Science Immunology

2025 Issue

Japanese Scientists in *Science Immunology* 2024

サイエンス・イムノロジー誌に載った日本人研究者

COSMO BIO CO., LTD.
Inspiration for Life Science

Science Immunology
AAAS

このJapanese Scientists in *Science Immunology* 2024では、2024年の1年間にScience Immunologyに論文が掲載された日本人研究者・グループを紹介しています。誌面の都合上、または著者本人のご意向により、すべての日本人著者を紹介しているわけではありませんが、その旨ご了承ください。

所属名、共著者名、本文から図表の選定まで、すべて著者の皆様からご提供いただいたものです。特に、掲載論文については、日本語で分かりやすくご解説いただいておりますので、Science Immunologyに掲載された図表とは異なるものを使用している場合があります。また、記載の所属先やメールアドレス、URLなど一切の情報は、2025年1月時点のものになります。

内容については細心の注意を払っていますが、情報の正確性、専門性について発行者はいかなる責任を負うものではありません。正確な情報は、必ず原文にてご確認ください。

発行元

American Association for the Advancement of Science（AAAS）
1200 New York Avenue, NW
Washington, DC 20005
USA

協　賛

コスモ・バイオ株式会社
〒135-0016 東京都江東区東陽2-2-20 東陽駅前ビル
TEL：03-5632-9610　FAX：03-5632-9619
https://www.cosmobio.co.jp

企画・翻訳・編集

株式会社アスカコーポレーション/Science Japan Office
〒541-0046 大阪市中央区平野町1-8-13 平野町八千代ビル
TEL：06-6202-6272　FAX：06-6202-6271
http://www.asca-co.com

表紙デザイン

株式会社 大伸社コミュニケーションデザイン
〒150-0001 東京都渋谷区神宮前2-4-11 Daiwa神宮前ビル1F・2F
TEL：03-6863-3500　FAX：03-6682-4375
https://www.daishinsha-cd.jp/

発行日

2025年3月

©2025 American Association for the Advancement of Science. All rights reserved.
AAAS is a partner of HINARI, AGORA, OARE, CHORUS, CLOCKSS, CrossRef and COUNTER.

Science Immunology

Japanese Scientists in *Science Immunology* 2024

サイエンス・イムノロジー誌に載った日本人研究者

ご挨拶

免疫学は前例のない拡大と進歩の時期にあります。健康と病気のさまざまな側面に対する免疫系の幅広い影響が認識されるようになり、革新的な免疫学的介入が臨床で成功を収めています。この影響の範囲を非常に高い精度とリーチで明らかにし、この成長分野における最もエキサイティングな発見を毎月紹介するのがScience Immunologyです。

Science Immunologyは、米国科学振興協会(AAAS)の公式刊行物として2016年に創刊されたScienceの姉妹紙です。免疫学研究のすべての分野における重要な進歩を報告するピアレビュー誌で、ヒトを含むすべてのモデル生物を始めとして、幅広い免疫学のすべての分野から独自の研究結果を提供します。

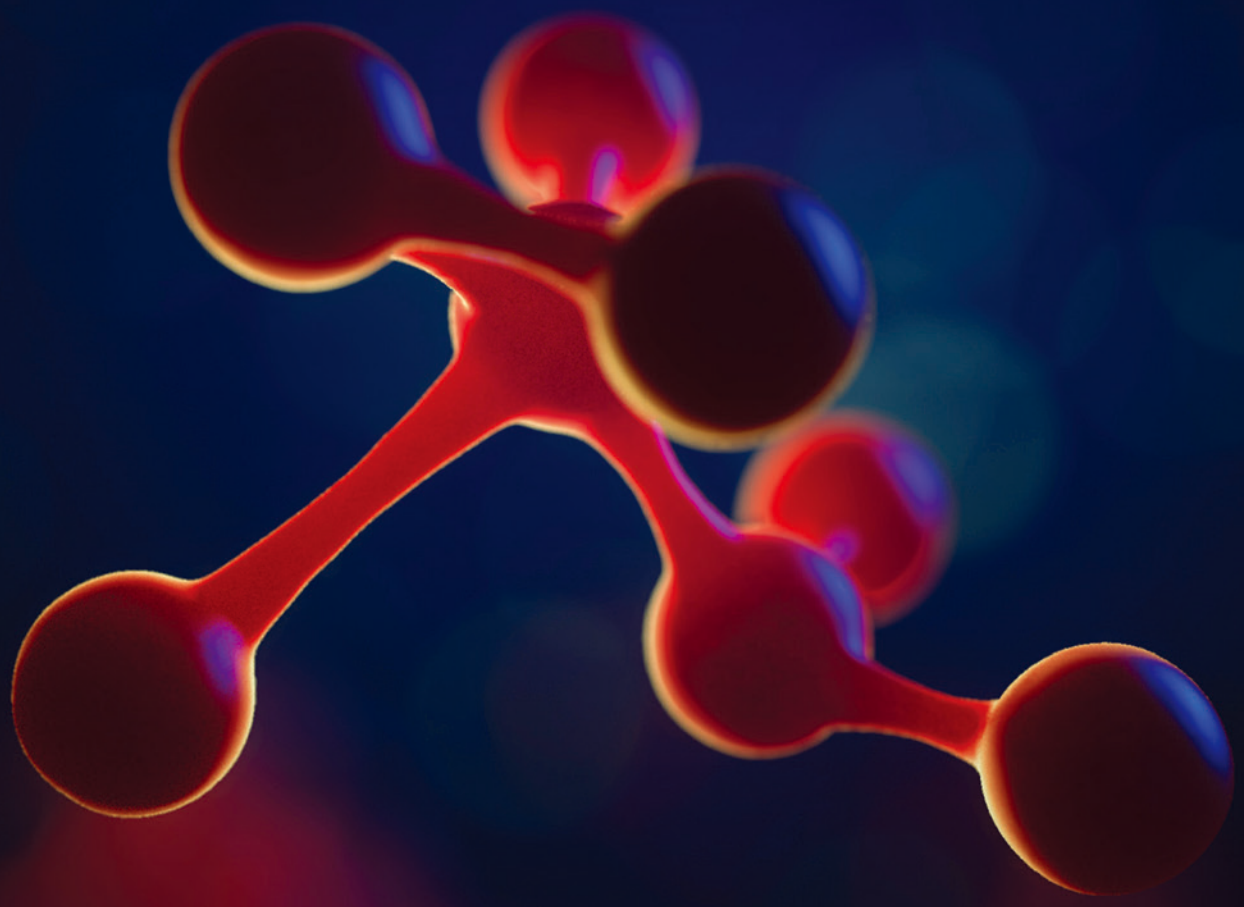
対象となる分野は、自然免疫および適応免疫の生物学で、免疫細胞の発生と分化、免疫ゲノミクス、システム免疫学、免疫、抗原、免疫代謝、粘膜免疫の基礎研究から、健康と疾患への免疫の寄与(宿主防御、炎症)にまで及び、がん免疫学、自己免疫、アレルギー、移植、免疫不全も含みます。

この冊子には、2024年にScience Immunologyで発表された6件の研究を紹介させていただきました。日本語によるアブストラクトに加えて、各論文の著者の方々より寄稿いただいた研究の論点をわかりやすく記した解説文を掲載しています。

本誌は大学等研究機関図書館のほか、国内のスーパーサイエンスハイスクールに配布されています。未来の日本の科学界を担う学生・生徒の教育にも活用していただくことを目的としています。また、投稿規定も紹介していますのでScience Immunologyへの積極的な投稿をお待ちしています。本誌が、日本と世界の免疫学研究の進化に貢献できれば幸いです。

最後に、本誌の制作にあたり、ご多忙の中、ご協力いただきました日本人研究者の皆様に心より御礼申し上げます。そして、多大なるご支援を賜りましたコスモ・バイオ株式会社様に深く感謝を申し上げます。

2025年3月
編集チーム一同



Publish your research in the *Science* family of journals

The *Science* family of journals (*Science, Science Advances, Science Immunology, Science Robotics, Science Signaling*, and *Science Translational Medicine)* are among the most highly-regarded journals in the world for quality and selectivity. Our peer-reviewed journals are committed to publishing cutting-edge research, incisive scientific commentary, and insights on what's important to the scientific world at the highest standards.

Submit your research today!

Learn more at **Science.org/journals**

Science JOURNALS AAAS

Japanese Scientists in *Science Immunology* 2024

サイエンス・イムノロジー誌に載った日本人研究者

1月26日号 RESEARCH ARTICLE

T細胞抗原としての硫酸化胆汁酸の同定 …… 4

Sulfated bile acid is a host-derived ligand for MAIT cells

大阪大学 微生物病研究所 分子免疫制御分野 博士課程
(現 Researcher, Institut Curie) 伊東 瑛美

大阪大学 微生物病研究所 分子免疫制御分野 教授
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 分子免疫学分野 教授 山﨑 晶

3月29日号 RESEARCH ARTICLE

自己免疫においてB細胞抗体産生誘導能を有する
加齢関連CD4$^+$ T細胞はZEB2により制御される …… 6

Age-associated CD4$^+$ T cells with B cell–promoting functions are regulated by ZEB2 in autoimmunity

東京大学 大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学 博士課程(研究当時)
(現 東京大学 大学院医学系研究科 免疫疾患機能ゲノム学講座 特任助教) 後藤 愛佳

東京大学 大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学 助教 高橋 秀侑

東京大学 大学院医学系研究科 免疫疾患機能ゲノム学講座 特任教授 岡村 僚久

東京大学 大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学 教授 藤尾 圭志

4月19日号 RESEARCH ARTICLE

潰瘍性大腸炎における抗α4β7療法に対する
反応性は腸管関連リンパ組織と関連する …… 8

Gut-associated lymphoid tissue attrition associates with response to anti-α4β7 therapy in ulcerative colitis

Postdoctoral Fellow, Marc and Jennifer Lipschultz Precision Immunology Institute,
Henry D. Janowitz Division of Gastroenterology,
Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai
(現 金沢大学附属病院 消化器内科 助教) 関 晃裕

Professor, Marc and Jennifer Lipschultz Precision Immunology Institute,
Henry D. Janowitz Division of Gastroenterology,
Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai Saurabh Mehandru

5月24日号 RESEARCH ARTICLE

腫瘍内抗原シグナルによる疲弊CD8$^+$ T細胞の腫瘍内局在化 …… 10

Intratumoral antigen signaling traps CD8$^+$ T cells to confine exhaustion to the tumor site

Medical Research Council Toxicology Unit, University of Cambridge
東京大学 大学院医学系研究科 医学部 髙橋 宗知

Principal Investigator,
Medical Research Council Toxicology Unit, University of Cambridge James Thaventhiran

5月24日号 RESEARCH ARTICLE

心不全は自然免疫記憶を介して多臓器合併症を促進する …… 12

Heart failure promotes multimorbidity through innate immune memory

東京大学 大学院医学系研究科 循環器内科 助教 中山 幸輝

東京大学 大学院医学系研究科 先進循環器病学講座 特任教授 藤生 克仁

9月13日号 RESEARCH ARTICLE

収束性T細胞受容体再構成を示すCD4$^+$ T細胞を用いた免疫療法は、
腫瘍間質細胞のリプログラミングを介して、腫瘍増殖を抑制する …… 14

CD4$^+$ T cells with convergent TCR recombination reprogram stroma
and halt tumor progression in adoptive therapy

医薬基盤・健康・栄養研究所 難病・免疫ゲノム研究プロジェクト プロジェクトリーダー 清谷 一馬

医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長 中村 祐輔

Research Professional, Department of Pathology, University of Chicago Steven P. Wolf

Junior Professor, Institute of Immunology, Charité-Universitätsmedizin Berlin Matthias Leisegang

Professor, Department of Pathology, University of Chicago Hans Schreiber

Science Immunology 1月26日
RESEARCH ARTICLE

E. Ito *et al.*, *SCIENCE IMMUNOLOGY* 26 Jan 2024: Vol 9, Issue 91
DOI: 10.1126/sciimmunol.ade6924

オンライン版URL：https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.ade6924

T細胞抗原としての硫酸化胆汁酸の同定

Sulfated bile acid is a host-derived ligand for MAIT cells

左から伊東 瑛美、山﨑 晶

伊東 瑛美 Emi Ito
大阪大学 微生物病研究所 分子免疫制御分野 博士課程
(現 Researcher, Institut Curie)

山﨑 晶 Sho Yamasaki
大阪大学 微生物病研究所 分子免疫制御分野 教授
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 分子免疫学分野 教授

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact

伊東 瑛美 E-mail：emi.ito@curie.fr
所在地：26 Rue d'Ulm, 75005 Paris, France
U R L：https://researchmap.jp/emiito

山﨑 晶 E-mail：yamasaki@biken.osaka-u.ac.jp
所在地：565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
U R L：https://molimm.biken.osaka-u.ac.jp/

Abstract

Mucosal associated invariant T(MAIT)細胞は自然免疫型T細胞サブセットの一つである。非古典的MHCクラスIタンパクであるMR1分子に提示された病原菌由来のリボフラビン代謝産物を認識し、活性化する。MAIT細胞は肝臓に最も豊富に存在するが、この特殊な組織局在や、胸腺分化に関わる抗原の解明は十分でなかった。本研究でわれわれは、MAIT細胞の新規抗原として胆汁酸化合物Cholic acid 7-sulfate(CA7S)を同定した。CA7Sは、硫酸転移酵素2aファミリー(*Sult2a1-8*)によって肝臓で生合成される内因性化合物である。*Sult2a1-8*欠損マウスを樹立し解析したところ、胸腺MAIT細胞数が顕著に減少していた。また、ヒト末梢血中MAIT細胞を用いたsingle cell RNA-TCR解析において、CA7S刺激は、細菌抗原への強い炎症応答とは対照的に、MAIT細胞の生存延長や恒常性維持に関わる遺伝子発現を誘導した。以上より、硫酸化胆汁酸CA7Sは、MAIT細胞の胸腺分化、末梢での維持機構に寄与する新規自己抗原である。

フランス キュリー研究所で学ぶ 自然免疫型T細胞研究

自然免疫型T細胞は、獲得免疫と自然免疫の橋渡しを担う細胞です。獲得免疫の最も重要な特徴である多様な抗原を認識できるT細胞受容体で、特定のパターンを認識する自然免疫的な認識機構は、進化の過程で選択された精巧なシステムです。

この機構をより深く理解したいという思いから、2024年11月よりフランス キュリー研究所で、MAIT細胞の発見者であるOlivier Lantz教授の下で勉強する機会を得ることができました。Lantzチームでは、MAIT細胞の胸腺分化、機能的サブセットへの運命決定、末梢組織への移行、新たな機能多様性の解明、疾患との関連など、あらゆる角度から研究を進めています。フランスでの生活は始まったばかりですが、Lantz教授の本質を突いたクエスチョンや新鮮なアイディア、常に最先端の技術を取り入れる柔軟な姿勢に、日々学びを得ています。研究チームはとても合理的に組織されており、メンバー同士の連携は研究の大きな推進力となっています。同時に、各々の人生を楽しむ姿勢もまた印象的です。

この機会を最大限活かせるよう、積極的にかつ謙虚に学び、フランスでの生活を十分に楽しみたいと思います。

「排泄型」胆汁酸はT細胞の分化・維持に再利用される

一般にT細胞は、非自己の構成成分に強く反応することで炎症応答を誘導します。「非自己」を見分けるためには「自己」成分を弱く認識しながら分化することが必要とされていますが、「自然免疫型」T細胞サブセットでは、この自己認識機構や抗原となる自己成分は未解明でした。MAIT細胞は自然免疫型T細胞の一つで、細菌由来のビタミン代謝物を抗原として認識し活性化することが知られています。無菌マウスにおいてもMAIT細胞が存在することから、内在性の自己抗原があることが示唆されていましたが、その実体は長年不明でした。

本研究では、様々なカラムを組み合わせた2次元分離・分取法と、MAIT細胞の活性化を検出するレポーター細胞系を組み合わせた抗原探索システムを樹立しました。腸内細菌由来の抗原を含むマウス腸管サンプルをこの系に適用したところ、細菌由来の成分とは異なる画分にMAIT細胞を活性化させるピークを検出しました。さらに各種構造解析により、この活性画分において硫酸化胆汁酸Cholic acid 7-sulfate(CA7S)の存在が示唆されました。実際に、合成CA7Sは抗原提示分子MR1発現の上昇(結合の指標)を誘導し、またMAIT細胞の抗原活性を示したことから、CA7SをMAIT細胞の内因性抗原として同定しました。

CA7Sは、硫酸化転移酵素Sulfotransferase 2a(Sult2a)によってコール酸から生合成されます。Sult2a欠損マウスでは胸腺MAIT細胞が顕著に減少しており、CA7SがMAIT細胞の分化に重要であることが示唆されました。さらに、ヒト末梢血中のMAIT細胞をCA7Sで刺激したところ、細菌抗原への強い炎症応答とは対照的に、生存を延長させる傾向がみられました。実際、シングルセル解析において、CA7S刺激は恒常性維持や損傷治癒に関わる遺伝子群を誘導していたことから、末梢組織においてCA7Sは、MAIT細胞の生存・維持における機能を有することが明らかとなりました。硫酸化胆汁酸はこれまで、胆汁酸を異化し排泄させる、いわば「廃棄物」と考えられてきました。このような排泄体を免疫細胞の分化や末梢維持に再利用する機構は、生体の合理的なエコシステムとも考えられます。

今後は、T細胞による新たな自己認識の意義、とりわけ末梢T細胞の組織局在規定、機能決定、また新たな組織修復応答機構などの解明が期待されます。臨床的には、自己免疫疾患のバイオマーカーや治療標的としても有望であると考えられます。

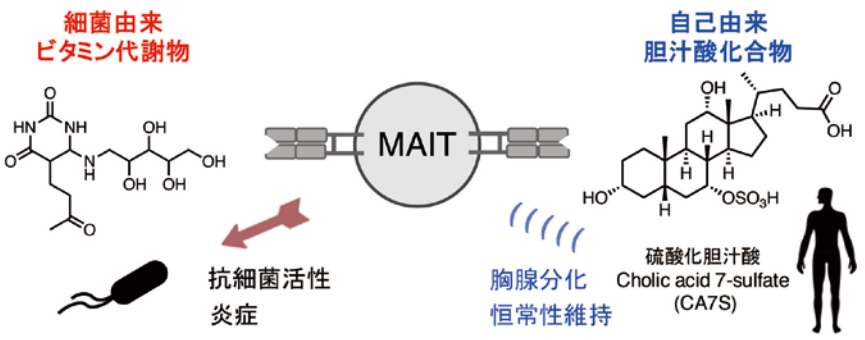


図1：自然免疫型MAIT細胞による「自己」および「非自己」の認識

MAIT細胞は、細菌由来のビタミンB2代謝物を認識し、炎症応答を誘導する。自己由来の胆汁酸化合物は、細菌抗原とは全く異なる構造であるにもかかわらず、MAIT細胞に認識され特徴的な応答を誘導する。

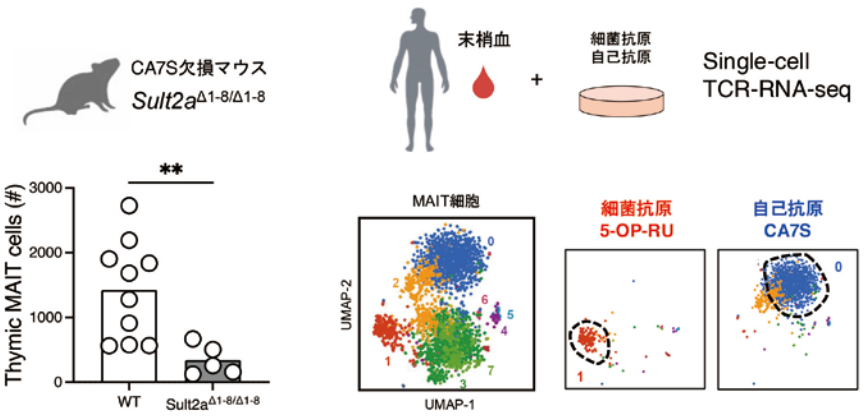


図2：自己抗原CA7Sは、MAIT細胞の恒常性維持を支持するよう機能する

CA7S欠損マウスやヒト末梢血を用いた解析から、自己抗原による刺激は、細菌抗原で誘導される炎症応答とは対照的に、MAIT細胞の胸腺分化や末梢での恒常性維持における機能を有することが示唆された。

Science Immunology 3月29日
RESEARCH ARTICLE
M. Goto *et al.*, *SCIENCE IMMUNOLOGY* 8 Feb 2024: Vol 9, Issue 93
DOI: 10.1126/sciimmunol.adk1643
オンライン版URL：https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.adk1643

自己免疫においてB細胞抗体産生誘導能を有する加齢関連CD4$^+$ T細胞はZEB2により制御される

Age-associated CD4$^+$ T cells with B cell–promoting functions are regulated by ZEB2 in autoimmunity

左から後藤 愛佳、高橋 秀侑、岡村 僚久、藤尾 圭志

後藤 愛佳 Manaka Goto
東京大学 大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学 博士課程（研究当時）
（現 東京大学 大学院医学系研究科 免疫疾患機能ゲノム学講座 特任助教）

高橋 秀侑 Hideyuki Takahashi
東京大学 大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学 助教

岡村 僚久 Tomohisa Okamura
東京大学 大学院医学系研究科 免疫疾患機能ゲノム学講座 特任教授

藤尾 圭志 Keishi Fujio
東京大学 大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学 教授

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact
岡村 僚久 E-mail：okamura@m.u-tokyo.ac.jp
所在地：113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
U R L：http://ryumachi.umin.jp/index.html

Abstract

加齢は自己免疫の重要なリスクファクターのひとつであり、多くの自己免疫疾患は成人後に発症する。われわれは、354名の自己免疫疾患患者と健常人のCD4$^+$ T細胞サブセットのフローサイトメトリーとbulk RNA-seqを詳細に解析した。その結果、われわれは加齢とともに増加する、中等度のCXCR3発現を特徴としたCD4$^+$ T細胞サブセットを同定し、『加齢関連ヘルパーT（ThA）細胞』と命名した。ThA細胞は細胞傷害活性とB細胞抗体産生誘導能の両方を呈し、これらの機能は転写因子ZEB2に制御された。ThA細胞のT細胞受容体レパトアの多様性は著しく低下していた。また、全身性エリテマトーデス患者のThA細胞の遺伝子発現は疾患活動性を高度に反映し、カルシニューリン阻害薬による治療との関連も認めた。さらに、シングルセルRNA-seqによる解析では、ThA細胞が自己免疫疾患患者の臓器病変に浸潤することも判明した。ThA細胞に関するこれらの研究成果は、加齢と自己免疫疾患の関係性の理解にも有用である。

東京大学 医学系研究科 アレルギー・リウマチ学／免疫疾患機能ゲノム学講座

当教室では、自己免疫疾患の統合的理解とその臨床応用に向けた研究を精力的に行っております。研究は、ゲノム解析、RNA-seq解析、scRNA-seq解析、エピゲノム解析、FACS解析、シングルセル組織空間解析などと、臨床情報との統合解析を通じ、疾患において免疫細胞がどのような異常を起こし、病気の発症に関与しているかといった病因・病態の統合的理解を進め、新規創薬・個別化医療の可能性について検討しています。2018年には免疫疾患機能ゲノム学講座（社会連携講座）も設立され、アレルギー・リウマチ学教室と密接な連携の下、自己免疫疾患の治療標的探索と新規治療薬開発を促進しています。

加齢と自己免疫疾患に関連する新規CD4$^+$ T細胞サブセットを同定

全身性エリテマトーデス(SLE)や関節リウマチ(RA)といった自己免疫疾患は、中高年において発症年齢のピークを迎えるため、加齢は自己免疫疾患発症のリスクファクターの一つと考えられています。しかし、免疫担当細胞の加齢性変化がどのように自己免疫疾患病態に影響するかは、十分に解明されていません。

当研究室では、末梢血中の免疫担当細胞に関する大規模な機能ゲノムデータベースImmuNexUT(Immune cell gene expression atlas from the University of Tokyo)を構築し、2021年に報告しました(Ota M *et al. Cell,* 2021)。そして、本データベースの構築時にフローサイトメトリー(FCM)の詳細な観察を行い、加齢および自己免疫疾患で増加する新規CD4$^+$ T細胞サブセット『age-associated helper T cells(ThA細胞)』を見出し、今回報告しました。ThA細胞は中等度のCXCR3発現を特徴とし、ImmuNexUTにおける既知の8つのCD4$^+$ T細胞サブセット(Naïve CD4$^+$ T、Th1、Th2、Th17、follicular helper T(Tfh)、fraction I(Naïve Treg)、fraction II(effector Treg)、fraction III(non-Treg))とは重複しない、独自の細胞表面抗原プロファイルを持ちます。われわれは、上記8つのサブセットにThA細胞を加え、健常人およびSLE、RA、特発性炎症性筋疾患(IIM)を対象に、合計354例のFCM解析、185例のbulk RNA-seq解析を実施しました。

Bulk RNA-seq解析では、ThA細胞はグランザイムやパーフォリンといった細胞傷害性分子を高度に発現する特徴的な遺伝子発現プロファイルを持つことが判明しました。そして、in vitro実験でThA細胞はエフェクターメモリー CD8$^+$ T細胞と同等に細胞傷害活性を発揮し、細胞傷害性CD4$^+$ T細胞に該当することが確認されました。続いて、RA患者やSLE患者のThA細胞に着目すると、ThA細胞の割合は、年齢・性別を調整した比較で健常人より疾患群において増加しており、自己免疫疾患患者由来のThA細胞は、健常人と比して*CXCL13*や*IL21*を高度に発現することが判明しました。CXCL13はB細胞の強力なケモアトラクタントで、IL-21はB細胞の成熟や抗体産生を誘導するサイトカインであり、実際にThA細胞とB細胞をin vitroで共培養すると、Tfh細胞と同等にB細胞の抗体産生が誘導されました。ThA細胞の*CXCL13*や*IL21*発現は、SLE病態に重要なI型インターフェロン経路を反映するinterferon signature geneに強く相関して上昇しており、高インターフェロン環境においてThA細胞はより強くB細胞抗体産生補助能を発揮することが示唆されました。また、われわれは転写因子ZEB2がThA細胞の表現型の維持に重要であることも同定し、ThA細胞の制御機構まで明らかとしました。

さらに、ThA細胞の自己免疫疾患病態への関与を検証するため、SLE患者のbulk RNA-seqデータと臨床情報との統合解析を行いました。すると、驚くべきことに、他のCD4$^+$ T細胞と比較して、ThA細胞の遺伝子発現変動がSLEの疾患活動性を最も強く反映し、腎炎や関節炎などの多くの臓器病変や治療薬タクロリムスの使用とも関連するという知見を得ました。また、ThA細胞の*CXCL13*発現はCD4$^+$ T細胞サブセット中で疾患活動性と最も強く相関し、SLEの疾患標識自己抗体である抗Sm抗体価との関連も示されました。また、間質性肺炎合併IIM患者の筋組織および肺胞洗浄液中のCD4$^+$ T細胞のシングルセルRNA-seq解析を行い、ThA細胞に相当するクラスターを同定しました。

ThA細胞は、これまで別々の細胞サブセットが担うと考えられてきた細胞傷害活性とB細胞抗体産生誘導能の双方の機能を併せ持ち、自己免疫疾患の病態形成に関与することが示唆されました。ThA細胞のさらなる解析は、自己免疫疾患の新たな疾患層別化や新規治療法開発のみならず、健康長寿社会への実現にもつながる可能性が期待されます。

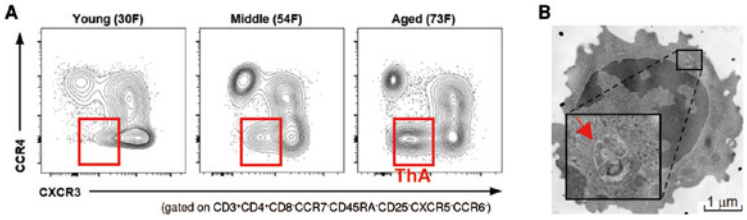


図1：末梢血フローサイトメトリー展開図/ThA細胞 電子顕微鏡像

A：ThA細胞(赤枠)はCXCR3を中等度に発現し、加齢に応じて増加する。
B：ThA細胞は細胞傷害性T細胞に特徴的なmulti core granules(MCGs)を細胞質に認める(赤色矢印)。

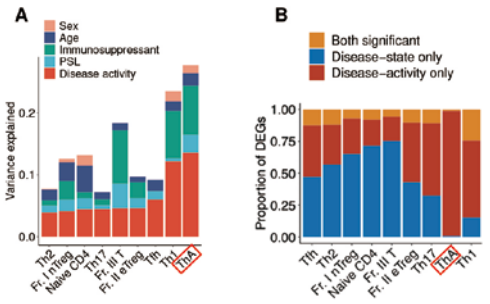


図2：SLEにおけるCD4$^+$ T細胞サブセットごとの遺伝子発現変動と臨床情報の統合解析

A：ThA細胞の遺伝子発現変動がSLEの疾患活動性を最も強く反映した。
B：ThA細胞の変動遺伝子は、疾患発症に関わる遺伝子(青色)ではなく、疾患活動性に関わる遺伝子(赤色)が大半を占めた。

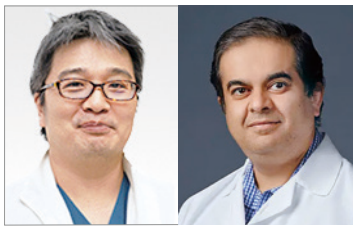
Science Immunology 4月19日
RESEARCH ARTICLE

P. Canales-Herrerias *et al.*, *SCIENCE IMMUNOLOGY* 19 Apr 2024: Vol 9, Issue 94
DOI: 10.1126/sciimmunol.adg7549

オンライン版URL：https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.adg7549

潰瘍性大腸炎における抗α4β7療法に対する反応性は腸管関連リンパ組織と関連する

Gut-associated lymphoid tissue attrition associates with response to anti-α4β7 therapy in ulcerative colitis



左から関 晃裕、Saurabh Mehandru

関 晃裕 Akihiro Seki
Postdoctoral Fellow, Marc and Jennifer Lipschultz Precision Immunology Institute,
Henry D. Janowitz Division of Gastroenterology,
Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai
（現 金沢大学附属病院 消化器内科 助教）

Saurabh Mehandru
Professor, Marc and Jennifer Lipschultz Precision Immunology Institute,
Henry D. Janowitz Division of Gastroenterology,
Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact

関 晃裕
E-mail：seki0510@staff.kanazawa-u.ac.jp
所在地：920-8641 石川県金沢市宝町13-1
ＵＲＬ：http://www.m-kanazawa.jp/

Saurabh Mehandru
E-mail：saurabh.mehandru@mssm.edu
所在地：1425 Madison Avenue, Icahn Building 11-02, New York, NY 10029, USA
ＵＲＬ：https://labs.icahn.mssm.edu/mehandrulab/

Abstract

ベドリズマブ（VDZ）は、α4β7を標的とする潰瘍性大腸炎（UC）の治療薬である。VDZの作用機序を明らかにするために、5つの異なるUC患者コホートについて検討した。VDZ投与患者では、腸内のナイーブBおよびT細胞が減少し、循環血中の腸管ホーミング（$\beta7^+$）プラズマブラストが減少したことから、VDZは腸管関連リンパ組織（GALT）を標的とすることが示唆された。野生型およびKikGRマウスにおける抗α4β7阻害により、細胞の侵入が障害されたGALTのサイズおよび細胞密度が減少することが確認された。VDZ投与を受けたUC患者において、治療奏効例では、腸管リンパ球の凝集サイズおよび濾胞組織の減少、循環血中の$\beta7^+IgG^+$プラズマブラストの減少、ならびに腸内のIgG^+形質細胞およびFcγR依存性シグナル伝達の減少が認められた。α4β7によるGALTを標的とする治療の作用機序は、これまで評価されておらず、UC治療のパラダイムに大きな影響を及ぼす。

粘膜免疫を介した消化器疾患のメカニズムの解明と、新たな診断・治療法の開発を目指して

マウントサイナイ医科大学Marc and Jennifer Lipschultz Precision Immunology Institute（PrIISM）は、ニューヨーク・マンハッタンのアッパーイーストサイドに位置しています。がん、炎症性疾患、心血管疾患、神経疾患などの幅広い疾患に焦点を当てた免疫学研究施設であり、先端技術を用いることにより、免疫細胞を介した疾患の進行や治療メカニズムの解明と、診断や治療をより的確に行うための新しい技術の開発・導入を目指しています。われわれMehandru Labは、PrIISMの一端を担い、PrIISM内でのWork in progression seminarやRetreatをはじめとした、他の研究室との交流はもちろんのこと、マンハッタン内の他学の研究室との交流を積極的に行っています。また、PIであるMehandru博士が消化器内科医であり、Department of Gastroenterologyに属していることから、近年、罹患者数が増加している炎症性腸疾患などの粘膜免疫を介した消化器疾患について、豊富な患者検体、先端の研究技術および動物モデルなどを用いた研究を行い、これらの疾患におけるメカニズムの解明と新たな診断・治療法の開発を目指しています。

潰瘍性大腸炎に対する抗α4β7抗体による新たな治療機序の解明

潰瘍性大腸炎(UC)は大腸の慢性炎症性疾患であり、世界的に罹患率が上昇しています。潰瘍性大腸炎に対して、様々な新規治療法が開発されていますが、多くの薬剤の作用機序の理解はいまだ不十分であり、治療の個別化や患者における治療効果の予測に対する潜在的な障壁となっています。インテグリンα4β7を標的とするベドリズマブ(VDZ)は現在UCの主要な治療法の一つです。一般的に、VDZはエフェクターT細胞の腸管固有層への侵入を阻害することが示唆されていますが、その作用機序には不明な点が残ります。われわれはUC患者のヒト検体を用いて、VDZ投与による腸管および末梢血中の免疫細胞の動態と治療反応性との関連を明らかにし、またマウスに対して抗α4β7抗体の投与を行うことで、免疫細胞の遊走動態とその機序について検討を行いました。

VDZの投与前後では、UC患者の腸管粘膜固有層に存在するナイーブB細胞およびナイーブT細胞が減少しており、VDZは腸管内の炎症部位のみならず、腸管において免疫誘導がなされる二次リンパ組織(gut-associated lymphoid tissue：GALT)を標的としている可能性が示唆されました。さらに、マウスに対する抗α4β7抗体の投与は、GALTにおけるナイーブBおよびナイーブT細胞を減少させ、GALTを速やかに縮小させました。シングルセルRNA-seq解析でも同様に、抗α4β7抗体投与後にGALTにおけるナイーブB細胞の減少が確認されました。これらの機序として、KikGRマウスを用いた検討により、GALTへのナイーブB細胞ならびにT細胞の流入が妨げられることが示されました。最後に、UC患者の組織検体を用いることにより、GALTのサイズとUCに対するVDZの治療反応性が関連することを見出しました。すなわち、VDZにより良好な治療効果が得られた症例ではGALTの有意な縮小を認めましたが、VDZに対する治療反応性が乏しい症例では縮小は認めませんでした。一方でこれらの作用は、VDZ同様にUCの治療薬として用いられるTNF阻害剤を用いた検討ではみられませんでした。以上より、VDZによるUCに対する治療効果機序として、GALTへのナイーブリンパ球の流入抑制によることが示唆されました。

これまでのUCに対する治療は、抗炎症作用として、炎症を惹起する細胞、または炎症を惹起するサイトカインを標的とした治療法が主でしたが、本研究成果は、UCに対する免疫誘導部位を標的とする新たな治療戦略の可能性を示すものと思われます。

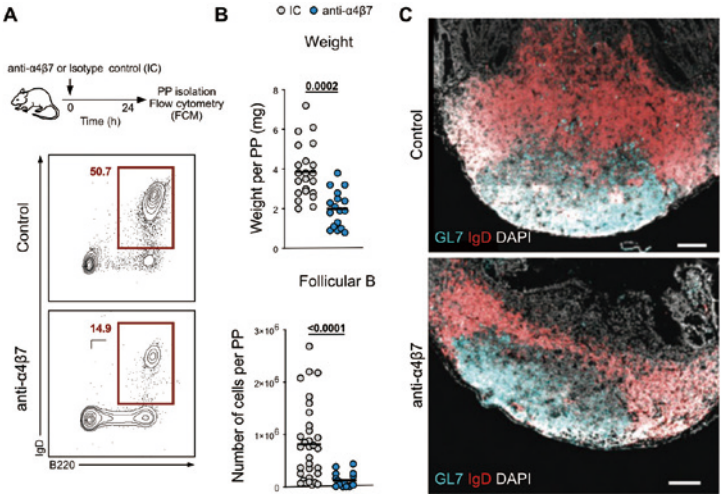


図1：抗α4β7抗体はナイーブB細胞を減少させることにより、腸管におけるGALTを萎縮させる

抗α4β7抗体のパイエル板(PP)への影響を評価した(図1A)。PP重量と濾胞ナイーブB細胞($B220^{+}IgD^{+}$)の有意な減少(図1B)と、濾胞B細胞領域の特異的な消失より(図1C)、腸管リンパ系構造に影響を及すことが示唆された。

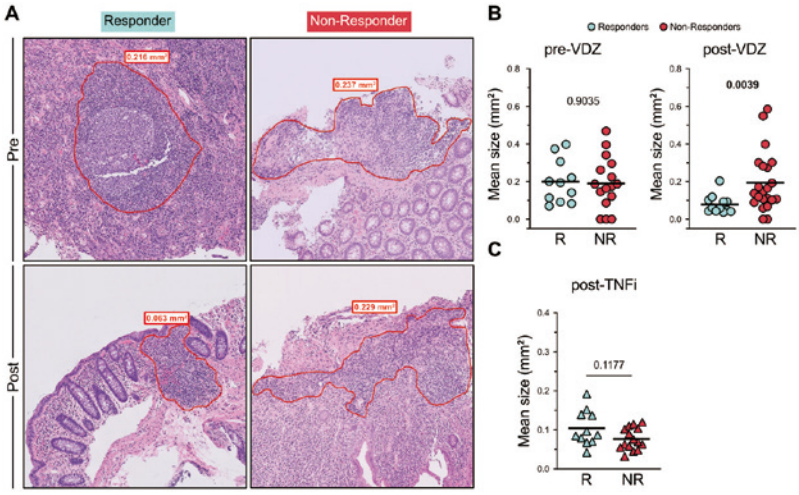


図2：VDZによるGALTの縮小は、UC患者における治療効果と関連する

GALTのサイズは、VDZによる治療効果を認めたUC患者(responder)でのみ有意に縮小した(図2A、B)一方で、TNF阻害薬では治療効果による有意差は認めず(図2C)、GALTの縮小はVDZ特異的であり、炎症自体には依存しないことが示唆された。

Science Immunology 5月24日
RESEARCH ARTICLE

M. Takahashi *et al.*, *SCIENCE IMMUNOLOGY* 24 May 2024: Vol 9, Issue 95
DOI: 10.1126/sciimmunol.ade2094

オンライン版URL：https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.ade2094

腫瘍内抗原シグナルによる疲弊CD8$^+$ T細胞の腫瘍内局在化

Intratumoral antigen signaling traps CD8$^+$ T cells to confine exhaustion to the tumor site

写真は 髙橋 宗知

髙橋 宗知 Munetomo Takahashi
Medical Research Council Toxicology Unit, University of Cambridge
東京大学 大学院医学系研究科 医学部

James Thaventhiran
Principal Investigator, Medical Research Council Toxicology Unit, University of Cambridge

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact 髙橋 宗知 E-mail：Munetomo.t@gmail.com

Abstract

免疫療法の進歩は、生体内における抗原シグナルのリンパ球への影響を直接追跡することが困難なため制限されてきた。われわれは、抗原受容体シグナルレポーター（AgRSR）マウスを開発し、時空間特異的な抗原応答性リンパ球の追跡を通じて、腫瘍内で活性化されたT細胞の動態を解析した。従来、活性化された抗原特異的CD8$^+$ T細胞は腫瘍からリンパ系組織へ移動すると考えられてきたが、本研究により、腫瘍内抗原シグナルがCD8$^+$ T細胞を腫瘍内に拘束することが明らかになった。これらのクローン集団は経時的に増殖するものの、次第に疲弊状態に陥る。一方、腫瘍内抗原シグナルを受けた制御性T細胞（T_{reg}）のクローン集団は、腫瘍組織と全身循環系を往来することが判明した。以上より、腫瘍内抗原シグナルは、CD8$^+$ T細胞応答の区画化因子として機能し、疲弊T細胞を腫瘍組織に局在させることが示唆された。

ケンブリッジでの研究

MRC Toxicology Unitは英国ケンブリッジに位置し、英国医学研究会議（MRC）が運営する研究機関の一つです。ケンブリッジは、ケンブリッジ大学を中心に多数の研究所が集積する学術都市であり、近郊の村々にも、サンガー研究所を始めとする研究所やバイオテック企業が立ち上がり、ヨーロッパ最大のバイオテクノロジークラスターを形成しています。

歴史的建造物が点在し、緑豊かな公園に囲まれた街並みで暮らせることも、この地の大きな魅力となっています。

T細胞の抗原シグナル刺激の効果を追跡する新技術で免疫応答の謎を解明

ナイーブT細胞は抗原シグナル刺激を受け取ると、クローン性に増殖して免疫応答の最前線に立ちます。その後も継続的な抗原シグナルが、T細胞の機能を制御する重要な因子となります。抗原シグナルの効果は、抗原−受容体相互作用のタイミングと場所に依存するため、個々の細胞によって異なり、がん免疫におけるT細胞応答の調節に重要な役割を果たすと考えられます。

しかし、従来の実験手法では生体内でT細胞が「いつ」「どこで」抗原シグナルを受け取ったのかを追跡することができませんでした。そこで私たちは、抗原シグナルの効果を直接可視化できる新しい実験系の開発に取り組みました。

私たちは、抗原受容体シグナルレポーター(AgRSR)マウスを樹立しました。このマウスでは、特定の時間と場所で抗原シグナル刺激を受けたT細胞とその子孫を標識し追跡することができます。この実験系を用いて、腫瘍内で$CD8^+$ T細胞が抗原シグナル刺激を受けると、そのT細胞とその子孫が腫瘍内に留まり続けることを発見しました。さらに、これらのT細胞は腫瘍内で増殖しながら、徐々に疲弊していくことも明らかにしました。一方で興味深いことに、制御性T細胞(T_{reg})は腫瘍内で抗原シグナルを受けた後も、全身を行き来し続けることがわかりました。

本研究により、腫瘍組織特異的な抗原シグナルが$CD8^+$ T細胞の局在を規定することが明らかになりました。疲弊した$CD8^+$ T細胞が、腫瘍組織に限局されることで、全身の免疫応答は保たれます。このような制御機構により、免疫システムは抗原負荷の高い組織と低い組織で異なる応答を示すことができ、局所での病原体制御と個体の生存を両立させることが可能になるように進化したと考えられます。

私たちが樹立したAgRSRマウスは、がん免疫研究に留まらない可能性を秘めています。自己免疫疾患や感染症など、他の様々な免疫関連疾患において、抗原シグナルを受けたリンパ球の動態を時空間的に追跡できます。このような詳細な解析が可能になることで、幅広い免疫疾患の発症・進展機序の解明につながると期待されます。さらに、得られた知見は新たな治療標的の同定や、より効果的な免疫療法の開発にも貢献するものと考えられます。

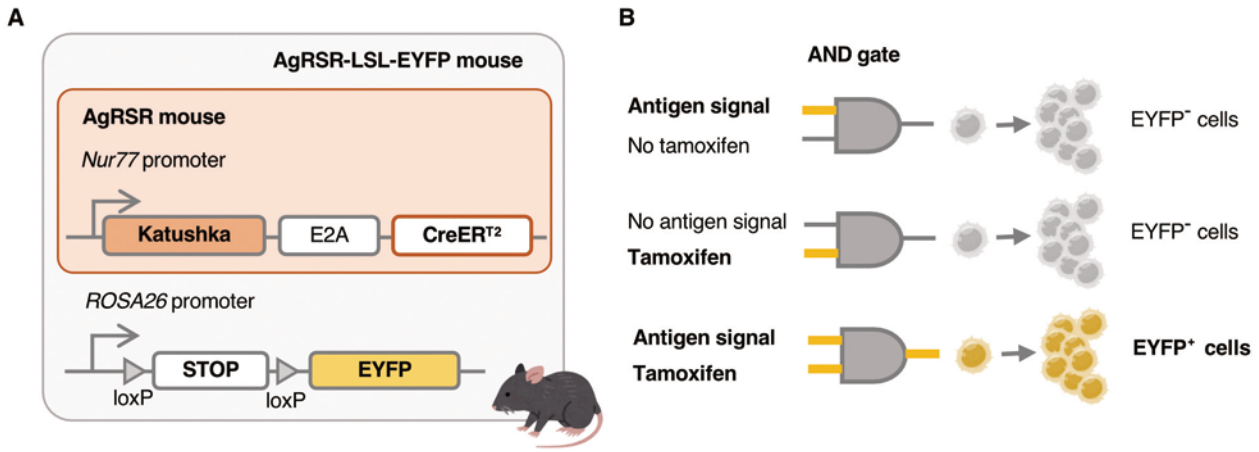


図1：AgRSRマウス系の開発

A：AgRSRマウス系の導入遺伝子。　B：抗原シグナル刺激とタモキシフェン刺激によるEYFP標識。

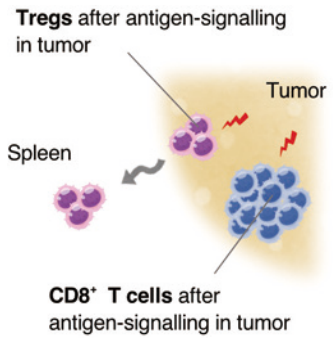


図2：腫瘍内抗原シグナルを受けたT細胞

腫瘍内抗原シグナルを受けた$CD8^+$ T細胞と制御性T細胞の局在分布の違い。

Science Immunology 5月24日
RESEARCH ARTICLE

Y. Nakayama *et al.*, *SCIENCE IMMUNOLOGY* 24 May 2024: Vol 9, Issue 95
DOI: 10.1126/sciimmunol.ade3814

オンライン版URL：https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.ade3814

心不全は自然免疫記憶を介して多臓器合併症を促進する

Heart failure promotes multimorbidity through innate immune memory

左から中山 幸輝、藤生 克仁

中山 幸輝 Yukiteru Nakayama
東京大学 大学院医学系研究科 循環器内科 助教

藤生 克仁 Katsuhito Fujiu
東京大学 大学院医学系研究科 先進循環器病学講座 特任教授

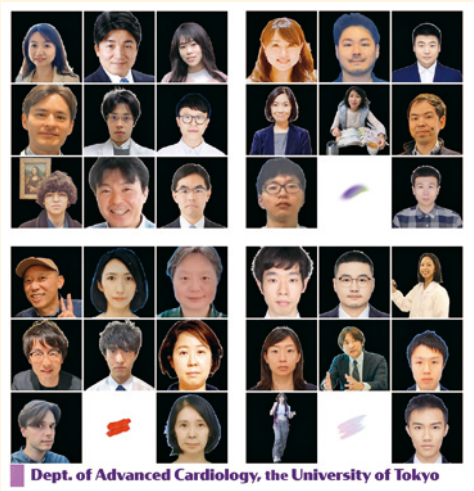
すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact
中山 幸輝 E-mail：m-ynakayama@g.ecc.u-tokyo.ac.jp
所在地：113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
U R L：https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/

藤生 克仁 E-mail：fujiu-tky@g.ecc.u-tokyo.ac.jp
所在地：113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
U R L：https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/

Abstract

心不全患者はたびたび急性非代償性心不全を繰り返して、慢性腎臓病やフレイル症候群などの合併症を発症する。このことは、臓器間の病態生理学的な相互作用が示唆されるが、これらの多臓器合併症を結び付ける分子機序はほとんど分かっていない。本研究では、心不全再発および心不全の多臓器合併症を引き起こす重要な要因として、造血幹細胞(HSC)の変化を見出した。心不全マウスの骨髄細胞を移植されたレシピエントマウスでは、時間経過によって心機能が低下し、心筋が線維化した。さらにレシピエントマウスの腎臓および骨格筋に損傷ストレスを与えると、ストレスに対して脆弱性を示した。心不全になると、HSCから分化した組織マクロファージの表現型が炎症性に変化した。心不全マウスのHSCについて網羅的エピゲノム解析と一細胞RNAシーケンシング解析を行うと、形質転換増殖因子-β(TGF-β)シグナル伝達が抑制されることが分かった。これは、骨髄内の交感神経活性が抑制されるのに一致していた。TGF-β阻害薬を投与されたマウスから骨髄細胞を移植しても、同様に心機能が低下した。以上のことから、心臓にストレスが加わると、HSCのエピゲノムが修飾され、保護的な組織マクロファージに分化する能力が毀損させられることを示唆している。HSCにおけるこの変化は、「ストレス記憶」の重要な担い手として働いて、心不全イベントを繰り返させ、多臓器合併症を引き起こす共通の要因である可能性があることが分かった。



新たな心疾患治療戦略を目指して

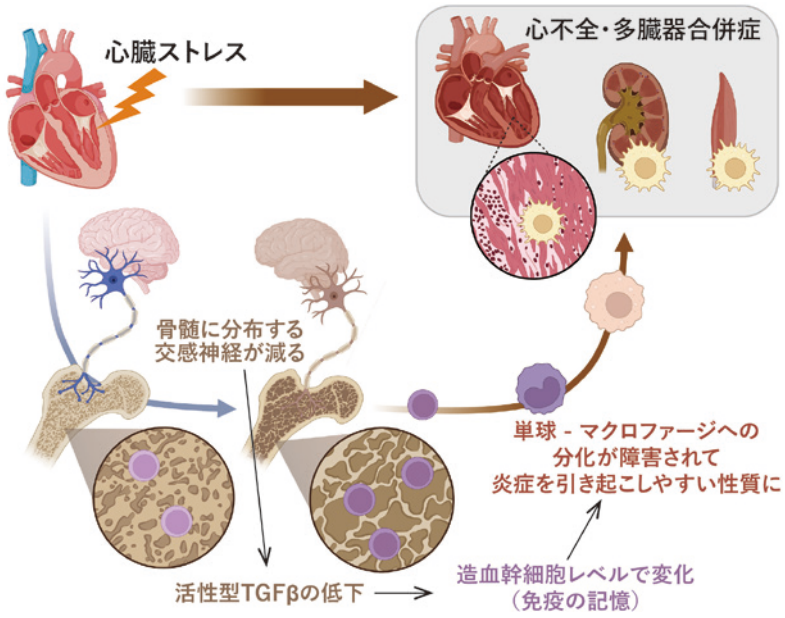
心疾患の中でも心不全という病気は、様々な病態が含まれている複雑な疾患の集まりです。ところが、一部の心筋症を除いて、現在の薬物治療は画一的で、個々の病態に合った治療が望まれています。そもそも現在の診察では、心不全の病態の一部しか把握できていないと考えられ、様々なアプローチで心不全の状態を評価することで、より重症化しやすい人、これから心不全になりやすい人を抽出する必要があります。われわれは、心不全になると免疫の状態がどのように変わるのか、脳・自律神経の状態がどうなっているのか、マウスモデルとヒトの症例の両方で解析しています。シングルセルでのマルチオーム解析や、新しいフローサイトメトリーを用いた細胞画像解析、アデノ随伴ウイルスを用いた神経への介入実験に加えて、新しいセンサー技術を用いた病態解析を通じて、これまでにない心不全の評価・治療につながる研究を目指しています。

心不全発症が引き起こす造血幹細胞レベルの自然免疫記憶

高齢化社会において心不全患者はますます増えています。心不全を一度発症すると、何度も入退院を繰り返し、徐々に身体機能の低下によって介護負担も大きくなることから、医療経済的にも非常に大きな課題となっています。心不全はあらゆる心血管病の終末像であり、様々な臓器でも合併症を呈し、その横断的な病態の背景には慢性炎症があると言われています。ただし、なぜ臓器で炎症が持続するのかについては分かっていないことが多いのが現状です。

免疫細胞のおおもとである骨髄の造血幹細胞に注目し、心不全になると、その性質が変わることで全身における免疫反応が変わるのではないかと考えました。心不全になったマウスの骨髄から造血幹細胞を取り出し、別のマウスに移植すると、そのマウスの心臓が何もしないでも徐々に線維化し、収縮する力が弱くなっていくことが分かりました。心臓にはマクロファージを始めとする様々な免疫細胞が存在しています。心不全になったマウスの造血幹細胞から分化した心臓のマクロファージの性質は、正常マウスの造血幹細胞由来の細胞と比較して、炎症を引き起こしやすいことが分かりました。これは、他の臓器でも同様のことが起きており、他の臓器における心不全合併症の原因になり得ることが分かりました。さらに、このように骨髄中の造血幹細胞に心不全になったという記憶が刻まれて、全身性に炎症を引き起こしやすくなるのは、骨髄に分布する交感神経が、心不全になると減ることに起因することが分かりました。

このように、心不全は心臓だけの病気というわけではなく、造血という、免疫細胞のおおもとのレベルで変化が生じ、全身で炎症を引き起こしやすくなることが分かりました。つまり、一度心不全を発症すると、繰り返しやすくなり、様々な臓器障害が引き起こされます。造血幹細胞がなぜ変化するのかについては未解明な部分もあり、骨髄の構造のより詳細な解析を続けています。さらに、心不全になる前から、なりやすい人かなりにくい人かが免疫の状態から示唆されることが分かりました。今後も、心不全予防、再発予防を目指す研究を進めたいと思います。



図：心不全になると造血幹細胞から組織に分布するマクロファージまでへの分化様式が変化する

心不全になると、骨髄に分布する交感神経の分布が減る。骨髄の交感神経はTransforming Growth Factor-β(TGFβ)の活性を制御しているため、活性型TGFβが減少する。造血幹細胞はTGFβが作用することで未分化状態を維持しているので、TGFβが減少することで、造血幹細胞から分化する免疫細胞の状態が変わり、組織に至ったマクロファージも炎症を引き起こしやすい性質に変わる。このことは、心不全再発、心不全後の様々な臓器合併症の原因になる。

Science Immunology 9月13日
RESEARCH ARTICLE
S. P. Wolf *et al.*, *SCIENCE IMMUNOLOGY* 13 Sep 2024: Vol 9, Issue 99
DOI: 10.1126/sciimmunol.adp6529
オンライン版URL：https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.adp6529

収束性T細胞受容体再構成を示す CD4$^+$ T細胞を用いた免疫療法は、腫瘍間質細胞のリプログラミングを介して、腫瘍増殖を抑制する

CD4$^+$ T cells with convergent TCR recombination reprogram stroma and halt tumor progression in adoptive therapy

写真は清谷 一馬

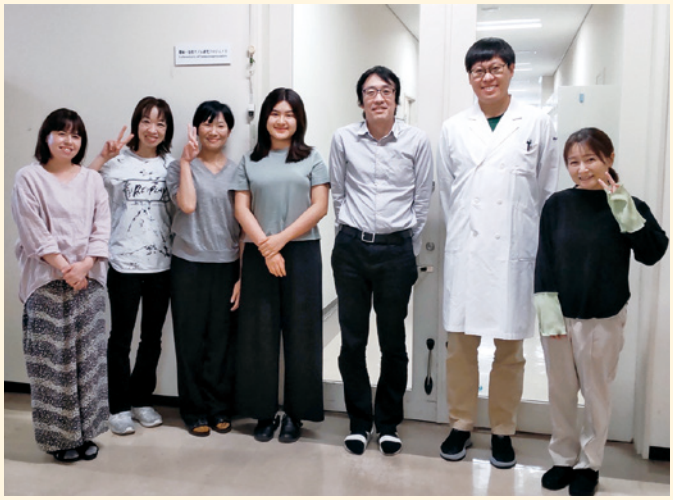
清谷 一馬 Kazuma Kiyotani
医薬基盤・健康・栄養研究所 難病・免疫ゲノム研究プロジェクト プロジェクトリーダー
中村 祐輔 Yusuke Nakamura
医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長
Steven P. Wolf
Research Professional, Department of Pathology, University of Chicago
Matthias Leisegang
Junior Professor, Institute of Immunology, Charité-Universitätsmedizin Berlin
Hans Schreiber
Professor, Department of Pathology, University of Chicago

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact
清谷 一馬 E-mail：k-kiyotani@nibiohn.go.jp
所在地：567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8
U R L：https://www.nibiohn.go.jp/activities/immunogenomics.html
中村 祐輔 E-mail：yusuke-nakamura@nibiohn.go.jp
所在地：567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8
U R L：https://www.nibiohn.go.jp/introduction/index.html

Abstract

腫瘍組織には、がん特異的T細胞が浸潤しているが、その働きだけでは腫瘍の進行を抑えることは難しい。同種がん細胞を移植したマウスを用い、ネオアンチゲン特異的CD4$^+$ T細胞から同定したT細胞受容体（CD4TCR）を遺伝子導入したT細胞を用いた免疫療法を検討した。本研究では、MHCクラスII分子を発現しないがん細胞を取り囲む間質細胞によって提示されるネオアンチゲンに特異的なCD4TCRに注目した。テトラマーを用いて単離したネオアンチゲン特異的T細胞のうち、検出頻度の高かった11種類のCD4TCRを同定し、TCR遺伝子導入CD4$^+$ T細胞を作製した。このうち3種類のTCRは、同一のアミノ酸配列を持つTCRαおよびTCRβ鎖が複数の塩基配列でコードされる収束性のTCR再構成パターンを示した。これらの優先的に選択されたTCRは、腫瘍間質細胞のリプログラミングを介して腫瘍増殖を抑制した。単一の塩基配列のみでコードされたTCRは、CDR3配列が収束性のTCRのα鎖またはβ鎖と共有している場合に、同様に抗腫瘍効果を示したことから、TCR収束性に基づいたTCR候補の選択は、治療上有効であるTCRの選択に有用である可能性が示された。



ゲノム情報に基づく、個々の患者に最適な個別化免疫療法の実現に向けて

医薬基盤・健康・栄養研究所 難病・免疫ゲノム研究プロジェクトでは、個々の患者に合った最適な治療を行うプレシジョン医療の実現に向けて、ゲノム解析および免疫ゲノム解析を中心としたマルチオミックス解析データを駆使し、疾患の原因の解明やバイオマーカーの探索、さらに新規免疫治療法の開発を目指しています。特に、患者一人ひとりのゲノム情報や遺伝子発現情報を基にした個別化ネオアンチゲン療法の開発に取り組んでいます。

ネオアンチゲン特異的CD4$^+$ T細胞の腫瘍増殖抑制機構を解明

腫瘍組織には、細胞障害性T細胞と呼ばれるCD8$^+$ T細胞が浸潤しています。そのCD8$^+$ T細胞は、がん細胞の目印となる抗原(がん特異的抗原、特に遺伝子変異由来の抗原であるネオアンチゲン)を認識し、がん細胞を攻撃します。近年、ヘルパーT細胞と呼ばれるCD4$^+$ T細胞もがん治療において重要な役割を果たすことが知られてきました。われわれは、がん特異的抗原を認識するT細胞のT細胞受容体(TCR)を遺伝子導入したCD4$^+$ T細胞が、長期間にわたり、強い腫瘍増殖抑制効果を示すことを明らかにしましたが、その詳細なメカニズムについてはまだよくわかっていませんでした。

今回の研究では、同種がん細胞を移植したマウスモデルを使い、がん特異的抗原であるネオアンチゲンを認識するCD4$^+$ T細胞から11種類のTCR(CD4TCR)を同定しました。これらのTCRを遺伝子導入したCD4$^+$ T細胞を作製し、その腫瘍抑制メカニズムを検討しました。その結果、作製したTCR遺伝子導入CD4$^+$ T細胞は、がん細胞を直接攻撃するのでなく、がん細胞の周辺に存在する間質細胞のリプログラミングを介して、腫瘍の増殖を抑えることを明らかにしました。がん細胞を直接攻撃しないため、MHCクラスII分子を発現しないがん細胞にも効果を示し、さらに免疫逃避が起こりにくい可能性が示唆されました。また、マウスで長期間にわたり腫瘍抑制活性を示した3種類のCD4$^+$ T細胞のTCRは、同一のアミノ酸配列を持つTCRαおよびTCRβ鎖が複数の異なる塩基配列でコードされている収束性のTCR再構成パターンを示すことを明らかにしました。

以上の結果は、これまで注目されてきたCD8$^+$ T細胞を用いたがん免疫療法に加え、ネオアンチゲンを標的としたCD4$^+$ T細胞も重要であることを明らかにしました。また、TCR収束性に基づいたTCR候補の選択が、治療上有効であるTCRの同定に有用である可能性が示されました。このことにより、新たながん免疫細胞療法が発展し、これまでの治療法でも効果のなかった腫瘍に対する新たな選択肢となることが期待されます。

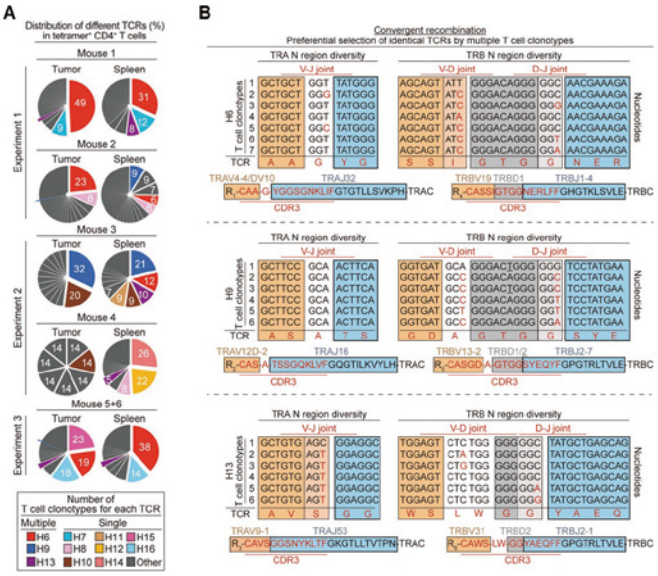


図1：ネオアンチゲン特異的CD4TCRの同定と収束性のTCR再構成

(A)同種がん細胞を移植したマウスの腫瘍および脾臓中のネオアンチゲン特異的CD4TCR頻度。

(B)収束性のTCR再構成を示すネオアンチゲン特異的CD4TCR(H6、H9、H13)のCDR3配列。

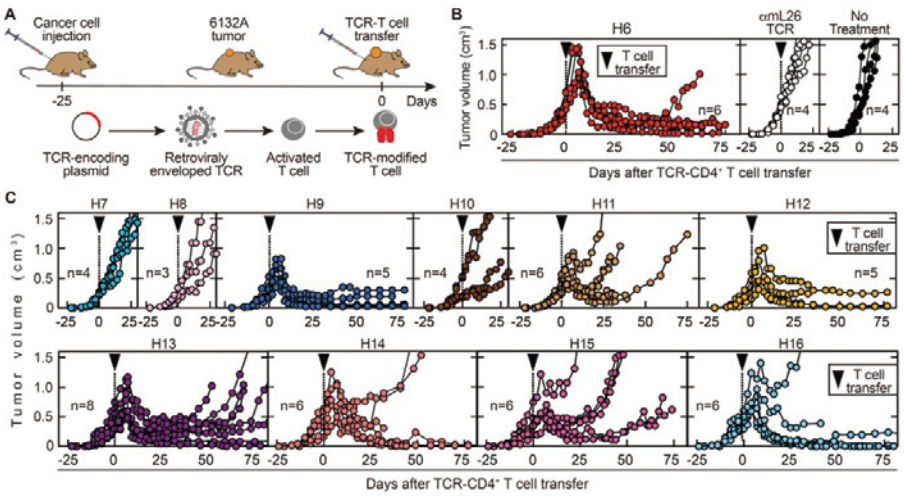


図2：ネオアンチゲン特異的TCR遺伝子導入CD4$^+$ T細胞療法による腫瘍増殖の抑制効果

(A)ネオアンチゲン特異的TCR遺伝子導入CD4$^+$ T細胞療法のスキーム。

(B、C)ネオアンチゲン特異的CD4TCR遺伝子導入T細胞療法の抗腫瘍効果。αmL26TCRはネオアンチゲン特異的CD8TCR。

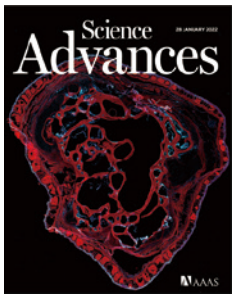
Scienceおよび姉妹誌の投稿規定

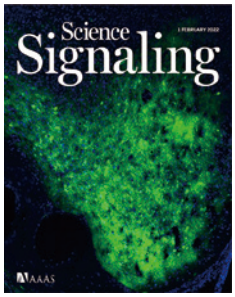
https://www.science.org/content/page/contributing-science-family-journals

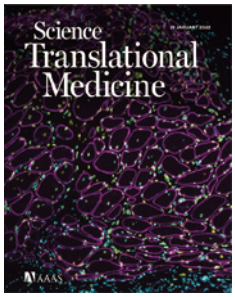
サイエンス誌(Science)および姉妹誌に投稿する前には必ず各誌のInformation for Authors(投稿規定)をご確認ください。投稿された著者は、われわれの使命の核となっている一連の編集/出版の方針に同意したものと見なされます。

Scienceの投稿規定は、ライセンス、利益相反、オーサーシップ、出版前の機密保持、データと資料の可用性、研究の完全性などのトピックをカバーしています。投稿規定のほとんどは全ジャーナルに共通のものですが、ジャーナルごとに独自の追加規定を設けている場合があります。

各誌に独自の方針と使命/範囲、ならびに投稿時の原稿の準備と提出および/またはレビューの指示に関する具体的な情報については、以下に掲げる各誌のQRコードでご確認ください。







AAASのオープンアクセス

米国科学振興協会(AAAS)とAAASが刊行するScience各誌は、著者に選択の権利を認めるべきだと考えています。科学界から情報(論文)を受け取り、公開する科学論文を正確に記録することに貢献し、その論文の全体的な公正性を保護するといったオープンアクセス(OA)に関する選択肢を提供すること(OAオプション)を、私たちは支持しています。

詳細は以下のURLまたはQRコードで確認ください。

https://www.science.org/content/page/open-access-aaas

Science.org/journal/signaling

PUT YOUR RESEARCH OUT IN FRONT

Submit your research:
cts.ScienceMag.org

Science Signaling
AAAS

Twitter: @SciSignal
Facebook: @ScienceSignaling

NOTE

NOTE

ひと手間加わった**プレミアムな組成

PBS-Only Carrier-Free Antibody

14,000 品目以上

「キャリアフリー***」のため、任意の抗体標識方法に適合します。

セールス / テクニカルサポート

株式会社プロテインテック・ジャパン

国内販売

人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

これからも、抗体にできることは、もっとある。

プロテインテック

Antibodies | ELISA kits | Proteins

* リン酸緩衝生理食塩水　** 限外ろ過法によるバッファー置換・濃度調整が実施されています。　*** アジ化ナトリウム等の保存剤、グリセロール、BSA 等のキャリアタンパク質不含組成の製品です（キャリアフリー抗体の品番：末尾に -PBS が付きます）。

✓ 探しま章 Web 検索データベース

100 万品目以上の品ぞろえ、主要な約 12,000 ターゲットの抗体を国内に在庫。

✓ 作りま章 抗体作製受託サービス

お客様とのコミュニケーションを大切にし、高い技術力であらゆるニーズに対応。

ファースト抗体
エピトープデザインからペプチド合成、
免疫までを安価にトライ

翻訳後修飾アミノ酸抗体作製
リン酸化を含む修飾アミノ酸に対する
ポリクローナル抗体を作製

カスタマイズ抗体
使用目的や実験条件に応じて
カスタマイズしたプランをご提案

モノクローナル抗体作製
成果保証の有無を選択可能、
成果品の権利はすべてお客様に帰属

抗体百科

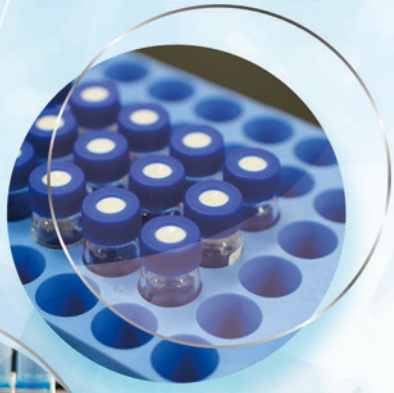
抗体百科 Web版

「コウタイガー」「ペプチドン」は、コスモ・バイオのオリジナルキャラクターです。

人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

お問い合わせ　TEL: (03)5632-9610
URL : https://www.cosmobio.co.jp/

COSMO BIO



抗　体　作　製
ペプチド合成

コスモ・バイオの受託サービス

コスモ・バイオ札幌事業所のラボで製造しています

エピトープコンサルテーション
- 抗原選択
- キャリアコンジュケーション
- コスモ・バイオのエピトープデザイン

ポリクローナル抗体作製
- ファースト抗体
- ファースト抗体プラス
- カスタマイズ抗体
  - ▸異種動物免疫プラン
  - ▸翻訳後修飾抗体作製

モノクローナル抗体作製
- レギュラープラン
- ギャランティープラン
  ーマウス・ラット抗体／成果保証＆成功報酬制
- アドバンスドプラン
  ーウサギ・ヒト抗体／迅速クローニング

エピトープマッピング

ペプチド合成
- ペプチド合成
  ー修飾品・合成難易度の高いペプチド合成にも対応
- AQUA グレードペプチド合成
  ータンパク質絶対定量用途の
  安定同位体標識ペプチド合成
- 糖鎖ペプチド合成

カタログ品
- ペプチド
- 抗体

このサービスの
Web サイトへ

人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

お問い合わせ先
TEL：0134-61-2301　　FAX：0134-61-2295
E-mail：peptide-ab@cosmobio.co.jp