

令和3年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		B細胞や補体系による炎症誘導の分子機構の解析		
新規・継続の別		新規・継続		
研究代表者	所属	大阪大学免疫学フロンティア研究センター分化制御研究室	40歳以下○	35歳以下○
	職名・氏名	特任教授（常勤）・黒崎 知博		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	大阪大学感染症総合教育研究拠点感染症・生体防御研究部門生体応答学チーム	/	/
	職名・氏名	教授・伊勢 渉		
	所属	大阪大学免疫学フロンティア研究センター分化制御研究室	/	/
	職名・氏名	特任准教授（常勤）・新中須亮		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	日本学術振興会	/	/
	職名・氏名	特別研究員-PD・小池拓矢		
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・村上正晃		
概要 (100～150字程度)		慢性炎症は多様な疾患との関連性が認められる。本共同研究において、慢性炎症モデルや癌モデルを用いて IL-6 アンブ活性化を介する慢性炎症のプロセスにおける B 細胞の活性化、プラズマ細胞・メモリーB 細胞への分化並びに補体系の機能に着目した解析を進め、多様な疾患の発症・悪性化の免疫病態の解明を進めている。		
研究目的 (300字程度)		慢性炎症は、さまざまな疾患との関連性が認められることから、より詳細な分子機構の解明が多くの病気に対する新規治療法に繋がると考えられる。申請者の研究室は B 細胞シグナル伝達や B 細胞免疫学並びに補体系の解析に長けており、制御される分子の生理的機能を数多く明らかにしてきた。現在、末梢 B 細胞が抗原刺激を受けて、どのような機序で、プラズマ細胞・メモリーB 細胞へと分化するのか、又、T 細胞のように機能的に異なるサブセットが形成されるのかという問題に取り組んでいる。本研究において、村上博士が研究する IL-6 アンブ活性化を介する慢性炎症のプロセスにおける B 細胞の活性化、プラズマ細胞・メモリーB 細胞への分化並びに補体系との関連に着目した詳細な機能解析を進め、論文化を目指す。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web 会議の回数も記載)		分子神経免疫学分野で IL-6 アンブ誘導時に B 細胞やプラズマ細胞・メモリーB 細胞など分化状態の異なる B 細胞群並びに補体系を加え、IL-6 アンブの活性化がどのように変化するかを試験管内にて		

	<p>解析する。また、当該変化に関連した遺伝子改変マウスを導入して村上博士が持つ多発性硬化症、関節リウマチ、皮膚炎などの慢性炎症モデルや癌モデルを誘導し、慢性炎症状態における表現型解析をマクロトームなどの機器も利用して、我々が精通している B 細胞及び B シグナル伝達や B 細胞のプラズマ細胞・メモリー B 細胞への分化誘導並びに補体系との関連と共に、分子神経免疫学分野が得意とする非免疫系細胞及び T 細胞の炎症の慢性化に関わる免疫病態変化との関連に着目した機能解析を進めている。また、我々は、これまでに、ストア作動性カルシウム流入の個体レベルでの生理的役割を解析するために、小胞体カルシウムセンサー STIM1 欠損マウスを作製し、抗原刺激により産生される IL-6, TNF, IL-13 を調べたところ、STIM1 欠損により、これらの分泌が抑制されており、STIM1 がサイトカイン産生に関与すること、さらに、STIM1 依存的カルシウムシグナルの下流で NF-κB, NFAT が活性化されることも明らかにし、これらの分子がサイトカイン産生を制御することを報告した (Nat Immunol. 9(1):81-88, 2008)。本共同研究において、IL-6 アンプの誘導に STIM1 や NFAT が関与するか否かについても検討を進めている。</p> <p>本研究機関において招待講演を受け“北海道大学遺伝子病制御研究所 IGM-QST-NIPS セミナー” 2022 年 1 月 28 日 (金) 17:00 から Zoom による以下の演題のセミナーを行った。</p> <p>【演題】 末梢 B 細胞運命決定機序</p> <p>本共同研究期間において、IL-6 アンプモデルに関する Web 会議を 5 回行った。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会報告】</p> <p>参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと Tomohiro Kurosaki, When designing dream vaccines, consider the memory B cell behavior, Seminar , Okinawa, Japan, April 2, 2021</p> <p>Tomohiro Kurosaki, Function of memory B cells and their generation mechanism FIMSA 2021, Keynote lecture, Busan, Korea/Online, October 31, 2021</p> <p>Tomohiro Kurosaki, Function of humoral immunity and its generation mechanism, Signal network meeting, Online, BioPharma Expo, 2021 November 26, 2021</p> <p>Tomohiro Kurosaki, Strategy of vaccine development for SARS-like viruses, Pharma Lab EXPO Osaka, Chiba, Japan December 8 , 2022</p>

Tomohiro Kurosaki, Pharma Lab EXPO Osaka, Development of a vaccine inducing broad neutralizing antibodies Osaka, Japan, March 10,2022
The LINK to Life Science Japan, Development of a vaccine inducing broad neutralizing antibodies, Osaka/online, Japan, March 11,2022

【論文発表】

著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF入力のこと

Inoue T, Shinnakasu R, Kawai C, Ise W, Kawakami E, Sax N, Oki T, Kitamura T, Yamashita K, Fukuyama H, Kurosaki T. Exit from germinal center to become quiescent memory B cells depends on metabolic reprogramming and provision of a survival signal. J Exp Med.4;218(1):e20200866. (2021) IF 14.307

Shinnakasu R, Sakakibara S, Yamamoto H, Wang PH, Moriyama S, Sax N, Ono C, Yamanaka A, Adachi Y, Onodera T, Sato T, Shinkai M, Suzuki R, Matsuura Y, Hashii N, Takahashi Y, Inoue T, Yamashita K, Kurosaki T. Glycan engineering of the SARS-CoV-2 receptor-binding domain elicits cross-neutralizing antibodies for SARS-related viruses. J Exp Med. 2021 Dec 6;218(12):e20211003. Epub (2021) IF 14.307

Tanaka S, Ise W, Baba Y, Kurosaki T. Silencing and activating anergic B cells..Immunol Rev. Online ahead of print.Review.(2021) IF 6.308

Yeh CH, Finney J, Okada T, Kurosaki T, Kelsoe G. Primary germinal center-resident T follicular helper cells are a physiologically distinct subset of CXCR5hiPD-1hi T follicular helper cells. Immunity.8;55(2):272-289.e7. immuni.2021.12.015. (2022) IF 31.745

Tsao HW, Kaminski J, Kurachi M, Barnitz RA, DiIorio MA, LaFleur MW, Ise W, Kurosaki T, Wherry EJ, Haining WN, Yosef N. Batf-mediated epigenetic control of effector CD8+ T cell differentiation. Sci Immunol.18;7(68):eabi4919.(2022) IF 17.727

【新聞報道】

汎用ワクチン切り札に コロナ収束へ世界中で開発 日本経済新聞朝刊 2022年3月21日

次の世界的流行に備える コロナ戦略で注目の「万能ワクチン」とは [新型コロナウイルス]: 朝日新聞デジタル 2022年3月22日