

PRESS RELEASE

千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学 平原潔教授
千葉大学大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学 横手幸太郎教授
千葉大学大学院医学研究院 細胞分子医学 古関明彦教授（国立研究法人理化学
研究所免疫器官形成チーム、チームリーダー兼任）
千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 花澤豊行教授の共同研
究により、

脱γピキチン化酵素 USP7 による GranzymeA 産生 Th2 細胞の誘導機構とアレルギー性炎症の病態形成に関する論文が、PNAS 誌へ掲載されました。

本研究成果は、2023 年 11 月 28 日に科学誌「Proc Natl Acad Sci U S A」（オンライン）に掲載されました。

【論文タイトル】

The USP7-STAT3-granzyme-Par-1 axis regulates allergic inflammation by promoting differentiation of IL-5-producing Th2 cells

【概要】

発表詳細は下記の URL からご覧ください。

【掲載誌名】

Proc Natl Acad Sci U S A

【著者】

Jin Kumagai #1,2, Masahiro Kiuchi #1, Kota Kokubo 1, Hiroyuki Yagyu 1, Masahiro Nemoto 1, Kaori Tsuji 1, Ken Nagahata 1,3, Atsushi Sasaki 1, Takahisa Hishiya 1, Miki Onoue 1, Rie Shinmi 1, Yuri Sonobe 1, Tomohisa Iinuma 4, Syuji Yonekura 4, Jun Shinga 5, Toyoyuki Hanazawa 4, Haruhiko Koseki 6, Toshinori Nakayama 1, Koutaro Yokote 2, Kiyoshi Hirahara 1,7*（*Corresponding author）

【著者所属】

1. Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan.

2. Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan.
3. Department of Rheumatology, Sapporo Medical University, Sapporo 060-8556, Japan.
4. Department of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan.
5. Laboratory for Immunotherapy, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Yokohama, Kanagawa 230-0045, Japan.
6. Department of Cellular and Molecular Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan.
7. Chiba University Synergy Institute for Futuristic Mucosal Vaccine Research and Development, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan.

#contributed equally.

【DOI】10.1073/pnas.2302903120

【URL】<https://doi.org/10.1073/pnas.2302903120>

【研究助成】

We thank Toshihiro Ito, Miki Kato, and Kaoru Sugaya for their technical assistance. This work was supported by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT Japan) Grants-in-Aid for Scientific Research (S) JP19H05650, (B) 20H03685, JP23H02916, (C) 17K08876, 18K07164, and 19K16683; Research Activity Start-up 19K23858; Grant-in-Aid for Young Scientists 22K15485 and 23K15339, Transformative Research Areas (B) JP21H05120, JP21H05121; AMED 「免疫アレルギー疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患実用化研究分野）」【アレルギー疾患領域】病態解明研究（基礎的研究）(Nos. JP20ek0410060 and JP22ek0410092); AMED-CREST 「革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ」気道組織における病的リモデリング（線維化）機構の解明と病態制御治療戦略の基盤構築 (No. JP20gm1210003); AMED SCARDA「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群 千葉シナジーキャンパス（千葉大学 未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点）(JP223fa627003, JP233fa627003); JST FOREST Program (JPMJFR200R); Mochida Memorial Foundation for Medical and Pharmaceutical Research, MSD Life Science Foundation, the Naito Foundation, and Takeda Science Foundation.

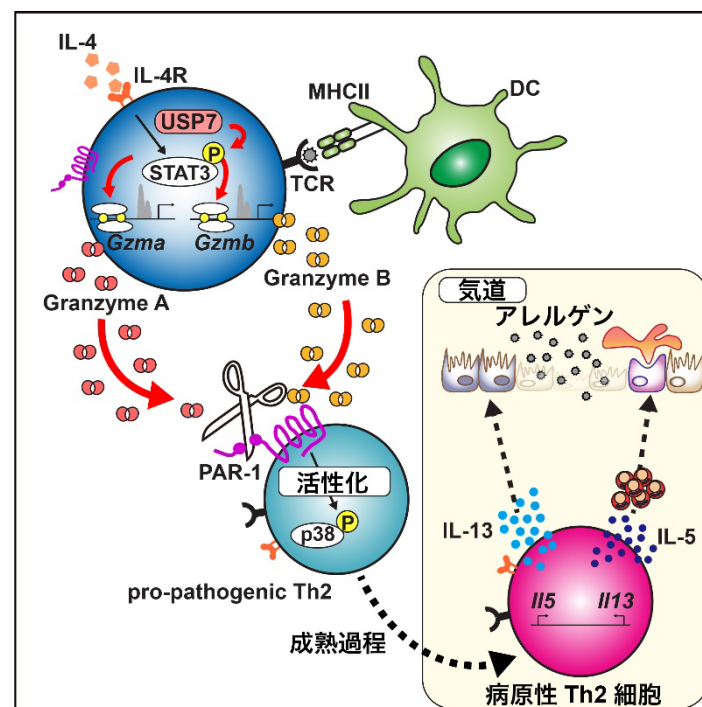
【本リリースに関するお問い合わせ先】

千葉大学未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点 (cSIMVa) URA 大江洋子

本研究開発では、副反応の病態形成に重要な「病原性免疫記憶」に着目し
病原性-組織常在性記憶CD4⁺ T細胞の誘導および維持に関する細胞・分子機構の
解明による安全・安心な次世代粘膜ワクチンの開発に寄与する

成果の概要

1. Th2細胞の分化初期において、Granzyme産生サブセットを同定した。
2. ユビキチン特異的プロテアーゼ7（USP7）は、STAT3のリン酸化を介して、Granzyme AおよびBの産生を調節することを明らかにした。
3. Granzyme-Par1経路は、IL-33非依存的にマウスとヒトの両方でIL-5とIL-13の産生を促進するを示した。
4. USP7-STAT3-Granzyme-PAR-1経路の阻害により、アレルギー性気道炎症が改善された。



概要図