

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－スイス研究交流）

1. 研究課題名：「末梢リンパ組織において、リンパ球の遊走・活性化を制御する分子基盤の解明」

2. 研究期間：平成23年12月～平成27年3月

3. 支援額： 総額 14,450,000 円

4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	福井 宣規	九州大学、生体防御医学研究所(MIB)および免疫機構センター(RCAI)	主幹教授、センター長
研究者	田中 芳彦	九州大学、MIB および RCAI	准教授
研究者	宇留野 武人	九州大学、MIBおよびRCAI	准教授
研究者	原田 洋輔	九州大学、MIB	学振特別研究員
研究者	小川 嘉奈	九州大学、MIB	大学院生
研究者	渡邊 真裕紀	九州大学、MIB	大学院生
研究期間中の全参加研究者数		18名	

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Stein, Jens	University of Bern、Theodor Kocher Institute (TKI)	Professor
研究者	Ripoll, Jorge	Visiting professor at ETH Zürich, Switzerland	Group leader
研究者	Pieczyk, Markus	TKI	Ph. D. student
研究者	Ozga, Aleksandra	TKI	Ph. D. student
研究者	Hons, Miroslav	TKI	Post doctoral fellow
研究者	Ficht, Xenia	TKI	Ph. D. student
研究期間中の全参加研究者数		6名	

5. 研究・交流の目的

リンパ球は末梢リンパ組織において、樹状細胞を含む種々の細胞との相互作用の結果、活性化される。研究代表者は、免疫細胞特異的に発現するRac活性化分子DOCK2がリンパ球の遊走・活性化に重要な役割を演じており、その欠損により移植片拒絶や自己免疫疾患発症がブロックされることを実証したが、DOCK2の生体機能には依然として不明な点が多い。一方、近年DOCK8がヒト複合型免疫不全症の原因遺伝子であることが報告されたが、その動作原理はわかっていない。本研究は、日本側研究者が得意とする

機能・シグナル研究と、スイス側研究者が得意とするイメージング研究を有機的に連携させることで、免疫応答におけるこれらDOCKファミリー分子の役割を包括的に解析し、この分野における両国のプレゼンスを一層向上させると共に、若手研究者の交流を加速させることを目的とする。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

樹状細胞は末梢組織に存在する最も強力な抗原提示細胞であり、抗原に暴露されると、輸入リンパ管を介して所属リンパ節へと移動し、そこで T 細胞を活性化することで免疫応答を惹起する。樹状細胞がリンパ節に至る経路には、真皮組織といった繊維成分に富んだ間質組織が存在する。樹状細胞は、周りの環境に合わせて形を変えながら進んでいくが、このアメーバ様運動を制御するシグナル伝達機構やスペースを感知するメカニズムは不明であった。研究代表者は、スイスベルン大学の Stein 教授と共同して、DOCK8 を欠損した樹状細胞では、リンパ節実質への樹状細胞の集積が障害されており、その結果 T 細胞を活性化できないことを見出した。DOCK8 欠損樹状細胞は、障害物のない 2 次元環境下では正常に動くことができたが、コラーゲン繊維に富んだ真皮組織における移動がひどく障害されていた。そこで、そのメカニズムの解明に取り組み、DOCK8 が Cdc42 という分子の空間的位置をコントロールすることで、間質組織内での遊走に重要な樹状細胞の形態適応を制御していることを明らかにした。また、T 細胞-樹状細胞の相互作用における DOCK2 の役割を解析すると共に、トロンボキサン A2 という分子が T 細胞-樹状細胞の相互作用の強弱を規定していることを発見し、これがないと、親和性の低い抗体産生が起こることを明らかにした。以上より、末梢リンパ組織において、リンパ球の遊走・活性化を制御する分子基盤の一端を解明することに成功した。

6-2 人的交流の成果

スイス側の代表者や若手研究者を日本に招き、共同データ検討会を実施すると共に、日本で開催されたシンポジウムと一緒に発表し、交流を深めた。また、研究代表者がスイスベルン大学を訪問し、データ検討会に参加すると共に、セミナーを行い、スイス側の若手研究者と交流する機会を持った。さらに、本プログラムの共催として、国際シンポジウム「Recent Advances in Immunology and Inflammation」を開催し、国内外のトップレベルの研究者を招待すると共に、日本側およびスイス側の研究代表者と若手研究者が発表を行い、本プログラムの成果をアピールした。特筆すべきは、本プログラムの研究交流を通して、日本側のメンバーが、平成 27 年 4 月から Stein 教授の研究室に留学することになったことであり、将来に渡りこの共同研究を継続・発展させていくこととした。

7. 本研究交流による主な論文発表・主要学会での発表・特許出願

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	特記 事項
論文	Harada Y, Tanaka Y, Terasawa M, Pieczyk M, Habiro K, Katakai T, Hanawa-Suetsugu K, Kukimoto-Niino M, Nishizaki T, Shirouzu M, Duan X, Uruno T, Nishikimi A, Sanematsu F, Yokoyama S, <u>Stein JV</u> , Kinashi T, <u>Fukui Y</u> : DOCK8 is a Cdc42 activator critical for interstitial dendritic cell migration during immune responses. <i>Blood</i> 119: 4451-4461, 2012	共同 研究 の成 果
論文	Moalli F, Cupovic J, Thelen F, Halbherr P, <u>Fukui Y</u> , Narumiya S, Ludewig B, <u>Stein JV</u> : Thromboxane A2 acts as tonic immunoregulator by preferential disruption of low-avidity CD4+ T cell-dendritic cell interactions. <i>J. Exp. Med.</i> 211:2507-2517, 2014	共同 研究 の成 果
論文	Ogawa K, Tanaka Y, Uruno T, Duan X, Harada Y, Sanematsu F, Yamamura K, Terasawa M, Nishikimi A, Côté JF, <u>Fukui Y</u> : DOCK5 functions as a key signaling adaptor that links FcεRI signals to microtubule dynamics during mast cell degranulation. <i>J. Exp.Med.</i> 211: 1407-1419, 2014	
論文	Sakai Y, Tanaka Y, Yanagihara T, Watanabe M, Duan X, Terasawa M, Nishikimi A, Sanematsu F, <u>Fukui Y</u> : The Rac activator DOCK2 regulates natural killer cell-mediated cytotoxicity in mice through the lytic synapse formation. <i>Blood</i> 122:386-393, 2013	
論文	Watanabe M, Terasawa M, Miyano K, Yanagihara T, Uruno T, Sanematsu F, Nishikimi A, Côté JF, Sumimoto H, <u>Fukui Y</u> : DOCK2 and DOCK5 act additively in neutrophils to regulate chemotaxis, superoxide production, and extracellular trap formation. <i>J. Immunol.</i> 193:5660-5667, 2014	