

免疫学講座

Immunology

教授	岸 裕幸	Hiroyuki Kishi
助教	小澤 龍彦	Tatsuhiko Ozawa
助教	小林 栄治	Eiji Kobayashi

◆ 研究概要

免疫学講座では、Bリンパ球、Tリンパ球を中心に様々な免疫応答の解析を行っています。特に、Bリンパ球、Tリンパ球を単一細胞レベルで解析し、抗原受容体である抗体やT細胞受容体のレパトリーを解析することにより、免疫応答を解析しています。

さらに、抗原受容体遺伝子を単一リンパ球からクローニングし、抗原特異的抗体や抗原特異的T細胞を作製し、自己免疫疾患発症のメカニズムの解明や腫瘍に対するがん免疫療法の開発へ応用していきます。

◆ 原 著

- 1) Yamada H, Ozawa T, Kishi H, Okada S, Nakashima Y, Muraguchi A, Yoshikai Y. B Cells Expressing Cyclic Citrullinated Peptide-Specific Antigen Receptor Are Tolerized in Normal Conditions. *J Immunol.* 2018 Dec; 201(12): 3492-6.
- 2) Hu Z, Anandappa AJ, Sun J, Kim J, Leet DE, Bozym DJ, Chen C, Williams L, Shukla SA, Zhang W, Tabbaa D, Steelman S, Olive O, Livak KJ, Kishi H, Muraguchi A, Guleria I, Stevens J, Lane WJ, Burkhardt UE, Fritsch EF, Neuberg D, Ott PA, Keskin DB, Hacohen N, Wu CJ. A cloning and expression system to probe T-cell receptor specificity and assess functional avidity to neoantigens. *Blood.* 2018 Nov; 132(18): 1911-21.
- 3) Okumura M, Ozawa T, Hamana H, Norimatsu Y, Tsuda R, Kobayashi E, Shinoda K, Taki H, Tobe K, Imura J, Sugiyama E, Kishi H, Muraguchi A. Autoantibodies reactive to PEP08 are clinically related with morbidity and severity of interstitial lung disease in connective tissue diseases. *Eur J Immunol.* 2018 Oct; 48(10): 1717-27.
- 4) Tsuda S, Zhang X, Hamana H, Shima T, Ushijima A, Tsuda K, Muraguchi A, Kishi H, Saito S. Clonally Expanded Decidual Effector Regulatory T Cells Increase in Late Gestation of Normal Pregnancy, but Not in Preeclampsia, in Humans. *Front Immunol.* 2018 Aug; 9: 1934.
- 5) Dai T, Hu Y, Lv F, Ozawa T, Sun X, Huang J, Han X, Kishi H, Muraguchi A, Jin A. Analysis of the clinical significance of DCLK1(+) colorectal cancer using novel monoclonal antibodies against DCLK1. *Onco Targets Ther.* 2018 Aug; 11: 5047-57.
- 6) Ozawa T, Masaki H, Takasaki T, Aoyama I, Yumisashi T, Yamanaka A, Konishi E, Ohnuki Y, Muraguchi A, Kishi H. Human monoclonal antibodies against West Nile virus from Japanese encephalitis-vaccinated volunteers. *Antiviral Res.* 2018 Jun; 154: 58-65.
- 7) Tanaka T, Ozawa T, Oga E, Muraguchi A, Sakurai H. Cisplatin-induced non-canonical endocytosis of EGFR via p38 phosphorylation of the C-terminal region containing Ser-1015 in non-small cell lung cancer cells. *Oncol Lett.* 2018 Jun; 15(6): 9251-6.
- 8) Miyao K, Terakura S, Okuno S, Julamanee J, Watanabe K, Hamana H, Kishi H, Sakemura R, Koyama D, Goto T, Nishida T, Murata M, Kiyoi H. Introduction of Genetically Modified CD3 ζ Improves Proliferation and Persistence of Antigen-Specific CTLs. *Cancer Immunol Res.* 2018 Jun; 6(6): 733-44.
- 9) Shitaoka K, Hamana H, Kishi H, Hayakawa Y, Kobayashi E, Sukegawa K, Piao X, Lyu F, Nagata T, Sugiyama D, Nishikawa H, Tanemura A, Katayama I, Murahashi M, Takamatsu Y, Tani K, Ozawa T, Muraguchi A. Identification of Tumoricidal TCRs from Tumor-Infiltrating Lymphocytes by Single-Cell Analysis. *Cancer Immunol Res.* 2018 Apr; 6(4): 378-88.
- 10) Espinoza JL, Elbady MI, Chonabayashi K, Yoshida Y, Katagiri T, Harada K, Nakagawa N, Zaimoku Y, Imi T, Takamatsu H, Ozawa T, Maruyama H, Hassanein HA, Khalifa A, Noreldin A, Takenaka K, Akashi K, Hamana H, Kishi H, Akatsuka Y, Nakao S. Hematopoiesis by iPSC-derived hematopoietic stem cells of aplastic anemia that escape cytotoxic T-cell attack. *Blood Adv.* 2018 Feb; 2(4): 390-400.
- 11) Tanaka T, Zhou Y, Ozawa T, Okizono R, Banba A, Yamamura T, Oga E, Muraguchi A, Sakurai H. Ligand-activated epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling governs endocytic trafficking of unliganded receptor monomers by non-canonical phosphorylation. *J Biol Chem.* 2018 Feb; 293(7): 2288-301.

- 12) Tsuruta M, Ueda S, Yew PY, Fukuda I, Yoshimura S, Kishi H, Hamana H, Hirayama M, Yatsuda J, Irie A, Senju S, Yuba E, Kamba T, Eto M, Nakayama H, Nishimura Y. Bladder cancer-associated cancer-testis antigen-derived long peptides encompassing both CTL and promiscuous HLA class II-restricted Th cell epitopes induced CD4(+) T cells expressing converged T-cell receptor genes in vitro. *Oncoimmunology*. 2018 Jan; 7(4): e1415687.

◆ 総説

- 1) 村口 篤, 小澤龍彦, 小林栄治, 岸 裕幸. リンパ球チップを用いた「個の免疫医療システム」の開発. 化学療法の領域. 2018 Jan ; 34(2) : 124-33.

◆ 学会報告

- 1) Murahashi M, Hamana H, Kishi H, Katayama K, Yamaguchi R, Miyano S, Miyamoto S, Tani K, Onishi H, Takamatsu Y, Nakanishi Y. Characterization of tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes in diffuse large B cell lymphoma. *Keystone Symposia Cancer Immunotherapy: Combinations (C5)*; 2018 Mar 23-27; Montreal.
- 2) Nishimura Y, Tsuruta M, Ueda S, Yew PY, Fukuda I, Yoshimura S, Kishi H, Hamana H, Hirayama M, Yatsuda J, Irie A, Senju S, Yuba E, Kamba T, Eto M, Nakayama H. Identification of bladder cancer-associated cancer-testis antigen-derived long peptides encompassing both CTL and promiscuous HLA class II-restricted Th cell epitopes. *American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2018*; 2018 Apr 14-18; Chicago.
- 3) Tsuda S, Kishi H, Xiaoxin Z, Shima T, Hamana H, Tsuda K, Ushijima A, Muraguchi A, Saito S. Clonally expanded decidual effector Treg cells increase in late gestation of normal pregnancy, but not in preeclampsia in human. *The 38th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Immunology*; 2018 Jun 28-Jul 1; Shanghai.
- 4) Kishi H. Toward the repertoire analysis of neo-self recognizing receptors. *The 1st International Symposium on NEO-SELF*; 2018 Jul 10-11; Awaji.
- 5) Tsuda K*, Kishi H, Nakashima A, Hamana H, Ushijima A, Tsuda S, Shima T, Shitaoka K, Kobayashi E, Ozawa T, Yoshino O, Saito S. Clonally expanded populations of cytotoxic T cell in tumor infiltrated lymphocyte and peripheral blood in endometrial cancer. *17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society*; 2018 Sep 14-16; Kyoto.
- 6) Ouhara K, Ozawa T, Munnaga S, Kuranobu T, Hamamoto Y, Kawai T, Sugiyama E, Kurihara H. A human ACPA monoclonal antibody is preferably localized at inflammatory gingival tissue and activates osteoclastogenesis in porphyromonas gingivalis infected SKG mouse. *2018 ACR/ARHP Annual Meeting*; 2018 Oct 19-24; Chicago.
- 7) Mizumaki H, Hosomichi K, Mikoto T, Yoroidaka T, Imi T, Zaimoku Y, Hosokawa K, Katagiri T, Takamatsu H, Ozawa T, Azuma F, Kishi H, Tajima A, Nakao S. Loss-of function mutations in HLA-class I alleles in acquire aplastic anemia: evidence for the involvement of limited class I alleles in the auto-antigen presentation of aplastic anemia. *60th ASH Annual Meeting and Exposition*; 2018 Dec 1-4; San Diego.
- 8) 宮尾康太郎, 寺倉精太郎, 奥野真吾, Jakrawadee Julamancee, 渡邊慶介, 浜名 洋, 岸 裕幸, 酒村玲央奈, 小山大輔, 後藤辰徳, 西田徹也, 村田 誠, 清井 仁. 遺伝子改変 CD3 ζ 導入は抗原特異的 CTL の増殖と persistence を改善する. 第 40 回日本造血細胞移植学会総会 ; 2018 Feb 1-3 ; 札幌.
- 9) 三好省吾, 野澤 彰, 小澤龍彦, 清水伸一, 竹田浩之, 村口 篤, 澤崎達也. Satsuma dwarf virus の高感度検出系に向けたウサギモノクローナル抗体の作製. 第 59 回日本植物生理学会年会 ; 2018 Mar 28-30 ; 札幌.
- 10) 岸 裕幸. TCR レパトアの単一細胞解析から抗原同定へ向けて. 第 22 回日本がん免疫学会学術総会シンポジウム ; 2018 Aug 1-3 ; 岡山.
- 11) 宮原慶裕, 藤井啓介, 金関貴幸, 鳥越俊彦, 山口 類, 井元清哉, 宮野 悟, 浜名 洋, 岸 裕幸, 珠玖 洋. マウス腫瘍細胞株をモデルとした高免疫原性変異抗原の同定とワクチン治療への応用. 第 22 回日本がん免疫学会学術総会 ; 2018 Aug 1-3 ; 岡山.
- 12) 惣宇利正善, 尾崎 司, 小澤龍彦, 村口 篤, 一瀬白帝. 自己免疫性第 XIII 因子欠乏症例で生じた抗第 XIII 因子自己抗体のモノクローン化による機能解析. 第 91 回日本生化学会大会 ; 2018 Sep 24-26 ; 京都.
- 13) 小林栄治, 村口 篤, 岸 裕幸. T-ISAAC 法を用いたペプチド特異的 T 細胞の TCR レパトア解析. 第 77 回日本癌学会学術総会 ; 2018 Sep 27-29 ; 大阪.
- 14) 下岡清美, 浜名 洋, 小林栄治, 早川芳弘, 村口 篤, 岸 裕幸. TIL でクローナルな T 細胞受容体は, 腫瘍に対して細胞障害性を示し, 腫瘍関連抗原を認識する. 第 77 回日本癌学会学術総会 ; 2018 Sep 27-29 ; 大阪.
- 15) 宮原慶裕, 藤井啓介, 問山裕二, 北嶋貴仁, 井上靖浩, 浜名 洋, 遠藤洋子, 楠 正人, 井上正宏, 岸 裕幸, 珠

玖 洋. ヒト大腸がん組織に浸潤する腫瘍反応性 CD8 陽性 T 細胞の表現型および遺伝子解析. 第 77 回日本癌学会学術総会; 2018 Sep 27-29; 大阪.

- 16) 鶴田未季, 平山正敏, Poh Yin Yew, 吉村祥子, 岸 裕幸, 浜名 洋, 千住 寛, 入江 厚, 矢津田旬二, 神波大己, 江藤正俊, 中山秀樹, 西村泰治. CTL と Th 細胞を共に活性化できる膀胱癌関連抗原に由来する長鎖ペプチドの同定. 第 77 回日本癌学会学術総会; 2018 Sep 27-29; 大阪.
- 17) 津田さやか, Zhang Xiaoxin, 浜名 洋, 島 友子, 牛島明美, 津田 桂, 村口 篤, 岸 裕幸, 齋藤 滋. ヒトの妊娠高血圧腎症と胎児染色体正常流産症例では脱落膜 effector 制御性 T 細胞のクローナリティと数が異なる. 第 39 回日本妊娠高血圧学会学術集会; 2018 Nov 2-3; 大阪.
- 18) 祐川健太*, 浜名 洋, 下岡清美, 小林栄治, 北條莊三, 奥村知之, 長田拓哉, 村口 篤, 岸 裕幸, 藤井 努. 効率的な大腸癌免疫療法の確立に向けた腫瘍浸潤リンパ球レポーター解析. 第 29 回日本消化器癌発生学会総会; 2018 Nov 16-17; 東京.
- 19) 津田さやか, チャン シャオシン, 浜名 洋, 島 友子, 牛島明美, 津田 桂, 村口 篤, 岸 裕幸, 齋藤 滋. 制御性 T 細胞の single-cell TCR レポーター解析により示唆された流産と妊娠高血圧腎症の免疫学的病態の相違. 第 33 回日本生殖免疫学会総会・学術集会; 2018 Nov 24-25; 東京.
- 20) 津田 桂*, 岸 裕幸, 中島彰俊, 浜名 洋, 牛島明美, 津田さやか, 島 友子, 下岡清美, 小林栄治, 小澤龍彦, 吉野 修, 齋藤 滋. 子宮体癌患者における末梢血 CD8T 細胞の TCR レポーター解析. 第 33 回日本生殖免疫学会総会・学術集会; 2018 Nov 24-25; 東京.
- 21) 小澤龍彦, 大貫 耀, 浜名 洋, 小林栄治, 呂 福蓮, 村口 篤, 岸 裕幸. 酵母表面ディスプレイ法を用いた TCR の抗原ペプチド/MHC ライブラリーの作製とそのスクリーニング. 第 41 回日本分子生物学会年会; 2018 Nov 28-30; 横浜.
- 22) 善家弘貴, 成田公義, 武智昭彦, 小澤龍彦, 岸本 聡, 伊東祐二, 澤崎達也, 竹田浩之. 愛媛県産サメを用いた抗 Venus VNAR の開発と性状解析. 第 41 回日本分子生物学会年会; 2018 Nov 28-30; 横浜.
- 23) Ozawa T, Tsuda R, Hamana H, Kobayashi E, Taki H, Muraguchi A, Kishi H. Physiological target and molecular evolution of ACPA obtained from RA patients. 第 47 回日本免疫学会学術集会; 2018 Dec 10-12; 福岡.
- 24) Kobayashi E, Ozawa T, Hamana H, Shitaoka K, Muraguchi A, Kishi H. TCR repertoire analysis of peptide-specific T cells using immunospot array assay on a chip (T-ISAAC) technology. 第 47 回日本免疫学会学術集会; 2018 Dec 10-12; 福岡.
- 25) Hamana H, Ozawa T, Kobayashi E, Shitaoka K, Muraguchi A, Kishi H. A rapid and simple protocol for cDNA cloning of tumor antigen-specific TCR. 第 47 回日本免疫学会学術集会; 2018 Dec 10-12; 福岡.
- 26) Ohnuki Y*, Ozawa T, Hamana H, Kobayashi E, Lyu F, Muraguchi A, Kishi H. The development of antigen detection system using yeast surface display library. 第 47 回日本免疫学会学術集会; 2018 Dec 10-12; 福岡.
- 27) Sukegawa K*, Hamana H, Shitaoka K, Kobayashi E, Saeki S, Nagata T, Fujii T, Muraguchi A, Kishi H. Tumor infiltrating lymphocyte repertoire analysis of colon cancer. 第 47 回日本免疫学会学術集会; 2018 Dec 10-12; 福岡.
- 28) Tsuda K*, Kishi H, Nakashima A, Hamana H, Tsuda S, Shima T, Shitaoka K, Kobayashi E, Ozawa T, Muraguchi A, Saito S. Clonally expanded populations of cytotoxic T cell in tumor infiltrated lymphocyte and peripheral blood in uterine endometrial cancer. 第 47 回日本免疫学会学術集会; 2018 Dec 10-12; 福岡.
- 29) Yamaguchi S*, Kishi H, Shitaoka K, Hamana H, Kobayashi E, Ozawa T, Muraguchi A. Development of TCR-antigen identification system using “cis-interaction” of TCR and peptide/MHC complex on a T cell. 第 47 回日本免疫学会学術集会; 2018 Dec 10-12; 福岡.

◆ 特 許

- 1) 村口 篤, 岸 裕幸, 小澤龍彦, inventors; 富山大学, assignee. 抗原特異的ウサギ抗体産生細胞の迅速な特定方法およびその利用. 特許第 6293409 号. 2018 Feb 23.
- 2) 村口 篤, 岸 裕幸, 浜名 洋, 小林栄治, 小澤龍彦, inventors; 富山大学, assignee. T 細胞の刺激方法およびその利用. 特許第 6327734 号. 2018 Apr 27.
- 3) 村口 篤, 岸 裕幸, inventors; 富山大学, assignee. T 細胞受容体の抗原の同定法および同定用レポーター細胞. 特許第 6408383 号. 2018 Sep 28.
- 4) 小林栄治, 浜名 洋, 小澤龍彦, 岸 裕幸, 村口 篤, inventors; 富山大学, assignee. TCR の細胞傷害活性誘導能を評価するための NK 細胞株, およびその作製方法. 特許第 6425301 号. 2018 Nov 2.

◆ その他

- 1) 大貫 燿. 酵母表面ディスプレイ法を用いた TCR の抗原同定システムの開発. 新学術領域「ネオ・セルフ」第3回領域全体班会議 ; 2018 Jul 11-12 ; 淡路.
- 2) 津田さやか, Zhang Xiaoxin, 浜名 洋, 島 友子, 牛島明美, 津田 桂, 村口 篤, 岸 裕幸, 齋藤 滋. ヒト脱落膜の effector 制御性 T 細胞は妊娠後期にクローナルに増加するが, 妊娠高血圧腎症では増加しない. 第5回中日本産婦人科セミナー ; 2018 Jul 15-16 ; 岐阜.