、高原和彦、稲葉カヨ 「微細粒子による炎症惹起」 **臨床免疫・アレルギー科** 30(6): 589-595, 2013.
83. 稲葉カヨ 免疫学-基礎と臨床(Exploring Immunology翻訳)東京化学同人 (2014)
84. 小内伸幸、樗木俊聡 「樹状細胞前駆細胞および樹状細胞サブセットのソーティング」 p222-232 (2014). **実験医学 別冊 最強のステップUPシリーズ** 直伝!フローサイトメトリー.
85. 樗木俊聡、小内伸幸「樹状細胞の新しい前駆細胞」 **炎症と免疫** 22, 41-46 (2014)
86. Onai N, and Ohteki T. Bipotent or oligopotent? A macrophage and DC progenitor revisited. *Immunity* 41, 5-7 (2014) doi: 10.1016/j.immuni.2014.07.004.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 80 件、国際会議 22 件)

1. Ohteki T. (秋田大) Regulation of mucosal IgA production by dendritic cell. The 10th International Symposium on Dendritic cells, Kobe, Japan, 2008.10.1-5.
2. Onai N. (秋田大) Regulation of dendritic cell homeostasis. The 10th International Symposium on Dendritic cells, Kobe, Japan, 2008.10.1-5.
3. 樗木俊聡 (秋田大) 「樹状細胞によるIgA生産誘導メカニズム」 第13回免疫細胞療法研究会, 福島, 2008.10.27.
4. Inaba K. (京都大) C-type lectins expressed on macrophages and dendritic cells. The 57th Fall Conference of the Korean Association of Immunologists. Seoul, Korea, 2008.11.14.
5. 稲葉カヨ (京都大) 「アレルギーと抗原提示細胞」 第58回日本アレルギー学会秋期学術集会, 東京, 2008.11.27.
6. Ohteki T, Abe Y, and Tezuka H. (秋田大) Regulation of mucosal IgA production by dendritic cell. 第38回日本免疫学会総会学術集会 Symposium 5 Dendritic cell, 京都, 2008.12.1-3.
7. Kadowaki N. (京都大) Toward the application of dendritic cells to tumor immunotherapy. 第38回日本免疫学会総会学術集会 Symposium 5 Dendritic cell, 京都, 2008.12.1-3.
8. 樗木俊聡、手塚裕之、安部由起子(秋田大) 「腸管粘膜組織におけるIgA生産調節機構」 第31回日本分子生物学会シンポジウム, 神戸, 2008.12.9-14.
9. Iwata M. (徳島文理大) Regulation of immunological functions by vitamin A. International Symposium 2009-Nutrition, Medical and Social Sciences for Children, Tokushima, 2009.1.23.
10. Ohteki T. (秋田大) Regulation of mucosal IgA production by dendritic cell. The 2nd International Symposium of WPI-IFReC “Dynamics of Immune Responses”, Osaka, Japan, 2009.2.12-13.
11. Ohteki T, and Sato T. (秋田大) Proliferation and exhaustion of HSCs by type-1 interferon. 第8回日本再生医療学会総会 Symposium Stem cell niche, Tokyo, 2009.3.5-6.
12. Takahara K, and Inaba K. (京都大) Role of SIGN-related molecules in innate immune responses. International Symposium “Acquired Immunity and Glycobiology” Kazusa, Japan. 2009.3.24.
13. Inaba K. (京都大) Role of SIGNR1 molecules in innate immune responses. “Adaptive and Innate Immune Responses to Neglected Tropical Diseases” San Diego, CA, USA. 2010.1.10-11.
14. 稲葉カヨ(京都大) 特別講演「DC2008 をふり返って」 第 108 回日本皮膚科学会学術集会, 博多, 2009.4.24.
15. 岩田誠(徳島文理大)「ビタミン A による腸管免疫の制御」 日本食品免疫学会設立 5 周年学術大会, 東京, 2009.5.27.
16. 樗木俊聡(東京医科歯科大) Decision of HSC fate by type-I interferon. ノバルティス秋田免疫セミナー, 秋田, 2009.6.25.
17. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「樹状細胞によるIgA生産調節機構」 第74回日本インターフェロン・サイトカイン研究会, 京都, 2009.6.26.
18. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「インターフェロンによる粘膜免疫系・造血系制御」 日本ウイルス学会第6回ウイルス学キャンプ, 湯河原, 2009.6.29.
19. 樗木俊聡(東京医科歯科大) 特別講演「樹状細胞によるIgA生産誘導メカニズム」 第46回日本消化器免疫学会総会, 松山, 2009.7.23.
20. 樗木俊聡(東京医科歯科大) 特別講演「インターフェロンによる造血幹細胞制御」 第16回

- 八幡平造血セミナー, 盛岡, 2009.9.5.
21. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「眠れる造血幹細胞を目覚めさせるインターフェロン」第 15 回箱根山ワークショップ, 東京, 2009.9.15.
 22. 樗木俊聡(東京医科歯科大) 特別講演「インターフェロンによる粘膜免疫系・造血系制御」秋田消化管機能と免疫研究会, 秋田, 2009.9.18.
 23. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「IgA 生産と粘膜免疫応答」第 13 回日本ワクチン学会学術集会, 札幌, 2009.9.26.
 24. 門脇則光(京都大)「がん免疫療法は果たして効くのか」京都整形外科医会学術講演会, 京都, 2009.10.24.
 25. 樗木俊聡(東京医科歯科大) 教育講演「粘膜関連リンパ組織における IgA 生産誘導機構」第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田, 2009.10.30.
 26. 岩田誠(徳島文理大) 教育講演「ビタミン A によるリンパ球のホーミングと機能の制御」第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 秋田, 2009.10.31.
 27. 門脇則光(京都大)「免疫・抗体療法の理論と臨床応用」第 3 回若手臨床血液学セミナー, 東京, 2009.11.20.
 28. 岩田誠(徳島文理大)「レチノイン酸による免疫機能の制御」徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部「感染・免疫クラスター」ミニリポート, 淡路, 2009.11.28.
 29. Yokota A, Takeuchi H, Ohoka Y, Song S-Y, and Iwata M. (徳島文理大) Regulation of lymphocyte homing and differentiation by retinoic acid-producing dendritic cells in the intestine. 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 2009.12.2.
 30. 樗木俊聡(東京医科歯科大) レビュートーク「腸管粘膜系に関する最近の知見」第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 2009.12.4.
 31. 樗木俊聡(東京医科歯科大) テクニカルセミナー「インターフェロンによる造血幹細胞の運命決定制御」第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 2009.12.4.
 32. Sato T, Onai N, Yoshihara H, Arai F, Suda T, and Ohteki T. (東京医科歯科大) IRF-2 protects quiescent HSCs from type-I interferon-dependent exhaustion. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009.12.10.
 33. 樗木俊聡(東京医科歯科大) 教育講演「樹状細胞による IgA 生産調節機構」第 28 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 福井, 2010.2.18.
 34. 佐藤卓(東京医科歯科大)「I 型インターフェロニンシグナルによる造血幹細胞の機能制御」第 19 回東京免疫フォーラム, 東京, 2010.2.24.
 35. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「眠れる造血幹細胞を目覚めさせるインターフェロン」LO 皮膚科学研究会, 神奈川, 2010.2.27.
 36. 手塚 裕之(東京医科歯科大)「腸内細菌と粘膜免疫系の相互作用に関する新知見」第 51 回千葉造血幹細胞移植研究会, 千葉, 2010.4.17.
 37. Iwata M. (徳島文理大) The effect of chemicals on the tissue-specific homing of T cells. International Council of Chemical Associations (ICCA) - Long-range Research Initiative (LRI) & Joint Research Centre (JRC) WORKSHOP 2010, Grand Hotel Bristol, Stresa, Italy, 2010.6.16-17.
 38. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「眠れる造血幹細胞を目覚めさせるインターフェロン」第 14 回日本適応医学会学術集会シンポジウム, 東京, 2010.7.2.
 39. 稲葉カヨ(京都大)「樹状細胞 -基礎研究から臨床へ-」第 11 回国際統合医学会学術集会, 東京, 2010.7.18.
 40. Ohteki T. (東京医科歯科大) Interferons wake up sleeping hematopoietic stem cells. 9th Surugadai International Symposium. Tokyo, Japan. 2010.9.8.
 41. Ohteki T and Sato T. (東京医科歯科大) Regulatory role of interferon in HSC homeostasis. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Osaka, Japan. 2010.9.23.
 42. Kadowaki N.(京都大)Therapy for leukemia and inflammation through modulating

- human dendritic cell functions. Symposium 2: Novel approach toward dendritic cell therapy. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.24-26.
43. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「インターフェロンによる造血幹細胞制御」第 15 回信濃町 Gut フォーラム, 東京, 2010.11.5.
 44. 岩田 誠 (徳島文理大)「粘膜免疫におけるビタミン A の必須の役割」平成 22 年度香川県高等学校教育研究会, 生地部会秋期生物研究会, 香川, 2010.11.19.
 45. Ohteki T.(東京医科歯科大) Regulatory role of interferon in HSC homeostasis-an old cytokine with a new function. ESF-JSPS Frontier Science Conference Series for Young Researchers. “Cutting Edge Immunology and its Clinical Application”. Hulshorst, The Netherlands. 2011.3.1-6.
 46. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「インターフェロンによる造血幹細胞の運命決定制御」第 100 回日本病理学会ワークショップ, 横浜, 2011.4.30.
 47. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「樹状細胞による新規免疫寛容誘導機構」第 9 回北東北血液研究会, 秋田, 2011.5.14.
 48. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「粘膜免疫と感染症」第 11 回日本抗加齢医学会総会, 京都, 2011.5.28.
 49. 岩田誠(徳島文理大)「リンパ球トラフィッキングの組織指向性を決める分子機構」第 35 回日本リンパ学会総会, 東京ステーションコンファレンス, 東京, 2011.6.3.
 50. Ohteki T. (東京医科歯科大) Dendritic cells hemophagocytose to fine-tune immune responses. The 6th International Symposium of Institute Network. Tokyo Medical and Dental University, 東京, 2011.6.9.
 51. 伊豫田智典(京都大)「樹状細胞を介する in variant natural killer T 細胞の寛容誘導」第 21 回日本サイトメトリー学会, 京都, 2011.6.26.
 52. 稲葉カヨ(京都大)「樹状細胞研究の現状」第 7 回広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム, 広島, 2011.7.1
 53. 樗木俊聡 (東京医科歯科大)「インターフェロンによる造血幹細胞制御」第 22 回日本生体防御学会学術総会, 沖縄, 2011.6.30.
 54. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「腸管粘膜における IgA 生産機構」東京医科大学大学院セミナー, 東京, 2011.7.14.
 55. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「樹状細胞による新しい免疫寛容誘導機構」日本免疫学会第 13 回免疫サマースクール 2011 in ZAO, 蔵王, 2011.8.2.
 56. 北脇年雄、門脇則光:Morning Conference (Meet the Expert) 細胞免疫療法の明日. 第 73 回日本血液学会学術集会、名古屋、2011.10.15
 57. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「樹状細胞による腸管免疫調節機構新」第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京,2011.11.10.
 58. Ohteki T.(東京医科歯科大) Prominent role for pDCs in mucosal IgA induction. The 6th Chiba University Global COE Symposium Immune System Regulation toward Disease Control. Chiba, Japan, 2011.11.30.
 59. Ohteki T. (東京医科歯科大) Role for plasmacytoid dendritic cells in gut IgA induction CFCD3rd International pDC Workshop. Pasteur Institute, Paris, France, 2011.12.8.
 60. 手塚裕之 (東京医科歯科大)「T 細胞非依存性 IgA 生産誘導における形質細胞様樹状細胞の質的優位性」第 32 回和漢医薬学総合研究所特別セミナー, 富山, 2011.12.9.
 61. 岩田 誠(徳島文理大)「腸の樹状細胞による T 細胞のホーミングと分化の制御」第 32 回和漢医薬学総合研究所特別セミナー, 富山, 2011.12.9.
 62. 高原和彦(京都大学)「粒子サイズによる細胞応答性の差異」ナノ材料の安全性・社会受容に関するシンポジウム, 京都, 2012.1.24.
 63. 稲葉カヨ(京都大学)「樹状細胞研究の歴史と今後」愛知県心身障害者コロニー公開セミナー, 春日井市, 2012.2.10.
 64. Iwata M. (徳島文理大) The role of retinoic acid signals in immune functions.

- International Symposium “New Horizons in The Immune System”- A Strategic Project for Innovative Research, University of Tokushima, Tokushima, Japan, 2012.2.10.
65. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「卓越した pDC 分化能をもつ新規 DC 前駆細胞の同定」第 36 回皮膚科免疫セミナー, 東京, 2012.3.3.
 66. Kayo Inaba. (京都大) Dendritic cells in inflammation and immune responses. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012. Tokyo, Japan, 2012.3.28.
 67. 岩田誠(徳島文理大)「免疫を左右するビタミン A の役割」ifia/HFEE JAPAN 2012(第 17 回国際食品素材/添加物会議および第 10 回ヘルスフードエキスポ, 東京, 2012.5.24.
 68. 稲葉カヨ(京都大)「ノーベル賞に至る樹状細胞研究の発展」第 22 回樹状細胞研究会, 福島, 2012.6.15.
 69. 門脇則光(京都大)「小胞機能を標的とした樹状細胞の機能制御」ワークショップ「アジュバント関連の基礎研究の最前線」、第 16 回日本がん免疫学会総会, 札幌, 2012.7.26.
 70. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「Plasmacytoid DC 分化能に優れた新規 DC 前駆細胞の同定」第 4 回免疫適塾, つくば, 2012.8.18.
 71. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「卓越した pDC 分化能をもつ新規 DC 前駆細胞の同定」BD 学術セミナー2012 免疫学の最前線, 東京, 2012.8.31.
 72. 稲葉カヨ(京都大)「体をまもる免疫のしくみ」第 7 回関西科学塾, 奈良, 2012.9.1.
 73. 稲葉カヨ(京都大)「樹状細胞による免疫応答の始動と調節」第 49 回小児アレルギー学会, 大阪, 2012.9.16.
 74. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「からだを守るしくみ”免疫”から学ぶ処世術」四大学連合文化講演会, 東京, 2012.10.12.
 75. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「卓越した pDC 分化能をもつ新規 DC 前駆細胞の同定」東京理科大学セミナー, 千葉, 2012.11.27.
 76. 稲葉カヨ(京都大)「樹状細胞研究の道」第 25 回日本バイオセラピー学会, 倉敷, 2012.12.13.
 77. Onai N. (東京医科歯科大) Monocyte derived dendritic cells perform hemophagocytosis to fine-tune excessive immune responses. The 20th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2012. Tokyo, 2012.6.15.
 78. Ohteki T. (東京医科歯科大) Monocyte-derived dendritic cells perform hemophagocytosis to fine-tune excessive immune responses. The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, 2012.9.14.
 79. Ohteki T.(東京医科歯科大) Role for monocyte-derived cells in fine-tuning excessive immune responses. The 12th International Symposium on Dendritic Cells Daegu, Korea, 2012.10.9.
 80. Inaba K.(京都大) My memory of Ralph and the Initiation of His Work on Dendritic cells. 12th International Symposium on Dendritic Cells. Daegu, Korea, 2012.10.11.
 81. 稲葉カヨ(京都大学)「樹状細胞研究 –基礎から臨床への架け橋」第 10 回日本免疫治療学研究会, 東京, 2013.2.9.
 82. 稲葉カヨ(京都大)「ノーベル賞へと繋がった樹状細胞研究」第 10 回日本免疫治療学会, 東京, 2013.2.9.
 83. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「卓越した pDC 分化能をもつ新規 DC 前駆細胞の同定」自治医科大学セミナー, 下野, 2013.2.14.
 84. Ohteki T. (東京医科歯科大学) New DC Progenitors with Prominent pDC Differentiation Potential. KEYSTONE SYMPOSIA on Molecular and Cellular Biology. Keystone, USA 2013.3.6.
 85. 岩田 誠「レチノイン酸産生樹状細胞による免疫反応の制御」第 9 回金沢大学消化器外科カンファレンス, 金沢大学附属病院, 石川, 2013.4.22.

86. Inaba K. (京都大学) Antigen Processing and Presentation, WS chair, 15th International Congress of Immunology, Milan, Italy, 2013.4.25.
87. 樗木俊聡(東京医科歯科大)「卓越した pDC 分化能をもつ新規 DC 前駆細胞の同定」第 23 回日本樹状細胞研究会(第 53 回日本リンパ網内系学会総会), 京都, 2013.5.17
88. 岩田 誠(徳島文理大)「腸と免疫」第 43 回 日本薬学図書館協議会 近畿・中四国・九州地区協議会 招待講演、徳島文理大学香川キャンパス図書館,香川, 2013.5.17.
89. Kadowaki N, Kitawaki T (京都大) Dendritic cell-based immunotherapy for hematological malignancies. Symposium III: Immunotherapy. The 4th JSH International Symposium 2013, Matsuyama, Japan, 2013.5.24.
90. 樗木俊聡「腸管免疫」宮崎大学医学部 特別講義 宮崎 2013.6.18.
91. 岩田 誠(徳島文理大)「ビタミン A による食品免疫制御とその破綻」第6回 食品免疫学会シンポジウム、東京大学弥生講堂, 東京, 2013.6.21.
92. 稲葉カヨ(京都大学)「樹状細胞との出会いに始まった研究」日本免疫学会サマースクール、福岡、2013.8.2.
93. 稲葉カヨ(京都大学)「樹状細胞の抗原提示機能とT細胞活性化機構の解明」第 17 回腎間質障害研究会、東京、2013.9.14.
94. 樗木俊聡「腸管免疫ホメオスターシスにおける常在菌の関与」日本食品免疫学会第9回学術大会(JAFI2013)東京 2013.10.17.
95. 岩田 誠(徳島文理大)「ビタミン A が左右する免疫」日本食品免疫学会賞受賞講演 第9 回 日本食品免疫学会学術大会, 東京, 2013.10.18.
96. 樗木俊聡「免疫の司令塔、樹状細胞の源となる細胞の発見」第 39 回臨床アレルギー懇話会東京 2013.11.14.
97. 小内 伸幸「樹状細胞分化」第2回東京医科大学 次世代がん研究戦略セミナー 東京医科大学医学総合研究所東京 2013.11.20.
98. Ohteki T. Discovdry of a novel source of dendritic celss, the control tower of the immune system 2013 Annual Meeting of the Japanese Scoiety for Immunology (第 42 回日本免疫学会学術集会)テクニカルセミナー 千葉 2013.12.11.
99. 門脇 則光(京都大) 教育セミナー がんの免疫学 - 新たながん免疫療法の開発 -, 第 3 回アジア婦人科腫瘍学会、第 55 回日本婦人科腫瘍学会学術集会、京都、2013.12.13.
100. 小内 伸幸「血球貪食を行う単球由来樹状細胞 による免疫制御」第 22 回 東京免疫フォーラム 東京 2013.3.14.
101. *Inaba K. (京都大学) Role of Dendritic Cells in the Immune Response, Extraordinary session at L'Oreal-UNESCO award for women in Science, Paris, France, 2014.3.18.
102. 中妻(横田)彩(徳島文理大)「ビタミン A による腸管免疫応答制御」日本農芸化学会 2014 年大会, 川崎, 2014.3.20.

② 口頭発表(国内会議 71 件、国際会議 7 件)

1. 北脇年雄, 門脇則光, 福永桂子, 平井麻起子, 笠井泰成, 前川平, 大森勝之, 伊藤達也, 多田春江, 福島雅典, 清水章, 石川隆之, 内山卓 (京都大)「自己白血病細胞を貪食した樹状細胞による高齢者 AML に対する細胞免疫療法」第 70 回日本血液学会総会, 京都, 2008.10.10-12.
2. 横田彩, 竹内一, 大岡嘉治, 宋時栄, 岩田誠 (徳島文理大)「GM-CSF と IL-4 は樹状細胞にレチノイン酸産生能を協調的に誘導する」第 19 回日本レチノイド研究会, 東京, 2008.11.21.
3. 横田彩, 竹内一, 大岡嘉治, 宋時栄, 岩田誠 (徳島文理大)「GM-CSF は腸管関連リンパ組織の樹状細胞にレチノイン酸産生能を賦与する」第 38 回日本免疫学会学術集会, 京都, 2008.12.1-3.
4. Nagaoka K, Takahara K, Minamino K, and Inaba K. (京都大) Preferential migration of Ly6C^{high}SIGNR3⁺ monocyte subset into peripheral lymph nodes in the

- steady state. 第 38 回日本免疫学会学術集会, 京都, 2008.12.1-3.
5. Sasawatari S, Kasumi E, Tazawa-Kitamura A, Yoshizaki M, Dohi T, Inaba K (京都大), and Toyama-Sorimachi N. Ly49Q is crucial for regulation of plasmacytoid dendritic cell survival. 第 38 回日本免疫学会学術集会, 京都, 2008.12.1-3.
 6. Tezuka H, Abe Y, and Ohteki T. (秋田大) Critical role for pDCs in mucosal T cell-independent IgA production. 第 38 回日本免疫学会総会学術集会, 京都, 2008.12.1-3.
 7. Sato T, Onai N, and Ohteki T. (秋田大) IRF-2 protects hematopoietic stem cells from type-I interferon-dependent replicative exhaustion. 第 38 回日本免疫学会総会学術集会, 京都, 2008.12.1-3.
 8. Asano J, Tada H, Onai N, and Ohteki T. (秋田大) Critical role for Nod-like receptor in dendritic cell-mediated cross-priming induction in vivo. 第 38 回日本免疫学会総会学術集会, 京都, 2008.12.1-3.
 9. Tezuka H, Abe Y, Ohteki T. (秋田大) Regulation of IgA production by naturally occurring TNF/iNOS-producing dendritic cells. The 4th Stage Surface Barrier Immunology Study Group (SBARIS) 1st Meeting, “Immune Response at Mucosal Surface”, Tokyo, Japan, 2009.3.6.
 10. Takeuchi H, Yokota A, Ohota Y, and Iwata M. (徳島文理大) Cyp26b1 regulates the expression of the gut-homing receptor CCR9 in T cells. 16th International Conference on Cytochrome P450. Okinawa, Japan, 2009.6.25.
 11. Yamazaki S, Dudziak D, Heidkamp G, Fiorese C, Bonito, A, Inaba K (京都大), Nussenzweig M, and Steinman R. CD8⁺ CD205⁺ splenic dendritic cells are specialized to induce Foxp3⁺ regulatory T cells. 第 74 回日本インターフェロン・サイトカイン研究会, 京都, 2009.6.26.
 12. 竹内一, 横田彩, 大岡嘉治, 岩田誠(徳島文理大)「Cyp26b1 による小腸ホーミング受容体 CCR9 の発現制御」第 8 回四国免疫フォーラム, 香川, 2009.6.27.
 13. Onai N (秋田大), Obata-Onai A, Schmid MA, Ohteki T (東京医科歯科大) and Manz MG. Identification of clonogenic common plasmacytoid and dendritic cell progenitors (CDP) in mouse bone marrow. The 9th World Congress on Inflammation. Tokyo, Japan. 2009.7.8.
 14. 竹内一, 横田彩, 大岡嘉治, 宋時榮, 岩田誠(徳島文理大)「T 細胞における小腸特異的ホーミング受容体発現へのレチノイド X 受容体 (RXR) アゴニストと有機スズの影響」第 20 回日本レチノイド研究会・学術集会, 東京, 2009.11.21.
 15. 竹内一, 横田彩, 大岡嘉治, 宋時榮, 岩田誠 (徳島文理大) Retinoid X receptor agonists and organotins markedly enhance the retinoic acid-induced CCR9 expression of T cells 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 2009.12.2.
 16. 山崎小百合, Dudziak D, Heidkamp G, Fiorese C, Bonito, A, 稲葉カヨ (京都大), Nussenzweig M, and Steinman R. 「CD8⁺ CD205⁺脾樹状細胞サブセットと Foxp3⁺ 制御性T細胞の誘導」第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 2009.12.2.
 17. Sato T, Onai N, and Ohteki T. (東京医科歯科大) Decision of HSC fate by type-I IFN signaling. 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 2009.12.2.
 18. Tezuka H, Abe Y, and Ohteki T. (東京医科歯科大) Critical role for type I IFNs in pDC-induced T cell-independent IgA production. 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 2009.12.3.
 19. Yotsumoto S, Sato T, and Ohteki T. (東京医科歯科大) The role of IRF-3 in self-recognition by NK cells. 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 2009.12.3.
 20. Onai N, Oyagi H, Sawada K, and Ohteki T. (東京医科歯科大) Establishment of a model for murine hematopoietic syndrome by administration of CpG and Nod1 ligand. 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 2009.12.4.
 21. Asano J, Tada H, Onai N, Sato T, and Ohteki T. (東京医科歯科大) Nod-like

- receptor signaling enhances dendritic cell-mediated cross-priming *in vivo*. 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 2009.12.4.
22. 北脇年雄, 門脇則光, 福永桂子, 内海真紀, 平井麻起子, 笠井泰成, 前川平, 大森勝之, 伊藤達也, 清水章, 葛島清隆, 石川隆之, 内山卓 (京都大) 「アポトーシス誘導自己白血病細胞を貪食させた樹状細胞による高齢者急性骨髄性白血病に対する細胞免疫療法の臨床試験」 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 2009.12.2-4.
 23. 平井麻起子, 門脇則光, 北脇年雄, 内山卓 (京都大) 「プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブのヒト樹状細胞における核酸認識 Toll 様受容体シグナルに対する抑制機構」第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 2009.12.2-4.
 24. Ohyagi H, Onai N, Guo Y-M, Takahashi N, Hirokawa M, Sawada K-I, Ohteki T. (東京医科歯科大) Prevention of hemophagocytosis by TNF- α and IL-6 blockade in TLR9- and Nod1-ligand induced hemophagocytic syndrome. 51th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting. New Orleans, LA, 2009.12.5.
 25. 岩田誠(徳島文理大)「ビタミンAは免疫力を向上させる」戦略的の大学連携支援事業, 香川総合医療教育研究コンソーシアム, 第 2 回フォーラム 3 大学学術交流会, 高松, 2009.12.17.
 26. 竹内一(徳島文理大)「小腸ホーミング受容体発現に対するレチノイド X 受容体アゴニストと有機スズの影響の解析」第9回分子予防環境医学研究会, 東京, 2010.1.23.
 27. Asano, J, Onai N, Sato T, and Ohteki T. (東京医科歯科大) Nucleotide oligomerization binding domain-like receptor signaling enhances dendritic cell-mediated cross-priming *in vivo*. 第 20 回日本樹状細胞研究会, 新潟, 2010.6.18.
 28. 竹内一, 横田彩, 大岡嘉治, 岩田誠 (徳島文理大) 「小腸ホーミング受容体 CCR9 発現誘導に対するレチノイド X 受容体アゴニストの影響の解析」 第9回四国免疫フォーラム, 松山, 2010.6.19.
 29. Guo Y-M, Ishii K, Hirokawa M, Tagawa H, Ohyagi H, Michishita Y, Ubukawa K, Ohteki T (東京医科歯科大), Onai N, Kawakami K, Xiao W, and Sawada K. CpG-ODN 2006 and human parvovirus B19 genome consensus sequences selectively inhibit growth and development of erythroid progenitor. Akita, Japan, 2010.7.17.
 30. Onai N, Ohyagi H, Hirokawa M, Sawada K, and Ohteki T. (東京医科歯科大) Combined Challenge of TLR9- and Nod1-ligands induces hemophagocytic syndrome in the mice. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, 2010.8.24.
 31. Minamino K, Adachi T, Nagaoka K, Takahara K, Taki S, and Inaba K (京都大). Regulation of B cell function and development through IRF-2 in type I interferon receptor-dependent and -independent mechanisms. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, 2010.8.24.
 32. Yokota A, Takeuchi H, Ohoka Y, Song S-Y, and Iwata M. (徳島文理大) Vitamin A status influences functional differentiation of T cells through affecting the function of intestinal dendritic cells. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, 2010.8.25.
 33. 大八木秀明, 小内伸幸, 郭 永梅, 高橋尚人, 広川誠, 澤田研一, 樗木俊聡 (東京医科歯科大) 「CpGとNod1リガンド投与によるマウス血球貪食症候群モデルの樹立」第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.24.
 34. 小内伸幸, 大八木秀明, 樗木俊聡 (東京医科歯科大) 「樹状細胞による血球貪食は過剰な免疫応答を制御する」第 21 回 Kyoto T Cell Conference, 京都, 2011.6.11.
 35. 手塚裕之, 樗木俊聡(東京医科歯科大) 「形質細胞様樹状細胞はT細胞に依存しない優れた IgA 産生誘導能を備えている」第 21 回日本樹状細胞研究会, 福岡, 2011.7.1.
 36. 藤田晴之, 北脇年雄, 内山卓, 高折晃史, 門脇則光 (京都大) Dasatinib potently suppresses immunostimulatory activity of human plasmacytoid dendritic cells. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10. 16.
 37. 横田彩, 岩田誠(徳島文理大) 「ビタミン A 欠乏が腸管樹状細胞の機能発現に与える影響」

- 日本食品免疫学会 2011 年度大会, 東京, 2011.10.18.
38. 中妻彩、岩田誠 (徳島文理大) 「ビタミン A 欠乏による炎症誘導型腸管樹状細胞の分化誘導と経口免疫寛容の破綻」 第 50 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 高松, 2011.11.12.
 39. 大岡嘉治、横田彩、竹内一、岩田誠(徳島文理大) 「樹状細胞に RALDH2 遺伝子発現を誘導する GM-CSF/TLR シグナルには転写因子 Sp1 が関与する」 第 40 回日本免疫学会学術集会, 千葉, 2011.11.27.
 40. Tezuka T, Abe Y, Asano J, Sato T, Liu J, Iwata M and Ohteki T. (東京医科歯科大) Prominent role for plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independent IgA induction. 第 40 回日本免疫学会学術集会, 千葉, 2011.11.28.
 41. Onai N, Oyagi H, Sato T, Yotsumoto S, Sawada K and Ohteki T. (東京医科歯科大) Inflammatory monocyte-derived dendritic cells produce IL-10 dependent on hemophagocytosis and suppress excessive immune response. 第 40 回日本免疫学会学術集会, 千葉, 2011.11.27.
 42. Sato T, Yotsumoto S and Ohteki T. (東京医科歯科大) Novel interferon(IFN)-based pretransplantation conditioning in the treatment of congenital metabolic disorder. 第 40 回日本免疫学会学術集会, 千葉, 2011.11.28.
 43. 横田彩、竹内一、大岡嘉治、岩田誠 (徳島文理大) 「ビタミン A 欠乏によって腸間膜リンパ節樹状細胞の性質は変化し傾向免疫寛容が破綻する」 第 40 回日本免疫学会学術集会, 千葉, 2011.11.28.
 44. Takahara K. (京都大) SIGNR1 enhances cellular oxidative burst in cooperation with Dectin-1. 第 40 回日本免疫学会学術集会, 千葉, 2011.11.28.
 45. Kanamori M. (京都大) Sulfatide inhibits α -galactosylceramide presentation by dendritic cells. 第 40 回日本免疫学会学術集会, 千葉, 2011.11.28.
 46. 竹内一、横田彩、大岡嘉治、岩田誠(徳島文理大) 「制御性 T 細胞分化における RXR シグナルの影響」 第 40 回日本免疫学会学術集会, 千葉, 2011.11.29.
 47. 藤田晴之、北脇年雄、内山 卓、高折 晃史、門脇則光(京都大) 「ABL キナーゼ阻害薬ダサチニブによるヒト形質細胞様樹状細胞の機能抑制」 第 40 回日本免疫学会学術集会 (千葉) 2011.11.29.
 48. 中妻彩、竹内一、大岡嘉治、岩田誠(徳島文理大) 「ビタミン A 欠乏による炎症誘導型腸管樹状細胞の分化誘導と経口免疫寛容の破綻」 第 11 回四国免疫フォーラム, 高知, 2012.6.9.
 49. 樗木俊聡(東京医科歯科大) Dendritic cells hemophagocytose to fine-tune immune responses. 第 22 回日本樹状細胞研究会(第 52 回日本リンパ網内系学会総会) 福島, 2012.6.15.
 50. Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iyoda T, Inaba K, Takaori-Kondo A, Kadowaki N. (京都大) Vitamin D3 induce human CD1c⁺ myeloid dendritic cells to produce a high level of retinoic acid. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012.10.19.
 51. Takahara K, Inaba K. (京都大) Human C-type lectin DC-SIGN recognizes *C. albicans* more efficiently than *S. cerevisiae* and produces a large amount of IL-10. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012.12.5.
 52. Sato T, Yotsumoto S, and Ohteki T. (東京医科歯科大) Combination effects of type-I IFNs and imatinib against Leukemia-initiating cells in mouse CML model. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012.12.6.
 53. Adachi T, Takahara K, Taneo J, Inaba K. (京都大) Distinctive IL-1 β production mechanisms depending on nano- and micro-size particle. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012.12.6.
 54. Fukuoka A, Yumikura-Futatsugi S, Takahashi S, Iyoda T, Yoshimoto T, Inaba K, Nakanishi K, Yonahara S. (京都大) A novel type of type 2 innate immunocytes with

- ability to enhance IgE production found in BALB/c FasKO mice with allergic blepharitis. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012.12.6.
55. 大岡嘉治, 中妻彩, 竹内一, 岩田誠(徳島文理大) DNA methylation of a CpG island and SP1 binding regulate murine RALDH2 gene expression 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012.12.6.
 56. 竹内一, 中妻彩, 大岡嘉治, 影近弘之, 岩田誠(徳島文理大) Amplification of retinoic acid-dependent induction of Foxp3⁺ regulatory T cell differentiation by retinoid X receptor agonists and organotins 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012.12.6.
 57. Onai N, Ohyagi H, Sato T, Yotsumoto S, Kurabayashi K, Sawada K, and Ohteki T. (東京医科歯科大) Monocyte derived dendritic cells perform hemophagocytosis to fine-tune excessive immune responses during chronic virus infection. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012.12.7.
 58. 中妻彩, 竹内一, 大岡嘉治, 樗木俊聡, 岩田誠(徳島文理大) Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from generating inflammatory T cells. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012.12.7.
 59. Minamino K, Takahara K, Adachi T, Nagaoka K, Iyoda T, Taki S, Inaba K.(京都大) IRF-2 controls antibody production through upregulation of Blimp-1 and class switch recombination. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012.12.7.
 60. Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iyoda T, Inaba K, Iwata M, Ohteki T, Takaori - Kondo A, Kadowaki N.(京都大) Identification of human dendritic cells producing a high level of retinoic acid. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012.12.7.
 61. 足立匠、高原和彦、種子尾純、稲葉カヨ(京都大学) 'IL-1 α production mechanism by macrophages depending on size of small particles' 第 11 回京都大学・国立台湾大学合同分子生物学シンポジウム(京都)2013.5.3
 62. Adachi T, Takahara K and Inaba K.(京都大学) Different mechanisms of IL-1 α production depending on particle size of latex beads by macrophages. 11th symposium on molecular biology between Kyoto University and National Taiwan University, 2013.5.3.
 63. 伊豫田智典、稲葉カヨ(京都大学)「インバリエント NKT 細胞による TipDC 様細胞の誘導」第 23 回日本樹状細胞研究会(京都) 2013.5.17.
 64. 佐藤貴之、北脇年雄、藤田晴之、岩田 誠、伊豫田智典、稲葉カヨ、樗木俊聡、高折晃史、門脇則光(京都大) 「レチノイン酸を高産生するヒト樹状細胞の同定」 第 23 回日本樹状細胞研究会、京都、2013.5.17.
 65. Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iwata M, Iyoda T, Inaba K, Ohteki T, Takaori-Kondo A, Kadowaki N(京都大) Identification of human dendritic cells producing a high level of retinoic acid. The 21th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophage 2013, Tokyo, Japan, 2013. 5. 20 (Young Investigator Award).
 66. Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iwata M, Iyoda T, Inaba K, Ohteki T, Takaori-Kondo A, Kadowaki N(京都大) Identification of human dendritic cells producing a high level of retinoic acid. The 4th JSH International Symposium 2013, Matsuyama, Japan, 2013.5.24.
 67. Sato T, Ikeda M, Yotsumoto S and Ohteki T. (東京医科歯科大) Combination effects of type-I IFNs and imatinib against Leukemia-initiating cells I mouse CML model. 10th Stem Cell Research Symposium. Awaji, 2012.5.31.
 68. 中妻 彩 「ビタミン A 欠乏マウスの腸間膜リンパ節樹状細胞による IL-13 高産生性炎症性 T 細胞の分化誘導メカニズムの検討」 第 12 回四国免疫フォーラム, 徳島文理大学, 香川, 2013.6.22.
 69. 佐藤貴之、北脇年雄、藤田晴之、岩田誠、伊豫田智典、稲葉カヨ、樗木俊聡、長谷川傑、河田健二、坂井義治、池内浩基、高折晃史、門脇則光:ビタミン D 刺激によってレチノイン酸を高産生するヒト樹状細胞の同定、第 17 回日本がん免疫学会総会、宇部、2013.7.4

70. 佐藤 貴之、北脇 年雄、藤田 晴之、岩田 誠、伊豫田 智典、稲葉 カヨ、樗木 俊聡、坂井 義治、高折 晃史、門脇 則光: ビタミン D3 刺激によりレチノイン酸高産生能を獲得するヒト樹状細胞の同定。第 5 回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会、名古屋、2013.8.24
 71. 竹内一, 中妻彩, 大岡嘉治, 影近弘之, 宋時栄, 岩田誠 「制御性 T 細胞分化における RXR シグナルの影響」第 24 回日本レチノイド研究会, 東京, 2013.8.30.
 72. Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, Ohteki T, and Iwata M. Vitamin A prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 幕張, 2013.12.12.
 73. Adachi T, Takahara K, Taneo J and Inaba K. Amyloid β oligomer, but not fibril, induces IL-1 β production of mouse primary microglia cells. 42th Annual meeting of JSI, Makuhari, Chiba, 2013.12.12.
 74. Takahara K and Inaba K. N-glycan of *C. albicans* mannoprotein effectively induces IL-10 production in the presence of LPS. 42th Annual meeting of JSI, Makuhari, Chiba, 2013.12.12.
 75. Onai N, Toyama-Sorimachi N, Matsushima K, Inaba K and Ohteki T. Identification of M-CSFR dendritic cell progenitors with prominent pDC developmental potential Revised load map for dendritic cell development. 42th Annual meeting of JSI, Makuhari, Chiba, 2013.12.12.
 76. Ishiguro T, Takahara K, Iwakura T and Inaba K. Ameliorated acute liver injury in DCIR1-deficient mice. 42th Annual meeting of JSI, Makuhari, Chiba, 2013.12.12.
 77. Tezuka H, and Ohteki T. TNF/iNOS-producing dendritic cells are originated from inflammatory monocytes and regulate gut IgA production. 2013 Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology 千葉 2013.12.12.
 78. Nakanishi Y, and Ohteki T. Commensal Gram-positive bacteria trigger the recruitment of monocyte/macrophage into the inflamed colon during development of colitis. 2013 Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology 千葉 2013.12.13.
- ③ ポスター発表 (国内会議 20 件、国際会議 22 件)
1. Asano J, Tada H, Onai N, and Ohteki T. (秋田大) Critical role for Nod-like receptor in dendritic cell-mediated cross-priming induction *in vivo*. The 10th International Symposium on Dendritic Cells, Kobe, 2008.10.1-5.
 2. Fujioka Y, Kuwajima S, Ohteki T. (秋田大) Molecular mechanism of DC production of IL-15 upon CpG stimulation *in vivo*. The 10th International Symposium on Dendritic Cells, Kobe, 2008.10.1-5.
 3. Hirai M, Kadowaki N, Kitawaki T, Miyachi Y, and Uchiyama T. A proteasome inhibitor bortezomib suppresses the immunostimulatory activity of human plasmacytoid and myeloid dendritic cells. The 10th International Symposium on Dendritic Cells, Kobe, 2008.10.1-5.
 4. 平井麻起子, 門脇則光, 北脇年雄, 宮地良樹, 内山卓 (京都大) 「プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブはヒト骨髓系樹状細胞および形質細胞様樹状細胞の機能を抑制する」第 70 回日本血液学会総会, 京都, 2008.10.10-12.
 5. 大岡嘉治, 竹内一, 横田彩, 岩田誠 (徳島文理大) 「ナイーブ CD4 ポジティブ T 細胞における小腸特異的ホーミング受容体 CCR9 の発現制御に T 細胞受容体-NFAT シグナルが果たす役割」第 38 回日本免疫学会学術集会, 京都, 2008.12.1-3.
 6. 竹内一, 横田彩, 大岡嘉治, 岩田誠 (徳島文理大) Cyp26b1 regulates the expression of the gut-homing receptor CCR9 in T cells. 第 38 回日本免疫学会学術集会, 京都, 2008.12.1-3.
 7. Takahara K, Nagaoka K, Minamino K, and Inaba K. (京都大) Recognition properties of SIGNR1 for *C. albicans* mannoprotein to enhance TNF- α production and candidicidal activity. 第 38 回日本免疫学会学術集会, 京都, 2008.12.1-3.

8. 平井麻起子, 門脇則光, 北脇年雄, 内山卓 (京都大) 「プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブはヒト DC サブセットの機能を抑制する」 第 38 回日本免疫学会学術集会, 京都, 2008.12.1-3.
9. Onai N (秋田大), Obata-Onai A, Ohteki T (秋田大) and Manz MG. The role of hematopoietic cytokine in dendritic cell subsets development. 第 38 回日本免疫学会学術集会, 京都, 2008.12.1-3.
10. 大岡嘉治, 竹内一, 横田彩, 岩田誠 (徳島文理大) Role of TCR-NFAT signaling in the retinoic acid-induced expression of the chemokine receptor CCR9 on naïve CD4 positive T cells. 第 81 回日本生化学会大会, 神戸, 2008.12.9-12.
11. Sato T, Onai N, and Ohteki T. (秋田大) IRF-2 protects haematopoietic stem cells from type-I interferon-dependent replicative exhaustion. 生命科学系 GCOE ネットワーク・フォーラム 2009, 東京, 2009.2.14.
12. Iyoda T, Ushida M, and Inaba, K. (京都大) Anergy induction of NKT cells by dendritic cells presenting α -galactosylceramide. The 5th International Symposium on CD1/NKT cells. Kamakura, Japan. 2009. 3.25.
13. Takahara K, Tateno H, Hirabayashi J, and Inaba K. (京都大) Determination of polysaccharides on *C. albicans* mannoprotein recognized by human C-type lectin, DC-SIGN. 9th Awaji International Forum for Infection and Immunity. Awaji, Hyogo, Japan. 2009.9.8.
14. Iyoda T, Ushida M, Yagita H, and Inaba K. (京都大) Invariant NKT cell anergy can be induced via a PD-1 independent manner. 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 2009.12.2.
15. 大岡嘉治 (徳島文理大学), 竹内一, 横田彩, 岩田誠 「CD4 陽性 T 細胞における NFAT と レチノイン酸受容体の機能的な協調作用による小腸特異的ホーミング受容体 CCR9 の発現制御」 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 2009.12.2.
16. Guo Y-M, Ishii K, Hirokawa M, Tagawa H, Ohyagi H, Michishita Y, Ubukawa K, Ohteki T (東京医科歯科大), Onai N, Kawakami K, Xiao W, and Sawada K. CpG-ODN 2006 and human parvovirus B19 genome consensus sequences selectively inhibit growth and development of erythroid progenitor, 15th Congress of EHA, Barcelona, Spain. 2010.6.11.
17. Ohteki T. (東京医科歯科大) Regulatory Role of Interferons in HSC Homeostasis. The 1st JSH International Symposium 2010, Akita, Japan. 2010.7.16.
18. Takeuchi H, Yokota A, Ohoka Y, Kagechika H, Kato C, Song S-Y, and Iwata M. (徳島文理大) Efficient induction of CCR9 on T cells requires co-activation of RAR and RXR. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan. 2010.8.24.
19. Ohoka Y, Yokota A, Takeuchi H, and Iwata M. (徳島文理大) NFATc1 and NFATc2 differentially regulate retinoic acid-induced expression of the chemokine receptor CCR9 on CD4⁺ T cells. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan. 2010.8.24.
20. Iyoda T, Ushida M, Mimanimo K, Ehara H, and Inaba K. (京都大) Invariant NKT cell anergy is induced by strong TCR-mediated signal with co-stimulation. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan. 2010.8.24.
21. Ushida M, Iyoda T, Kanamori M, Watarai H, Ehara H, Taniguchi M, and Inaba K. (京都大) Role of conventional dendritic cell subsets in the presentation of α -galactosylceramide to invariant NKT cells in vivo. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, 2010.8.24.
22. Tokieda S, Nagaoka K, Shibata N, Okawa Y, Tateno H, Hirabayashi J, and Inaba K. (京都大) Properties of SIGNR1 against surface mannoproteins of *Candida albicans*. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, 2010.8.24.
23. Nagaoka K, Takahara K, Minamino K, and Inaba K. (京都大) Ly6C^{high} SIGNR3⁻ monocytes can differentiate to CD11b⁺ dendritic cells in subcutaneous lymph nodes

- under steady-state condition. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, 2010.8.25.
24. Takahara K, Tateno H, Hirabayashi J, and Inaba K. (京都大) Recognition of cellular function of SIGNR1 in response to *C. albicans in situ*. 10th International Forum on Infection and Immunity. Hyogo, Japan, 2010.9.8.
 25. Ohyagi H, Onai N, Guo Y-M, Takahashi N, Hirokawa M, Sawada K, and Ohteki T. (東京医科歯科大) Establishment of a murine hemophagocytic syndrome model by administration of CpG and Nod1 ligand. ISEH (society for hematology and stem cells), Melbourne, Australia, 2010.9.16.
 26. Hirai M, Kadowaki N, Kitawaki T, Fujita H, Takaori-Kondo A, Fukui R, Miyake K, Maeda T, Kamihira S, Miyachi Y, and Uchiyama T. (京都大) A proteasome inhibitor bortezomib suppresses immunostimulatory activity of human plasmacytoid dendritic cells by targeting intracellular trafficking of nucleic acid-sensing Toll-like receptors and endoplasmic reticulum homeostasis. 11th International Symposium on Dendritic Cells in Fundamental and Clinical Immunology, Lugano, Switzerland, 2010.9.26-30.
 27. Onai N, Ohyagi H, Kurabayashi K, Hosoi M, Hirokawa M, Sawada K, and Ohteki T. (東京医科歯科大) Inflammatory monocyte-derived dendritic cells engulf phosphatidylserine⁺ erythrocytes in a CpG-induced murine hemophagocytic syndrome model. 11th International Symposium on Dendritic Cells in Fundamental and Clinical Immunology, DC2010: Forum on Vaccine Science, Lugano, Switzerland, 2010.9.28.
 28. Fujita H, Kitawaki T, Uchiyama T, Takaori-Kondo A, and Kadowaki N. (京都大) Protein kinase inhibitor dasatinib potently suppresses immunostimulatory activity of human plasmacytoid dendritic cells. 52nd Annual Meeting of The American Society of Hematology, Orlando, USA, 2010.12.4-7.
 29. Tezuka H, Abe Y, and Ohteki T. (東京医科歯科大) Prominent role for plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independent IgA induction. The 20th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2012 (MMCB2012), Tokyo, 2012.6.15.
 30. Onai N, Oyagi H, Sato T, Yotsumoto S, Kurabayashi, Hosoi-Amaiike M, Sawada K, and Ohteki T. (東京医科歯科大) Monocyte-derived dendritic cells perform hemophagocytosis to control excessive immune response. The 12th International Symposium on Dendritic Cells Daegu, Korea, 2012.10.9.
 31. Tezuka H, and Ohteki T. (東京医科歯科大) Prominent role for plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independent IGA Induction. The 12th International Symposium on Dendritic Cells Daegu, Korea, 2012.10.11.
 32. 中妻彩, 岩田誠 (徳島文理大) 「腸間膜リンパ節樹状細胞の炎症性 T 細胞分化誘導に与えるレチノイン酸の抑制効果」日本食品免疫学会第 8 回学術大会, 東京, 2012.10.15.
 33. Uno K, Muso E, Ito-Ihara T, Yasuda Y, Inaba K, Suzuki K. (京都大) Dysfunction of IFN system causes susceptibility to infection in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012.12.6.
 34. Iyoda T, Ushida M, Kanamori M, Inaba K. (京都大) Pretreatment with low dose of aGC enhanced IFN- γ production by iNKT cells. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012.12.7.
 35. 中妻彩, 竹内一, 大岡嘉治, 加藤千恵子, 宋時栄, 岩田誠 (徳島文理大) 「腸間膜リンパ節樹状細胞による IL-13 高産生炎症性 T 細胞の分化誘導能に与えるレチノイン酸の抑制効果」日本薬学会第 133 年会, 横浜, 2013.3.30.
 36. Adachi T, Takahara K and Inaba K. (京都大学) Particle size of Latex beads dictates IL-1 β production mechanism by macrophages. Annual meeting of the Society for Leukocyte Biology, Newport, USA, 2013.10.21.

37. 中妻彩, 岩田誠 「ビタミン A 欠乏マウスの腸間膜リンパ節樹状細胞による IL-13 高産生性炎症性 T 細胞の分化誘導と経口免疫寛容誘導の検討」 第 9 回日本食品免疫学会, 東京, 2013.10.17.
38. 紀ノ定明香, 安 純一郎, 伊豫田智典, 稲葉カヨ, 松岡 雅雄 「HBZ による CD4 陽性 T 細胞増殖促進の免疫学的機序」 第 61 回日本ウイルス学会, 神戸, 2013.11.10.
39. Takeuchi H, Yokota-Nakatsuma A, Ohoka Y, Kagechika H, Song S-Y, and Iwata M. Characterization of the role of retinoid X receptor signaling in the differentiation of Th17. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 幕張, 2013.12.12.
40. Ohoka Y, Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, and Iwata M. Involvement of the transcription factors Sp1, RAR \cdot /RXR \cdot , and c-Rel in the regulation of RALDH2 expression in dendritic cells. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 幕張, 2013.12.12.
41. Asano J, Sato T, and Ohteki T. The physiological role of autophagy in the maintenance of intestinal epithelial homeostasis. 2013 Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology 千葉 2013.12.13.
42. 中妻彩, 岩田誠 「ビタミン A 欠乏は IL-13 産生炎症性 T 細胞を誘導し、食物抗原に対するアレルギー反応のリスクを増加させる」 日本薬学会第 134 年会, 熊本, 2014.3.28

(4) 知財出願

- ① 国内出願 (0 件)
- ② 海外出願 (0 件)
- ③ その他の知的財産権
なし

(5) 受賞・報道等

① 受賞

1. The 10th International Symposium on Dendritic Cells, Poster Award, Yuki Fujioka (秋田大) Molecular mechanism of DC production of IL-15 upon CpG stimulation in vivo. 2008.10.1-5.
2. 東邦大学理学部生物分子科学科 第 13 回生物分子科学賞 小内伸幸 (秋田大) 「樹状細胞分化メカニズムの解明」 2008.12.19.
3. 第 4 回日本免疫学会研究奨励賞 小内伸幸 (東京医科歯科大) 「樹状細胞分化とホメオスターシス」 2009.12.3.
4. 独立行政法人日本学生支援機構 平成 21 年度優秀学生顕彰事業 奨励賞 (学術分野) 藤岡優樹 (秋田大) 2009.12.12.
5. 第 6 回日本免疫学会研究奨励賞 手塚裕之 (東京医科歯科大) 「腸管樹状細胞による IgA 生産誘導機構の解明」 2011.11.28.
6. 2011 年東京医科歯科大学難治疾患研究所最優秀論文賞 手塚裕之 「Prominent role for plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independent IgA induction」 2012.2.7.
7. 平成 25 年度 日本食品免疫学会賞 岩田誠 (徳島文理大) 2013.10.18.
8. 日本食品免疫学会 第 9 回学術大会 ポスター賞 中妻彩 (徳島文理大) 「ビタミン A 欠乏マウスの腸間膜リンパ節樹状細胞による IL-13 高産生性炎症性 T 細胞の分化誘導と経口免疫寛容誘導の検討」 2013.10.18.
9. 2013 年難治疾患研究所最優秀論文賞 「A clonogenic progenitor with prominent plasmacytoid dendritic cell developmental potential」 小内伸幸 2014.2.5.
10. 第 16 回ロレアル・ユネスコ女性科学賞 稲葉カヨ (京都大学) 2014.3.19.

②マスコミ(新聞・TV等)報道

1. Sato T, Onai N, Yoshihara H, Arai F, Suda T, and Ohteki T. Interferon regulatory factor-2 protects quiescent hematopoietic stem cells from type-I interferon-dependent exhaustion. **Nat Med** **15**, 696-700 (2009) に関する記事が、朝日新聞、毎日新聞、日本経済新聞、中日新聞、秋田さきがけ、岩手日報、河北新報、京都新聞、高知新聞、下野新聞、北日本新聞、福島民報、神戸新聞、西日本新聞、静岡新聞、大阪日日新聞、参院中央新聞、東京新聞、徳島新聞、長崎新聞、福井新聞、岐阜新聞、茨城新聞、佐賀新聞、山梨日日新聞、山陽新聞、四国新聞、沖縄タイムスなどの平成 21 年 6 月 1 日朝刊およびウェブ上に掲載された。また、東京医科歯科大学でプレスリリースを行った。
2. Tezuka H, Abe Y, Asano J, Sato T, Liu J, Iwata M, and Ohteki T. Qualitative prominence of plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independent IgA induction. **Immunity** **34**, 247-257 (2011) に関する記事が、平成 23 年 2 月 18 日の日刊工業新聞、日経産業新聞朝刊に掲載された。また、JST と東京医科歯科大学の共同でプレスリリースを行った。
3. Onai N, Kurabayashi K, Hosoi-Amaike M, Toyama-Sorimachi N, Matsushima K, Inaba, K, and Ohteki T. pA clonogenic progenitor with prominent plasmacytoid dendritic cell developmental potential. **Immunity** **38**, 943-957 (2013) doi: 10.1016/J.immuni.2013.04.006 本成果に関する記事が、平成 25 年 4 月 26 日付け日本経済新聞および日刊工業新聞の電子版、5 月 2 日付け読売新聞夕刊、科学新聞で紹介された。また、JST と東京医科歯科大学の共同でプレスリリースを行った。
4. Ohyagi H, Onai N, Sato T, Yotsumoto S, Liu J, Akiba H, Yagita H, Atarashi K, Honda K, Roers A, Muller W, Kurabayashi K, Hosoi-Amaike M, Takahashi N, Hirokawa M, Matsushima K, Sawada K, and Ohteki T. Monocyte-derived dendritic cells perform hemophagocytosis to fine-tune excessive immune responses. **Immunity** **39**, 584-598 (2013) doi: 10.1016/J.immuni.2013.06.019 東京医科歯科大学と JST との共同でプレスリリースを行い、本成果に関する記事が、平成 25 年 9 月 13 日付け日経産業新聞、化学工業新聞で紹介された。

③その他

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

②社会還元的な展開活動

本成果をインターネットで公開し、一般に紹介している
(URL: <http://www.tmd.ac.jp/mri/bre/index.html>)。

§ 6 研究期間中の活動

6.1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2008.10.1-5	第 10 回国際樹状細胞シンポジウム	神戸国際会議場	700 人	世界各国の樹状細胞研究に携わる研究者が一堂に会して、先端的な研究を発表し、情報を交換するシンポジウムであり、隔年に開催されるもので、稲葉カヨ(京都大)は学術集会副会長ならびにプログラム委員長の役割を担った。
2008.11.1	第 5 回研究会「女性研究者と科学技術の未来」	国際高等研究所	30 人	国際高等研究所の講演会において、免疫成立の機構についてと、女性研究者支援の必要性についての講義を行い、討論に参加した(稲葉)。
2008.12.1-3	第 38 回日本免疫学会学術集会	国立京都国際会館	2500 人	日本における免疫学研究者がそれぞれの分野の研究発表を行う年 1 回の学術集会であり、稲葉カヨ(京都大)は学術集会長をつとめた。
2009.4.23	洛北 SSH ガイダンス	京都府立洛北高等学校	100 人	SSH ガイダンスにおいて講義を行った(稲葉)。
2009.5.3	免疫ふしぎ未来 2009	日本科学未来館	300 人	ショート・トークのセッションで「からだを護る見張りの役割(樹状細胞)」と題する講演を一般市民向けに行った(稲葉)。
2009.7.17	免疫サマースクール	淡路国際会議場	80 人	学会員に加え、学生・院生・社会人に対する講演「樹状細胞・歴史・研究動向と新たな挑戦」と題する講演を行った(稲葉)。
2009.7.25	北野カンファレンス	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院	50 人	臨床の医師を聴衆として、「樹状細胞研究の動向・展望と臨床応用への課題」と題する講演を行った(稲葉)。
2009.12.17	香川総合医療教育研究コンソーシアム 第2回フォーラム3大学学術交流会	サンポート高松	168 人	一般市民を主な対象に、研究成果を分かりやすく概説した(岩田)。

2010.4.27	洛北 SSH ガイダンス	京都府立洛北高等学校	100 人	SSH ガイダンスにおいて講義を行った(稲葉)。
2010.8.7	ひらめき☆ときめきサイエンス(科研費)	徳島文理大学	20 人	高校生を受け入れ、免疫学講義・実習を行った(岩田)。
2010.7.14	高大連携プログラム	東京医科歯科大学	2 人	日比谷高校の学生を受入れ、免疫学講義・実習を行った(樗木)。
2010.11.19	香川県高校教育研究会生物地学部会 秋期生物研究会	徳島文理大学	30 人	高校生物教員を主な対象に、研究を分かりやすく基礎から概説した(岩田)。
2011.4.26	洛北 SSH ガイダンス	京都府立洛北高等学校	100 人	SSH ガイダンスにおいて講義を行った(稲葉)。
2011.7.13	高大連携プログラム	東京医科歯科大学	2 人	日比谷高校の学生を受入れ、免疫学講義・実習を行った(樗木)。
2011.8.2	東京フォーラム	京都大学東京オフィス	120 人	「東京で学ぶ京大の知」シリーズ第 4 回において免疫学の面白さについて講演を行った(稲葉)。
2011.8.10	高大連携プログラム	東京医科歯科大学	6 人	水戸第一高校の学生を受入れ、免疫学講義・実習を行った(樗木)。
2011.11.11	高大連携プログラム	京都大学	40 人	SSH 採択宇都宮女子高等学校生に対する講義を行った(稲葉)。
2012.2.10	H23 年度公開セミナー	愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所	60 人	「神経系と免疫系の細胞間相互作用」と題するセミナーにて、講演を行った(稲葉)。
2012.7.19	高大連携プログラム	東京医科歯科大学	3 人	日比谷高校の学生を受入れ、免疫学講義・実習を行った(樗木)。
2012.8.31	第 7 回女子中高生のための関西科学塾	奈良女子大学	80 人	関西の理系分野をもつ 5 大学の連携で行っているプログラムにおいて、特別講演を行った(稲葉)。
2012.10.12	四大学連合文化講演会	東京工業大学	500 人	一般市民向けに免疫学の講演を行った。演題名「からだを守るしくみ”免疫から学ぶ処世術”」(樗木)
2012.11.7	高大連携プログラム	京都府立洛北高等学校	100 人	出前講義として、「“免疫”味方？それとも敵？」と題する講義を行った(稲葉)。
2012.11.13	大北先輩講座	岐阜県立大垣北高等学校	1200 人	「女性研究者への道」と題する講演の中で、免疫応答を制御する樹状細胞研究の面白さを伝えた(稲葉)。

2012.12.14	高大連携プログラム	東京医科歯科大学	3人	千葉高校の学生を受入れ、免疫学講義・実習を行った(樗木)。
2013.2.21-22	高大連携プログラム	東京医科歯科大学	4人	小石川中学校の学生を受入れ、免疫学講義・実習を行った(樗木)。
2013.5.17	第23回日本樹状細胞研究会	国立京都国際会館	100人	会長として左記の研究会を開催した(門脇)。
2013.6.22	第12回四国免疫フォーラム	徳島文理大学	63人	当番世話人として先のフォーラムを開催した(岩田)
2013.7.19	高大連携プログラム	東京医科歯科大学	3人	日比谷高校の学生を受入れ、免疫学講義・実習を行った(樗木)。
2013.8.6.	高大連携プログラム	東京医科歯科大学	65人	水戸第一高校の学生に対して免疫学講義・実習を行った(樗木)。
2013.9.21	京都市男女共同参画プロジェクト「輝け女の子！母と娘の理科教室」	ウイングス京都	30人	女子小学生(1-3年)の保護者を対象に表題についての講演ならびに懇談を行った(稲葉)
2013.11.19	高大連携プログラム	立命館守山高等学校	200人	アカデミックウィークII 女子理系講演会において、「理系の職業選択」についての講演を行った(稲葉)
2013.12.20	洛北高等学校 SSH	京都府立洛北高等学校	100人	出前講義「免疫 敵？味方？」と題する講義を行った(稲葉)。

