

研究

主な研究テーマ



担当教授 三宅 幸子

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

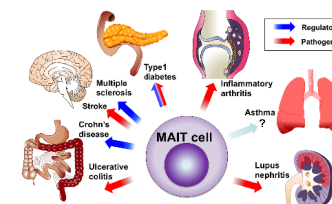
教授	三宅幸子
先任准教授	八木田秀雄
准教授	秋葉久弥、千葉麻子、能登大介
講師	
助教	

2020年9月1日現在

主な研究内容

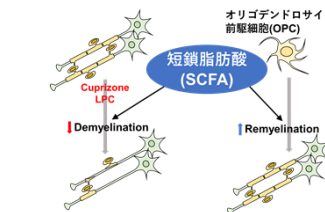
自己免疫の病態解明と新規治療法の開発

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。



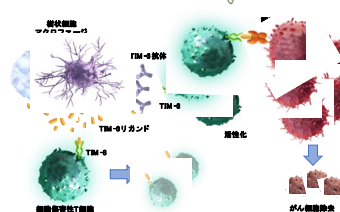
神経免疫疾患の病態解明と新規治療法の開発

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)。



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



Chief Professor Sachiko Miyake

Staff

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 Highlights

Mechanisms of autoimmunity

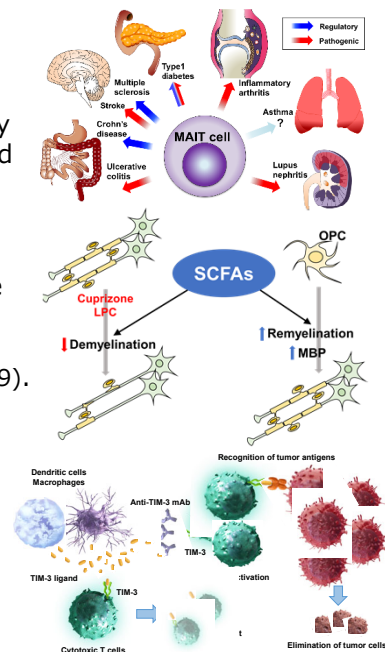
We have reported that mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are activated in autoimmune diseases and demonstrated that MAIT cells can be therapeutic targets in murine lupus (Murayama G, et al. Front Immunol, 2019). We also found that STING pathway is augmented in monocytes from lupus patients and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



2020年（令和2年） 研究業績

講座名：免疫学講座

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		Konuma T, Kohara C, Watanabe E, Takahashi S, Ozawa G, Suzuki K, Mizukami M, Nagai E, Jimbo K, Kaito Y, Isobe M, Kato S, Takahashi S, Chiba A, Miyake S, Tojo A. Reconstitution of Circulating Mucosal-Associated Invariant T Cells after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Its Association with the Riboflavin Synthetic Pathway of Gut Microbiota in Cord Blood Transplant Recipients. J Immunol. 204(6):1462-1473, 2020	
英文原著	2	*	Nakajima S, Chiba A, Makiyama A, Hayashi E, Murayama G, Yamaji K, Kobayashi S, Tamura N, Takasaki Y, Miyake S. Association of mucosal-associated invariant T cells with different disease phases of polymyalgia rheumatica. Rheumatology (Oxford) 59(10):2939-2946, 2020	
英文原著	3		Murayama G, Chiba A, Kuga T, Makiyama A, Yamaji K, Tamura N, Miyake S. Inhibition of mTOR suppresses IFN α production and the STING pathway in monocytes from systemic lupus erythematosus patients. Rheumatology (Oxford). 59(10):2992-3002, 2020	
英文原著	4		Takewaki D, Suda W, Sato W, Takayasu L, Kumar N, Kimura K, Kaga N, Mizuno T, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 117(36):22402-22412, 2020	
英文原著	5		Akitomo Narimatsu, Takaaki Hattori, Yoshihiko Usui, Hiroki Ueno, Toshinari Funaki, Hiroyuki Komatsu, Hayate Nakagawa, Hisaya Akiba, Hiroshi Goto. Blockade of costimulatory CD27/CD70 pathway promotes corneal allograft survival. Exp Eye Res. 2020 Oct;199:108190.	
英文原著	6		Weijun Wei, Dawei Jiang, Hye Jin Lee, Jonathan W. Engle, Hisaya Akiba, Jianjun Liu, and Weibo Cai. ImmunoPET Imaging of TIM-3 in Murine Melanoma Models. Advanced Therapeutics 2020 3(7): 2000018.	○
英文原著	7		Douna H, Amersfoort J, Schaftenaar FH, Kroner MJ, Kiss MB, Slutter B, Depuydt MAC, Kleijn MNAB, Wezel A, Smeets H, Yagita H, Binder CJ, Bot I, van Puijvelde GHM, Kuiper J, Foks AC: BTLA stimulation protects against atherosclerosis by regulating follicular B cells. Cardiovasc Res 116: 295-305, 2020	○
英文原著	8		Vu CTB, Thammahong A, Yagita H, Azuma M, Hirankarn N, Ritprajak P, Leelahavanichkul A: Blockade of PD-1 attenuated post-sepsis Aspergillois via the activation of IFN- γ and the dampening of IL-10. Shock 53: 514-524, 2020	○
英文原著	9		Hirano KI, Suganami A, Tamura Y, Yagita H, Habu S, Kitagawa M, Sato T, Hozumi K: Delta-like 1 and delta-like 4 differently require their extracellular domains for triggering Notch signaling in mice. eLife 9: e50979, 2020	

英文原著	10		Hamoudi D, Bouredji Z, Marcadet L, Yagita H, Landry LB, Argaw A, Frenette J: Muscle weakness and selective muscle atrophy in osteoprotegrin-deficient mice. Hum Mol Genet 29: 483-494, 2020	○
英文原著	11		Gama A, Maman L, Vargas-Franco JW, Omar R, Royer BB, Yagita H, Babajko S, Berdal A, Acevedo AC, Heymann D, Lezot F, Castaneda B: Primary retention of molars and RANKL signaling alteration during craniofacial growth. J Clin Med 9: 898, 2020	○
英文原著	12		Sheybani ND, Witter AR, Thim EA, Yagita H, Bullock TNJ, Price RJ: Combination of thermally ablative focused ultrasound with gemcitabine controls breast cancer via adaptive immunity. J Immunother Cancer 8: e001008, 2020	○
英文原著	13		Wang Y, Bhave MS, Yagita H, Cardell SL: Natural killer T-cell agonist α -galactosylceramide and PD-1 blockade synergize to reduce tumor development in a preclinical model of colon cancer. Front Immunol 11: 581301, 2020	○
英文原著	14		Gracias DT, Sethi GS, Mehta AK, Miki H, Gupta RK, Yagita H, Croft M: Combination blockade of OX40L and CD30L inhibits allergen-driven memory Th2 reactivity and lung inflammation. J Allergy Clin Immunol in press, 2020	○
英文原著	15		Hama N, Kobayashi T, Han N, Kitagawa F, Kajihara N, Otsuka R, Wada H, Lee HK, Rhee H, Hasegawa Y, Yagita H, Baghdadi M, Seino KI: Interleukin-34 limits the therapeutic effects of immune checkpoint blockade. iScience 23: 101584, 2020	
英文原著	16		van der Gracht ET, Schoonderwoerd MJ, van Duikeren S, Yilmaz AN, Behr FM, Colston JM, Lee LN, Yagita H, van Gisbergen KP, Hawinkels LJ, Koning F, Klenerman P, Arens R: Adenoviral vaccines promote protective tissue-resident memory T cell populations against cancer. J Immunother Cancer 8(2): e001133, 2020	○
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		Noto D, Miyake S. Gut dysbiosis and multiple sclerosis. Clin Immunol, 2020 [Epub ahead of print]	
英文総説	2		Noto D, Miyake S. B cells in autoimmune diseases of the central nervous system. Clin Exp Neuroimmunol 11(3): 163-170,2020	
英文総説	3		Miyake S. Lymphocytes are inextricably linked to multiple sclerosis. Clin Exp Neuroimmunol 11(3): 138-139,2020	
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
和文総説	1		能登大介、三宅幸子:多発性硬化症における慢性炎症。別冊Bio Clinica:慢性炎症と疾患 9(1):55-60, 2020	
和文総説	2		一色琢磨、松山 尚世、千葉 麻子、三宅 幸子:サルコイドーシスにおけるMAIT細胞の病態形成における役割。臨床免疫・アレルギー科 74(2):199-203, 2020年8月	
和文総説	3		三宅幸子:脊椎関節炎と免疫・自然免疫の基礎。日本臨床 78(7):1308-1313,2020	
和文総説	4		千葉麻子、三宅幸子:インバリアントT細胞。医学のあゆみ 274(13):1310-1316, 2020	

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	星野泰延、能登大介、佐野修平、横山和正、服部信孝、三宅幸子。 T peripheral helper細胞とswitched memory B細胞のAQP4抗体陽性NMOSDにおける動き。第32回日本神経免疫学会学術集会(WEB開催)、10月1日、2020	
国内学会発表	2	能登大介、星野泰延、佐野修平、富沢雄二、横山和正、服部信孝、三宅幸子。 AQP4抗体陽性視神経脊髄炎病態におけるTPH細胞とB細胞の解析。第48回日本臨床免疫学会総会(WEB開催)、10月17日、2020	
国内学会発表	3	竹脇大貴、須田瓦、佐藤和貴郎、高安伶奈、Kumar Naveen、水野敏樹、三宅幸子、服部正平、山村隆。 Alterations of the gut microenvironment in different stages of multiple sclerosis。第48回日本臨床免疫学会総会(WEB開催)、10月17日、2020	
国内学会発表	4	田辺悠記、原田紀宏、原田園子、笹野仁史、三ツ道ユウキ、松野圭、竹重智仁、牧野文彦、伊藤潤、熱田了、三宅幸子、高橋和久、秋葉久弥。 気管支喘息患者における血中可溶性TIM-4濃度。第60回日本呼吸器学会学術講演会(WEB開催)、9月21日、2020年	
国内学会発表	5	竹重智仁、原田紀宏、石森絢子、松野圭、原田園子、笹野仁史、田辺悠記、三ツ道ユウキ、桂蓉子、牧野文彦、伊藤潤、秋葉久弥、高橋和久。 喘息モデルマウスにおけるキチン誘導性ステロイド抵抗性気道炎症の解析。第60回日本呼吸器学会学術講演会(WEB開催)、9月21日、2020年	
国内学会発表	6	A Yamasaki, Y Tomioka, N Hayashi, S Yoshimoto, R Sugiura, K Okita, H Yagi, H Yagita, T Masuko, Y Endo: Anti-tumor effect of novel rat monoclonal antibodies on human colorectal cancers。第79回日本癌学会学術総会、リーガロイヤルホテル広島、2020年10月1日～3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	三宅幸子: SLEの基礎研究。膠原病クリニックベーシックセミナー、東京、1月15日、2020	
特別講演・招待講演	2	三宅幸子: 膠原病治療薬を使いこなすための免疫学。第8回東山免疫膠原病フォーラム、京都、2月22日、2020	
特別講演・招待講演	3	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。IL-17A summit、東京(Web開催)、7月5日、2020	
特別講演・招待講演	4	三宅幸子: MAIT細胞と炎症性疾患。御茶ノ水乾癬勉強会、東京(Web開催)、9月19日、2020	
特別講演・招待講演	5	三宅幸子: 多発性硬化症の病態におけるリンパ球の関与。第32回日本神経免疫学会学術集会(Web開催)、10月2日、2020	
特別講演・招待講演	6	三宅幸子: 免疫のしくみ。食育健康サミット2020(WEBC配信)2020年12月10日～2021年2月28日	
特別講演・招待講演	7	三宅幸子: 自己抗体産生とT細胞。第5回ORENCIA Rising Seminar(WEBC配信)、12月11日、2020	
区分	番号	研究者名,活動の名称(執筆、出演、受賞等),執筆や出演の媒体(賞の主催者等),年月日等	国際共同
その他 (広報活動を含む)	1	三宅 幸子,第7回(2020年)日本免疫学会女性免疫研究者賞,日本免疫学会,9月17日,2020	