

GlcNAc⁺, m/z 512], さらにその診断イオンを開裂させたときに生じる GalGlcNAc⁺ (m/z 366) を指標として, ルイス x 付加糖ペプチドの MS/MS スペクトルを探した. 図 3B 及び図 3C は, それぞれ MS/MS により生じたルイス x 診断イオン (m/z 512), 及びそこから MS/MS/MS によって生じた GalGlcNAc⁺ (m/z 366) のエクストラクテッドイオンクロマトグラム (EIC) である. ピークが認められた位置付近から, ルイス x 付加糖ペプチドと推定されたスペクトルデータを取り出した.

つぎに, 前節で示した糖ペプチド解析の手順に従い, MS/MS スペクトルのフラグメントイオンを帰属した. その結果, 主なピーク付近に溶出されたルイス x 付加糖ペプチドの糖鎖は, 1 あるいは 2 分子のルイス x 構造, バイセクティング GlcNAc 及び還元末端 GlcNAc に Fuc が結合した複合型二本鎖糖鎖であることが明らかとなった (図 3D). さらに, ペプチド関連イオン ([peptide+GlcNAc+nH]⁺) を前駆イオンとして得られた MS/MS/MS/MS スペクトルを用いて, データベース検索を行ったところ, 表 1 に示したように, 14 種類のルイス x 付加糖ペプチドの糖鎖構造とアミノ酸配列を帰属することができた.

4. おわりに

糖鎖関連フラグメントイオンを指標とすることにより, 糖タンパク質の混合物であっても糖鎖結合部位ごとの糖鎖構造解析が可能となった. また, グライコエピトープの診断イオンを指標とすることで, 目的の糖鎖が付加した糖タンパク質の網羅的な解析もできるようになってきた. しかし, 糖ペプチドはペプチドよりもイオン化されにくいこと, また LC/MSⁿ により得られる構造情報は限られていることから, 現段階において LC/MSⁿ 単独で, 複雑な試料中の糖ペプチドを同定することは難しい. 糖ペプチドを高感度に検出し, より詳細な構造情報を得るためには, 本稿で示したような SDS-PAGE やレクチンなどで糖タンパク質あるいは糖ペプチドを事前に濃縮する方法や, 糖鎖構造を確認できるエキソグリコシダーゼ消化法などと組み合わせることが重要である. また, レクチン等を用いる濃縮法では, 特定の糖鎖が付加した糖ペプチドしか回収することができないので, 糖ペプチドのみを効率良く回収する方法も開発する必要があるかもしれない. そのような回収法と我々が紹介した分析法を組み合わせることで, 様々な種類の糖鎖が付加した糖ペプチドを網羅的に同定することが可能になるものと思われる.

- 1) Harazono, A., Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Matsuishi-Nakajima, Y., Kawanishi, T., & Yamaguchi, T. (2008) *J. Chromatogr. B (Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.)*, 869, 20–30.
- 2) Itoh, S., Kawasaki, N., Harazono, A., Hashii, N., Matsuishi, Y., Kawanishi, T., & Hayakawa, T. (2005) *J. Chromatogr. A*, 1094, 105–117.
- 3) Itoh, S., Hachisuka, A., Kawasaki, N., Hashii, N., Teshima, R., Hayakawa, T., Kawanishi, T., & Yamaguchi, T. (2008) *Biochemistry*, 47, 10132–10154.
- 4) <http://www.glyco.is.ritsumei.ac.jp/epitope/> [accessed 10.04.28].
- 5) Kannagi, R., Izawa, M., Koike, T., Miyazaki, K., & Kimura, N. (2004) *Cancer Sci.*, 95, 377–384.
- 6) Zak, I., Lewandowska, E., & Gnyp, W. (2000) *Acta Biochim. Pol.*, 47, 393–412.
- 7) Lau, K.S., Partridge, E.A., Grigorian, A., Silvescu, C.I., Reinhold, V.N., Demetriou, M., & Dennis, J.W. (2007) *Cell*, 129, 123–134.
- 8) Hashii, N., Kawasaki, N., Itoh, S., Harazono, A., Matsuishi, Y., Hayakawa, T., & Kawanishi, T. (2005) *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 19, 3315–3321.
- 9) Satomi, Y., Shimonishi, Y., Hase, T., & Takao, T. (2004) *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 18, 2983–2988.
- 10) Morita, I., Kakuda, S., Takeuchi, Y., Itoh, S., Kawasaki, N., Kizuka, Y., Kawasaki, T., & Oka, S. (2009) *J. Biol. Chem.*, 284, 30209–30217.
- 11) Itoh, S., Kawasaki, N., Hashii, N., Harazono, A., Matsuishi, Y., Hayakawa, T., & Kawanishi, T. (2006) *J. Chromatogr. A*, 1103, 296–306.
- 12) Chui, D., Sellakumar, G., Green, R., Sutton-Smith, M., McQuistan, T., Marek, K., Morris, H., Dell, A., & Marth, J. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 1142–1147.
- 13) Hashii, N., Kawasaki, N., Itoh, S., Nakajima, Y., Harazono, A., Kawanishi, T., & Yamaguchi, T. (2009) *J. Proteome Res.*, 8, 3415–3429.

橋井 則貴, 伊藤 さつき
(国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部)

Liquid chromatography/multiple-stage mass spectrometry in structural analysis of glycoproteins

Noritaka Hashii and Satsuki Itoh (Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan)

核内受容体を標的とした Th17 細胞制御と自己免疫疾患

はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis ; 以下 MS) は, 中枢神

経系の脱髄を主徴とし、Th1細胞やTh17細胞などのエフェクターT細胞の機能亢進による組織障害が病態形成に深く関わる典型的な炎症性自己免疫疾患である^{1,2)}。したがって病原性T細胞制御の観点からMSの病態を理解することは、本疾患の予防や治療への根本的な道を開くことにつながると考えられる。このような観点から、我々はMSの新規治療標的の同定を目的として、MS患者末梢血T細胞の網羅的遺伝子発現解析を行い、健常者に比較してMS患者T細胞で発現が変動する一連の遺伝子群の同定に成功した³⁾。そのなかで、MS患者で最も高い有意差をもって発現亢進を認めた遺伝子として同定したオーファン核内受容体NR4A2は、MSの動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(experimental autoimmune encephalomyelitis: 以下EAE)マウス由来の中枢神経浸潤T細胞でも発現の亢進が認められた。さらにT細胞のNR4A2発現レベルに相関して炎症性サイトカインの産生が変動し、一方NR4A2特異的siRNA処理によりpassive EAEモデルにおけるEAE病態が有意に抑制されたことから、NR4A2が病原性T細胞の機能亢進と病態形成に深く関わる可能性が示された⁴⁾。本稿では、自己免疫病態形成に関わるT細胞の炎症性サイトカイン産生におけるNR4A2の機能について、これまでに我々が明らかにした知見を中心に紹介する。

1. オーファン核内受容体 NR4A2

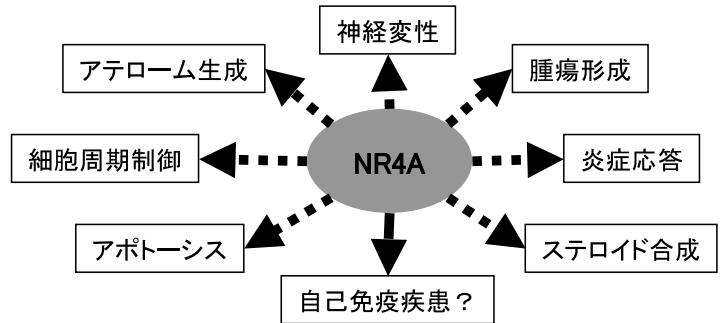
ヒトの核内受容体は48種類の異なる分子からなるファミリーをなしており、エストロゲン受容体、グルココルチコイド受容体や脂溶性ビタミン受容体などを含む^{5,6)}。病原性T細胞を構成するTh17細胞と核内受容体の関わりを考えた時、東の横綱はTh17細胞のマスター制御分子レチノイドオーファン受容体ROR γ t/NR1F3⁷⁾で、西の横綱がリガンド依存性にTh17細胞機能抑制能をもつレチノイン酸受容体RAR α /NR1B1⁸⁾といったところであり、Th17細胞と核内受容体との関わりは予想以上に深いことを再認識させられる。さてNR4Aファミリー分子はNR4A1(NGFB-1/Nur77)、NR4A2(Nurr1)、NR4A3(NOR1)の3種からなる⁹⁾。NR4Aファミリー分子は図1に示すような様々な生体応答に関与し、その一部には分子間の機能的オーバーラップが認められる。このなかでNR4A2の発現部位は主に中枢神経系に集中しており、なかでも中脳腹側、脳幹や脊髄に強い発現を認める。免疫学との関連では、T細胞受容体の架橋や炎症性サイトカインなどの刺激により、T細胞で一過性に発現誘導されるimmediate early geneとして知られている。NR4Aファミリー分子は、核内受容体分子

間に共通の複数の機能ドメインからなる(図1)。このうち二つのZnフィンガーからなるN末側のDNA結合ドメイン(DBD)は、受容体間で非常に良く保存されており、標的分子プロモーター内の応答配列への結合に関わる。C末側に位置するリガンド結合ドメイン(LBD)は、各分子間での多様性が高く、通常それぞれ異なるリガンドを認識する。リガンドが結合した核内受容体ではAF2ドメインのコンフォメーションが変化し、末端のヘリックス12が活性型の配向をとると、コリプレッサーを遊離してコアクチベーターと会合するようになり転写活性化能を獲得する。一方、リガンドが未知の核内受容体はオーファン受容体と呼ばれ、NR4Aファミリー分子もこの中に含まれる。構造解析の結果、NR4A2のLBDはかさ高い芳香環や疎水性の側鎖をもつアミノ酸に覆われており、典型的なリガンド結合ポケットがないことが示されている¹⁰⁾。NR4A2のヘリックス12は、リガンド非依存的に活性型受容体類似のコンフォメーションをとることが分かり、現在ではリガンド非依存的に転写活性化能を有するものと考えられている。

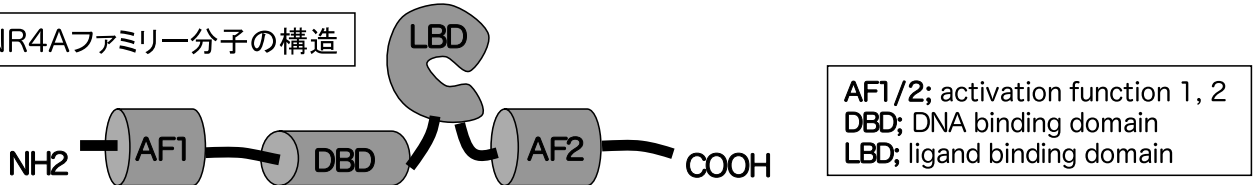
2. NR4A2の誘導因子と標的分子⁹⁾

NR4A2は、脂肪酸、プロスタグランジン、カルシウム、増殖因子、ペプチドホルモン、神経伝達分子など、実に様々な因子に応答して急速に発現が誘導される。これらの刺激で活性化されたNF- κ BあるいはCREBがプロモーターの転写活性化領域に結合することで、NR4A2遺伝子が発現されると考えられている。一方、NR4A2タンパク質はリガンド非依存的に認識配列に結合し、下流の遺伝子発現を誘導する(図2)。このようにNR4A2分子の機能制御は、主に誘導因子による転写誘導レベルで行われている。NR4Aファミリー分子の認識配列としては、①(A/T)AAAGGTCA配列からなるNBRE(NGFI-B response element; 単量体あるいは二量体のNR4A分子が結合)、②NBRE類似のAAAT(G/A)(C/T)CAの逆向き繰り返し配列からなるNurRE(Nur-responsive element; プロオピオメラノコルチン(POMC)プロモーターに存在)、③DR5配列(レチノイドX受容体(RXR)とのヘテロダイマー形成による)の3種が知られている。NR4A2の標的遺伝子として最も良く解析されている遺伝子の一つがチロシンヒドロキシラーゼ(TH)遺伝子であり、NR4A2依存的なドーパミン(DA)の産生は、TH遺伝子プロモーターに存在するNBREを介して誘導される。NR4A2を欠くマウスでは中脳黒質のドーパミン産生ニューロンの形成が障害さ

分類名	別名
NR4A1	NGFI-B, Nur77
NR4A2	Nurr1, NOT, RNR1
NR4A3	NOR1, MINOR



NR4Aファミリー分子の構造



炎症性サイトカイン(IL-1, TNF- α など)
各種増殖因子、プロスタグランジンE₂
Aキナーゼ賦活剤、T細胞受容体架橋

チロシンヒドロキシラーゼ
プロオピオメラノコルチン(POMC)
炎症性サイトカイン(IL-17・IFN- γ など)

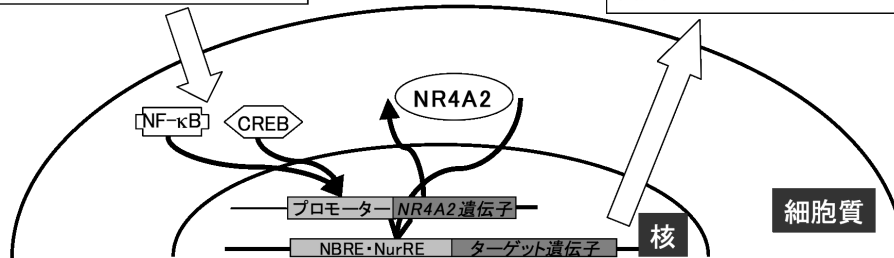


図1 NR4A 核内受容体ファミリー分子

NR4A ファミリー分子は3種の分子からなり、核内受容体分子に共通の構造を有する。生理的なりガンドは不明であるが、さまざまな生体応答に関わる。NR4A2は、プロスタグランジン、増殖因子、炎症性サイトカインやT細胞受容体架橋に反応して発現が誘導され、これはNF- κ BあるいはCREBの活性化を介すると考えられている。一方、このようにして発現したNR4A2分子は、NBRE (NGFI-B response element), NurRE (Nur-responsive element), DR5などの特定の配列を認識してターゲット遺伝子の発現を誘導する。これまでにチロシンヒドロキシラーゼを筆頭に、複数のターゲット遺伝子が報告されている。

れ¹¹⁾、さらに家族性パーキンソン病の一部にNR4A2の遺伝子異常が見いだされたことから¹²⁾、TH発現におけるNR4A2の重要性が再認識されている。他にもNR4A2の標的探索を目指した個別の解析から複数の標的遺伝子が報告されており、NR4A2は中枢神経機能制御のみならず、さまざまな領域に深く関わる可能性が示されている。

3. T細胞機能とNR4Aファミリー分子

免疫系におけるNR4Aファミリー分子の機能に関しては、T細胞アポトーシス誘導、および胸腺での「負の選択」におけるNR4A1分子の機能がとくに詳細に解析されてい

る^{13~16)}。TCR刺激によるカルシウム流入に伴って活性化したMEF2は、NR4A1発現を介してT細胞アポトーシスを引き起こす。一方で、この経路はNR4A1分子とBcl2分子との分子間相互作用を介した制御を受ける。つまりMEF2と結合した転写抑制因子Cabin1は、MEF2とp300の結合を阻害するとともに、mSin3との結合を介してHDAC1/2をリクルートすることにより、MEF2によるNR4A1の誘導経路を遮断してアポトーシスを抑制すると考えられている(挿絵参照)¹⁷⁾。一方、NR4A1欠損マウスの胸腺および末梢のT細胞アポトーシスには大きな異常はなく、胸腺などで共発現するNR4A2などの他の分子がNR4A1欠損

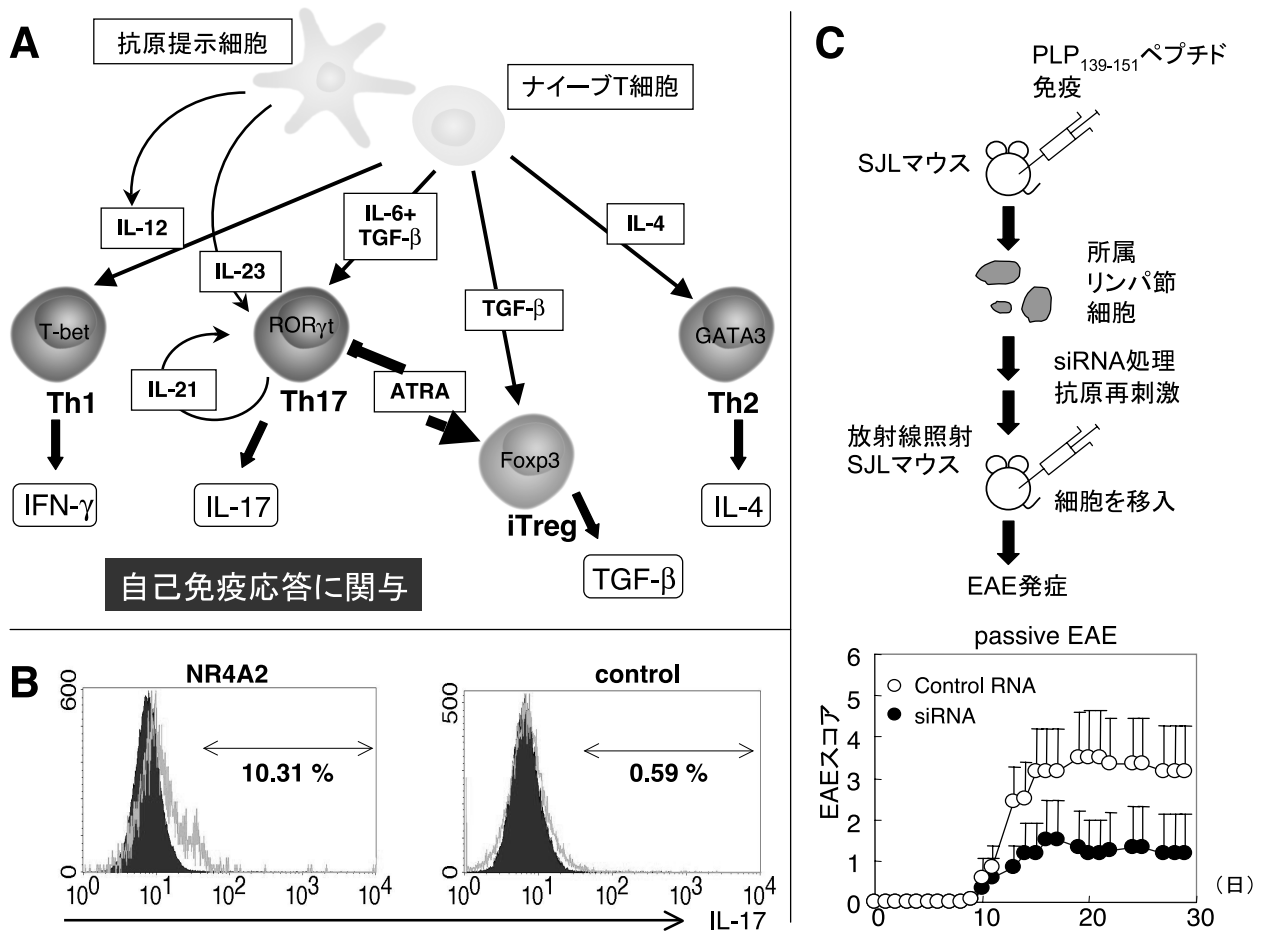


図2 自己免疫応答と Th17 細胞機能に対する NR4A2 の役割

(A) ナーブ T 細胞が抗原提示細胞上の抗原を認識すると、種々のサイトカイン環境依存性にそれぞれ機能的に異なる T 細胞 (Th1/Th2/Th17/iTreg) へと分化する。自己免疫の観点からは、Th1 細胞と Th17 細胞の双方が自己免疫病態に関与すると考えられており、双方の細胞機能を制御することが重要な課題である。

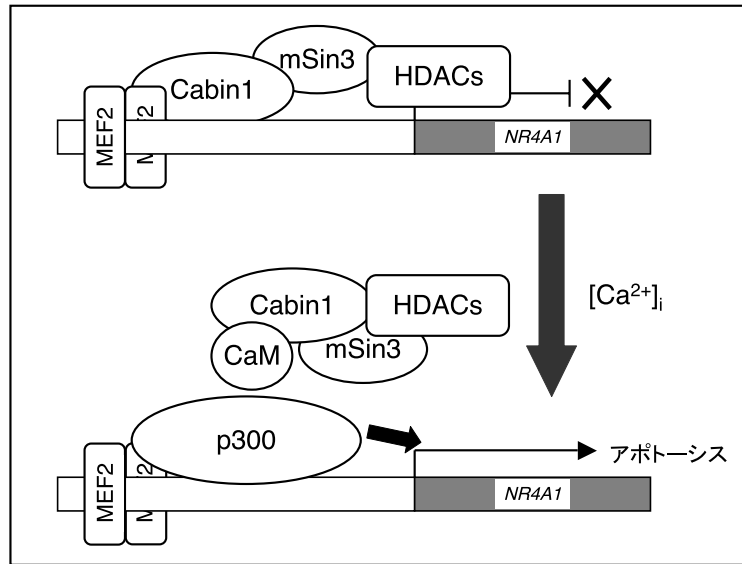
(B) NR4A2 遺伝子を IRES-GFP の上流に組み込んだレトロウイルスとコントロールウイルスを、それぞれマウス脾臓 CD4 陽性 T 細胞に感染させ、GFP 陽性細胞の炎症性サイトカイン産生を、細胞内サイトカイン染色法を用いて比較した。NR4A2 発現細胞 (GFP 陽性細胞) では、対照に比べて IL-17 の産生が増強している (0.59% vs 10.31%)。

(C) PLP₁₃₉₋₁₅₁ ペプチドを免疫した SJL マウスの所属リンパ節細胞に、NR4A2 特異的 siRNA あるいはコントロール RNA を遺伝子導入した。抗原ペプチド存在下で 3 日間培養して再刺激した細胞を、放射線照射した SJL マウスに移入し、EAE を誘導した。NR4A2 特異的 siRNA 処理群の EAE スコアは、コントロール群に比べて病態の軽微化が認められた。

を補完することにより、強い表現型の発現を抑制しているものと予想される。一方、NR4A2 欠損マウスでは、中脳のドーパミン産生ニューロンの欠損が著しく、胎児は生後すぐに死亡する。この NR4A2 欠損マウスの表現型は NR4A1 や NR4A3 では補完できないことから、NR4A2 独自のユニークな機能の存在を強く示唆している。NR4A2 欠損マウスは、生後の長期維持が不可能なため、免疫系を含む成体の機能異常の解析は難しく、コンディショナル欠損マウスなどを用いた解析が待たれる。

4. 自己免疫疾患における NR4A2 の役割

MS などの自己免疫疾患では、炎症性 T 細胞が脳炎惹起に重要な役割を果たす。エフェクター CD4 陽性 T 細胞は、複数の機能的に異なる細胞群に分類されるが、以前より知られていた Th1 細胞、Th2 細胞に加えて、Th17 細胞¹⁸⁾ と制御性 T 細胞¹⁹⁾ の発見を契機に、より複雑さを増している (図 2)。MS の病態形成初期には、Th1 細胞や Th17 細胞に代表される自己反応性 T 細胞が決定的な役割を果たすと



(文献 17 より改変)

考えられており、このような病原性 T 細胞の遺伝子発現解析は、新規治療標的の探索に有効な手段である。我々は、DNA マイクロアレイを用いた MS 患者末梢血 T 細胞の網羅的遺伝子発現解析を通じて、MS 由来 T 細胞で発現が変動している遺伝子群を解析し、NR4A2 を含む興味深い遺伝子群を同定した³⁾。エフェクター T 細胞における NR4A2 の機能をより詳細に探るため、以後 MS のマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（以下 EAE）における NR4A2 の挙動を追うこととした⁴⁾。

EAE は、中枢神経系に発現するミエリン・オリゴデンドロサイト糖タンパク質 (MOG) やプロテオリピッドタンパク質 (PLP)、ミエリン塩基性タンパク質 (MBP) などに由来する脳炎惹起性ペプチドをマウスに免疫することで発症が誘導できる。MOG₃₅₋₅₅ ペプチドを免疫することにより EAE を発症した C57BL/6 マウスから T 細胞を分離し、NR4A2 の発現レベルを定量 PCR 法により比較したところ、中枢神経系浸潤 T 細胞および末梢血 T 細胞で、選択的な NR4A2 の発現亢進が検出された。中枢神経系浸潤 T 細胞のなかの約 3 割が IL-17 産生細胞であったことから、NR4A2 と IL-17 産生との間に何らかの関連がある可能性を予想してさらに検討を加えた。まず NR4A2 の発現亢進が、T 細胞の炎症性サイトカイン産生に与える影響を調べるため、IL-17 遺伝子プロモーターを含むレポーター遺伝子をマウス T 細胞株である EL4 細胞に導入してルシフェラーゼアッセイを試みたところ、NR4A の共発現によりルシフェラーゼ活性が有意に増強した。さらにレトロウ

イルスを用いて、脾臓 T 細胞に NR4A2 分子を過剰発現させると、TCR 刺激後の IL-17 産生が選択的に亢進した (図 2)。次にあらたに設計した NR4A2 特異的 siRNA を用いて、ヒト T 細胞の炎症性サイトカイン産生に与える影響を検討した。健常人由来末梢血 CD4 陽性 T 細胞を siRNA 処理した後抗 CD3 抗体で活性化して炎症性サイトカイン産生を調べた結果、NR4A2 特異的 siRNA 処理した T 細胞における IL-17 産生は有意に抑制された。本 siRNA は、MS 患者由来末梢血 CD4 陽性 T 細胞の炎症性サイトカイン産生に対しても抑制的に作用することが明らかとなった。一連の結果から、T 細胞における NR4A2 発現量と炎症性サイトカインの産生に正の相関があることが示された。本 siRNA の配列は、ヒト・マウス間で完全に保存されていたことから、EAE マウスにおける病原性 T 細胞の機能に対する siRNA の効果を検討した。PLP₁₃₉₋₁₅₁ ペプチドを SJL マウスに免疫して得られた抗原特異的 T 細胞を、放射線照射により T 細胞を除去した SJL マウスに移入する passive EAE モデルにおいて、*in vitro* で抗原刺激した T 細胞を NR4A2 特異的 siRNA で処理すると、移入後の EAE は有意に軽症化した (図 2C)。これらの結果は、NR4A2 が病原性に深く関わる Th17 細胞機能と関連していることを示しており、NR4A2 の発現あるいは機能制御を介して自己免疫病態が制御できるのではないかと考えている。

5. 自己免疫疾患治療標的としての核内受容体

核内受容体の約半数はいまだリガンドが未知のオーファン受容体であり、個々の機能は、その多くが不明のままである。一連の結果は、NR4A2がMS治療標的候補であることを示しているが、有効なリガンド化合物の創製なしには、さらなる臨床応用研究への展開は難しい。PPARなどの核内受容体においては、代謝制御因子としての生理機能が次々と明らかとなったことを皮切りに、高脂血症改善作用を有するフィブラート系 PPAR- α 作動薬や、糖尿病治療作用を有するチアゾリジン系 PPAR- γ 作動薬などの臨床応用が実現しており、核内受容体の新規リガンドの探索は創薬の観点からも非常に重要な研究領域であるといえる。免疫系、特に Th17 細胞の制御に限ってみても、例えば天然型レチノイン酸および合成 RAR アゴニストが、Th17 細胞分化の抑制と制御性 T 細胞の誘導を介して効果的に自己免疫応答を抑制することなどが明らかとなっており^{8,20)}、新規自己免疫疾患治療法としての合成 RAR アゴニストも注目を集めている。病原性 T 細胞と炎症性サイトカインの制御法の確立は、MSに限らず幅広い自己免疫疾患への展開が期待できるため、今後、NR4A2を標的とした治療戦略の実現に向けて研究を進めていく予定である。

おわりに

MSの病態解明を目的とした研究の過程で我々が新たに発見したオーファン核内受容体 NR4A2 の、免疫系とくに活性化 T 細胞の炎症性サイトカイン産生における機能と役割を中心に紹介した。本文でも述べたように、Th17 細胞には様々な核内受容体の関与が示されているが、これは他のエフェクター T 細胞との際だった違いであり、複数の核内受容体が複雑に関わり合いながら Th17 細胞を制御していると思われる。特に Th17 細胞機能に対する NR4A2 の作用は全くといっていいほど分かっておらず、その分子機構を明らかにすることが急務であると思われる。

- 1) Aranami, T. & Yamamura, T. (2008) *Allergol. Int.*, **57**, 115–120.
- 2) McFarland, H.F. & Martin, R. (2007) *Nat. Immunol.*, **8**, 913–919.
- 3) Satoh, J., Nakanishi, M., Koike, F., Miyake, S., Yamamoto, T., Kawai, M., Kikuchi, S., Nomura, K., Yokoyama, K., Ota, K., Kanda, T., Fukazawa, T., & Yamamura, T. (2005) *Neurobiol. Dis.*, **18**, 537–550.
- 4) Doi, Y., Oki, S., Ozawa, T., Hohjoh, H., Miyake, S., & Yama-

- mura, T. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **105**, 8381–8386. Epub 2008 Jun 8 311.
- 5) A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. (1999) *Cell*, **97**, 161–163.
- 6) Robinson-Rechavi, M., Escriva Garcia, H., & Laudet, V. (2003) *J. Cell Sci.*, **116**, 585–586.
- 7) Ivanov, II, McKenzie, B.S., Zhou, L., Tadokoro, C.E., Lepelley, A., Lafaille, J. J., Cua, D.J., & Littman, D.R. (2006) *Cell*, **126**, 1121–1133.
- 8) Mucida, D., Park, Y., Kim, G., Turovskaya, O., Scott, I., Kronenberg, M., & Cheroutre, H. (2007) *Science*, **317**, 256–260. Epub 2007 Jun 20 14.
- 9) Maxwell, M.A. & Muscat, G.E. (2006) *Nucl. Recept. Signal.*, **4**, e002. Epub 2006 Feb 2008.
- 10) Wang, Z., Benoit, G., Liu, J., Prasad, S., Aarnisalo, P., Liu, X., Xu, H., Walker, N.P., & Perlmann, T. (2003) *Nature*, **423**, 555–560.
- 11) Zetterstrom, R.H., Solomin, L., Jansson, L., Hoffer, B.J., Olson, L., & Perlmann, T. (1997) *Science*, **276**, 248–250.
- 12) Le, W.D., Xu, P., Jankovic, J., Jiang, H., Appel, S.H., Smith, R.G., & Vassilatis, D.K. (2003) *Nat. Genet.*, **33**, 85–89. Epub 2002 Dec 20 23.
- 13) Calnan, B.J., Szychowski, S., Chan, F.K., Cado, D., & Winoto, A. (1995) *Immunity*, **3**, 273–282.
- 14) Cheng, L.E., Chan, F.K., Cado, D., & Winoto, A. (1997) *Embo J.*, **16**, 1865–1875.
- 15) Liu, Z.G., Smith, S.W., McLaughlin, K.A., Schwartz, L.M., & Osborne, B.A. (1994) *Nature*, **367**, 281–284.
- 16) Woronicz, J.D., Calnan, B., Ngo, V., & Winoto, A. (1994) *Nature*, **367**, 277–281.
- 17) Youn, H.D. & Liu, J.O. (2000) *Immunity*, **13**, 85–94.
- 18) Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., Kuchroo, V.K. (2009) *Annu. Rev. Immunol.*, **8**, 8.
- 19) Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., & Ono, M. (2008) *Cell*, **133**, 775–787.
- 20) Klemann, C., Raveney, B.J.E., Klemann, A.K., Ozawa, T., von Hörsten, S., Shudo, K., Oki, S., & Yamamura, T. (2009) *Am. J. Pathol.*, **174**, 2234.

大木 伸司

((独)国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
免疫研究部)

Manipulation of Th17-mediated autoimmunity by targeting nuclear receptors

Shinji Oki (Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP, 4-1-1 Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo 187-8502, Japan)