

2025年巻号

JCS newsletter

Japanese Cytokine Society

特集 若手研究者の研究紹介
国際学会参加記
Cytokine 2025 in Seattleのお知らせ
学術集会の報告・お知らせ
JCS2025（大阪）演題募集のお知らせ
2024年度JSICR奨励賞受賞者の紹介

JCS ニュースレター No. 51 (2025 年春号)

特集 若手研究者の研究紹介

新しいレポーターマウスによる新規樹状細胞サブセットの同定

京都大学医生物学研究所・統合生体プロセス分野 小原 乃也 2

Harnessing the Power of Trained Immunity for Pandemic Preparedness

University of Tokyo, 1st-year Master's Student Asuka Joy Tobuse 6

国際学会参加記

JCS Session in Cytokine 2024 を終えて

日本サイトカイン学会会長 榑木俊聡 11

Cytokine 2024 に参加して

東京医科大学大学院 修士課程 医学総合研究所免疫制御研究部門 山口夏輝 13

Cytokine 2025 in Seattle のお知らせ 15

学術集会の報告・お知らせ

JCS2024 を振り返って

JCS2024 学術集会大会長 北海道大学遺伝子病制御研究所 村上 正晃

東京大学医科学研究所 石井 健 16

第 2 回 日本サイトカイン学会学術集会 (JCS2025) 開催のお知らせ

JCS2025 学術集会大会長 大阪大学微生物病研究所 山崎 晶 19

JCS2025 (大阪) 演題募集のお知らせ 20

2024 年度 JSICR 奨励賞受賞者の紹介

日本サイトカイン学会奨励賞を受賞して

大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫細胞生物学 宮本 佑 21

日本サイトカイン 奨励賞を受賞して

和歌山県立医科大学 先端医学研究所 生体調節機構研究部 佐々木 泉 24

JCS 学会奨励賞の募集 27

編集後記

特集 若手研究者の研究紹介 (1)

新しいレポーターマウスによる新規樹状細胞サブセットの同定

小原 乃也

京都大学 医生物学研究所 統合生体プロセス分野



京都大学・医生物学研究所・統合生体プロセス分野（近藤研究室）の小原乃也（おはら だいや）と申します。この度は本稿に私の研究について寄稿させて頂く貴重な機会を頂きまして、誠にありがとうございます。また、この度は記念すべき第一回 JCS の First place poster award を頂きまして大変光栄に思います。今後とも JCS・ICIS のコミュニティの一員として、少しでもサイトカイン研究を通して業界に貢献できるように邁進したいと思います。本記事では、私の指導教官である廣田圭司先生に指導いただきました学位論文の研究内容と^{1,2}、今後の展望について紹介させていただきたく存じます。

サイトカイン IL-23 は臨床的に重要なサイトカインである

私たちの研究室ではインターロイキン(IL)-23というサイトカインについて解析を進めております。IL-23は特異的サブユニットであるp19とIL-12との共有サブユニットであるp40からなる、ヘテロ二量体のサイトカインです（Fig.1）。IL-23はIL-17産生T細胞（Th17）や3型自然リンパ球（ILC3）をはじめとする17型免疫応答の活性化に必須のサイトカインとして知られています。特に、IL-23は17型免疫応答を活性化させることで、腸管病原性大腸菌や真菌、黄色ブドウ球菌、抗酸菌などの感染防御に重要な役割を果たします。一方で、IL-23の過剰な産生は乾癬

や炎症性腸疾患の病態を惹起・増悪させるため臨床ターゲットとしても非常に注目されております。実際に、抗IL-23抗体はわが国でも乾癬や炎症性疾患に対して保険適応がなされており、これらの病態に著効します。このように、免疫学的にも臨床的にも重要なサイトカインであるIL-23ですが、生体内でどのような細胞がIL-23を産生しているかについてはよくわかっておりません。さらに、どのような制御によってIL-23産生が調節されているかについても不明な点が多く、17型免疫応答の理解を進めるための重要な課題となっております。

IL-23

遺伝子座 **IL23a** / **IL12b**タンパク質 **p19**—**p40**

Figure 1 IL-23はヘテロ二量体のサイトカインである

IL-23レポーターマウスの樹立

これまで、IL-23の産生源を議論した論文は数多くあるものの、全く同じマウスモデルの中の研究であっても一貫した答えが得られておりませんでした。その理由について、私たちはIL-23を正確に定量できるツールが存在しない点にあると考えました。そこで、私たちはIL-23のレポーター系統であるIL23aVenusマウスを新規に樹立しました。特異的サブユニットp19（IL23a）

の遺伝子座の STOP コドンの直下に IRES-Venus-polyA カセットを挿入することで、シングルセルレベルで IL-23 の発現を可視化するマウスを作成することに成功しました (Fig. 2)。

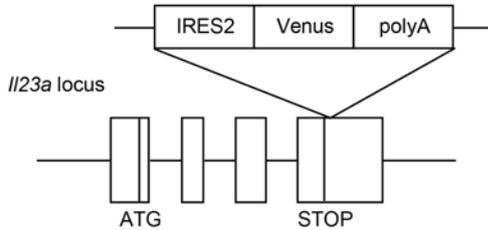


Figure 2 IL-23 レポーターマウスのコンストラクト

腸管病原性大腸菌の排除に重要な IL-23 産生 cDC サブセット

IL-23 は腸管病原性大腸菌の排除に極めて重要であることが明らかになっています。実際に、ヒト腸管病原性大腸菌のモデル細菌である *Citrobacter rodentium* (*C. rodentium*) を野生型マウスに投与しても速やかに排除される一方で、IL-23 欠損マウスに投与すると抵抗できずにマウスは死に至ります。そこで、私たちはこの大腸菌排除に重要な IL-23 の産生源を明らかにすることを目指しました。Il23aVenus マウスを解析した結果、腸管の conventional dendritic cells (cDC) の一部のサブセットが IL-23 を産生していることがわかりました。そこで、私たちは Biologend 社の LegendScreen Mouse PE キットを用いて、IL-23 産生 cDC の表面抗原マ

ーカーの同定を試みました。このキットには約 260 種類の PE 標識抗体が入っており、それぞれ異なる表面抗原を認識します。このキットを用いて、Il23aVenus レポーターの発現と関連する表面抗原の同定を行いました (Fig. 3)。その結果、DCIR2+ EpCAM+ CD103- CD11b- で定義される cDC サブセットが *C. rodentium* を感染させた際に最も強く IL-23 を産生していることが明らかになりました。

腸管 IL-23 産生 cDC サブセットの特殊な局在

腸管の大部分の免疫細胞は、粘膜固有層 (lamina propria) と呼ばれる構造に局在することが知られています。一方で、腸管には 3 次リンパ組織と呼ばれる特殊な構造があることも知られています。これらはパイエル板とは明確に異なる構造であり、パイエル板は肉眼視が可能で、2 つ以上のリンパ濾胞を持ちます。一方で、3 次リンパ組織は 0 から 1 つのリンパ濾胞を持ちます。(濾胞が 0 のものはクリプトパッチ、1 つあるものは孤立リンパ小節と呼ばれています。) マウスにおいて、パイエル板は胎児期の時点で発達しますが、3 次リンパ組織は 2 週齢から 3 週齢になった段階で成熟します。すなわち、パイエル板は 3 次リンパ組織が発達したのではなく、それぞれ独立した機構によって発達した構造であると考えられています。

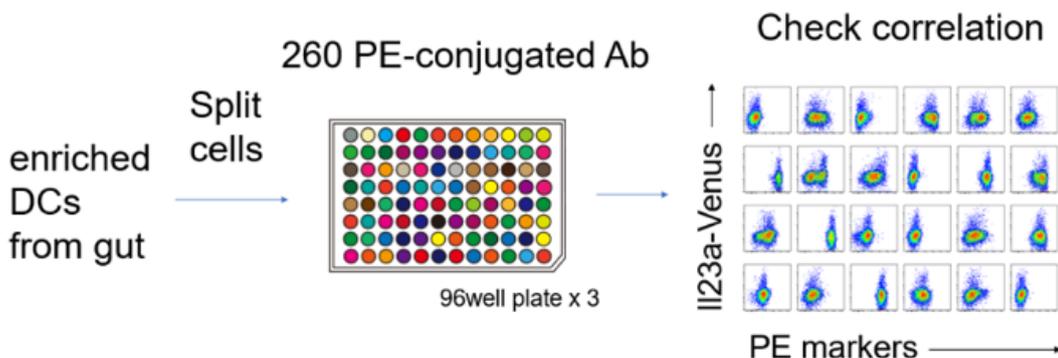


Figure 3 IL-23 産生 cDC の表面マーカースクリーニング

私たちは、Il23aVenus マウスを用いて、IL-23 産生 cDC が腸管のどのような構造に局在しているかを調べました。Il23aVenus マウスに TLR5 のリガンドある Flagellin を静脈注射し、4 時間後に腸管組織を摘出しました。Ce3D Tissue Clearing Kit (Biolegend 社)を用いて Whole mount staining 及び組織透明化処理を行い、スピニングディスク共焦点顕微鏡 (Dragonfly) で観察を行うことで IL-23 産生 cDCs の局在を調べました。その結果、興味深いことに、cDC 自体はこれまで知られていた通り、粘膜固有層に数多く存在しているものの、IL-23 産生 cDCs は 3 次リンパ組織に特異的に局在していることがわかりました (Fig. 4)。重要なこととして、3 次リンパ組織には IL-23 によって活性化し、病原性大腸菌の排除に必須のサイトカイン IL-22 を多量に産生する ILC3 が豊富に存在しております。私はこれらのデータについて、IL-23-IL-22 axis を構成するモジュールが 3 次リンパ組織に集約されており、3 次リンパ組織が病原性大腸菌の排除の前線基地として働いているのではないかと解釈しております。

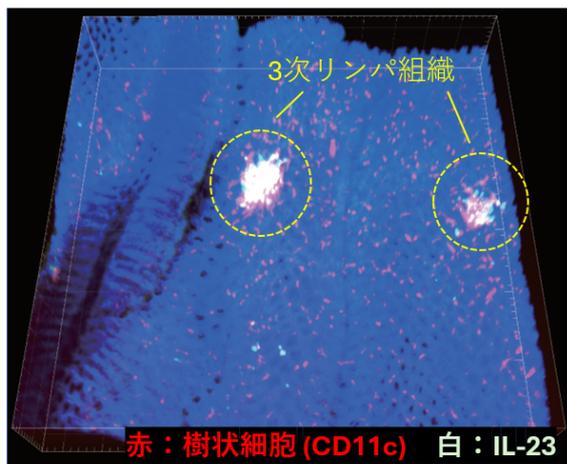


Figure 4 IL-23 産生 cDC の局在 (大腸)

腸管 IL-23 産生 cDC サブセットの発生・成熟・活性化のメカニズム

最後に、私たちは本研究で注目している腸管

IL-23 産生 cDC の発生・成熟に重要な因子の同定を試みました。まず、腸管 IL-23 産生 cDC を含む複数の腸管 cDC サブセットをソーティングし、RNA-seq によって比較しました。IL-23 産生 cDC に強く入っているシグナル経路を同定するために、GSEA 解析を行いました。その結果、IL-23 産生 cDC は Notch2 シグナルとレチノイン酸シグナルの下流の遺伝子群を高発現していることがわかりました。これらの仮説を確かめるために、Il23aVenus CD11c^{Cre} Notch2^{flox/flox} mice の解析を行いました。さらに、レチノイン酸受容体の inverse agonist である BMS-493 を Il23aVenus マウスに投与することで、レチノイン酸経路の遮断実験を行いました。その結果、以下のような手順をたどって、IL-23 産生 cDC が発生・成熟・活性化することが明らかになりました。①IL-23 産生 cDC は cDC 前駆細胞から Notch2 シグナルによって、DCIR2+ EpCAM+ cDC に分化します。②ビタミン A 代謝産物であるレチノイン酸シグナルによって IL-23 産生能を獲得します。③このようにして成熟した IL-23 産生 cDC が感染細菌の LPS や Flagellin 等の細菌成分を TLRs を介して感知することで多量の IL-23 を産生し、IL-23-IL-22 axis による感染防御機構を発動、腸管病原性大腸菌を排除します (Fig. 5)。

今後の展望

腸管 IL-23 産生 cDC の研究を行う中で、樹状細胞の魅力と奥深さを感じ、今後も樹状細胞を主なフィールドとして研究を実施したいと考えております。大変有難いことに、私は 2025 年 4 月より京都大学白眉プロジェクトの特定助教として採用いただけることになり、現在の樹状細胞の研究を京都大学医生物学研究所にて継続させて頂けることになりました。白眉プロジェクトでは、レポーターマウスを駆使して樹状細胞の多様性をさらに掘り下げることで、樹状細胞が状況に

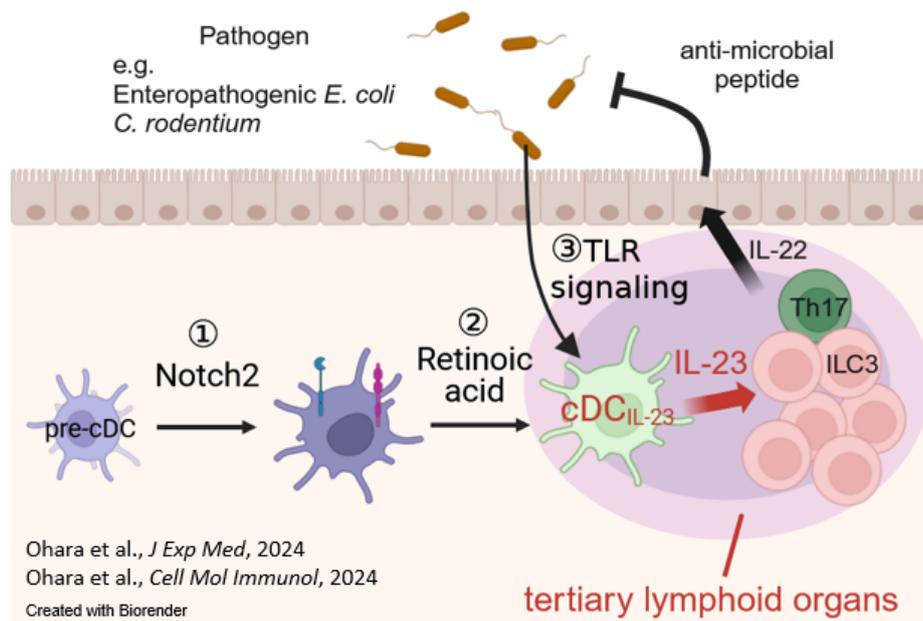


Figure 5 本研究が提案する IL-23 産生 cDC による腸管防御のメカニズム

応じてどのように最適な T 細胞免疫応答を誘導しているのかについて明らかにしたいと考えております。特に、現在 Th17 が病態に大きく関与する乾癬や乾癬性関節炎において、どのような細胞が IL-23 を産生し、病原性 Th17 細胞を誘導するのかという課題に取り組んでおります。また、最近、The Rockefeller University の Jean-Laurent Casanova 教授らによる遺伝学的研究によって、IL-23 が結核を含む抗酸菌感染に重要な働きをすることが明らかになってきました^{3,4}。Il23aVenus マウスを用いて、抗酸菌感染における IL-23 産生 cDC の性質を明らかできれば、そのような IL-23 産生 cDC を人為的に誘導・活性化する新しい抗結核ワクチンを開発できないかと考え、研究を進めております。

謝辞

紹介させていただきました研究は、医生物学研究所・統合生体プロセス分野にて、廣田圭司先生、近藤玄教授のご指導の下実施致しました。また統合生体プロセス分野の同僚の先生方には実験協力や貴重なご助言を頂くなど、大変お世話に

なりました。この場をお借りして深く感謝申し上げます。最後に本記事の執筆の機会をくださった JCS ニュースレター編集委員長の原博満先生、編集委員の宇野賀津子先生、角田茂先生、原英樹先生に御礼申し上げます。

参考文献

- Ohara, D., Takeuchi, Y., Watanabe, H., Lee, Y., Mukoyama, H., Ohteki, T., ... & Hirota, K. (2024). Notch2 with retinoic acid license IL-23 expression by intestinal EpCAM+ DCIR2+ cDC2s in mice. *Journal of Experimental Medicine*, 221(2), e20230923.
- Ohara, D., Takeuchi, Y., & Hirota, K. (2024). Type 17 immunity: novel insights into intestinal homeostasis and autoimmune pathogenesis driven by gut-primed T cells. *Cellular & Molecular Immunology*, 1-18.
- Philippot, Q., Ogishi, M., Bohlen, J., Puchan, J., Arias, A. A., Nguyen, T., ... & Puel, A. (2023). Human IL-23 is essential for IFN- γ -dependent immunity to mycobacteria. *Science immunology*, 8(80), eabq5204.
- Boisson-Dupuis, S., Ramirez-Alejo, N., Li, Z., Patin, E., Rao, G., Kerner, G., ... & Casanova, J. L. (2018). Tuberculosis and impaired IL-23-dependent IFN- γ immunity in humans homozygous for a common TYK2 missense variant. *Science immunology*, 3(30), eaau8714.

特集 若手研究者の研究紹介 (2)

Harnessing the Power of Trained Immunity for Pandemic Preparedness

Can we harness innate immune memory as prophylaxis against unknown and known pathogens in a pandemic?

Asuka Joy Tobuse

1st-year Master's Student (University of Tokyo)



The 100-Day Mission for Pandemic Preparedness

The COVID-19 pandemic demonstrated the critical need for rapid global responses to emerging pathogens. At the 2021 G7 Summit, the 100-Day Mission for Pandemic Preparedness^{1,2} was introduced, aiming to develop accurate diagnostics, effective therapeutics, and safe vaccines within 100 days of pathogen emergence. While this

timeline sets a new standard for global health, it also highlights the need for tools that can bridge the gap between the onset of the outbreak and vaccine availability. Developing emergency treatments capable of minimizing mortality and infections before day 100 may be a promising strategy to reduce the immediate impact of emerging diseases and buy time for vaccine deployment.

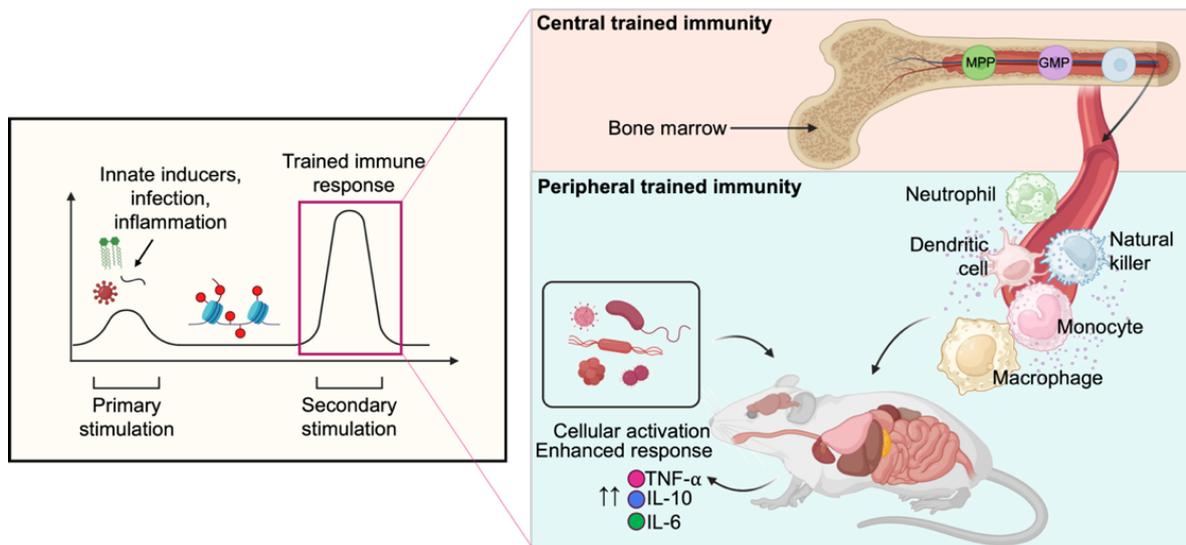


Figure 1 Trained immune response

Primary stimulation to innate stimulators or pathogens leads to epigenetic changes that influence the rapid and heightened response to secondary stimulation. Trained immunity can be broadly categorized into central and peripheral forms. Central trained immunity involves epigenetic and metabolic reprogramming of hematopoietic cells within the bone marrow, such as multipotent progenitors (MPPs) and granulocyte-monocyte progenitors (GMPs). On the other hand, peripheral trained immunity refers to training mature cells within various organs and tissues, leading to enhanced local cytokine production and cellular activation, conferring broad protection against pathogens. Created with BioRender.

Combatting pathogens from Day 0 by Leveraging Innate Immune Memory

Vaccine adjuvants are widely known for their ability to enhance vaccine efficacy, primarily by activation of innate immune signaling. Beyond their application in vaccines, adjuvants have been extensively investigated as potential immunotherapeutic agents against infectious diseases, cancer, and allergy. Recent advancements have revealed that certain adjuvants and innate stimulators can induce innate immune memory, also known as trained immunity³. Unlike adaptive immune memory, which relies on antigen-specific long-lasting antibodies from B cells and memory T cells, trained immunity involves functional reprogramming of innate immune cells and non-immune cells, such as

macrophages and monocytes, and fibroblast, respectively, down to the epigenome level. This reprogramming enhances their ability to respond to subsequent challenges, even against unrelated pathogens, characterized by enhanced cytokine production (e.g., TNF- α , IL-10, and IL-6) and changes in metabolism and chromatin accessibility⁴ (Fig. 1).

By modulating epigenetic and metabolic pathways, trained immunity has opened new avenues for prophylactic and therapeutic strategies, particularly when conventional vaccines or treatments are unavailable. Among the commonly studied adjuvants and innate inducers, our laboratory focuses on CpG oligodeoxynucleotide (ODN) as a toll-like receptor 9 (TLR9) ligand.

Table 1 CpG ODN-mediated immunoprophylaxis against a variety of pathogens in animals. Adapted from Ishii et al., *Curr Opin Mol Ther* (2004) Vol 6(2)⁸

Animal	Pathogen	Type of pathogen	CpG ODN treatment	% protection
Mouse	<i>Listeria monocytogenes</i> ^{9,10}	Bacteria	i.p	100
Mouse	<i>Francisella tularensis</i> ⁹	Bacteria	i.p	100
Mouse	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> ¹¹	Bacteria	i.p	100
Mouse	<i>Plasmodium yoelii</i> ¹²	Parasite	i.m	80
Chicken	<i>Escherichia coli</i> ¹³	Bacteria	s.c or i.m	100
Mouse	Herpes simplex virus (HSV)-2 ¹⁴	Virus	Intravaginal topical	50

Studies demonstrated CpG ODN-mediated immunoprophylaxis in mouse and chicken animal models against various pathogens, including bacteria, parasites, and viruses. The route of administration of CpG ODN is denoted as intraperitoneal (i.p), intramuscular (i.m), subcutaneous (s.c), and intravaginal topical, depending on the target site.

CpG ODNs as promising immunoprophylaxis agents

The first-generation types of CpG ODNs—A/D and B/K—are the most commonly studied and well-understood. Their structural differences result in distinct cellular targets and immunological outcomes. In humans, A/D-type CpG ODNs primarily target plasmacytoid dendritic cells (pDCs), inducing the production of type I interferons, while B/K-type CpG ODNs mainly target B cells and stimulate IL-6 production⁵. Importantly, CpG D35 (A/D-type) is undergoing phase I clinical trial for the treatment of cutaneous leishmaniasis ([ISRCTN15458851](#)), while K3 CpG (B/K-type) is being investigated for treating advanced lung cancer (UMIN-CTR: [000023276](#)) and malaria vaccine ([JMA-IIA00109](#)).

In the late 1990s, Klinman et al.^{6,7} proposed using CpG ODNs as the choice of adjuvants to enhance the efficacy of DNA vaccines, particularly as a strategy to combat bioterrorism. In addition to exerting available and upcoming vaccine efficacies targeting biowarfare threats, the immunomodulatory properties of CpG ODNs enable them to be a promising candidate as immunoprophylaxis agents by potent stimulation of the innate immune system to improve host resistance against various threat⁶. Subsequent studies revealed that CpG ODNs possess potent innate immune-stimulatory effects, sufficient to protect mice against a variety of pathogens (**Table 1**)⁸.

Fascinatingly, these findings were

reported long before the concept of trained immunity was introduced, highlighting the importance of revisiting earlier discoveries to uncover unifying frameworks for understanding immune mechanisms. These studies shed light on how innate stimulators, such as CpG ODNs, can reprogram immune and non-immune cells for long-lasting effects. Indeed, we are building upon the foundational work of those who came before us, standing on the shoulders of giants as we advance our understanding of innate immunity.

In 2014, our laboratory developed a modified CpG-based nanosized adjuvant compound termed K3-SPG¹⁵. Comprising of K3 CpG (B/K-type CpG ODN) and schizophyllan (SPG), the triple-helix structured particle demonstrated potent innate immune-stimulating effects in human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), in mice, and in non-human primate models¹⁵⁻¹⁷. Further investigations on its mechanism of action revealed a TLR9-dependent functionality. The broad spectrum activity of K3-SPG as an adjuvant and immunoprophylactic agent has been demonstrated in an influenza vaccine study¹⁸ and an *in situ* anti-tumor¹⁹ study, respectively.

Now, we are working to expand the application of K3-SPG in the context of immunoprophylaxis. Its potent innate-stimulating effects make it a promising candidate to effectively reduce mortality and limit infections in the next pandemic until a vaccine becomes available.

My research at the Vaccine Science Laboratory of the University of Tokyo

Currently, I am a first-year Master's student working with the Vaccine Science Laboratory at the University of Tokyo, contributing to the 100-Day Mission. With the guidance of my professors and colleagues, I am investigating the immunological mechanism underlying the immunoprophylactic effect of K3-SPG. By utilizing various genomic, molecular, and cellular approaches, including but not limited to flow cytometry, genomic sequencing, and *in vivo* infection models, I can gain deeper mechanistic insights into the immunoprophylactic potential of K3-SPG. In 2024, I presented recent unpublished findings at the 1st Annual Meeting of the Japanese Cytokine Society held at Hokkaido and received the best presenter award. Moving forward, my colleagues and I are putting in much effort to gather key evidence that would pave the way not only for K3-SPG and pandemic preparedness but also for understanding innate immune modulation for future medical interventions.

Acknowledgments

As I write this, nearly two years have passed since I moved to Japan and joined this laboratory. With no prior background in immunology, this journey has been both challenging and incredibly rewarding, as I've had the privilege to learn and grow alongside my peers and professors. As I transition into the second and final year of my Master's program, I remain eager to

deepen my understanding and make meaningful contributions to the field of respiratory immunity. I would like to express my gratitude to my professors, Professor Ken Ishii and Associate Professor Kouji Kobiyama, for their guidance, supervision, and mentorship throughout my time in the laboratory. Their support has been critical in shaping both my academic and personal growth during my time in Japan. I also extend my appreciation to all the past and present students, as well as the collaborators who have contributed to this project. Lastly, I am deeply grateful to the technicians and research staff at the Vaccine Science Laboratory, from whom I continue to learn and who have made the countless hours in the lab both productive and enjoyable.

References

1. Mallapaty, S. (2022). Japan's \$2-billion initiative to prep pandemic vaccines in 100 days. *Nature* 610, 20. <https://doi.org/10.1038/D41586-022-03000-3>.
2. IPPS <https://ippsecretariat.org/>.
3. Netea, M.G., Quintin, J., and Van Der Meer, J.W.M. (2011). Trained immunity: A memory for innate host defense. *Cell Host Microbe* 9, 355–361. <https://doi.org/10.1016/J.CHOM.2011.04.006/ASSET/791872B9-563B-42C3-940B-A83B94D85025/MAIN.ASSETS/GR2.JPG>.
4. Netea, M.G., Domínguez-Andrés, J., Barreiro, L.B., Chavakis, T., Divangahi, M., Fuchs, E., Joosten, L.A.B., van der Meer, J.W.M., Mhlanga, M.M., Mulder, W.J.M., et al. (2020). Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology* 20:6 20, 375–388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>.
5. Klinman, D.M. (2004). Immunotherapeutic uses of CpG oligodeoxynucleotides. Preprint at Nature Publishing Group, <https://doi.org/10.1038/nri1329> <https://doi.org/10.1038/nri1329>.
6. Klinman, D.M., Verthelyi, D., Takeshita, F., and Ishii, K.J. (1999). Immune Recognition of Foreign DNA:

- A Cure for Bioterrorism? *Immunity* 11, 123–129.
7. Klinman, D.M., Barnhart, K.M., and Conover, J. (1999). CpG motifs as immune adjuvants. *Vaccine* 17, 19–25. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(98\)00151-0](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00151-0).
 8. Ishii, K.J., Gursel, I., Gursel, M., and Klinman, D.M. (2004). Immunotherapeutic utility of stimulatory and suppressive oligodeoxynucleotides. *Curr Opin Mol Ther* 6, 166–174.
 9. Klinman, D.M., Conover, J., and Coban, C. (1999). Repeated Administration of Synthetic Oligodeoxynucleotides Expressing CpG Motifs Provides Long-Term Protection against Bacterial Infection. *Infect Immun* 67, 5658. <https://doi.org/10.1128/IAI.67.11.5658-5663.1999>.
 10. Ishii, K.J., Ito, S., Tamura, T., Hemmi, H., Conover, J., Ozato, K., Akira, S., and Klinman, D.M. (2005). CpG-activated Thy1.2+ dendritic cells protect against lethal *Listeria monocytogenes* infection. *Eur J Immunol* 35, 2397–2405. <https://doi.org/10.1002/EJL.200425795>.
 11. Juffermans, N.P., Leemans, J.C., Florquin, S., Verbon, A., Kolk, A.H., Speelman, P., Van Deventer, S.J.H., and Van der Poll, T. (2002). CpG Oligodeoxynucleotides Enhance Host Defense during Murine Tuberculosis. *Infect Immun* 70, 147. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.1.147-152.2002>.
 12. Gramzinski, R.A., Doolan, D.L., Sedegah, M., Davis, H.L., Krieg, A.M., and Hoffman, S.L. (2001). Interleukin-12- and Gamma Interferon-Dependent Protection against Malaria Conferred by CpG Oligodeoxynucleotide in Mice. *Infect Immun* 69, 1643. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.3.1643-1649.2001>.
 13. Gomis, S., Babiuk, L., Godson, D.L., Allan, B., Thrush, T., Townsend, H., Willson, P., Waters, E., Hecker, R., and Potter, A. (2003). Protection of Chickens against *Escherichia coli* Infections by DNA Containing CpG Motifs. *Infect Immun* 71, 857. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.2.857-863.2003>.
 14. Pyles, R.B., Higgins, D., Chalk, C., Zalar, A., Eiden, J., Brown, C., Van Nest, G., and Stanberry, L.R. (2002). Use of Immunostimulatory Sequence-Containing Oligonucleotides as Topical Therapy for Genital Herpes Simplex Virus Type 2 Infection. *J Virol* 76, 11387. <https://doi.org/10.1128/JVI.76.22.11387-11396.2002>.
 15. Kobiyama, K., Aoshi, T., Narita, H., Kuroda, E., Hayashi, M., Tetsutani, K., Koyama, S., Mochizuki, S., Sakurai, K., Katakai, Y., et al. (2014). Nonagonistic Dectin-1 ligand transforms CpG into a multitask nanoparticulate TLR9 agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, 3086–3091. <https://doi.org/10.1073/pnas.1319268111>.
 16. Masuta, Y., Yamamoto, T., Natsume-Kitatani, Y., Kanuma, T., Moriishi, E., Kobiyama, K., Mizuguchi, K., Yasutomi, Y., and Ishii, K.J. (2018). An Antigen-Free, Plasmacytoid Dendritic Cell-Targeting Immunotherapy To Bolster Memory CD8+ T Cells in Nonhuman Primates. *J Immunol* 200, 2067–2075. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1701183>.
 17. Kobiyama, K., Temizoz, B., Kanuma, T., Ozasa, K., Momota, M., Yamamoto, T., Aoshi, T., Kuroda, E., and Ishii, K.J. (2016). Species-dependent role of type I IFNs and IL-12 in the CTL response induced by humanized CpG complexed with α -glucan. *Eur J Immunol* 46, 1142–1151. <https://doi.org/10.1002/EJL.201546059>.
 18. Yamamoto, T., Masuta, Y., Momota, M., Kanekiyo, M., Kanuma, T., Takahama, S., Moriishi, E., Yasutomi, Y., Saito, T., Graham, B.S., et al. (2019). A unique nanoparticulate TLR9 agonist enables a HA split vaccine to confer Fc α R-mediated protection against heterologous lethal influenza virus infection. *Int Immunol* 31, 81. <https://doi.org/10.1093/INTIMM/DXY069>.
 19. Okada, H., Takahashi, K., Yaku, H., Kobiyama, K., Iwaisako, K., Zhao, X., Shiokawa, M., Uza, N., Kodama, Y., Ishii, K.J., et al. (2022). In situ vaccination using unique TLR9 ligand K3-SPG induces long-lasting systemic immune response and synergizes with systemic and local immunotherapy. *Scientific Reports* 2022 12:1 12, 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05702-0>.



Asuka Joy Tobuse

Vaccine Science

Homepage:

<https://vaccine-science.ims.u-tokyo.ac.jp/en/> [ENG]

<https://vaccine-science.ims.u-tokyo.ac.jp> [JP]

国際学会参加記 (1)

JCS Session in Cytokine 2024 を終えて

樗木俊聡 (日本サイトカイン学会会長)



昨年6月、韓国ソウルで開催予定の Cytokine 2024 Organizer Chair の You-Me Kim 博士から、JCS Symposium Session を企画しないか打診があり、新たにスタートした JCS のアピール並びに Cytokine 2030 の日本招致に向けた良い機会と捉え、幹事会での審議を経て参加を決定した。“Stress Immune Responses and Homeostasis”というタイトルで、最近すばらしい研究成果を挙げている JCS 若手会員5名(伊藤美菜子、金山剛士、瀬戸口瑠花、宮本佑、茂呂和世、敬称略)を選出、参加費が750USD(約12万円)と高額だったため、旅費20万円をJCSから支援した。また、座長は吉田裕樹先生、高岡晃教先生にご快諾いただいた。JCS Symposium Session は10月22日の早朝8:30スタートだった。冒頭、私からJCS設立の歴史的経緯(図1)、JCS 名誉会員の紹介、JCS2025(大阪、山崎晶学術集会長)への参加依頼、JCS Symposium

Session 演者の簡単な紹介を行った後、シンポジストの発表に入った。

早朝ということもあり、空席が目立ったが、シンポジウムの進行に伴い徐々に席が埋まっていき、座長の先生方の采配の妙もあって discussion も活発な印象であった(図2)。別室で Cytokine 2030 の日本招致へ向けた会議(田中良哉先生、松島綱治先生も参加)があったため、私はセッションの最後まで留まることができず退席したが、今思えばシンポジストおよび座長の先生方と集合写真の一枚でも撮っておけばよかった(この原稿にも使えた)。ともあれ、突然のお願いにも拘らず快く引き受けて頂いたシンポジストの先生方には、この場を借りてお礼申し上げたい。JCS Session を毎回企画するほど財務状況に余裕はないが、今後も時期適切に JCS をアピールしていくことは、若手研究者の育成という点からも重要であろう。

Background of JCS Establishment

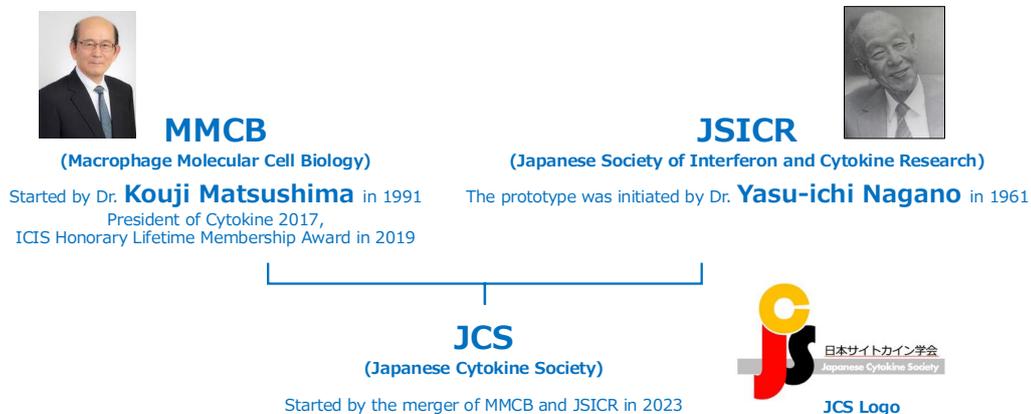


図1 JCS 設立の歴史的経緯



図2 シンポジウムの様子

追記：Cytokine 2030 の日本招致へ向けた活動は、田中良哉先生を中心に現在進行形です。会員の皆様には、今後もさまざまな形でご指

導・ご協力頂くことがあると思いますが、どうぞよろしくお願い申し上げます。



国際学会参加記 (2)

Cytokine 2024 に参加して

山口夏輝

(東京医科大学大学院 修士課程 1 年 医学総合研究所免疫制御研究部門)



2024 年 10 月 20 日から 10 月 23 日まで韓国のソウルで開催されました第 12 回 Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (Cytokines 2024)に参加させていただきました。学会会場はソウルの中心部に位置する COEX コンベンションセンターで、仁川国際空港から地下鉄で約 1 時間の場所にありました。ソウルの街並みは非常に活気があり、歴史を感じる建物と現代を象徴する特徴的なビルが混在する街並みやライトアップされた宮殿、煌びやかな夜景が美しかったです。学会の合間には、最近話題のパン屋さん onion やサムギョプサル、ソルロンタンも楽しむことができました。会場目の前にある奉恩寺にも足を運び、韓国の伝統的な参拝の仕方を目にすることもできました。



今回の学会は、私にとって初めての海外での学会参加経験でした。初日は緊張と不安でいっぱいでしたが、一通り会場内を散策し、いくつかのセッションを拝聴して耳を英語に慣らすことで紛らわすことができましたと感じていま

す。2 日目には私にとって本学会の最重要課題とも言えるポスター発表を行いました。私はヒト乳歯歯髄幹細胞培養上清 (SHED-CM) の Netrin-1 発現上昇を介した外傷性末梢神経損傷に対する治療効果に関する発表をさせていただきました。本研究では近年注目されている間葉系幹細胞の培養上清を用いた細胞フリー療法の検討を行っていますが、坐骨神経挫滅損傷マウスモデルを用いて SHED-CM が運動機能を改善すること、その際に発現が上昇する Netrin-1 が重要であること、また DRG や SH-SY5Y 細胞を SHED-CM で刺激すると HGF、bFGF、NGF、BDNF など複数の分子が合わさることで Netrin-1 や MBP、GAP-43、PSD-95、 β III Tubulin の発現上昇に関与し、神経再生や保護を促していることを明らかにしました。会場では様々な国の大学院生や先生方と議論することができましたが、ウエスタンプロットや DRG を取り出す手技に関する改善点やアドバイスをいただきました。皆様に教えていただいたように実験を行い、手技を随時見直し、向上させていきたいと思えます。

ポスター発表を終えたら、学会後に開かれた若手研究者の集い (Early Career Researcher・ECR) にも参加しました。日本にいるとなかなかこういった他の同年代の研究者と交流





を持てる機会が少ないので、学会中に楽しみにしている行事でした。会の最初に自分の好きなサイトカインを紙に書き、名前の下に貼ることでサイトカインから研究の話をして交流を深めていきました。もちろん私は Netrin-1 を選ぶわけですが、多くのひとが IL-23 や IFN- γ を選ぶ中マイナーなチョイスだったこともありどんなサイトカインなのかどんな実験をしているのか質問していただけて大変有意義な時間になりました。また、韓国の伝統料理であるキンパやお団子、ヤンニョムチキン、五味子茶などを軽食に会話ができ、とても楽しい会になりました。幸運なことに私の班には今大会長である You-Me Kim 先生と ICIS President である Sarah Gaffen 先生がいらっしゃってお話をする機会がありました。母国の話や日常の話をする中で、自分の英語力の低さを痛感している私に優しく「日本人は恥ずかしがって自分を出さないけど、誰も英語が下手とか変だなんて思わないからもっと恥ずかしがらずに自分をだして！」とおっしゃってくださいました。実験についても「面白いから形にしてね」と声をかけていただき、実験を頑張ろうと改めて思うことができました。これを戒めとして、帰国後すぐに TOEIC を予約し、次の国際学会まで

に自信を持って話せる英語レベルまで仕上げます。

また、学会中には多くの興味深い発表がありました。最終日には 2023 年にノーベル生理学・医学賞を受賞された Drew Weissman 先生の講演を聞くことができ、こういった貴重な経験ができることも学会に参加することのメリットであると実感しました。

本大会は、初めての国際学会参加ということもあり、緊張と不安の中の参加となりました。しかし、発表を通じた交流や ECR で出会った同世代の仲間との出会いが多くあり、友達もでき、研究に関する議論もでき、本当に実りの多い充実した学会になったと感じております。来年は第 2 回 JCS が大阪で、第 13 回 ICIS がシアトルで開催されますので、今大会よりも精度の高く面白い発表ができるように、新たに得たネットワークや情報を生かして研究に邁進していきたいと思います。最後にはなりますが、ICIS 2024 参加の機会を与えてくださった善本隆之先生をはじめとする研究室の皆様、貴重な本参加記執筆の機会をくださった吉田裕樹先生、原博満先生、樗木俊聡先生を始めとする JCS 関連の先生方に感謝申し上げます。



Cytokines 2025 のお知らせ



2025年度の国際サイトカイン・インターフェロン学会（ICIS）学術集会 Cytokine 2025 は米国のシアトルで開催されます。ICIS は学生やポスドクに対するトラベルアワードも充実しており、若手同士のミキシングの機会も多数企画されております。また、日本サイトカイン学会（JCS）は、Cytokine 2030 の日本開催の誘致に向けた活動をしております（p11 の記事参照）。JCS の国際的プレゼンスを高めるためにも、是非、国際サイトカイン学会に入会し、多くの演題をご登録いただきますよう、ご協力をよろしくお願いいたします。

会期 2025年11月2～5日
会場 THE WESTIN SEATTLE /USA
Website URL <https://seattle.cytokinesociety.org>

- 5月18日（水） 抄録提出締切
- 5月18日（水） 学生/ポスドクのトラベルアワード申請締切（抄録提出時に申請）
- 7月25日（金） 早割登録締切
- 10月10日（金） オンラインでの登録最終日
- 10月10日（金） ホテルの予約締切

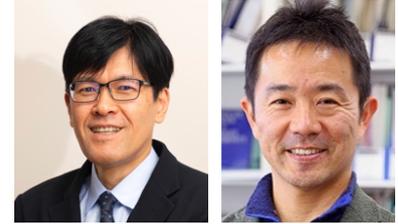
学術集会の報告・お知らせ

JCS2024 を振り返って

JCS2024 学術集会大会長

村上 正晃（北海道大学遺伝子病制御研究所 教授）

石井 健（東京大学医科学研究所 教授）



2024年7月25-26日に、第1回日本サイトカイン学会国際学術集会が「JCS2024」として、北海道大学学術交流会館にてハイブリッド形式にて開催されました(図1)。JCS2024は、その前身である日本インターフェロン・サイトカイン学会(JSICR)とマクロファージ分子細胞生物学研究会(MMCB)が2023年に発展的に統合して以来、初めて開催する国際学術集会となります。本大会では、遺伝子病制御研究所との合同主催にて開催し、さらに、25の企業、上原財団、持田財団、札幌市などに助成いただきました。ここに深謝致します。

本大会では、両会の理念を継承・発展する形で、「Cytokine physiology and pathology」をテーマに掲げ、皆さまのご協力のもと、企画・運営を進めてまいりました。日本サイトカイン学会設立を記念すべく第1回の国際学術集会として相応しい内容にすべく、3名の先生方に基調講演をお願いしました。(1) IL-6の発見から臨床応用まで手掛け、疾患治療法にまで昇華させた岸本忠三先生(大阪大学)、(2) インターフェロン β やIL-2を発見され、多数のインターフェロン受容体シグナル関連遺伝子とそれらの作用機序をを解明された谷口維紹先生(東京大学)、(3) 制御性T細胞の発見者であり、その免疫応答制御とヒトの免疫疾患や腫瘍免疫応答への寄与を解明された坂口志文先生(京都大学)です。先生方には、これまでのご功績ならびに最新の知見についてご教授頂きました。さらに、6つのシンポジウム、「Memory, Metabolism, and Aging of T cells (オーガナイザー:吉村 昭彦)」、「Vaccine (石井 健)」、「Nucleic Acids and Immunity (竹内 理)」、「Microbiota in Health and Disease (竹田 潔)」、「Autoimmunity (藤尾 圭志)」、「The new era of osteoimmunology: Co-sponsored by Nikon Solutions (高柳 広)」を海外からの多くの研究者を招待して開催いたしました(表1)。また、一般演題としてワークショップ10演題、ポスター発表63演題、サーモフィッシュャーサイエンティフィック株式会社による Luncheon Seminar、株式会社ニコンソリューションズに



図1 JCS2024のポスター

札幌農学校の初代教頭として招かれたクラーク博士の像(上)と北海道大学のメインストリート(下)

よる共催シンポジウムを設け、最先端の研究を国際交流ベースで議論できる場を提供しました。

表1 企画したシンポジウム・ワークショップ

8:50-11:20 Symposium 1 (Auditorium)	
Memory, Metabolism, and Aging of T cells	
Chair: Akihiko Yoshimura (Tokyo University of Science, Japan) Masato Kubo (Tokyo University of Science, Japan)	
Time	Speaker
08:50-09:20	Akihiko Yoshimura (Tokyo University of Science, Japan)
09:20-09:50	Chen Dong (Westlake University, China)
09:50-10:20	Masato Kubo (Tokyo University of Science, Japan)
10:20-10:50	Yoko Hamazaki (Kyoto University, Japan)
10:50-11:20	Ping-Chih Ho (Ludwig Institute for Cancer Research, Switzerland)

14:30-17:00 Symposium 2	
Vaccine	
Chair: Ken J. Ishii (The University of Tokyo, Japan) Niloufar Kavian-Tessler (The University of Tokyo, Japan)	
Time	Speaker
14:30-15:00	Burcu Temizoz (The University of Tokyo, Japan)
15:00-15:30	Sho Yamasaki (Osaka University, Japan)
15:30-16:00	Yoshimasa Takahashi (National Institute of Infectious Diseases, Japan)
16:00-16:30	Tomohiro Kurosaki (RIKEN Center for Integrative Medical Sciences /Osaka University, Japan)
16:30-17:00	Niloufar Kavian-Tessler (The University of Tokyo, Japan)

14:30-17:00 Symposium 3	
Nucleic Acids and Immunity	
Chair: Osamu Takeuchi (Kyoto University, Japan) Maria Tokuyama (The University of British Columbia, Canada)	
Time	Speaker
14:30-15:00	Osamu Takeuchi (Kyoto University, Japan)
15:00-15:30	Kensuke Miyake (The University of Tokyo, Japan)
15:30-16:00	Akinori Takaoka (Hokkaido University, Japan)
16:00-16:30	Maria Tokuyama (The University of British Columbia, Canada)
16:30-17:00	Nan Yan (UT Southwestern Medical Center, USA)

17:10-18:20 Workshop 1	
Adaptive Immunity	
Chair: Akinori Takaoka (Hokkaido University, Japan) Ryuta Muromoto (Hokkaido University, Japan) Ken J Ishii (The University of Tokyo, Japan)	
Time	Speaker
17:10-17:24	Yosuke Kumamoto (Rutgers New Jersey Medical School, USA)
17:24-17:38	Mari Hikosaka-Kuniishi (University of Toyama, Japan)
17:38-17:52	Shunsuke Kimura (Keio University, Japan)
17:52-18:06	Satoshi Ueha (Tokyo University of Science, Japan)
18:06-18:20	Kazuyuki Yoshizaki (Osaka University, Japan)

09:00-11:30 Symposium 4 (Auditorium)	
Microbiota in Health and Disease	
Chair: Kiyoshi Takeda (Osaka University, Japan)	
Time	Speaker
09:00-09:30	Hiroshi Ohno (RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Japan)
09:30-10:00	Koji Hase (Keio University, Japan)
10:00-10:30	Hisako Kayama (Osaka University, Japan)
10:30-11:00	Dylan Dodd (Stanford University School of Medicine, USA)
11:00-11:30	Melody Zeng (Weill Cornell Medicine, USA)

15:00-17:30 Symposium 5	
Autoimmunity	
Chair: Keishi Fujio (Tokyo University, Japan) Taku Okazaki (The University of Tokyo, Japan)	
Time	Speaker
15:00-15:30	Taku Okazaki (The University of Tokyo, Japan)
15:30-16:00	Shingo Nakayama (University of Occupational and Environmental Health, Japan)
16:00-16:30	Keishi Fujio (The University of Tokyo, Japan)
16:30-17:00	Nan Shen (Shanghai JiaoTong University, China)
17:00-17:30	Yuichiro Fujieda (Hokkaido University, Japan)

15:00-17:30 Symposium 6	
The new era of osteoimmunology: Co-sponsored by Nikon Solutions	
Chair: Hiroshi Takayanagi (The University of Tokyo, Japan) Kazuo Okamoto (Kanazawa University, Japan) Daniel Cua (Janssen Research & Development LLC, USA)	
Time	Speaker
15:00-15:30	Daniel Cua (Janssen Research & Development LLC, USA)
15:30-16:00	Kazuo Okamoto (Kanazawa University, Japan)
16:00-16:30	Yoshiki Omatu (Osaka University, Japan)
16:30-17:00	Takenobu Katagiri (Saitama Medical University, Japan)
17:00-17:30	Yuki Matsushita (Nagasaki University, Japan)

17:10-18:20 Workshop 2	
Innate Immunity	
Chair: Kenichiro Seino (Hokkaido University, Japan) Hiroki Tanaka (Hokkaido University, Japan)	
Time	Speaker
17:10-17:24	Satoshi Koga (Osaka University / RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Japan)
17:24-17:38	Ei'ichi Iizasa (Kagoshima University, Japan)
17:38-17:52	Mizuho Nosaka (Wakayama Medical University, Japan)
17:52-18:06	Takaya Yamasaki (Yokohama City University, Japan)
18:06-18:20	Masashi Kanayama (Tokyo Medical and Dental University)

サイトカイン研究は日本を代表する研究分野の1つであり、世界的な貢献度も非常に高く、JCS2024ではその瞬間において世界で最も充実したサイトカイン研究に関する議論が行われていたと確信しております。2020年以降、COVID-19のパンデミックにおいて重症化に伴うサイトカインストームの作用機序や2023年ノーベル生理学・医学賞の受賞対象となったmRNAワクチンの臨床応用に関する研究も本学会所属の研究者が深く関与しました。それゆえ、本大会はサイトカイン・ケモカインなどの液性因子とそれらから導かれる免疫応答を切り口として、最先端の研究を議論するまたとない機会となりました。本大会は若手の国際交流の場の提供や顕彰をはじめ、これまで免疫学に携わってきた研究者にとっても共同研究の機会の足がかりとなり、日本から世界へと発信するサイトカイン研究の潮流をさらに大きなものへと発展させる契機となったと思います(図2, 3)。来年は山崎晶先生(大阪大学 微生物病研究所 分子免疫制御分野)が大会長となり、大阪でJCS2025が開催されます(図4)。学生やポスドクを含めた若手研究者、さらには今後の創薬や診断薬の開発のための製薬関係の研究者の方々の積極的なご参加をお待ちしております。



図2 JCS学会奨励賞の表彰式
大阪大学 宮本佑先生(上)
和歌山県立医科大学 佐々木泉先生(下)



図4 JCS2024 総会
日本サイトカイン学会会長である東京医科歯科大学(当時) 榑木俊聡先生が、総会においてJCS2025に関する紹介を行いました。



図3 JCS名誉会員の表彰式
東京理科大学 吉村昭彦先生

学術集会の報告・お知らせ

第2回 日本サイトカイン学会学術集会 (JCS2025) 開催のお知らせ

JCS2025学術集会大会長 山崎 晶
(大阪大学微生物病研究所 教授)



2025年の第2回日本サイトカイン学会学術集会「Across the border of immune equilibrium」は、大阪の千里ライフサイエンスセンターで6月19日-20日に開催します。Keynote talkとして、審良静男先生、長田重一先生にご登壇頂きます。シンポジウムでは、以下の4つの観点からサイトカインの機能を捉え直し、海外から一線級の研究者と、国内の新進気鋭の若手研究者をシンポジストとしてお招きしました。

Keynote talk

Shizuo Akira (Osaka Univ)
Shigekazu Nagata (Osaka Univ)

S1: Disease and Cytokines

Minako Ito (Kyushu Univ)
Francisco Quintana (Harvard Univ)
Marco Prinz (Univ Freiburg)
Ken Cadwell (Univ Pennsylvania)

S2: Acquired immunity and Cytokines

Federica Sallusto (Institute of Microbiology, ETH)
Shohei Hori (Univ Tokyo)
Antonio Lanzavecchia (Istituto Nazionale Genetica Molecolare)
Agnès Lehuen (Institut Cochin)

S3: Innate immunity and Cytokines

Kazuki Kato (Science Tokyo)
Masashi Kanayama (Science Tokyo)
Kenta Moriwaki (Toho Univ/Hiroshima Univ)
Fumiyo Ikeda (Osaka Univ)

S4: Bioinformatics and Cytokines

Kenji Kamimoto (Osaka Univ)
Ritsuko Morita (Osaka Univ)
Yayoi Natsume (NIBIOHN)
Hui-Shan Li (KAIST)

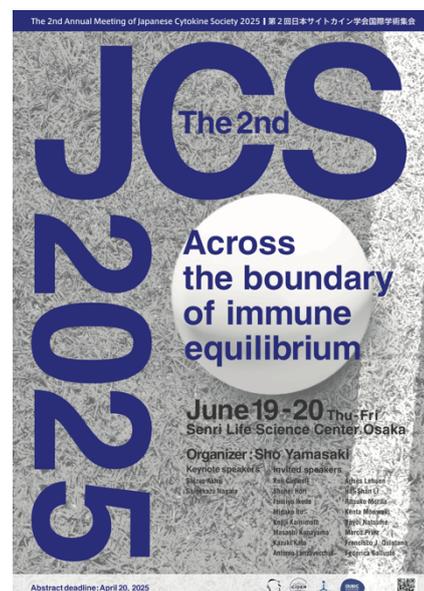
初日の夕方には、receptionを兼ねた poster sessionを予定しており、posterの中からいくつかの演題を short talkとして workshopで口頭発表して頂くことを考えております。意外と知られていないのが、下記のとおり日本サイトカイン学会に新規入会される場合、初年度の会費は無料ですので、是非周囲の非会員の先生にもお声掛け頂けますと幸いです。会場の千里中央は、新大阪、伊丹空港からも15分程度とアクセスも良いので、多くの先生方のご参加をお待ちしております。

参加費：

会員 7,000円 (事前)、10,000円 (後期)
非会員 10,000円 (事前)、15,000円 (後期)
学生 3,000円 (事前)、学生 5,000円 (後期)

日本サイトカイン学会会費：

正会員 3,000円 (初年度無料)
学生会員 1,000円 (初年度無料)



第2回 日本サイトカイン学会学術集会 (JCS2025)

参加登録と演題募集のご案内

2月18日(火)より参加登録と演題登録の募集を開始いたしました。

会員の皆さまのたくさんのご参加、演題登録をいただけますよう、よろしくお願いいたします。

=====

第2回日本サイトカイン学会学術集会

テーマ： Across the boundary of immune equilibrium

会期： 2025年6月19日(木)・20日(金)

会場： 千里ライフサイエンスセンター

大会長： 山崎 晶 (大阪大学微生物病研究所 教授)

演題登録期間： 2月18日(火)～4月20日(日)

参加登録期間： Early 2月18日(火)～4月30日(水)

Late 5月1日(木)～6月18日(水)

On-site 6月19日(木)～6月20日(金)

参加費： Early 会員7,000円、非会員10,000円、学生3,000円

Late 会員10,000円、非会員15,000円、学生5,000円

On-site 同上(現金払いのみ)

Webサイトよりご登録ください。

<https://www2.aeplan.co.jp/jcs2025/contents/registration.html>

=====

第2回日本サイトカイン学会学術集会

大会長 山崎 晶 (大阪大学微生物病研究所 教授)

<お問い合わせ先>

第2回日本サイトカイン学会学術集会運営事務局

株式会社エー・イー企画内

E-mail : jcs2025@aeplan.co.jp

2024 年度 JSICR 奨励賞受賞者の紹介 (1)

日本サイトカイン学会奨励賞を受賞して

宮本 佑

(大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫細胞生物学 特任助教)



この度は、2024 年度日本サイトカイン学会奨励賞にご選出していただき、選考委員の先生方に深く感謝申し上げます。今年度は、日本インターフェロン・サイトカイン学会と日本マクロファージ分子細胞生物学会が合併し新たに日本サイトカイン学会として発足した節目の年で、第1回目の日本サイトカイン学会奨励賞を授かりましたことに大変感激しております。

私は、博士課程から現在に至るまで肝臓における免疫学を専門に研究しております。肝臓は、エネルギー源の合成・貯蓄、有害物質の解毒、体内の異物の排除など多くの重要な生理機能を果たしています。これらの機能が破綻すると、全身で重大な健康障害が生じ、生命を脅かします。肝臓は、門脈と呼ばれる血管を介して腸管と直結しており、腸で吸収された栄養素が効率的に肝臓に輸送されます。一方で、腸には数兆個にも及ぶ微生物や様々な外来異物が存在しており、これらもまた吸収されて肝臓に流入してきます。したがって、肝臓は常に炎症誘導性の刺激に暴露する危険にさらされています。しかしながら、通常の肝臓ではこの炎症誘導性の刺激に対して免疫系が過度に反応することはなく、異物を静的に処理し、組織は健全な状態で保たれています。この肝臓組織の恒常性維持機構は実はよくわかっていませんでした。

今回の研究ではまず、肝臓の生体イメージングによる免疫細胞の動態解析と組織内の位置情報を保持したシングルセル遺伝子発現解析を行

いました。その結果、門脈近傍、すなわち腸からの入口付近では免疫応答が抑制されていることを明らかにしました (図 1A)。

さらにこの領域には、スカベンジャー受容体 Marco と抗炎症性サイトカイン IL-10 を高発現する免疫制御性クッパー細胞 (本稿では KC reg と呼称) が局在していることを明らかにしました (図 1B)。KC reg は、他のマクロファージ・クッパー細胞よりも高い異物貪食能力を示し、侵入してきた異物を組織の最前線で貪食処理していることがわかりました。しかし Marco を遺伝子欠損すると、門脈から流入してきた異物を取りこぼし、肝臓組織の深部ひいては全身循環にまで到達してしまいました (図 1C)。この結果から、Marco が異物の捕捉・貪食による生体バリア機能を担っていることが示唆されました。また KCreg は、貪食による免疫制御だけでなく、抗炎症性サイトカイン IL-10 を産生することで免疫応答を制御している可能性が考えられました。そこで、抗 IL-10 受容体抗体を用いて IL-10 シグナルを阻害したところ、門脈近傍域における免疫抑制が解除され、刺激に対して強い炎症が惹起されるようになりました (図 1D)。この結果から、IL-10 もまた肝臓組織の免疫系を適切に制御し、組織恒常性の維持に寄与する重要な因子であることが示唆されました。興味深いことに、Marco を遺伝子欠損したクッパー細胞では IL-10 発現の有意な低下がみられ、Marco は IL-10 の産生に関与することも示唆されました。以上の結果か

ら、Marco と IL-10 は互いに異なる分子メカニズムで肝内免疫系を制御し、組織の健康に寄与していることが明らかになりました。

続いて、デキストラン硫酸ナトリウム水を用いたリーキーガットモデルをマウスに誘導し、KCre^g の病態病態生理学的役割について更なる

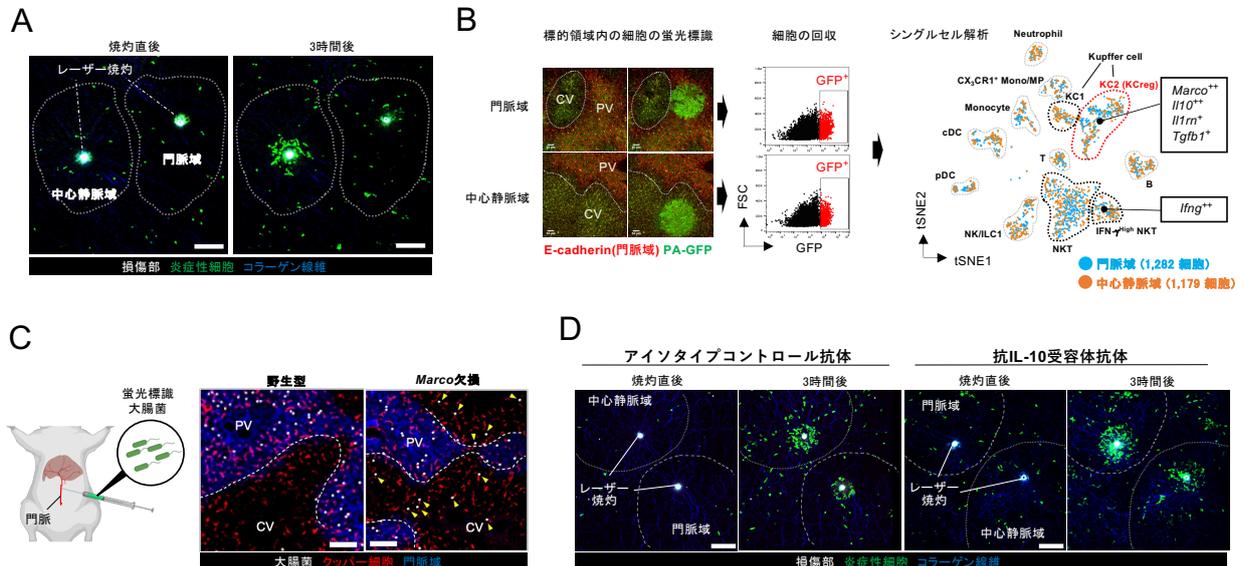


図 1

A 炎症性細胞(好中球)による炎症応答の空間不均一性

LysM-GFP ノックインマウスを用いて好中球を緑色で可視化している。門脈近傍(門脈域)と中心静脈近傍(中心静脈域)に同時にレーザー焼灼で傷をつけ炎症を誘導した。スケールバー：100 μ m

B 標的領域からの細胞分離方法と1細胞トランスクリプトーム解析

PA-GFP マウスの肝臓を蛍光顕微鏡下で観察し、関心領域に violet レーザー光を照射することで細胞を GFP 蛍光で標識した (E-cadherin:門脈域、スケールバー：50 μ m)。その後、コラゲナーゼなど酵素処理して組織から細胞を分散させ、フローサイトメーターで GFP 陽性の細胞を検出した。各領域から回収した細胞を1細胞トランスクリプトーム解析にかけた。tSNE プロット上に統合データの解析結果を示す。青色のドットは門脈域由来の細胞を、橙色のドットは中心静脈域由来の細胞を示す。

C Marco 陽性クッパー細胞(KCre^g)による異物貪食

GFP 蛍光標識した大腸菌を門脈内に投与した後すぐに肝臓を摘出し、大腸菌の組織内分布を解析した。Marco 遺伝子座が野生型のマウスと欠失したマウスを使用した。菌体は白色の球体として示している。赤色は F4/80 陽性のクッパー細胞を、青色は E-cadherin 陽性の門脈域を示す。黄色の矢頭は中心静脈域に漏れ出た大腸菌を示す。スケールバー：100 μ m。

D IL-10 シグナルによる炎症応答の空間的制御

抗 IL-10 受容体抗体で IL-10 シグナルを阻害した群とアイソタイプコントロール抗体を投与した群を比較した。LysM-GFP ノックインマウスを用いて好中球を緑色で可視化している。門脈近傍(門脈域)と中心静脈近傍(中心静脈域)に同時にレーザー焼灼で傷をつけ炎症を誘導した。スケールバー：100 μ m

検討を行いました。リーキーガットモデルでは、腸管上皮バリアを破綻させることで腸内異物の透過性が亢進し、それらが肝臓に移入しやすい状態です。なお本実験では、野生型マウスおよび Marco 欠損マウスを使用しました。Marco 欠損マウスは、KCre^g による免疫制御に重要な Marco と IL-10 の発現が低下しているため、

KCre^g の免疫制御機能欠損モデルとして使用できます。この実験の結果、Marco 欠損マウスでは野生型マウスに比べて多くの炎症性細胞の肝内への浸潤、血清 ALT/AST 値の上昇(重度の肝障害)、組織線維化マーカーの発現上昇がみられました。これらの結果から、Marco⁺ IL-10⁺ KCre^g は、腸管から入ってくる異物を最前線で

貪食消化しながら周辺の免疫応答を適切に制御することで、腸内異物の侵入による炎症および組

織障害から肝臓を保護している“衛兵”細胞であることが明らかになりました¹ (図 2)。

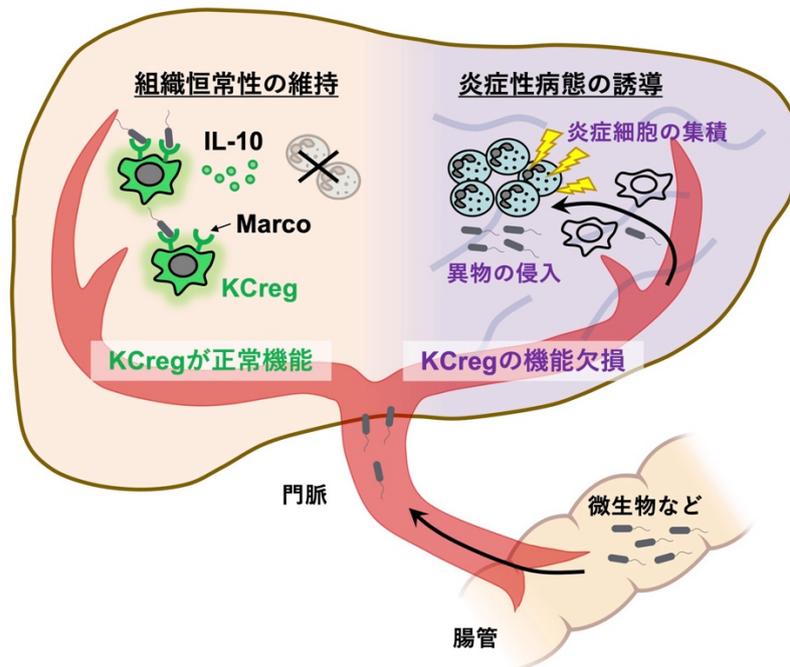


図 2 KCreg が正常に機能する場合は、腸管から入ってきた異物を Marco を用いて貪食消化し、さらに IL-10 を用いて炎症応答を制御できる。一方で、KCreg が機能しない場合は、異物が肝内深部にまで侵入し激しい炎症を惹起する。

最後に、本研究をご指導・ご支援してくださいました石井優教授にこの場をお借りして深く感謝申し上げます。また、研究を完遂するにあたりご協力を賜りました共同研究者の先生方に厚く御礼申し上げます。今回の受賞を励みにして、今後も斬新な研究成果を出し続けられるよう精進していきたいと存じます。学会員の先生方には今後ともご指導とご鞭撻を賜れますとご幸甚に存じます。引き続き、何卒よろしく願い申し上げます。

文献

1. Miyamoto Y, Kikuta J, Matsui T, et al. Periportal macrophages protect against commensal-driven liver inflammation. *Nature*. 2024;629(8013):901-909. doi:10.1038/s41586-024-07372-6

2024 年度 JSICR 奨励賞受賞者の紹介 (2)

日本サイトカイン学会 奨励賞を受賞して

佐々木 泉

(和歌山県立医科大学 先端医学研究所 生体調節機構研究部)



このたびは 2024 年度第 1 回日本サイトカイン学会奨励賞に選出していただき、大変光栄に存じます。田川陽一選考委員長、選考委員の先生方、運営委員の先生方に心より感謝申し上げます。

マクロファージは病原体を貪食すると共に、様々な炎症性サイトカインを産生し炎症反応を引き起こします。インターロイキン-1 β (interleukin-1 β : IL-1 β) は、マクロファージが産生する代表的な炎症性サイトカインであり、まず、病原体センサーである Toll 様受容体などの刺激により IL-1 β 前駆体遺伝子の発現が亢進し、IL-1 β 前駆体タンパク質として産生されます。しかし、この IL-1 β 前駆体は炎症誘導活性を持っていない不活性型であり、インフラマソームにより切断されてはじめて活性型の IL-1 β として炎症誘導活性を発揮できるようになります。インフラマソームは、病原体センサー、タンパク質切断酵素 (プロカスペーゼ-1)、およびその両者を連結させるアダプター分子 ASC から構成され、病原体センサーの名を冠して NLRP3 インフラマソームやパイリン (Pyrin) インフラマソームなどと呼称され、そのセンサーが認識する刺激に応答し機能します。インフラマソームは、病原体由来の構成成分や毒素ばかりでなく、生体内の代謝産物である尿酸、コレステロール、膵島由来ペプチドにも応答することにより、微生物感染への防御反応や、痛風・動脈硬化・糖尿病などの炎症性疾患の病態形成にも関与するこ

とが知られております。また、インフラマソームの構成因子の遺伝子変異 (バリエーション) により、クリオピリン関連周期熱症候群や家族性地中海熱などの自己炎症性疾患が生じることもわかってきております。さらに、コレステロール経路の代謝酵素 (メバロン酸キナーゼ) や細胞内タンパク質輸送を制御する機能分子 (Cdc42) などインフラマソーム以外の機能分子の遺伝子バリエーションによっても、インフラマソームが活性化され、自己炎症性疾患を来すことがわかってきており、新規のインフラマソーム制御機構が明らかになりつつあります。このように、インフラマソームの活性化は様々な病態に密接に関与しておりますが、その分子細胞基盤に関してはよくわかっておりません。

我々はこれまで、コレラ菌由来の毒素、コレラ毒素 (Cholera toxin: CT) の免疫増強 (免疫アジュバント) 機能に着目し、その作用機構にインフラマソームが関与することを明らかにしてきました^{1,2}。コレラ毒素は、腸管上皮細胞に作用し下痢を引き起こす A サブユニット (CTA) と、細胞膜上の糖脂質ガングリオシド GM1 (以下、GM1) に結合し CT を細胞内に導入させる B サブユニット (CTB) から構成されております。CT は、マウスの腹腔に常在するマクロファージ (以下、腹腔常在マクロファージ) に作用し、リポ多糖 (lipopolysaccharides: LPS) と協調して IL-1 β の産生を誘導します。この IL-1 β の産生誘導に、NLRP3、Pyrin を病原体センサーとして

含む 2 つのインフラマソームが関与することを明らかにしてきました。しかし、CT がどのようにインフラマソームを活性化するのは不明なままでした。

今回、この点を明らかにするため、LPS で刺激した腹腔常在マクロファージにおいて、CT により誘導される遺伝子群の網羅的解析 (RNA シークエンス) を行いました。その結果、CT の刺激で 2 倍以上発現が上昇する遺伝子が 853 個得られ、その中には小胞体ストレス応答により誘導される遺伝子が数多く含まれておりました。この結果から、CT は腹腔常在マクロファージに作用し、小胞体ストレス応答を誘導することが明らかになりました。タンパク質は合成された後、小胞体で正しく折りたたまれ、機能します。正しく折りたたまれず異常な構造を取ったタンパク質や、細胞に取り込まれた毒素が小胞体内で蓄積すると、Protein kinase R (PKR)-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) や inositol-requiring enzyme 1-alpha (IRE1 α) などの小胞体ストレスセンサーが活性化され、タンパク質の分解処理や合成停止に関与する機能分子群の遺伝子発現が亢進するなど、小胞体ストレス応答と呼ばれる経路が活性化されます。そこで、CT による小胞体ストレス応答の誘導に、糖脂質 GM1 を介した小胞体内への侵入が必要かどうか、GM1 欠損マウスを用いて解析しました。その結果、野生型腹腔常在マクロファージでは、CT が小胞体内へ侵入し、小胞体ストレス応答遺伝子群の発現が顕著に誘導されましたが、GM1 欠損腹腔常在マクロファージでは、CT は小胞体内には検出されず、小胞体ストレス応答遺伝子群の発現も全く認められませんでした。すなわち、CT は糖脂質 GM1 を介して小胞体内へ侵入、蓄積し、小胞体ストレス応答を誘導していることが明らかになりました。

次に、小胞体ストレスセンサー PERK と IRE1 α のどちらが CT による IL-1 β 産生誘導に

関与するかを明らかにするため、それぞれのセンサーの阻害剤を用いて検討しました。その結果、PERK 阻害剤ではなく IRE1 α 阻害剤の添加により、CT による IL-1 β 産生誘導が顕著に阻害されました。このことから PERK ではなく IRE1 α が CT による IL-1 β 産生誘導に関与することが示唆されました。さらに、生体内での IRE1 α の役割を明らかにするために、マクロファージ特異的に IRE1 α を欠損するマウスを製作し、腹腔常在マクロファージを解析したところ、CT による IL-1 β 産生誘導が有意に障害されておりました。以上の結果から、CT で刺激された腹腔常在マクロファージにおける小胞体ストレス応答の誘導には IRE1 α が必須であること、この IRE1 α の活性化が CT による IL-1 β 産生誘導に必要であることが明らかになりました。

CT は、NLRP3、Pyrin 両方のインフラマソームを活性化します。そこで最後に、IRE1 α がどちらのインフラマソーム活性に関与しているかを明らかにするために、IRE1 α 欠損腹腔常在マクロファージを用いて、NLRP3 インフラマソームの活性化因子アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP)、Pyrin インフラマソームの活性化因子クロストリジウム毒素 (Clostridium difficile toxin B: TcdB) それぞれの IL-1 β 産生誘導能を解析しました。その結果、ATP、TcdB いずれの IL-1 β 産生誘導能も有意に障害されることが明らかになりました。これらの結果から、小胞体ストレスセンサー IRE1 α は、NLRP3、Pyrin 両方のインフラマソームの活性化に関与していることがわかりました (図) ³。

小胞体ストレス応答は、生体にとって有害な構造異常タンパク質を探知し排除することによりタンパク質の品質を管理する機構であり、IRE1 α はこの応答に必須の膜貫通分子です。本研究により、生体内組織に常在するマクロファージにおいてタンパク質品質管理機構と IL-1 β

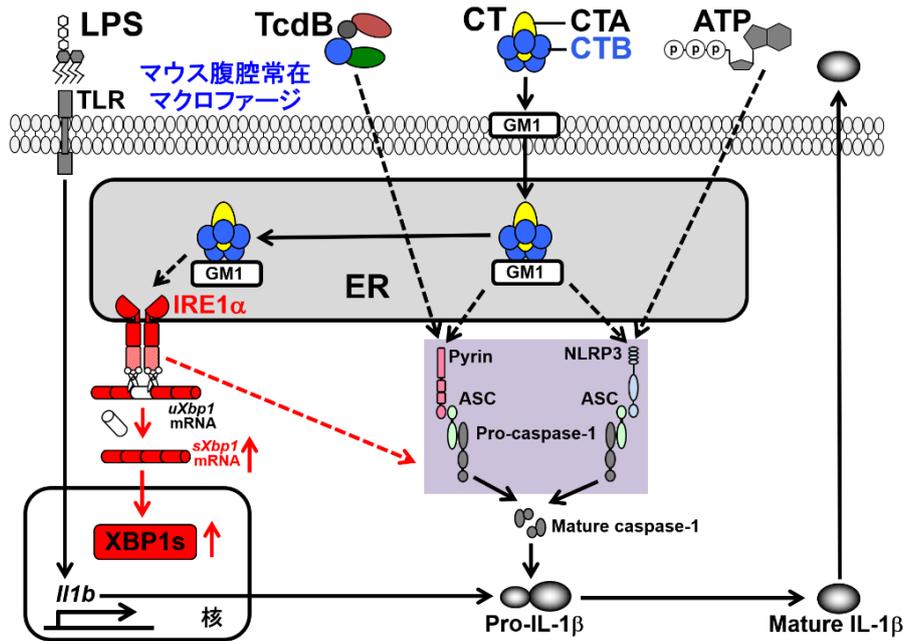


図 マウス腹腔常在マクロファージにおけるインフラマソーム活性化機構

産生誘導機構がクロストークしている可能性が示唆されました。本研究で着目したマウス腹腔常在マクロファージは、生物種を超えて保存されており、ヒトの腹腔にも対応するマクロファージが常在しています⁴。今回、このマクロファージにおいて、炎症性サイトカインの産生における小胞体ストレスセンサーの役割が明らかになったことから、今後、ヒトの種々の慢性炎症性疾患や自己炎症性疾患の病態解明が進み、新規炎症制御薬の開発に繋がることを期待されます。

最後に、本稿に関わる研究は和歌山県立医科大学先端医学研究所生体調節機構研究部にて実施されたものであり、改正恒康教授をはじめとしたラボメンバー、スタッフの皆様に心より御礼申し上げます。これからも、本奨励賞受賞を励みにさらに研究に邁進し、サイトカインという

観点から、疾患の病態解明に資する分子機構を明らかにしていきたいと考えております。

文献

1. Orimo, T., Sasaki, I. et al. Cholera toxin B induces interleukin-1 β production from resident peritoneal macrophages through the pyrin inflammasome as well as the NLRP3 inflammasome. *International immunology* 31, 657-668 (2019).
2. Sasaki, I. & Kaisho, T. Preparation and Inflammasome Activation of Murine Bone Marrow-Derived and Resident Peritoneal Macrophages. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.) 2427, 95-104 (2022).
3. Sasaki, I., Fukuda-Ohta, Y. et al. A stress sensor, IRE1 α , is required for bacterial-exotoxin-induced interleukin-1 β production in tissue-resident macrophages. *Cell reports* 43, 113981 (2024).
4. Han, J., Gallerand, A. et al. Human serous cavity macrophages and dendritic cells possess counterparts in the mouse with a distinct distribution between species. *Nature Immunology* 25, 155-165 (2024).

JCS 学会奨励賞の募集

第 2 回日本サイトカイン学会（JCS）学会奨励賞にご応募ください。

応募規定

<応募資格>

- 2025 年 5 月 31 日において 45 歳以下の者
- 応募の暦年度を含め過去 3 年間に本会学術集会において 1 回以上発表した者
2025 年第 2 回学術集会(JCR2025)で初めて発表される方も応募いただけます！

<応募方法>

以下の事項につき記載した電子ファイル（MS-Word、あるいは PDF ファイル）を下記 JSICR 奨励賞選考委員会宛に E メールでお送りください。（メールのタイトルは“奨励賞応募書類”として下さい。）

- 氏名、年齢、生年月日
- 所属
- 過去 3 回の JCS、MMCB、JCICR いずれかの学術集会(2021～2024 年)で発表済み、あるいは本年（2025）で発表予定の研究内容。1 編ないし数編。（発表応募抄録の MS-Word、あるいは PDF ファイル等。または抄録集をスキャンするなどして PDF 化したもの、等）
- 上記研究に関連して発表した学術論文あるいは受理論文、1 編ないし数編のリスト（関連する論文すべて、または関連する論文のうち代表的なもののリスト；様式自由。著者名の部分で、応募者にはアンダーラインを引いてください。）
- 応募理由（800 字程度で研究のどの点がインターフェロン・サイトカインの進歩に寄与しているかを明確に記載すること。）

宛先：日本サイトカイン学会奨励賞選考委員会 田川陽一 tagawa.y.ac@m.titech.ac.jp

応募の締め切り：2025 年 5 月 31 日必着（正確な期日は学会 HP をご覧ください）

詳しくはこちら <https://www.jcs-org.jp/syourei/>

編集後記

伊藤：新たに編集委員に加わりました九州大学の伊藤です。JCS2025、楽しみにしております。みなさま是非ご参加ください。

大石：この度、新たにJCSニュースレターの編集委員を仰せつかりました、東京科学大学の大石由美子と申します。読者の皆様が楽しめる誌面作りに微力ながら貢献できればと考えお引き受けいたしました。どうぞよろしくお願いいたします。皆様のご尽力で、読み応えのある第2号が出来上がりました。原稿をお寄せくださいました先生方、原委員長をはじめ編集委員の先生方に深く御礼申し上げます。

佐藤：この度編集委員に参加させていただきますScience TOKYOの佐藤です。興味を持っていただける表紙となるように、頑張ります。

原（英）：このたび編集委員を仰せつかりました旭川医大の原と申します。今回は若手研究者紹介特集の編集を角田先生、宇野先生と一緒に担当させていただきましたが、先生方の人脈のおかげで小原乃世先生、Asuka Joy Tobuse先生に素晴らしい執筆をいただくことができました。心より感謝申し上げます。微力ながら貢献していきたいと考えておりますので、今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

宇野：2024年にScientific ReportsにCOVID-19感染後早期に病院に来た時に、その後悪化するか、そのまま改善するかを予測するマーカーを明らかにした論文を掲載した。この時は総計79項目のサイトカイン・ケモカインを300人以上Multi-plex法により測定し、論文の元データとした。多様な統計解析のできる仲間と議論しながら予測マーカーを選び出し、特にタッチアップ普及後の患者では正解率が高いことを明らかにした。この数年、リスクコミュニケーションの世界にも足を踏み入れ、物理情報専門家とも交流が増えた。そして、幅広い解析法のできる方々と組んで、仕事の幅が広がっている。（ちなみに、自分で測っている！と褒めてくれた人がいた！）

吉田：国際サイトカイン学会では特に若手同士、若手とアジア、また背景（国籍や出身エリアなど）を越えたコミュニケーション意識を企画しています（国際学会参加記（2）参照）。今回会長招宴で地元ソウルの研究者と日本酒の話で盛り上がり、さらにはタッチアップの名店を教えてもらい、丸ごと一羽の鶏を堪能してきました。鶏は一羽でお腹いっぱいですが、研究ネットワークはいくらあっても満腹と言えることはないですね。

角田：ソウル江南で開催されたICIS2024に参加し、韓国料理を堪能してきました。ところで、「若手研究者の研究紹介」以外の新しい特集記事、ネタを絶賛大募集中です！

原（博）[委員長]：新学会が立ち上がり、ニュースレターの編集委員も、旧JSICRの委員4名（宇野、吉田、角田、原（博）：敬称略）にMMCB側から4名（大石、佐藤、原（英）、伊藤：敬称略）が加わる形で新しい委員会となりました。今号はその最初の仕事となります。新米委員の先生方、慣れないお仕事お疲れ様でした。

JCSニュースレター編集委員会

委員長 原 博満（鹿児島大・医歯）

委員 角田 茂（東京大学・農学生命）

吉田 裕樹（佐賀大・医）

原 英樹（旭川医科大・医）

伊藤 美菜子（九州大・生医研）

大石 由美子（Science TOKYO・医）

佐藤 荘（Science TOKYO・医）

名誉委員

宇野 賀津子（ルイパスツール医・インターフェロン）

【学会事務局】

〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45 M&Dタワー19階
東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所 生体防御学分野内