

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02572

研究課題名(和文)炎症サイトカイン受容体シグナル伝達における多様なTRAF5機能の統合的理解

研究課題名(英文)Characterization of multifunctional roles of TRAF5 in pro-inflammatory cytokine receptor signaling

研究代表者

宗 孝紀 (SO, Takanori)

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・教授

研究者番号：60294964

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、TRAF5のIL-6およびIL-27受容体に対する抑制機構、形質細胞様樹状細胞の分化とエフェクター機能におけるTRAF5の役割、OSM誘導肺炎におけるTRAF5の炎症促進作用、DSS腸炎におけるTRAF5の炎症促進作用を明らかにした。以上から、異なる細胞に発現するTRAF5が、その状況に応じて炎症シグナル伝達を促進的かつ抑制的に制御することが明らかになった。生体の恒常性維持および疾患との関わりから、TRAF5をはじめとするTRAFファミリー分子群のさらなる機能解明が強く望まれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

老化により炎症性疾患の頻度が増加することから、その根底に存在する炎症のしくみを理解することは、超高齢社会を迎えた日本で非常に重要な課題である。炎症応答で体内の様々な細胞から産生される代表的な炎症性サイトカインTNF、IL-6、IL-1とこれらのファミリー分子群の作用は、炎症性疾患の病態と密接に関連する。本研究で、TRAF5がIL-6、IL-27、OSM、TNF- $\alpha$ の受容体やTLRのシグナル伝達に関連することで、炎症や免疫応答を制御する新しい機序を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found novel roles of TRAF5 in immunity and inflammation: 1) negative regulatory function of TRAF5 in signaling mediated by receptors for IL-6 and IL-27, 2) significance of TRAF5 in differentiation and effector function of plasmacytoid dendritic cells, 3) inflammatory function of TRAF5 in lung inflammation mediated by OSM, 4) inflammatory function of TRAF5 in colonic inflammation mediated by DSS. These results indicate that TRAF5 expressed by different cell types controls inflammatory signaling in both positive and negative ways. Further study is essential to understand the regulatory roles of TRAF5 and its family molecules in health and diseases.

研究分野：免疫学

キーワード：免疫 炎症 サイトカイン TRAF

## 1. 研究開始当初の背景

数多くの疾患の根底にある炎症の分子機序を理解し、これを診断や治療法の開発に結びつけることは現代社会の重要な課題である。申請者らが独自に見出した従来の概念で説明できない炎症シグナルの機序とその意義を細胞内タンパク質 TNF receptor-associated factor 5 (TRAF5) やサイトカイン受容体の新規機能を切り口に詳らかにし、さらに新しい炎症シグナル機構の解明に挑戦するための研究計画を立案した。

TRAF5 は、TNF 受容体型分子群 (TNF 受容体スーパーファミリー) の細胞内ドメインに結合する細胞内タンパク質として発見され、NF- $\kappa$ B などの炎症シグナルを促進することが示された。我々は、CD4<sup>+</sup>T 細胞において TRAF5 が炎症性サイトカインであるインターロイキン-6 (IL-6) の受容体のシグナル伝達分子である gp130 に結合することで JAK-STAT3 シグナルを抑制するという新規機能を発見した。この TRAF5 による新たなシグナル機構は、これまでに TRAF ファミリー分子群で明らかにされてきた従来の TRAF 機能と以下の 3 点で一線を画する。(1) IL-6 受容体シグナルを抑制する意味で抗炎症的な分子機構であること、(2) TNF 受容体とは異なるインターロイキン受容体の制御に関係すること、(3) TRAF5-gp130 間の恒常的な結合 (リガンド結合に非依存的) によりシグナル伝達が阻害されることである。

## 2. 研究の目的

本研究では、TRAF5 がサイトカイン受容体 gp130 に結合し IL-6 とそのファミリーサイトカインの受容体シグナルを抑制する機序、TNF 受容体型分子群における TRAF 分子の新たな役割、および腸や肺などの外界と接する組織での TRAF5 の新しい炎症制御機序を解明し、質的に異なる炎症のコンテキストで発現する TRAF5 やそのファミリー分子群の多様なシグナル機能の統合的理解を目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) Protein-fragment complementation assay

ルシフェラーゼタンパク質の活性構造の再構築を指標にした Protein-fragment complementation assay により、gp130 の二量体化に伴う JAK1—JAK1 の二量体化形成反応を評価する実験系を構築した。細胞表面に発現する gp130 を IL-6—IL-6R 複合体により架橋したときに誘導される時間依存的な JAK1 のホモ二量体化をルシフェラーゼ活性として計測し、TRAF2 あるいは TRAF5 の細胞内発現時におけるルシフェラーゼ活性の変化により TRAF 分子の阻害作用を評価した。

### (2) TRAF5 欠損マウスから精製した免疫細胞等を用いた機能評価

野生型および TRAF5 欠損マウスから、CD4<sup>+</sup>T 細胞、B 細胞、樹状細胞、骨髄細胞、線維芽細胞等をセルソーターや磁気ビーズなどを用いて精製し、実験に使用した。細胞を刺激し、定量 RT-PCR、サイトカイン ELISA、イムノプロットティングなどにより分子の発現量を解析し、TRAF5 の欠損の影響を計測した。

### (3) 皮膚損傷治癒モデル

野生型および TRAF5 欠損マウスの皮膚を 3 mm の直径の円形で表面から約 1 mm を除去し、損傷部位が治癒していく反応を経時的に計測した。損傷部位における遺伝子発現量や免疫細胞の遊走について計測することで、TRAF5 の欠損の影響を評価した。

### (4) 実験的自己免疫性能脊髄炎 (EAE) モデル

野生型および IQGAP1 欠損マウスに完全フロイントアジュバント (CFA) とミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質に由来する脳炎惹起ペプチド (MOG<sub>35-55</sub>) を免疫し、百日咳毒素を投与することで EAE を誘導した。尾、四肢の虚脱、麻痺により臨床スコアを判定した。

### (5) DSS 腸炎モデル

野生型および TRAF5 欠損マウスに 3% の Dextran sulfate sodium (DSS) を含む飲料水を投与することで大腸炎を誘導した。マウスの体重変化、消化管の長さ、組織染色、免疫細胞の腸管組織への遊走、炎症関連分子の発現量等を指標に腸炎の重症度を評価し、TRAF5 の欠損の影響を評価した。

## 4. 研究成果

### (1) IL-6-gp130-JAK-STAT シグナル軸における TRAF5 の阻害機構

ヒトおよびマウス gp130 の細胞内領域には、TRAF5 や TRAF2 の C 末端 TRAF-C ドメインにより認識されるアミノ酸配列が存在し、gp130—TRAF 間の恒常的な結合が起こり、この結合より、IL-6 刺激依存的な STAT3 転写因子の活性化が阻害されると考えられる。本研究では、この TRAF の STAT3 活性化に対する阻害作用の発現機序に関して、TRAF の立体障害的な作用で IL-6 刺激に依存的な gp130 の二量体化が阻害され、これにより gp130 に結合する JAK キナーゼの二量体化および自己リン酸化による活性化が制限されるという作業仮説を検証した。

Protein-fragment complementation assay により、gp130 を IL-6—IL-6R 複合体により架橋することで gp130 の二量体化に伴う JAK1—JAK1 の二量体化形成反応をルシフェラーゼ活性を測定したところ、TRAF2 あるいは TRAF5 を共発現させたときにシフェラーゼ活性が減弱した。また、gp130 の TRAF 結合領域欠失変異体を用いてシフェラーゼ活性を測定したところ、TRAF2 や TRAF5 発現による活性の低下は認められなかった。以上から、TRAF が gp130 に結合することで gp130 の近接が妨げられ、これにより JAK1 の近接および活性化が起こりにくくなることがわかった。すなわち、TRAF と gp130 の結合が JAK の近接化 (活性化) を阻害し、これにより JAK による gp130 のリン酸化やそれに引き続いて起こる STAT3 のリン酸化と活性化が抑制される分子機序が示唆された。

gp130 の TRAF との結合領域に存在する酸性アミノ酸をアラニンに変異した gp130 変異体を用いて、gp130 シグナルに対する影響を調べた結果、TRAF の抑制作用が認められなくなった。以上から、TRAF の gp130 への結合と TRAF の gp130 シグナルに対する抑制作用との関連性が強く示唆された。

### (2) IL-6 以外のファミリーサイトカイン受容体における TRAF5 の抑制機能の解析

IL-6 受容体 (IL-6R/gp130) と IL-27 受容体 (WSX-1/gp130) は gp130 を共有する。我々

は、TRAF5 が gp130 に結合することで IL-6 による JAK-STAT シグナルを抑制することを明らかにした。CD4+ T 細胞と B 細胞には TRAF5 と IL-27 受容体が発現するため、TRAF5 の gp130 への結合が IL-27 受容体シグナルを抑制する可能性が考えられた。TRAF5 欠損 CD4+ T 細胞を IL-27 で刺激した結果、IL-27 受容体シグナルに依存して起こる細胞増殖応答が亢進し、IL-10 や IL-21 の mRNA レベルが増加した。B 細胞の IL-27 受容体シグナルも TRAF5 の欠損により増強する傾向が認められた。一方、CD4+ T 細胞に発現する TNF 受容体である GITR による細胞増殖能と IL-2 産生能は、TRAF5 の欠損により減弱することがわかった。B 細胞に発現する TNF 受容体である CD40 シグナルも、TRAF5 の欠損により減弱した。以上から、TRAF5 が IL-27 受容体シグナルを抑制する一方で、TNF 受容体である GITR や CD40 のシグナルを促進する機能を併せ持つこと、1 つの細胞内で相反するシグナル反応に関与することが示唆された。

### (3) 形質細胞様樹状細胞 (pDC) における TRAF5 の新規機能解明

予備実験結果から IL-1 受容体/TLR ファミリーのシグナル伝達における TRAF5 の関与が示唆された。IL-33 受容体については TRAF5 の関与を明確にできなかったが、一連の研究から、以下の形質細胞様樹状細胞 (pDC) の研究に発展した。

TRAF5 欠損マウスを用いて皮膚における損傷治癒反応を解析したところ、治癒反応の促進が認められた。TRAF5 欠損マウスの皮膚組織では、損傷治癒反応に関わる炎症関連遺伝子の発現量が増加し、損傷部位に CXCR3 を高発現する pDC がより多く遊走した。TRAF5 欠損マウスから精製した pDC は IRF5 を高く発現し、TLR7 や TLR9 刺激に対して炎症性サイトカインをより多く産生した。本研究から、TRAF5 が TLR シグナルを抑制することで pDC による炎症サイトカイン産生能や損傷治癒反応を調節することが明らかになった。

TRAF5 欠損マウスの骨髄および脾臓における pDC の存在比率を調べたところ、野生型マウスと比べて減少していた。このため、骨髄前駆細胞から pDC への分化における TRAF5 の関与を調べた。古典的樹状細胞 (cDC) と pDC は同じ前駆細胞から分化する。これら両細胞の分化には転写因子 TCF4 と ID2 のバランスが重要になるが、前駆細胞の TRAF5 が欠損することで pDC の分化に重要な TCF4 の発現が低下することがわかった。骨髄キメラマウスを用いて、野生型および TRAF5 欠損前駆細胞から pDC および cDC の分化を調べた結果、TRAF5 の欠損により、骨髄および脾臓における成熟 pDC の割合が低下した。したがって、pDC の分化過程で TRAF5 が分化促進的に機能することがわかった。

以上の結果から、TRAF5 が成熟 pDC のエフェクター機能を抑制するだけでなく、pDC の分化において促進的な調節機能を持つことを明らかにした。

### (4) OSM 誘導肺炎における TRAF5 の炎症促進作用

TRAF5 は、CD4+ T 細胞において IL-6 受容体シグナルを抑制するようにはたらく。IL-6 ファミリーサイトカイン Oncostatin M (OSM) で同様の機能が推測されたため、肺組織における炎症応答の観点から TRAF5 の役割について調べた。OSM 受容体 (OSMRβ—gp130) は、肺の内皮細胞やストローマ/線維芽細胞に高く発現し、OSM 刺激により、VCAM-1 の発現を確認した。予想に反して、肺線維芽細胞における OSM 依存的な VCAM-1 の発現誘導は、TRAF5 の欠損により低下した。TNF-α や IL-6 で刺激した場合は、VCAM-1 の発現における TRAF5 欠損の影響は認められなかった。VCAM-1 は、好酸球の肺への浸潤と炎症応答に関与するため、OSM をマウスに経鼻投与することで肺での炎症について評価した。TRAF5 欠損マウスでは、肺での VCAM-1 の発現が低下し、好酸球の肺への浸潤が有意に低下することがわかった。以上から、線

維芽細胞など非血球系細胞に発現する TRAF5 が OSM の炎症誘導刺激に応じて、炎症促進的に機能することを明らかにした。

#### (5) TNF 受容体 OX40 のシグナル伝達における IQGAP1 の機能解明

活性化 CD4<sup>+</sup> T 細胞に高発現する OX40 は、T 細胞の生存や記憶細胞の形成に重要な役割を果たす。OX40 を免疫沈降することで IQGAP1 との相互作用を見出した。IQGAP1 は、OX40 リガンド刺激依存的に OX40 受容体と結合するが、この OX40 と IQGAP1 との結合を TRAF2 が媒介することがわかった。OX40 への IQGAP1 の結合は、OX40 シグナルに対して抑制的であり、IQGAP1 欠損 CD4<sup>+</sup> T 細胞は OX40 補助刺激シグナル刺激に対してサイトカインを高産生することがわかった。IQGAP1 欠損マウスでは実験的自己免疫性能脊髄炎 (EAE) が増悪し、OX40 リガンドの阻害により EAE の臨床スコアが低下することがわかった。以上から、OX40-TRAF2-IQGAP1 シグナル軸の存在を示すことで、TNF 受容体における新たなシグナル制御機構を明らかにした。

#### (6) DSS 腸炎における TRAF5 の炎症促進作用

野生型および TRAF5 欠損マウスを用いて Dextran sulfate sodium (DSS) による急性腸炎を惹起した結果、TRAF5 欠損マウスの腸管上皮細胞が DSS の侵襲作用に対して抵抗性を示すことで軽度の腸炎が惹起された。TRAF5 欠損マウスの大腸組織の上皮細胞では、DSS 投与後に NF- $\kappa$ B 依存的に誘導される炎症関連遺伝子の発現量が低く抑えられており、これにより、上皮組織のバリア機能が維持され、大腸組織への好中球の遊走が減弱した。TRAF5 欠損マウスの大腸組織では、一過性に TRAF2 タンパク質の発現量の低下が認められた。TNF 受容体を介する NF- $\kappa$ B の活性化には TRAF2 が重要な役割を果たす。TRAF5 欠損マウスの大腸で TRAF2 の発現が低下することにより、NF- $\kappa$ B による炎症反応が減弱することが強く示唆された。以上から、非血球細胞における TRAF5 の新しい機能を明らかにし、TRAF5 が TRAF2 の発現量を維持することで炎症応答を促進する新たな炎症制御機構を明らかにした。

#### 今後の展望

TRAF5 や TRAF2 の gp130 シグナルにおける JAK-STAT 活性化阻害機構について、TRAF の立体障害的な阻害作用だけでなく、脱リン酸化酵素の関与などの他の分子機構の可能性などを比較検討することで、TRAF 分子の抗炎症機能の本体やその普遍性を明らかにできると考える。

異なる細胞に発現する炎症関連受容体に TRAF5 が結合することで、その状況に応じて TRAF5 がそのシグナル伝達に対して正と負の両方の関与をすることが本研究で明らかになった。つまり、IL-6 ファミリーサイトカイン受容体や TLR に対しては負の制御を行う一方で、TNF 受容体ファミリーに対しては正の制御を行うことである。受容体を介さない未知の細胞内タンパク質間相互作用によっても、TRAF5 の多様な機能が発現している可能性があり、生体の恒常性維持および疾患との関わりから、TRAF5 をはじめとする TRAF ファミリー分子群のさらなる機能解明が強く望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 6件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kobayashi Shuhei, Sakurai Tsuyoshi, So Takanori, Shiota Yuka, Asao Atsuko, Phung Hai The, Tanaka Riou, Kawabe Takeshi, Maruyama Takashi, Kanno Emi, Kawakami Kazuyoshi, Owada Yuji, Ishii Naoto | 4. 巻<br>203               |
| 2. 論文標題<br>TNF Receptor-Associated Factor 5 Limits Function of Plasmacytoid Dendritic Cells by Controlling IFN Regulatory Factor 5 Expression   | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Immunology   | 6. 最初と最後の頁<br>1447 ~ 1456 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.4049/jimmunol.1900188  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                 |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kobayashi Shuhei, Shiota Yuka, Kawabe Takeshi, Phung Hai The, Maruyama Takashi, Owada Yuji, So Takanori, Ishii Naoto | 4. 巻<br>521             |
| 2. 論文標題<br>TRAF5 promotes plasmacytoid dendritic cell development from bone marrow progenitors                                 | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Biochemical and Biophysical Research Communications  | 6. 最初と最後の頁<br>353 ~ 359 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bbrc.2019.10.123   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Okuyama Yuko, Nagashima Hiroyuki, Ushio Fukai Masuko, Croft Michael, Ishii Naoto, So Takanori | 4. 巻<br>34              |
| 2. 論文標題<br>IQGAP1 restrains T cell cosignaling mediated by OX40   | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>The FASEB Journal   | 6. 最初と最後の頁<br>540 ~ 554 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1096/fj.201900879RR  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>該当する            |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Niitsuma Sou, Kudo Hiroki, Kikuchi Atsuo, Hayashi Takaya, Kumakura Satoshi, Kobayashi Shuhei, Okuyama Yuko, Kumagai Naonori, Niihori Tetsuya, Aoki Yoko, So Takanori, Funayama Ryo, Nakayama Keiko, Shiota Matsuyuki, Kondo Shuji, Kagami Shoji, Tsukaguchi Hiroyasu, Iijima Kazumoto, Kure Shigeo, Ishii Naoto | 4. 巻<br>32              |
| 2. 論文標題<br>Biallelic variants/mutations of IL1RAP in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome   | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>International Immunology  | 6. 最初と最後の頁<br>283 ~ 292 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/intimm/dxz081   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-               |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Phung Hai The, Nagashima Hiroyuki, Kobayashi Shuhei, Asano Naoki, Machiyama Tomoaki, Sakurai Tsuyoshi, Tayama Shun-ichi, Asao Atsuko, Imatani Akira, Kawabe Takeshi, Okuyama Yuko, Ishii Naoto, So Takanori | 4. 巻<br>4               |
| 2. 論文標題<br>TRAF5 Deficiency Ameliorates the Severity of Dextran Sulfate Sodium Colitis by Decreasing TRAF2 Expression in Nonhematopoietic Cells   | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>ImmunoHorizons  | 6. 最初と最後の頁<br>129 ~ 139 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.4049/immunohorizons.2000007  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-               |

|  |                              |
|--|------------------------------|
| 1. 著者名<br>Nagashima Hiroyuki, Okuyama Yuko, Fujita Tsuyoshi, Takeda Takeo, Motomura Yasutaka, Moro Kazuyo, Hidaka Takanori, Omori Koki, Sakurai Tsuyoshi, Machiyama Tomoaki, Ndhlovu Lishomwa C., Riccardi Carlo, So Takanori, Ishii Naoto | 4. 巻<br>141                  |
| 2. 論文標題<br>GITR cosignal in ILC2s controls allergic lung inflammation  | 5. 発行年<br>2018年              |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Allergy and Clinical Immunology   | 6. 最初と最後の頁<br>1939 ~ 1943.e8 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jaci.2018.01.028   | 査読の有無<br>有                   |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>該当する                 |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Machiyama Tomoaki, So Takanori, Okuyama Yuko, Kobayashi Shuhei, Phung Hai The, Asao Atsuko, Harigae Hideo, Ishii Naoto | 4. 巻<br>499             |
| 2. 論文標題<br>TNF receptor associated factor 5 controls oncostatin M-mediated lung inflammation                                     | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Biochemical and Biophysical Research Communications  | 6. 最初と最後の頁<br>544 ~ 550 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bbrc.2018.03.186   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kimura Masanobu, Nagashima Hiroyuki, Okuyama Yuko, Ishii Naoto, So Takanori  | 4. 巻<br>30              |
| 2. 論文標題<br>TRAF2 and TRAF5 associated with the signal transducing receptor gp130 limit IL-6-driven transphosphorylation of JAK1 through the inhibition of proximal JAK-JAK interaction | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>International Immunology   | 6. 最初と最後の頁<br>291 ~ 299 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/intimm/dxy029  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Nagashima Hiroyuki, Ishii Naoto, So Takanori  | 4. 巻<br>9               |
| 2. 論文標題<br>Regulation of Interleukin-6 Receptor Signaling by TNF Receptor-Associated Factor 2 and 5 During Differentiation of Inflammatory CD4+ T Cells | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Immunology   | 6. 最初と最後の頁<br>1986-1986 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fimmu.2018.01986  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)   | 国際共著<br>-               |

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名<br>Sakurai Tsuyoshi, Okuyama Yuko, Kobayashi Shuhei, Phung Hai The, Asao Atsuko, Kawabe Takeshi, Ndhlovu Lishomwa C., Riccardi Carlo, Kudo Hironori, Wada Motoshi, Nio Masaki, So Takanori, Ishii Naoto | 4. 巻<br>34                  |
| 2. 論文標題<br>GITR controls intestinal inflammation by suppressing IL 15 dependent NK cell activity   | 5. 発行年<br>2020年             |
| 3. 雑誌名<br>The FASEB Journal  | 6. 最初と最後の頁<br>14820 ~ 14831 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1096/fj.202001675R  | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)  | 国際共著<br>-                   |

[学会発表] 計14件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>飯田日向子, 帯田孝之, 宗孝紀, 水口峰之                       |
| 2. 発表標題<br>TNF 受容体の細胞内領域に含まれるTRAF 結合ペプチドモチーフの精密化を目指した研究 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会北陸支部第131回例会                             |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>河原永悟, 藤森由夏, 大石真結, 川口甲介, 守田雅志, 奥山祐子, 石井直人, 宗孝紀 |
| 2. 発表標題<br>CD4陽性T細胞のIL-27受容体シグナルにおけるTRAF5の抑制性機能の解明       |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会北陸支部第131回例会                              |
| 4. 発表年<br>2019年  |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤森由夏, 河原永悟, 川口甲介, 守田雅志, 帯田孝之, 奥山祐子, 水口峰之, 石井直人, 宗孝紀 |
| 2. 発表標題<br>サイトカイン受容体 gp130 と TRAF タンパク質の相互作用様式の解明              |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会北陸支部第131回例会                                    |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Phung HT, Nagashima H, Kobayashi S, Machiyama T, Sakurai T, Tayama S, Asao A, Okuyama Y, Ishii N, So T   |
| 2. 発表標題<br>TNFR-associated factor (TRAF) 5 expressed by intestinal epithelial cells promotes NF- $\kappa$ B-mediated inflammation via controlling TRAF2 stability in dextran sulfate sodium-induced colitis |
| 3. 学会等名<br>第48回日本免疫学会学術集会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Tayama S, Okuyama Y, Phung HT, Kawabe T, So T, Ishii N |
| 2. 発表標題<br>IQGAP1 regulates ILC2 apoptosis in the lung            |
| 3. 学会等名<br>第48回日本免疫学会学術集会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Fujimori Y, Kawahara E, Morita M, Okuyama Y, Ishii N, So T        |
| 2. 発表標題<br>Understanding the role of TRAF family proteins in gp130 signaling |
| 3. 学会等名<br>第48回日本免疫学会学術集会  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kawahara E, Fujimori Y, Oishi M, Morita M, Ishii N, Okuyama Y, So T                      |
| 2. 発表標題<br>TNF receptor-associated factor 5 inhibits IL-27 receptor signaling in CD4+ T-lymphocytes |
| 3. 学会等名<br>第48回日本免疫学会学術集会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Sakurai T, Okuyama Y, Hai Phung HT, So T, Nio M, Ishii N   |
| 2. 発表標題<br>GITR signaling negatively controls DSS-induced intestinal inflammation by regulating NK cells function |
| 3. 学会等名<br>第48回日本免疫学会学術集会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Okuyama Y, Nagashima H, Motomura Y, Moro K, Sakurai T, Ndhlovu LC, Riccardi C, So T, Ishii N.                  |
| 2. 発表標題<br>GITR co-signaling controls group 2 innate lymphoid cells through IL-9 induction in allergic lung inflammation. |
| 3. 学会等名<br>第47回日本免疫学会学術集会   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kobayashi S, Sakurai T, Asao A, Phung HT, So T, Ishii N.                                   |
| 2. 発表標題<br>Functional regulation of plasmacytoid dendritic cells by TNF receptor associated factor 5. |
| 3. 学会等名<br>第47回日本免疫学会学術集会   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Machiyama T, So T, Harigae H, Ishii N.   |
| 2. 発表標題<br>TNF receptor associated factor 5 controls oncostatin M-mediated lung inflammation. |
| 3. 学会等名<br>第47回日本免疫学会学術集会   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Phung HT, Nagashima H, Kobayashi S, Machiyama T, Asao A, Okuyama Y, Ishii N, So T.                           |
| 2. 発表標題<br>TRAF5 maintains the expression level of TRAF2 in nonhematopoietic cells and exacerbates DSS-colitis in mice. |
| 3. 学会等名<br>第47回日本免疫学会学術集会   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>飯田日向子, 帯田孝之, 宗孝紀, 水口峰之.            |
| 2. 発表標題<br>T細胞のシグナル伝達を制御するTNF受容体とTRAFの相互作用解析. |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会北陸支部第130回例会                   |
| 4. 発表年<br>2018年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>河原 永悟, 藤森 由夏, 大石 真結, 川口 甲介, 守田 雅志, 奥山 祐子, 石井 直人, 宗 孝紀. |
| 2. 発表標題<br>TRAF5 による CD4+ T 細胞の IL-27 受容体シグナル調節機構.                |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第141年会  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

〔図書〕 計2件

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>So Takanori, Ishii Naoto                | 4. 発行年<br>2019年 |
| 2. 出版社<br>Springer                                | 5. 総ページ数<br>32  |
| 3. 書名<br>Co-signal Molecules in T Cell Activation |                 |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>宗 孝紀  | 4. 発行年<br>2020年 |
| 2. 出版社<br>NTS   | 5. 総ページ数<br>8   |
| 3. 書名<br>膜タンパク質工学ハンドブック、第11章 T細胞の補助刺激シグナルを制御するTNF受容体スーパーファミリー分子 |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                         | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                   | 備考 |
|-------|---|---|----|
| 研究分担者 | 守田 雅志<br><br>(Morita Masashi)<br><br>(20191033)   | 富山大学・学術研究部薬学・和漢系・准教授<br><br><br>(13201) |    |
| 研究分担者 | 石井 直人<br><br>(Ishii Naoto)<br><br>(60291267)      | 東北大学・医学系研究科・教授<br><br><br>(11301)       |    |
| 研究分担者 | 川口 甲介<br><br>(Kawaguchi Kosuke)<br><br>(80624866) | 富山大学・学術研究部薬学・和漢系・助教<br><br><br>(13201)  |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|