

# 免疫学 (免疫学講座)



担当教授 三宅 幸子

## 研究

### 主な研究テーマ

1. 自己免疫の病態解明と新規治療法の開発
2. 神経免疫疾患の病態解明と新規治療法の開発
3. CD4 T細胞の働きをコントロールする補助シグナル分子の研究

## スタッフ

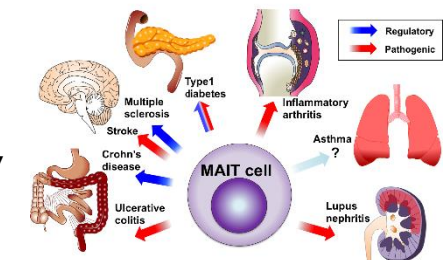
教授	三宅幸子
先任准教授	八木田秀雄
准教授	秋葉久弥、千葉麻子、能登大介
講師	
助教	

2020年9月1日現在

## 主な研究内容

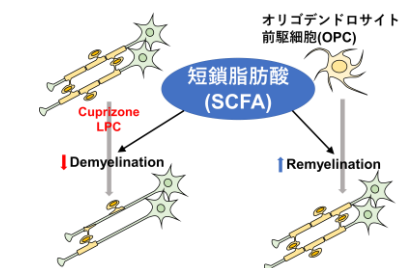
### 自己免疫の病態解明と新規治療法の開発

千葉麻子准教授のグループは膠原病内科、消化器内科、呼吸器内科、脳神経内科との共同研究から、自然リンパ球である粘膜関連インバリアントT(MAIT)細胞は免疫疾患や炎症に重要な役割を担うこと、その活性化阻害により疾患モデルの病態が改善することを示しました (図, Chiba A, et al. Front Immunol. 2018より改変)。また全身性エリテマトーデスにおけるI型IFN産生亢進における単球のSTING経路の関与を明らかにしました。



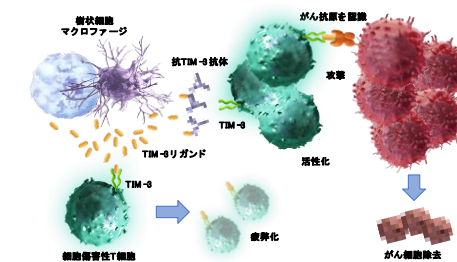
### 神経免疫疾患の病態解明と新規治療法の開発

能登大介准教授のグループでは、神経免疫疾患における免疫系、およびグリア細胞の働きについて研究しています。代表的神経免疫疾患である多発性硬化症のモデルマウスに腸内細菌の主要代謝産物である短鎖脂肪酸を与えることで症状が抑制されること(Mizuno M, et al. PLoS One. 2017)、短鎖脂肪酸が髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトの前駆細胞に直接作用し、脱髄を抑制、再髄鞘化を促進することを明らかにしました(Chen T, et al. J Neuroinflammation, 2019)。



### CD4 T細胞の働きをコントロールする補助シグナル分子の研究

T細胞の機能を抑制する補助シグナル分子PD-1に対する中和抗体が、免疫チェックポイント阻害薬として悪性腫瘍に対する治療法を向上させる一方で、副作用も臨床的な問題となっている。秋葉准教授のグループは、抗TIM-3抗体が新たな免疫チェックポイント阻害薬として抗腫瘍効果を示すとともに、副作用である間質性肺炎の発症と悪化についても危険性を示し、臨床応用に際し十分考慮する必要性を示しました (Isshiki T, et al. J Immunol. 2017)。





Chief Professor Sachiko Miyake

## Members

Professor	Sachiko Miyake
Senior Associate Professor	Hideo Yagita
Associate Professor	Hisaya Akiba, Asako Chiba, Daisuke Noto
Lecturer	
Assistant Professor	

2020年9月1日現在

## Research

### Main Research Subjects

- 1. Mechanisms of autoimmunity
- 2. Pathomechanisms of neuroinflammatory diseases
- 3. Analysis of function of costimulatory molecules that control T cell functions

### Research Highlights

#### Mechanisms of autoimmunity

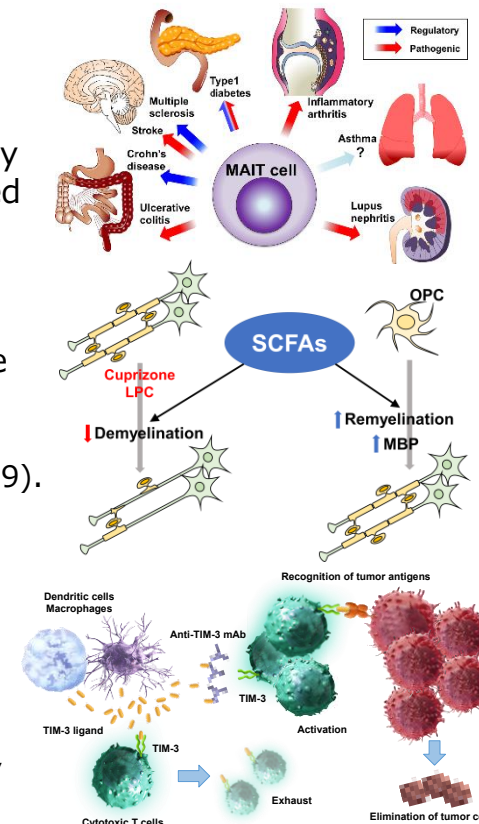
We have reported that mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are activated in autoimmune diseases and demonstrated that MAIT cells can be therapeutic targets in murine lupus (Murayama G, et al. Front Immunol, 2019). We also found that STING pathway is augmented in monocytes from lupus patients and this may be associated with enhanced type I IFN production in lupus (Murayama G, et al. Rheumatology, 2020).

#### Pathomechanisms of Neuroinflammatory diseases

Noto group is investigating about the roles of immune system and glia cells in neuroinflammatory diseases. We revealed that short chain fatty acids (SCFAs), which are major metabolites of gut microbiota, suppress symptoms of animal model of multiple sclerosis (Mizuno M, et al. PLoS One. 2017), and SCFAs act on oligodendrocytes directly, suppress demyelination and enhance remyelination (Chen T, et al. J Neuroinflammation, 2019).

#### Analysis of function of costimulatory molecules that control T cell functions

While neutralizing antibodies against the coinhibitory molecule PD-1, which suppresses T cell function, improve treatment for malignant tumors as an immune checkpoint inhibitor. On the other hand, side effects have also become a clinical problem. Akiba group showed that anti-TIM-3 antibody has an antitumor effect as a new immune checkpoint inhibitor, and also showed a risk of developing and exacerbating the side effect of interstitial pneumonia. It is necessary to fully consider this side effect in clinical application (Isshiki T, et al. J Immunol. 2017).



2019年（平成31・令和元年） 研究業績

講座名：免疫学

所属長名：三宅幸子

区分	番号	学位論文	全著者名,論文名,掲載誌名,掲載年;巻(号):ページ番号	国際共同
英文原著	1	*	Makiyama A, Chiba A, Noto D, Murayama G, Yamaji K, Tamura N, Miyake S. Expanded circulating peripheral helper T cells in systemic lupus erythematosus: association with disease activity and B cell differentiation. Rheumatology (Oxford) 58(10):1861-1869, 2019	
英文原著	2	*	Chen T, Noto D, Hoshino Y, Mizuno M, Miyake S. Butyrate suppresses demyelination and enhances remyelination. J Neuroinflammation 16(1):165, 2019	
英文原著	3	*	Matsuyama H, Isshiki T, Chiba A, Yamaguchi T, Murayama G, Akasaka Y, Eishi Y, Sakamoto S, Homma S, Miyake S. Activation of mucosal-associated invariant T cells in the lungs of sarcoidosis patients. Sci Rep. 9(1):13181, 2019	
英文原著	4	*	Murayama G, Chiba A, Suzuki H, Nomura A, Mizuno T, Kuga T, Nakamura S, Amano H, Hirose S, Yamaji K, Suzuki Y, Tamura N, Miyake S. A Critical Role for Mucosal-Associated Invariant T Cells as Regulators and Therapeutic Targets in Systemic Lupus Erythematosus. Front Immunol 10:2681, 2019	
英文原著	5	*	Nomura A, Noto D, Murayama G, Chiba A, Miyake S. Unique primed status of microglia under the systemic autoimmune condition of lupus-prone mice. Arthritis Res Ther. 21(1):303, 2019	
英文原著	6		Tsukita Y, Okazaki T, Ebihara S, Komatsu R, Nihei M, Kobayashi M, Hirano T, Sugiura H, Tamada T, Tanaka N, Sato Y, Yagita H, Ichinose M: Beneficial effects of sunitinib on tumor microenvironment and immunotherapy targeting death receptor 5. Oncoimmunology 8: e1543526, 2019	
英文原著	7		Piao X, Miura R, Miyake S, Komazawa-Sakon S, Koike M, Shindo R, Tekeda J, Hasegawa A, Abe R, Nishiyama C, Mikami T, Yagita H, Uchiyama Y, Nakano H: Blockade of TNFR1-dependent and -independent cell death is crucial for normal epidermal differentiation. J Allergy Clin Immunol 143: 213-228, 2019	
英文原著	8		van Duijn J, Kritikou E, Benne N, van der Heijden T, van Puijvelde GH, Kroner MJ, Schaftenaar FH, Foks AC, Wezel A, Smeets H, Yagita H, Bot I, Jiskoot W, Kuiper J, Slutter B: CD8+ T-cells contribute to lesion stabilization in advanced atherosclerosis by limiting macrophage content and CD4+ T-cell responses. Cardiovasc Res 115: 729-738, 2019	○
英文原著	9		Muraoka D, Seo N, Hayashi T, Tahara Y, Fujii K, Tawara I, Miyahara Y, Okamori K, Yagita H, Imoto S, Yamaguchi R, Komura M, Miyana S, Goto M, Sawada SI, Asai A, Ikeda H, Akiyoshi K, Harada N, Shiku H: Antigen delivery targeted to tumor-associated macrophages overcomes tumor immune resistance. J Clin Invest 129: 1278-1294, 2019	
英文原著	10		Gemta LF, Siska PJ, Nelson ME, Gao X, Liu X, Locasale JW, Yagita H, Slingluff Jr CL, Hoehn KL, Rathmell JC, Bullock TNJ: Impaired enolase 1 glycolytic activity restrains effector functions of tumor-infiltrating CD8+ T cells. Sci Immunol 4: eaap9520, 2019	○
英文原著	11		Nomura R, Kashimada K, Suzuki H, Zhao L, Hosokawa-Tsuji A, Yagita H, Takagi M, Kanai Y, Bowles J, Koopman P, Kanai-Azuma M, Morio T: Nr5a1 suppression during the fetal period optimizes ovarian development by fine-tuning of Notch signaling. J Cell Sci 132: jcs223768, 2019	

英文原著	12		Hawk CS, Coelho C, Oliveira DSL, Paredes V, Albuquerque P, Bocca AL, Correa Dos Santos A, Rusakova V, Holemon H, Silva-Pareira I, Felipe MSS, Yagita H, Nicola AM, Casadevall A: Integrin b1 promotes the interaction of murine IgG3 with effector cells. J Immunol 202: 2782-2794, 2019	○
英文原著	13		Sakamoto T, Obara N, Nishiki H, Kato T, Luan CS, Fujimura R, Yagita H, Sakata-Yanagimoto M, Takahashi S, Chiba S: Notch signaling in Nestin-expressing cells in the bone marrow maintains erythropoiesis via macrophage integrity. Stem Cells 37: 924-936, 2019	
英文原著	14		Zhao P, Wang P, Dong S, Zhou Z, Cao Y, Yagita H, He X, Zheng SG, Fisher SJ, Fujinami RS, Chen M: Depletion of PD-1-positive cells ameliorates autoimmune disease. Nat Biomed Eng 3: 292-305, 2019	○
英文原著	15		Deng W, Yuan J, Cha J, Sun X, Bartos A, Yagita H, Hirota Y, Dey SK: Endothelial cells in the decidual bed are potential therapeutic targets for preterm birth prevention. Cell Rep 27: 1755-1768, 2019	○
英文原著	16		Hamoudi D, Marcadet L, Piette AB, Yagita H, Bouredji Z, Argaw A, Frenette J: An anti-RANKL treatment reduces muscle inflammation and dysfunction and strengthens bone in dystrophic mice. Hum Mol Genet 28: 3101-3112, 2019	○
英文原著	17		Camara A, Cordeiro OG, Alloush F, Sponsel J, Chypre M, Onder L, Asano K, Tanaka M, Yagita H, Ludewig B, Flacher V, Mueller CG: Lymph node mesenchymal and endothelial stromal cells cooperate via the RANK-RANKL cytokine axis to shape the sinusoidal macrophage niche. Immunity 50: 1467-1481, 2019	○
英文原著	18		Katagiri T, Yamazaki S, Fukui Y, Aoki K, Yagita H, Nishina T, Mikami T, Katagiri S, Shiraishi A, Kimura S, Tateda K, Sumimoto H, Endo S, Kameda H, Nakano H: JunB plays a crucial role in development of regulatory T cells by promoting IL-2 signaling. Mucosal Immunol 12: 1104-1117, 2019	
英文原著	19		Bialojan A, Sohl J, Rausch J, Lopez PA, Denny M, Langguth P, Hartmann AK, Yagita H, Probst HC, Schild H, Radsak MP: Transcutaneous immunization with CD40 ligation boosts cytotoxic T lymphocyte mediated anti-tumor immunity independent of CD4 helper cells in mice. Eur J Immunol 49: 2083-2094, 2019	○
英文原著	20		Tsukamoto H, Kubota K, Shichiku A, Maekawa M, Mano N, Yagita H, Ohta S, Tomioka Y: An agonistic anti-Toll-like receptor 4 monoclonal antibody as an effective adjuvant for cancer immunotherapy. Immunology 158: 136-149, 2019	
英文原著	21		Schadt L, Sparano C, Schweiger NA, Silina K, Cecconi V, Lucchiari G, Yagita H, Guggisberg E, Saba S, Nascakova Z, Barchet W, van den Broek M: Cancer-cell-intrinsic cGAS expression mediates tumor immunogenicity. Cell Reports 29: 1236-1248, 2019	○
区分	番号		全著者名,論文名,掲載誌名,掲載年;巻(号):ページ番号	国際共同
英文総説	1		Miyake S, Yamamura T. Gut environmental factors and multiple sclerosis. J Neuroimmunol 329:20-3, 2019	
区分	番号		発表者名,発表タイトル(題目・演題・課題等),学会名,場所,発表年月日等	国際共同
国際学会発表	1		Noto D, Chen T, Hoshino Y, Mizuno M, Miyake S. Short-chain fatty acids suppress demyelination and enhance remyelination. XIV European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Porto, Portugal, July 10-13, 2019	
国際学会発表	2		Murayama G, Chiba A, Kuga T, Mizuno T, Yamaji K, Tamura N, Miyake S. A critical role for MAIT cells as regulators and therapeutic targets in lupus. CD1-MR1 2019, Oxford, United Kingdom, Sep 1-5, 2019	
国際学会発表	3		Nomura A, Noto D, Murayama G, Chiba A, Miyake S. Unique primed status of microglia under the systemic autoimmune condition of lupus-prone mice. 2019 ACR/ARP Annual Meeting, Atlanta, USA, Nov 8-13, 2019	

国際学会発表	4	Makiyama A, Chiba A, Noto D, Murayama G, Mizuno T, Kuga T, Yamaji K, Tamura N, Miyake S. Expanded circulating peripheral helper T cells are associated with B cell differentiation in systemic lupus erythematosus. 2019 ACR/ARP Annual Meeting, Atlanta, USA, Nov 8-13, 2019	
国際学会発表	5	Murayama G, Chiba A, Makiyama A, Kuga T, Yamaji K, Tamura N, Miyake S. Enhanced IFN $\alpha$ Production and STING pathway in monocytes in systemic lupus erythematosus is suppressed by the inhibition of mTOR activation. 2019 ACR/ARP Annual Meeting, Atlanta, USA, Nov 8-13, 2019	
国際学会発表	6	Murayama G, Chiba A, Mizuno T, Nomura A, Kuga T, Amano H, Yamaji K, Tamura N, Miyake S. Mucosal-associated invariant T cells can be therapeutically targeted in lupus. 2019 ACR/ARP Annual Meeting, Atlanta, USA, Nov 8-13, 2019	
区分	番号	発表者名,発表タイトル(題目・演題・課題等),学会名,場所,発表年月日等	国際共同
国内学会発表	1	青山暉、野村篤史、三宅幸子。ループス腎炎モデルにおけるマクロファージと単球由来細胞の役割の検討。第63回日本リウマチ学会総会・学術集会、京都(国立京都国際会館)、4月15日、2019	
国内学会発表	2	村山豪、千葉麻子、天野浩文、山路健、田村直人、三宅幸子。MAIT細胞-全身性エリテマトーデスの新規治療ターゲット。第63回日本リウマチ学会総会・学術集会、京都(国立京都国際会館)、4月16日、2019	
国内学会発表	3	野村篤史、村山豪、千葉麻子、三宅幸子。精神神経ループス病態における自然免疫系による神経炎症。第63回日本リウマチ学会総会・学術集会、京都(国立京都国際会館)、4月17日、2019	
国内学会発表	4	牧山彩子、千葉麻子、村山豪、山路健、田村直人、三宅幸子。全身性エリテマトーデス患者におけるperipheral helper T細胞と疾患活動性に関する解析。第63回日本リウマチ学会総会・学術集会、京都(国立京都国際会館)、4月17日、2019	
国内学会発表	5	村山豪、千葉麻子、牧山彩子、山路健、田村直人、三宅幸子。全身性エリテマトーデスの単球におけるSTING経路を介したinterferon $\alpha$ 産生亢進についての検討。第63回日本リウマチ学会総会・学術集会、京都(国立京都国際会館)、4月15日、2019	
国内学会発表	6	竹脇大貴、佐藤和貴郎、須田亙、高安伶奈、Naveen Kumar、三宅幸子、服部正平、山村隆。Gut microbiota dysbiosis leading to the development and progression of multiple sclerosis. 第60回日本神経学会学術大会、大阪(大阪国際会議場 リーガロイヤルホテル大阪)、5月22日、2019	
国内学会発表	7	中島翔、田中亮太、山城一雄、千葉麻子、能登大介、志村秀樹、栗田尚英、平健一郎、宮元伸和、上野祐司、卜部貴夫、三宅幸子、服部信孝。The association between mucosal-associated invariant T(MAIT) cells and acute ischemic stroke. 第60回日本神経学会学術大会、大阪(大阪国際会議場 リーガロイヤルホテル大阪)、5月22日、2019	
国内学会発表	8	星野泰延、能登大介、横山和正、Davide Cossu、服部信孝、三宅幸子。多発性硬化症・視神経脊髄炎患者の末梢血におけるリンパ球の解析。第60回日本神経学会学術大会、大阪(大阪国際会議場 リーガロイヤルホテル大阪)、5月24日、2019	
国内学会発表	9	能登大介、陳通、星野泰延、水野美歩、三宅幸子。Short-chain fatty acids suppress demyelination and enhance remyelination. 第60回日本神経学会学術大会、大阪(大阪国際会議場 リーガロイヤルホテル大阪)、5月25日、2019	
国内学会発表	10	星野泰延、能登大介、横山和正、服部信孝、三宅幸子。多発性硬化症・視神経脊髄炎患者の末梢血におけるリンパ球の解析。第34回自己免疫研究会・幹事会、東京(京王プラザホテル)、7月27日、2019	
国内学会発表	11	能登大介、陳通、星野泰延、水野美歩、三宅幸子。Butyrateによる中枢神経脱髄抑制機能の解明。第31回日本神経免疫学会学術集会、千葉(幕張メッセ)、9月27日、2019	

国内学会発表	12	星野泰延、能登大介、横山和正、コソダビデ、服部信孝、三宅幸子。多発性硬化症、視神経脊髄炎患者およびMOG抗体関連疾患の末梢血と髄液におけるリンパ球の解析。第31回日本神経免疫学会学術集会、千葉（幕張メッセ）、9月27日、2019	
国内学会発表	13	野村篤史、千葉麻子、三宅幸子。イミキモド誘発全身性エリテマトーデスモデルにみられるToll-like receptor 7陽性単球様細胞。第47回日本臨床免疫学会総会、札幌（ロイトン札幌）、10月17日、2019(日本臨床免疫学会抄録集P121)	
国内学会発表	14	Murayama G, Chiba A, Kuga T, Makiyama A, Kusaoi M, Yamaji K, Tamura N, Miyake S. The inhibition of mTOR activation suppress IFN $\alpha$ production and STING pathway in monocytes in systemic lupus erythematosus. 第48回日本免疫学会学術集会、浜松（アクティシティ浜松）、12.12.2019	
国内学会発表	15	Nomura A, Noto D, Murayama G, Chiba A, Miyake S. Analysis in the origin and functions of TLR7+Ly6Clo monocyte-like cells which increase in the imiquimod-induced lupus model. 第48回日本免疫学会学術集会、浜松（アクティシティ浜松）、12.12.2019	
国内学会発表	16	Kuga T, Murayama G, Chiba A, Mizuno T, Nomura A, Amano H, Hirose S, Yamaji K, Tamura N, Miyake S. MAIT cells enhance autoreactive B cell responses in a murine model of lupus. 第48回日本免疫学会学術集会、浜松（アクティシティ浜松）、12.12.2019	
国内学会発表	17	Hoshino Y, Noto D, Yokoyama K, Hattori N, Miyake S. Immunophenotyping of PBMC and CSF from patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. 第48回日本免疫学会学術集会、浜松（アクティシティ浜松）、12.13.2019	
国内学会発表	18	Tanabe Y, Akiba H, Harada N, Matsuno K, Miyake S. Soluble TIM-4 concentration in serum is associated with severe asthma phenotype. 第48回日本免疫学会学術集会、浜松（アクティシティ浜松）、12.13.2019	
国内学会発表	19	Muraoka D, Seo N, Harada N, Hayashi T, Fujii K, Komura M, Imoto S, Yamaguchi R, Miyano S, Yagita H, Akiyoshi K, Ikeda H, Shiku H: Delivery of a tumor antigen to TAMs by using a nanogel leads to eradication of tumor resistant to immune therapies. 第78回日本癌学会学術総会、国立京都国際会館、2019年9月27日	
国内学会発表	20	Nakano N, Saida K, Nishiyama C, Yagita H, Kitaura J, Okumura K, Ogawa H: Differentiation of mucosal mast cells is induced by the coordinated actions of Notch signaling and TGF- $\beta$ /Smad signaling. 第48回日本免疫学会学術集会、アクティシティ浜松、2019年12月13日	
国内学会発表	21	Takeuchi S, Matsuoka S, Ishii Y, Yagita H: Anapocosis antibodies against cancer. 第48回日本免疫学会学術集会、アクティシティ浜松、2019年12月13日	
区分	番号	講演者名, 講演タイトル, 学会名, 場所, 発表年月日等	国際共同
特別講演・招待講演	1	Miyake S, Nomura A, Noto D. Unique activation status of CNS innate immunity in systemic inflammatory conditions. RIKEN IMS-JSI International Symposium on Immunology, Tokyo, Jun 24, 2019	
特別講演・招待講演	2	Miyake S. Future of immunological research in MS. The 6th MS Summer College in Fukuoka, Aug 4, 2019	
特別講演・招待講演	3	Miyake S. Systemic environment and glia cells in CNS. NCNP Neuroimmunology International Symposium, Tokyo, Dec. 2, 2019	

特別講演・招待講演	4	三宅幸子：リウマチ医のための免疫ABC. 第63回日本リウマチ学会総会、京都、4月14日、2019	
特別講演・招待講演	5	三宅幸子：免疫学のABCと最近のトピック. 第63回日本リウマチ学会総会、京都、4月15日、2019	
特別講演・招待講演	6	三宅幸子：腸内環境と神経炎症. 第60回日本神経学会学術大会、大阪、5月22日、2019	
特別講演・招待講演	7	三宅幸子：リウマチ医のための免疫ABC. 膠原病クリニカルベーシックセミナー、東京、9月11日、2019	
特別講演・招待講演	8	三宅幸子：自己免疫疾患の病態における自然リンパ球の役割と最近の知見. 日本脊椎関節炎学会第29回学術集会、大阪、9月15日、2019	
特別講演・招待講演	9	三宅幸子：腸管免疫と炎症性疾患. 第4回自己免疫セミナー、東京、9月18日、2019	
特別講演・招待講演	10	三宅幸子：MOG-EAEはMSのモデルか？ 第31回日本神経免疫学会学術集会、千葉、9月26日、2019	
特別講演・招待講演	11	三宅幸子：全身性エリテマトーデスにおけるI型インターフェロン産生細胞の解析. 第47回日本臨床免疫学会総会、札幌、10月18日、2019	
特別講演・招待講演	12	三宅幸子：自然リンパ球. 第6回JCRベーシックリサーチカンファレンス、東京、10月26日、2019	
特別講演・招待講演	13	三宅幸子：MAIT細胞と炎症性疾患. 第25回MPO研究会、東京、11月29日、2019	
特別講演・招待講演	14	三宅幸子：MAIT細胞と炎症性疾患. 基礎研究から考える～全身性炎症性疾患としての乾癬、乾癬性関節炎～、仙台、12月21日、2019	
区分	番号	発明者名, 発明の名称, 出願番号	国際共同
知的財産権の出願・取得等	1	山村隆、服部正平、三宅幸子. 再発寛解型多発性硬化症、二次進行型多発性硬化症、非典型多発性硬化症及び視界経脊髄炎類緑疾患の診断方法、並びに診断用バイオマーカー. 特願2019-155910	