

黒崎知博

大阪大学免疫学フロンティア研究センター
特任教授

液性免疫制御による新しい治療法の開発

§ 1. 研究実施体制

(1)「研究代表者(黒崎・高橋)」グループ

① 研究代表者:黒崎 知博(大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任教授)、
高橋 宜聖(国立感染症研究所、室長)

② 研究項目

- 他の細胞系列要求性の検定
 - ・メモリーB細胞に関して(研究代表者グループ)
- ファクターの検索
 - ・レセプター・リガンドファクター(研究代表者グループ)
 - ・細胞内ファクター(研究代表者グループ)
- IgGシアル酸モデルの検定
 - ・モデルの検証(黒崎サブグループ)
- 末梢免疫寛容破綻メカニズム解明
 - ・破綻メカニズムの同定(黒崎サブグループ)
 - ・リウマチモデルを用いた解析(黒崎サブグループ・高橋サブグループ)
 - ・EAEモデルを用いた解析(黒崎サブグループ)

(2)「共同研究者(古川)」グループ

① 主たる共同研究者:古川 鋼一(名古屋大学大学院医学系研究科、教授)

② 研究項目

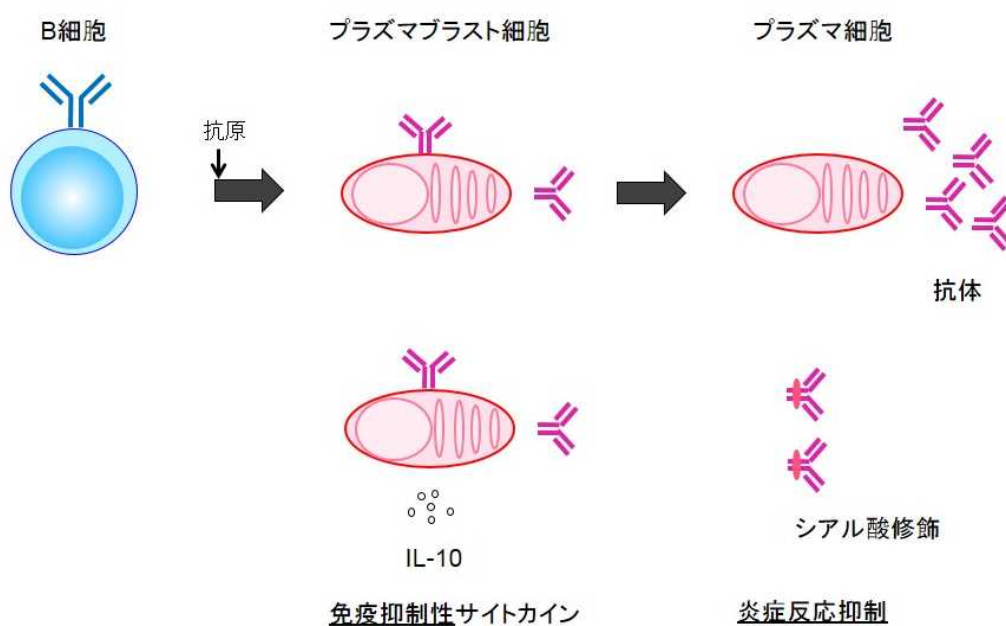
- IgGシアル酸モデルの検定
 - ・モデルの検証(古川グループ)

§ 2. 研究実施の概要

B細胞は図に示すように、抗原により活性化され、プラズマブラスト・プラズマ細胞へと分化し、抗原特異的抗体を産生するようになる。このようにB細胞は免疫活性化に重要な役割を担っている。しかしながら、B・プラズマブラスト・プラズマ細胞及び抗体は、免疫活性化をおこすのみだけでなく、**免疫抑制(免疫寛容誘導)**をも引き起こすのではないかと考えられるようになってきている。

本年度は、B細胞系列を介する免疫抑制メカニズムに関して、大きく2つの知見を得た。まず第一に、活性化された**プラズマブラスト**は**免疫抑制性サイトカイン**である**IL-10**を産生する。この産生されたIL-10は、B細胞と同時に免疫活性化に必須のT細胞の活性化にブレーキ(抑制)をかけるように働く。その結果、T細胞依存性免疫炎症反応を抑制するようになる。実験的**自己免疫性脳脊髄炎(EAE)**ケースでは、プラズマブラストによるIL-10産生が重要な役割を担っていることを明らかにした。

2番目の知見は、抗体である。通常抗体はマクロファージ等に発現しているFcレセプターと結合することにより、炎症反応を惹起するが、この**抗体のFc部位が強くシアル酸修飾を受けると、この炎症反応が抑制される**ことを見出した。人工的にシアル酸を強く付加した、抗体をあらかじめ投与しておくと、**リウマチ(RA)**において、その発症抑制を引き起こすことを明らかにした。又、**ヒトRA患者**では、自己抗体のシアル酸付加程度が健常人に比較して低いことも判明した。従って、**RAの新規予防的治療法**になりうる可能性を秘めている。



§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国際)

1. Tsukumo, S., Unno, M., Muto, A., Takeuchi, A., Kometani, K., Kurosaki, T., Igarashi, K., Saito, T. Bach2 maintains T cells in a naive state by suppressing effector memory-related genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110:10735-40, 2013 (doi: 10.1073/pnas.1306691110)
2. Kometani, K., Nakagawa, R., Shinnakasu, R., Kaji, T., Rybouchkin, A., Moriyama, S., Furukawa, K., Koseki, H., Takemori, T., Kurosaki, T. Repression of the Transcription Factor Bach2 Contributes to Predisposition of IgG1 Memory B Cells toward Plasma Cell Differentiation. *Immunity* 39, 136-147, 2013 (doi: 10.1038/onc.2013.266.)
3. Dieterle, A.M., Böhrer, P., Keppeler, H., Alers, S., Berleth, N., Drießen, S., Hieke, N., Pietkiewicz, S., Löffler, A.S., Peter, C., Gray, A., Leslie, N.R., Shinohara, H., Kurosaki, T., Engelke, M., Wienands, J., Bonin, M., Wesselborg, S., Stork, B. PDK1 controls upstream PI3K expression and PIP3 generation. *Oncogene*, 2013 (doi: 10.1038/onc.2013.266.)
4. Sasaki, Y., Sano, S., Nakahara, M., Murata, S., Kometani, K., Aiba, Y., Sakamoto, S., Watanabe, Y., Tanaka, K., Kurosaki, T., Iwai, K. Defective immune responses in mice lacking LUBAC-mediated linear ubiquitination in B cells. *EMBO J.* 32, 2463-76, 2013 (doi: 10.1038/emboj.2013.184.)
5. Capietto, A.H., Kim, S., Sanford, D.E., Liehan, D.C., Hikida, M., Kurosaki, T., Novack, D.V., Faccio, R. Downregulation of PLC γ 2/ β -catenin pathway promotes activation and expansion of myeloid-derived suppressor cells in cancer. *J. Exp. Med.* 210, 2257-2271, 2013 doi: 10.1084/jem.20130281
6. Tokuda, N, Numata, S., Nomura, T., Takizawa, M., Kondo, Y., Yamashita, Y., Kiyono, T., Takeda, N., Urano, T., Furukawa, K., Furukawa, K. β 4GalT6 is involved in the synthesis of lactosylceramide with less intensity than β 4GalT5. *Glycobiology* 23, 1175-1183, 2013. (doi: 10.1093/glycob/cwt054).
7. Furukawa, K., Kambe, M., Miyata, M., Ohkawa, Y., Tajima, O., Furukawa, K. Ganglioside GD3 induces convergence and synergism of adhesion- and hepatocyte growth factor/Met-signals in melanomas. *Cancer Science* 105:52-63 (doi: 10.1111/cas.12310.)
8. Matsumoto, Y., Zhang, Q., Akita, K., Nakada, H., Hamamura, K., Tsuchida, A., Okajima, T., Furukawa, K., Urano, T., Furukawa, K. Trimeric Tn antigen on Syndecan-1 binds to integrins and enhances cancer metastasis via dynamic changes of membrane microdomains. *J. Biol. Chem.* 288, 24264-24276, 2013 (doi: 10.1074/jbc.M113.455006).
9. Ilhamjan, S., Hashimoto, N., Matsumoto, Y., Yamaji, T., Furukawa, K., Furukawa, K. Binding of a sialic acid-recognizing lectin Siglec-9 modulates adhesion dynamics of cancer cells via calpain-mediated protein degradation. *J. Biol. Chem.* 288, 35417-35427, 2013 (doi: 10.1074/jbc.M113.513192.)
10. Kaji, T., Furukawa, K., Ishige, A., Toyokura, I., Takahashi, Y., Shimoda, M., Takemori, T. Both unmutated and mutated memory B cells accumulate mutations and renew antibody repertoire optimally adopted to antigen upon re-exposure. *Int Immunol.* 25, 683-695, 2013 (doi: 10.1093/intimm/dxt030)
11. Lorès P, Vernet N, Kurosaki T, Van de Putte T, Huylebroeck D, Hikida M, Gacon G,

- Touré A. Deletion of MgcRacGAP in the male germ cells impairs spermatogenesis and causes male sterility in the mouse. *Dev Biol.* 386, 419-427, 2014 (doi: 10.1016/j.ydbio.2013.12.006)
12. Zhang, H., Clemens, R.A., Liu, F., Hu, Y., Baba, Y., Theodore, P., Kurosaki, T., Lowell, C.A. The STIM1 calcium sensor is required for activation of the phagocyte oxidase during inflammation and host defense. *Blood.* 123:2238-49, 2014 (doi:10.1182/blood-2012-08-450403)
 13. Kuwahara, M., Suzuki, J., Tofukuji, S., Yamada, T., Kanoh, M., Matsumoto, A., Maruyama, S., Kometani, K., Kurosaki, T., Ohara, O., Nakayama, T., Yamashita, M. The Menin-Bach2 axis is critical for regulating CD4 T cell senescence and cytokine homeostasis. *Nature Comm.* 5:3555, 2014 (doi: 10.1038/ncomms4555).
 14. Ohmi, Y., Ohkawa, Y., Tajima, O., Sugiura, Y., Furukawa, K., Furukawa, K. Ganglioside deficiency causes inflammation and neurodegeneration via the activation of complement system in the spinal cord. *Journal of Neuroinflammation* 28:11:61, 2014 (doi:10.1186/1742-2094-11-61)
 15. Furukawa, Y., Teraguchi, S., Ikegami, T., Dagliyan, O., Jin, L., Hall, D., Dokholyan, N.V., Namba, K., Akira, S., Kurosaki, T., Baba, Y., Standley, D.M. Intrinsic disorder mediates cooperative signal transduction in STIM1. *J Mol Biol.* pii: S0022-2836(14)00130-2, 2014 (in press) (doi: 10.1016/j.jmb.2014.03.006)
 16. Masahata, K., Umemoto, E., Kayama, H., Kotani, M., Nakamura, S., Kurakawa, T., Kikuta, J., Gotoh, K., Motooka, D., Sato, S., Higuchi, T., Baba, Y., Kurosaki, T., Kinoshita, M., Shimada, Y., Kimura, T., Okumura, R., Takeda, A., Tajima, M., Yoshie, O., Fukuzawa, M., Kiyono, H., Fagarasan, S., Iida, T., Ishii, M., Takeda, K. Generation of colonic IgA-secreting cells in the cecal patch. *Nature Comm.* (in press)
 17. Yasukawa, S., Miyazaki, Y., Yoshii, C., Nakaya, M., Ozaki, N., Toda, S., Kuroda, E., Ishibashi, K., Yasuda, T., Natsuaki, Y., Mi-ichi, F., Iizasa, E., Nakahara, T., Yamazaki, M., Kabashima, K., Iwakura, Y., Takai, T., Saito, T., Kurosaki, T., Malissen, B., Ohno, N., Furue, M., Yoshida, H., and Hara, H. An ITAM-Syk-CARD9 signaling axis triggers contact hypersensitivity by stimulating IL-1 production in dendritic cells. *Nature Comm.* (in press)
 18. Shinohara, H., Behar, M., Inoue, K., Hiroshima, M., Yasuda, T., Nagashima, T., Kimura, S., Sanjo, H., Maeda, S., Yumoto, N., Ki, Sewon, Akira, S., Sako, Y., *Hoffmann, A., *Kurosaki, T., *Okada-Hatakeyama, M. TAK1-IKK β positive feedback enforced by CARMA1 functions as a switch mechanism for NF- κ B activation. (*co-corresponding authors) *Science* (in press)