

研究報告書

「MAPK 経路の分子イメージングによる T 細胞活性化遷延機構の解明」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 23 年 10 月～平成 27 年 3 月

研究者: 横須賀 忠

1. 研究のねらい

ケミカルメディエーターを主体として惹起される急性炎症に対し、自己免疫疾患やアレルギー、担癌状態など慢性炎症の病態形成にはリンパ球系細胞による獲得免疫系の寄与が大きい。特に炎症局所に浸潤している活性化した T 細胞は、その責任細胞の 1 つと考えられている。また、シグナル伝達研究の見地からは、MAPK 経路、特に胸腺での自己・非自己の認識過程や末梢 T 細胞の生存維持・サイトカイン産生を誘導する Erk の持続的リン酸化は、決定的な T 細胞活性化の指標である。ゆえに、T 細胞の持続的活性化に起因する慢性炎症を制御するためには、不適切な Erk の活性化を回避することが不可欠であり、Erk 活性化に至る詳細なメカニズムの解明が重要であると考えた。一方、T 細胞イメージング研究では、T 細胞と抗原提示細胞との接着面に形成される「免疫シナプス」を“場”として、T 細胞シグナルが惹起されることがわかっている。これまで我々は、抗原提示人工脂質二重膜法を用いた詳細な分子イメージング解析によって、免疫シナプスが T 細胞受容体 (T cell receptor : TCR) 数十個を核とした小さなシグナル伝達分子の集合体「TCR マイクロクラスター」で構成されること、また、TCR マイクロクラスター以外にも NF- κ B 活性化中心などさまざまなシグナルソームが存在し、時間的空間的に T 細胞の活性化を制御していることを明らかにしてきた。また、各々の分子が正常に機能するには、特にその分子の細胞内局在が重要であり、人為的に分子の場所を操作することで T 細胞の活性化を変えられることも示すことができた。そこで、Erk の活性化制御に関連するシグナルソームとして、① T 細胞シグナル伝達分子の脱リン酸化を担う、T 細胞補助刺激受容体 Programmed-cell death-1 (PD-1) の抑制性クラスターと、② 古典的 MAPK 経路の活性化を制御する Ras 活性化因子 guanyl nucleotide exchange factor (GEF) である Son of sevenless (Sos) と Ras guanyl nucleotide-releasing protein (RasGRP1) からなる新規クラスターに焦点をあて、積極的に抑制性シグナルクラスターを増強、あるいは Sos や RasGRP1 の活性化シグナルクラスターを解離させ、Erk のリン酸化を抑えることができないか、慢性炎症の制御に繋がる T 細胞シグナルソームの分子基盤の解明を本研究のねらいとした。

2. 研究成果

(1) 概要

研究のねらいで言及したように、おおまかな 2 つの流れにて研究を遂行した。

活性化 T 細胞における負の補助刺激受容体 PD-1 のクラスター形成の詳細と、TCR マイクロクラスターとの関連、T 細胞抑制メカニズム、PD-1 クラスターによって誘導される MAPK 経路の抑制効果、治療でも使用される抗 PD-1/PD-L1 抗体の T 細胞抑制の分子メカニズムを、分子イメージングの見地から解析・解明した。PD-1 とリガンド PD-L1/PD-L2 との結合を機に

PD-1 のクラスター形成が起こること、PD-1 と TCR が同一のクラスターを形成すること、PD-1 の細胞内チロシンモチーフのリン酸化に誘導されエフェクター分子である脱リン酸化酵素 Src homologous 2-domain containing protein tyrosine phosphatase-2 (SHP2)がリクルートすることを明らかにした。PD-1-SHP2 会合のキネティクスを測定し、TCR マイクロクラスターに集まる TCR 下流近傍のシグナル伝達分子と比較、PD-1 に会合する SHP2 の基質となりうる候補分子のリン酸化状態を調べ、CD3 ζ 鎖から MAPK 経路に至る PD-1 の TCR シグナル抑制効果を評価した。また、疲弊 T 細胞に抗 PD-1/PD-L1 抗体を添加することで、実際に臨床の現場で使用される中和抗体の分子作用機序を明らかにした。

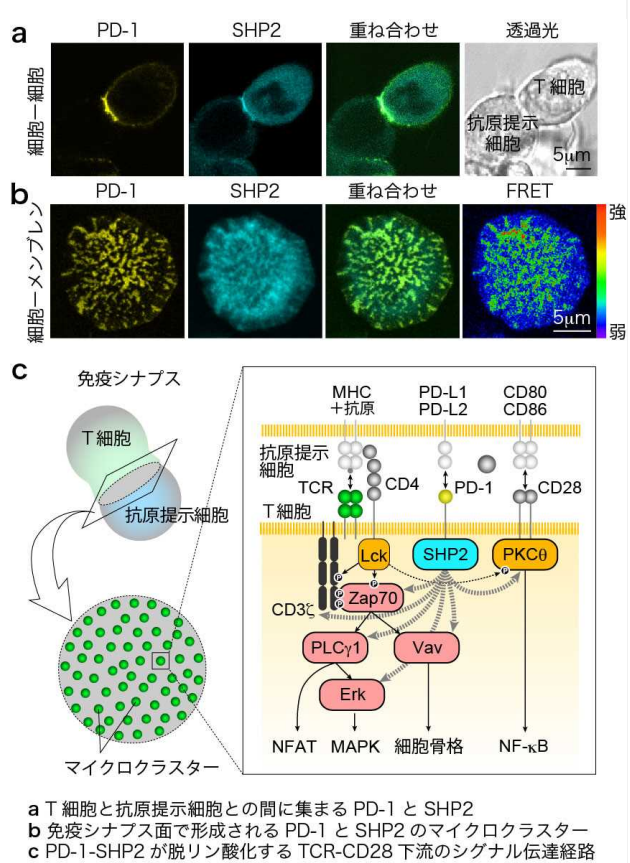
Ras から Erk に至る古典的 MAPK 経路のシグナル伝達分子の網羅的イメージング解析を行い、クラスター形成を伴いコントロールが可能な標的分子の選定を行った。その結果候補となった2つの Ras の GEF、Sos と RasGRP1 に関し、イメージングデータと生理学的実験データとを比較することで、慢性炎症の制御を目的とし、特異的に T 細胞の持続的活性化を抑制するには RasGRP1 が構成する新規クラスターに焦点を絞るべきとの方向性を得た。生化学的、イメージングおよびマスマスペクトロメトリー解析により、RasGRP1 クラスターを支持する2つの細胞骨格分子を同定し、この分子を介し RasGRP1 分子の細胞内局在を制御可能な方法を検討した。実際に RasGRP1 のクラスター形成を人為的に阻害し、MAPK 経路の抑制および T 細胞の生理的活性化を抑える分子メカニズムを明らかにした。

(2) 詳細

研究テーマA「負の T 細胞補助刺激受容体 PD-1 の抑制性クラスターの形成と T 細胞制御機構の解明」

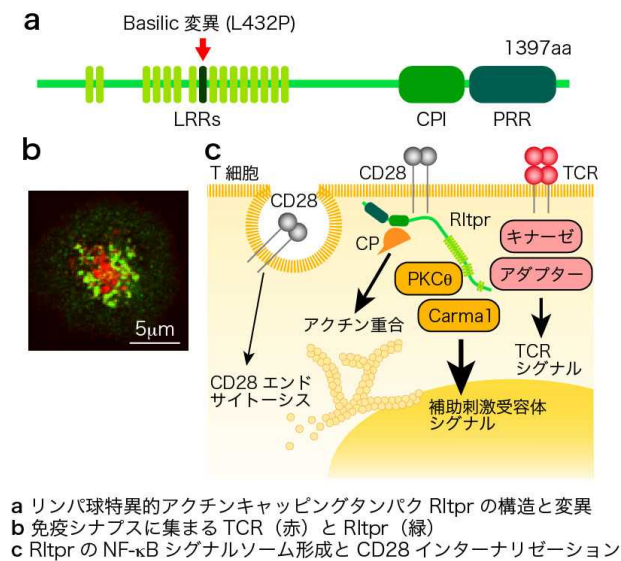
T 細胞の活性化を負に制御する副刺激受容体 PD-1 は、その遺伝子欠損マウスが拡張性心筋症や各種炎症症状を呈することから、免疫応答を制御する重要な抑制因子と考えられている。表現型の重要性が示されたことより、臨床応用への研究が先行され、PD-1 に関する基礎研究分野では未解決な部分が多く残されていた。McConnell の人工平面脂質二重膜の実験系に PD-1 のリガンドを新たに導入し、PD-1 分子の挙動をリアルタイムで観察した。PD-1 はリガンドである PD-1 ligand-1 (PD-L1)があるときに、クラスターを形成し、TCR マイクロクラスターと共局在し、免疫シナプスの成熟に伴いシナプス中央部に集まった。また、PD-1 のクラスター形成と同時に、PD-1 下流のエフェクター分子と考えられていたフォスファターゼのうち、SHP2が PD-1 クラスターにリクルートすることを、生化学的およびイメージング解析によって明らかにした。さらに、PD-1 が SHP2 と TCR と共にクラスターを形成することで、CD3 ζ 鎖から始まる TCR マイクロクラスターに会合する分子の脱リン酸化反応を行い、結果的に MAPK 経路の中心分子 Erk の脱リン酸化に至ることがわかった。分子イメージングの見地から、さらに PD-1 と TCR との共局在が PD-1 の T 細胞抑制機能に不可欠であるか、2つの方法を用いて証明した。1つは、PD-1 のリガンド結合領域を残したまま PD-1 のイムノグロブリン定常領域を伸長し、背の高い PD-1 キメラを用いた実験である。Anton van der Merwe の Kinetic segregation モデル (Nature, 2005) を応用した。本実験方法にて、PD-1 の脱リン酸化反応と T 細胞抑制機能は、PD-1 の単純なクラスタリングだけでなく、TCR マイクロクラスターと共局在することで、機能することがわかった。2つめは、抗 PD-1/PD-L1 抗体を用いる実験モデルで

ある。この抗体を用いた免疫療法は、担癌状態の疲弊 T 細胞に対する賦活化療法として期待以上の効果を上げ、現在非常に注目されている。抗 PD-1/PD-L1 抗体による PD-1 機能の抑制も、PD-1 クラスターを解離させることによって起こる、という結論を得た。これらの結果は、T 細胞抑制性クラスター PD-1 の位置やクラスターの形成を変えることで、T 細胞機能の制御を行えることを示唆しており、慢性炎症の病態形成に関わる活性化 T 細胞の制御に応用できると期待される。さらに、一連の研究から、PD-1 のクラスター形成により、T 細胞シグナルが減弱するだけでなく、TCR からの活性化シグナルがオフになることで、免疫シナプスがブレイクすることが分かり、PD-1 には体内での T 細胞動態を制御するという機能を持っていることもわかった。



研究テーマB「CD28-NF-κB 経路活性化シグナルソームを構成する新規分子の解明」

アルキル化剤 ENU 誘導突然変異マウスとして樹立された、TCR 下流の膜型アダプター分子 linker for activation of T cells (LAT) 変異マウスは、胸腺での自己反応性 T 細胞の排除が不十分のため、末梢において慢性炎症が惹起される。この炎症病態をキャンセルできるような分子機構を明らかにするため、LAT 変異マウスにさらに ENU 誘導突然変異を起こさせ、慢性炎症のないもう1つのライン Basilic マウスを樹立・単離した。Basilic マウスの末梢 T 細胞は、TCR 刺激に対する細胞増殖応答やサイトカイン産生が低く、これまで明らかにされている遺伝子欠損マウスのうち、CD28 欠損マウスと同等の表現型を示すことが分かった。ハプロタイプマッピングと次世代シーケンサーによる解析により、変異のある責任分子が、マウス 8 番染色体上のリンパ球特異的アクチン脱キャッピング分子 RGD (Arg-Gly-Asp)-, leucine-rich repeat (LRR)-, tropomodulin- and prolin-rich region-containing (Rltpr)であることが判明した。Basilic 変異 Rltpr は、キャッピング

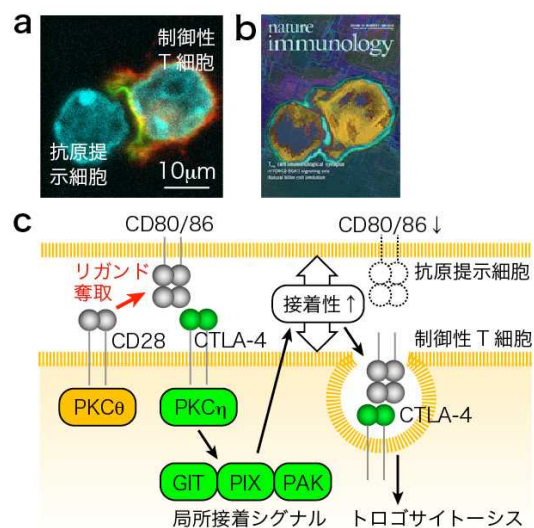


蛋白に結合しアクチン重合の伸長を促す機能は保持しており、そのための T 細胞活性の低下ではなかった。免疫シナプスには、NF- κ B 経路の活性中心として正の補助刺激受容体 CD28 と NF- κ B 経路の最上流分子 Protein kinase C θ (PKC θ)と CARD-containing MAGUK protein 1 (CARMA1)の 3 者のクラスターが形成される。McConnell の人工平面脂質二重膜の実験により、この Basiliic 変異 T 細胞では、Rltpr の CD28 へのリクルートは起こるものの、PKC θ と CARMA1 のクラスター形成は崩壊しており、Rltpr は機能的 NF- κ B 活性中心の形成と NF- κ B シグナルとに必須の分子であることがわかった。また、Basiliic 変異 T 細胞では、抗 CD28 抗体による CD28 のインターナリゼーションが亢進していたことから、Rltpr はインターナリゼーションに關与するアクチン重合の制御と NF- κ B のシグナル伝達を同時に担う、新たなカテゴリーの多機能分子であることがわかった。また、Basiliic 変異が LAT 変異マウスの炎症病態を回避できたことから、慢性炎症に關わる持続的活性化 T 細胞の NF- κ B シグナルの抑制への応用も期待される。

研究テーマC「新規プロテインキナーゼを介する制御性 T 細胞の免疫抑制機構の解明」

研究テーマBのイメージング研究を含め、我々は、T 細胞の正の補助刺激受容体 CD28 を核とし、PKC θ と CAMRA1 を構成分子とする NF- κ B 経路のシグナル活性中心の存在を明らかにしてきた。T 細胞の負の補助刺激受容体 Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)は、CD28 と同様に免疫シナプスに集まる分子であり、CD28 からリガンドを奪い取ることで T 細胞の活性化を抑制していると考えられているが、下流にエフェクター分子が存在するかは未知である。また、免疫抑制を司る T 細胞サブセット;制御性 T 細胞に恒常的に発現している CTLA-4 の作用メカニズムも諸説紛々としている。CD28 と CTLA-4 は同じ免疫グロブリンスーパーファミリー分子に含まれるため、その相同性を基に、CD28 下流分子の PKC θ のアイソザイムとの会合を生化学的に調べたところ、PKC η と CTLA-4 との特異的会合を明らかにすることができた。制御性 T 細胞のイメージング解析から、これら 2 つの分子が制御性 T 細胞と抗原提示細胞との間の免疫シナプス面に集まることもわかった。PKC η 欠損マウスでは、胸腺での制御性 T 細胞の分化誘導は正常であったが、PKC η 欠損制御性 T 細胞は、レスポ

ンダーCD4 陽性 T 細胞に対する細胞増殖抑制機能が消失しており、また、マウス腫瘍移植実験では、PKC η 欠損制御性 T 細胞群で、腫瘍の縮小効果、つまり免疫抑制効果の解除が認められた。生化学的解析からは、制御性 T 細胞を抗 CD3 抗体と抗 CTLA-4 抗体で刺激することで、CTLA-4 と局所接着分子群 PAK、PAK-interacting exchange factor (PIX)、G protein-coupled receptor kinase-interacting protein 2 (GIT2)の会合が示され、その結果、制御性 T 細胞の接着性が上昇することが分かった。また、正常マウスの制御性 T

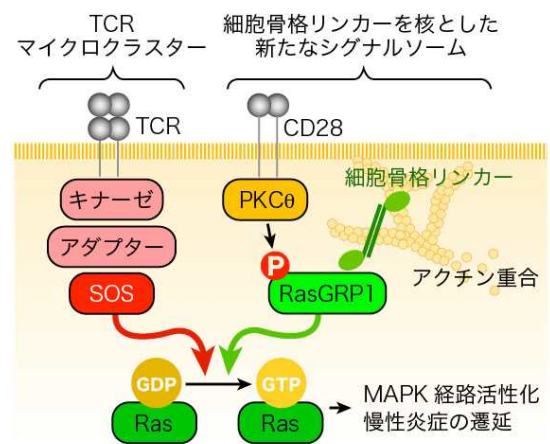


a 制御性 T 細胞と抗原提示細胞の接着面に集まる PKC η
b 表紙に採用された図 a (Nat Immunol, 2014, vol.15)
c CTLA-4-PKC η -局所接着シグナルを介する細胞接着の増強とトロゴサイトーシスによる抗原提示細胞上の CD80/86 の低下

細胞は、抗原提示細胞上の CD86 分子を奪い取る(トロゴサイトーシス)能力が高く、その結果抗原提示細胞の機能を抑制することができるが、PKC η 欠損制御性 T 細胞は、抗原提示細胞との接着性が弱く、トロゴサイトーシス能も低かった。CTLA-4-PKC η -GIT-PIX-PAK 軸を強化することで、制御性 T 細胞の機能を増強し、慢性炎症終息へ応用も期待される。

研究テーマD「2つのシグナルソームによる MAPK 経路活性化の分子基盤の解明と慢性炎症終息への応用」

自己免疫疾患発症を抑える自己・非自己の認識や、炎症の慢性化に関わる T 細胞の持続的活性化には、古典的 MAPK 経路分子 Erk の持続的リン酸化(活性化)が大きく寄与している。従って、Erk の持続的リン酸化を直接制御し、慢性炎症を抑える新規方法を創出するため、Erk の活性化機構を分子イメージングの見地から解析した。Ras 以降のキナーゼのクラスター形成は観察されなかったが、Ras を活性化する 2 つの guanine nucleotide exchange factors (GEFs); Sos と RasGRP1 は、それぞれ個別のシグナルソームを形成することが分かった。Sos は、TCR 下流のアダプター分子と同様に、TCR マイクロクラスターに一過性にリクルートした。RasGRP1 は、網状の構造として免疫シナプス面に現れ、数分のうちに、NF- κ B 活性中心と同じ様な輪状の構造となった。RasGRP1 はこれまで、TCR 下流のリパーゼの活性化により生成される膜成分 diacylglycerol (DAG)により細胞膜にリクルートし、特定の構造はとらないと考えられていた。RasGRP1 は、リンパ球特異的に発現し、Ras の活性化を担う GEF であるため、T 細胞活性化の遷延および慢性炎症の終息を目的とするには、RasGRP1 に標的を絞ることが最適と考えた。RasGRP1 の各種ドメイン解析により、RasGRP1 の細胞内局在の制御には、DAG 結合ドメインと C 末端の陽電子荷電領域の 2 つが寄与しており、輪状構造は後者に規定されていることがわかった。そこで、この C 末端陽電子荷電領域をベイトに、会合してくる分子を高感度マスペクトロメーターにて解析したところ、1 つの細胞骨格リンカー分子が同定できた。この細胞骨格リンカー欠損細胞を用いて、これまでと同様のイメージング解析を行った結果、TCR マイクロクラスターや免疫シナプスの形成は野生型と同等であったにもかかわらず、RasGRP1 の輪状構造が退縮していること、また、Erk の持続的リン酸化と T 細胞の抗原反応性が半減していることがわかった。これらの結果から、T 細胞の古典的 MAPK 経路 Erk の活性化は、TCR マイクロクラスターを直接介する Sos のクラスターと、細胞骨格を軸とする RasGRP1 のクラスターの 2 つのシグナルソームによって別個に制御されていることが明らかとなった。さらに、RasGRP1 の既存の細胞膜移行阻害領域を過剰発現させることで、RasGRP1 の活性化を抑制することができたことから、RasGRP1 のクラスターを制御することで、T 細胞活性化の遷延および慢性炎症の終息へ応用できると期待している。



T 細胞 MAPK 経路の活性化を制御する 2 つの Ras 活性化クラスターと細胞骨格

3. 今後の展開

本年7月から抗PD-1抗体療法が日本で承認されるなど、免疫チェックポイント制御生物製剤の高い癌治療効果に注目が集まっているが、その分子メカニズムの解明は後れをとってきた。本さきがけ研究において明らかにすることができた、負の補助刺激受容体PD-1のクラスター形成によるT細胞抑制機構の解明は、抗PD-1抗体をヒトに投与する際においても、安全性を示す理解の1つとなったと考えている。しかし、この抗体療法はPD-1クラスター形成を阻害し免疫賦活効果を引き出すことに応用されており、慢性炎症の解決には、今後、アゴニスト抗体や抗PD-1、抗TCR/CD3キメラ抗体を作製するなど、PD-1の抑制効果を誘導できる方法や薬剤を開発する必要がある。抗CD28抗体とは異なり、分子の特性から、抗PD-1アゴニスト抗体は作製が困難と予想され、その上で、本研究にて明らかにできたPD-1のクラスター形成という現象と実験方法は、それら治療を目的とした薬剤や抗体の樹立の際のスクリーニング法として非常に有用と考える。一方、昨今の免疫チェックポイント分子の研究の進展に伴い、PD-1の他、次世代のチェックポイント分子のいくつかは候補にあがってきた。実際に我々の実験系において、クラスターとなるチェックポイント分子も明らかになってきている。また、次世代チェックポイント分子は全て受容体であり、抗体などの生物学的治療薬を開発する上では、細胞内分子に比較して開発の難易度は低いと考える。しかし、PD-1と同様に、それらチェックポイント分子のT細胞抑制機構は多々不明な点が多く、より詳細な分子基盤の研究が必要である。エフェクターT細胞や制御性T細胞を含め、T細胞活性化を制御するシグナルネットワークを明らかにし、より包括的な抗炎症効果を生む分子基盤の創出を考えている。

T細胞MAPK経路の活性化を担う2つのGEFの分子イメージングの結果、T細胞特異的に機能するRasGRP1の新規クラスターを明らかにした。この新規クラスターはこれまでT細胞シグナルとの関連性は示されたことのない細胞骨格リンカーを核としたシグナルソームである。RasGRP1と細胞骨格リンカーとの生化学的会合は示すことができたが、その詳細なドメイン間の結合は、まだ研究が及んでいない。我々のこれまでの研究では、CD28下流のシグナル伝達分子PKC θ とSrcキナーゼLckとの会合に必須なアミノ酸配列を同定することができた。RasGRP1と細胞骨格リンカーとの最小結合ドメインを同定し、ペプチド治療への応用を検討したい。また、本研究にて、RasGRP1の活性化中心の形成には、上記細胞骨格リンカーの他、細胞接着分子LFA-1からのDAG合成シグナル、また、実際のRasGRP1の活性化(RasGRP1のリン酸化)にはCD28-NF- κ B活性中心の形成が必須であることがわかってきた。これらの実験結果より、細胞内ペプチド投与よりも簡便性の高い、抗LFA-1抗体や抗CD28アンタゴニスト抗体、およびそれらのリガンドに対する抗体(抗ICMA-1抗体や抗CD80/86抗体)を用いた、MAPK経路分子の抑制の可能性を検討し、慢性炎症の終息へ向けた治療法の開発へと進めたい。シグナル伝達研究やイメージングの観点からは、これまでシグナルとは関係の少なかった細胞骨格リンカーがT細胞活性化シグナルの核としても機能している、という新しい概念を提唱したことになる。免疫シナプスは、受容体とシグナル伝達分子の活躍の場、という印象が強かったが、近年、ミトコンドリアからのエネルギー供給や、微小管や中心体の構造変化を伴う細胞内物質輸送を含んだ、細胞全体としてのシグナルや代謝、極性を生むダイナミックな変化と捕らえられ、益々ニューロンのシナプスとの相同性が高くなってきている。細胞骨格リンカーは、アクチンや微小管の安定性のみならず、核のメカトランスダクションやそれに基づく核酸の輸送、microRNAや蛋白合成のためのmRNAの放出方向まで規定していると報告されている。細胞骨格リンカーに関連するシグナ

ル伝達分子は RasGRP1 以外にも数多く予想されるため、細胞骨格を介したシグナル伝達のダイナミズムを追跡し、細胞生物学の普遍的概念を生み出したい。

4. 評価

(1) 自己評価

本研究課題の主要項目である研究テーマDは、本さがけ研究採択後から開始したプロジェクトであり、方向性の定まらないまま模索した期間が長く、領域総括、アドバイザー、他の研究者、特に臨床系の先生方々には多大なストレスをおかけしたことを反省する。しかし、領域会議毎に適確なアドバイスを戴けたこと、また、それを実行し、研究課題に沿った「MAPK を制御する新たなシグナルソームの発見」と「慢性炎症の病態形成に関わる MAPK の制御メカニズムの基盤創出」に関しては、3 年間で研究成果の骨格がまとまり、それら研究目的は概ね達成できたと判断する。本研究にて明らかとなったメカニズムの臨床への応用には時間を要するが、今後の研究目標として遂行し、早期実現を目指したい。本さがけ領域での研究経験や領域会議は、上述のような科学的な有益性だけでなく、異分野の研究者の方々に自分の研究をどのように理解して貰うか、共同研究を進める時に自分に課せられる課題は何か、プレゼンテーションの前提から教育指導を受け改善する機会を与えられた。今後の研究遂行の上での必要な知識や技量を教授戴けたことは財産であり、大変感謝している。実際に共同研究の計画もあり、研究期間終了後も、慢性炎症の解決に向けた研究を率先して進めたい。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

抗原提示細胞によりT細胞が活性化される際のシグナル分子の動態を独自の分子イメージング技術を駆使して解析し、(1) 活性化T細胞においてPD-1のリガンドが存在する時にPD-1はTCRと同一のクラスターを形成し、PD-1の細胞内チロシンモチーフのリン酸化に誘導されたSHP2がリクルートされMAPK経路の中心分子Erkを脱リン酸化してT細胞機能を抑制すること、(2) リンパ球特異的なアクチン脱キャッピングタンパク質Ritpr が、CD28とPKC θ および足場タンパク質Carma1と共に複合体を形成しNF- κ B経路を介してT細胞を活性化させる機能とCD28のインターナリゼーションに関与するアクチン重合を促進させる機能とを同時に担っていること、(3) 制御性T細胞に発現するCTLA-4がPKC- η と特異的に会合し免疫シナプス面に集まって細胞間の局所接着を亢進させ、抗原提示細胞上のCD86分子をトロゴサイトーシスすることにより抗原提示細胞機能を抑制することを見出し発表した。今後、さらにMAPK経路活性化に重要なRasの活性化の一部を担うリンパ球特異的なRasGRP1の時空間的な細胞内局在の解析などを通じて、T細胞活性化制御の分子ターゲットを見出し慢性炎症の抑制へ応用することが期待できる。なお、最近承認された抗PD-1抗体による抗がん療法の高い臨床効果の作用メカニズムを説明する上で重要なPD-1シグナルを明確に示したため、その発表を行った論文は多数引用され、学会の招待講演や著書の依頼が増加しており、研究者としての飛躍につながったことも付記したい。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, Hashimoto-Tane A, Azuma M, Saito T. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. <i>J Exp Med</i> . 2012, 4, 1201-1217. |
| 2. Liang Y*, Cucchetti M*, Roncagalli R*, Yokosuka T*, Malzac A, Bertosio E, Imbert J, Nijman IJ, Suchanek M, Saito T, Wülfing C, Malissen B, Malissen M. (*equally contributed authors) The lymphoid lineage-specific actin-uncapping protein Rltpr is essential for costimulation via CD28 and the development of regulatory T cells. <i>Nat Immunol</i> . 2013, 14, 858-866. |
| 3. Kong KF, Fu G, Zhang Y, Yokosuka T, Casas J, Canonigo-Balancio AJ, Becart S, Kim G, Yates JR 3rd, Kronenberg M, Saito T, Gascoigne NR, Altman A. Protein kinase C- η controls CTLA-4-mediated regulatory T cell function. <i>Nat Immunol</i> . 2014, 15, 465-472. |
| 4. Hara H, Yokosuka T, Hirakawa H, Ishihara C, Yasukawa S, Yamazaki M, Koseki H, Yoshida H, Saito T. Clustering of CARMA1 through SH3-GUK domain interactions is required for its activation of NF- κ B signaling. <i>Nat Commun</i> . in press |

(2)特許出願

なし

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

主要な学会発表

1. 横須賀忠 「TCR マイクロクラスターによる T 細胞活性化の時空間的制御機構」 2013 年 3 月 理研シンポジウム「細胞システムの動態と理論 V」
2. Yokosuka T. “Distinct signalosome formation by two Ras-GEFs to activate the Ras-MAPK pathway in T cell signaling.” 2013 年 12 月 第 42 回日本免疫学会総会
3. Yokosuka T. “Distinct signalosome formation by two Ras-GEFs to activate the Ras-MAPK pathway in T cell signaling.” 2014 年 6 月 第 24 回京都 T 細胞カンファレンス
4. Yokosuka T. “Molecular imaging unveils the dynamic regulation of T cell activation.” 2014 年 7 月 第 18 回日本がん免疫学会総会 会長招待シンポジウム

受賞

5. 千葉医学会賞(基礎医学部門)「T 細胞の抗原認識と免疫応答を司る活性化シグナルユニットの研究」2012 年 6 月

著作物

6. 横須賀忠、齊藤隆、Malissen B 「リンパ球特異的アクチンアンキャッピング蛋白 Rltpr は、補助刺激受容体 CD28 を介する T 細胞活性化と制御性 T 細胞分化に必須である」 2013 年 7 月 ライフサイエンス新着論文レビュー文部科学省委託研究開発事業総合データベースプロジェクト p7390
7. 横須賀忠 「T細胞におけるPD-1 の生理機能と分子基盤」 科学評論社 腫瘍内科 2014 年 第 14 巻 5 号
8. 横須賀忠 「T 細胞活性化におけるチェックポイント」 先端医学社 炎症と免疫 2015 年 第 23 巻 1 月号

プレスリリース

9. 理化学研究所 JST 共同プレスリリース「免疫応答を抑える新たな分子メカニズムを解明」(2012年5月) http://www.riken.jp/pr/press/2012/20120528_2/

新聞等掲載

10. 化学工業日報「酵素呼び込み応答遮断」(2012年5月29日)

11. 日経バイオテク ON LINE Vol.2098 WM の憂鬱「Premium 抗 PD-1 抗体の次の挑戦はこれだ」(2014年7月31日、宮田満著)

<https://bio.nikkeibp.co.jp/article/news/20140731/177964/?ST=wm>