

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02629

研究課題名(和文) 自己免疫惹起性T細胞の分子病理学的解析と診断・治療への展開

研究課題名(英文) Molecular pathology of autoreactive inflammatory T cells

研究代表者

外丸 詩野 (Tomaru, Utano)

北海道大学・医学研究院・准教授

研究者番号：20360901

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：免疫系は病原体から体を守るために重要な生体防御システムであるが、免疫応答の異常により自己の組織が攻撃されることで免疫難病である自己免疫疾患や炎症性疾患を発症する。本研究では、新規に開発したubiquitous self-antigensを発現する遺伝子改変マウ(USAs-Tg)を用い、自己免疫惹起炎症細胞の検出や病態評価に有用なバイオマーカーを開発を目指した研究を行なった。炎症病巣にPD-1+Lag-3+Tim-3+CTLA-4-の形質を示す炎症関連メモリーT細胞の浸潤を認めること、炎症惹起細胞の分化には抗原提示細胞の活性化状態が影響を与えることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自己免疫疾患の病理診断としては、組織学的に特徴的な糸球体腎炎や血管炎等を除いては、リンパ球浸潤の程度やCD4/CD8分画、標的細胞の破壊像の検索が行われるものの、自己応答性・炎症惹起性免疫細胞の浸潤の程度を評価できる段階には至っていない。がんに限らず、自己免疫疾患のprecision medicine、医療向上を考える上で、より新しい治療体系の基礎となる病態解明、診断マーカーの検索が望まれている。本研究により自己免疫惹起性T細胞の特徴が明らかになり、自己免疫疾患の診断・治療展開を目指した基礎的知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：The immune system is an important biological defense system for protecting the body from pathogens, but abnormal autoreactive immune responses develop autoimmune diseases and inflammatory diseases. In this study, to develop a useful biomarker for autoreactive inflammatory cells and pathological evaluation of autoimmune disease, we established gene-modified mouse model expressing ubiquitous self-antigens (USAs-Tg). Using this model, we found that autoreactive CD8+ cells showed memory phenotype with PD-1+ Lag-3+ Tim-3+ CTLA-4-. In addition, the activation state of antigen-presenting cells affects the differentiation of inflammation-inducing cells.

研究分野：病理学

キーワード：自己免疫 自己抗原 プロテアソーム

### 1. 研究開始当初の背景

自己免疫疾患は、免疫寛容が破綻して自己抗原に対する慢性炎症が持続することで生じる疾患であり、自己抗体やTリンパ球による組織ダメージが複合的に疾患形成に関わる。病理診断としては、組織学的に特徴的な糸球体腎炎や血管炎等を除いては、リンパ球浸潤の程度やCD4/CD8分画、標的細胞の破壊像の検索が行われるものの、自己応答性・炎症惹起性免疫細胞の浸潤の程度を評価できる段階には至っていない。がんに限らず、自己免疫疾患のprecision medicine、医療向上を考える上で、より新しい治療体系の基礎となる病態解明、診断マーカーの検索が望まれている。

### 2. 研究の目的

本研究では、自己免疫疾患の診断・治療展開を目指した基盤的研究を推進するために、新規に開発したubiquitous self-antigensを発現する遺伝子改変マウスを用い、自己抗原反応性CD8<sup>+</sup>T細胞の形質変化、慢性炎症との関連性について検討した。また、感染症が自己免疫反応を修飾する点を踏まえ、ウイルス由来の病原体関連分子パターンを模倣したPolyIC刺激が自己抗原反応性CD8<sup>+</sup>T細胞の形質変化に与える影響について検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) マウス

コントロールマウスにはC57BL/6野生型(Wild type; WT)マウスを使用した。Ubiquitous self-antigensを発現する遺伝子改変マウス(USAs-Tg)として、末梢で胸腺内自己抗原(5t産生自己抗原)を発現するマウスである5i<sup>-/-</sup>5t-Tgマウスを用いた。自己免疫炎症の誘導には、green fluorescent protein (GFP)マウスより分離した脾細胞をUSAs-Tgに移入した。マウスはSPF条件下で飼育され、すべての動物実験は北海道大学動物実験に関する規定に従い、承認を受けて行った。

#### (2) 自己抗原反応性CD8<sup>+</sup>T細胞の細胞形質の解析

GFPマウス由来ナイーブCD8<sup>+</sup>T細胞をUSAs-Tgマウスに移入し(5x10<sup>5</sup>個/匹)、自己抗原反応性のメモリー化CD8<sup>+</sup>T細胞におけるPD-1、Tim-3、Lag-3、CTLA4の発現をフローサイトメトリーにより解析した。

#### (3) PolyIC刺激による自己抗原反応性CD8<sup>+</sup>T細胞の形質変化の解析

PolyICを100mg/匹、USAs-Tgマウスに腹腔内投与し、ナイーブCD8<sup>+</sup>T細胞を移入し、メモリー化やPD-1、Tim-3、Lag-3、CTLA4の発現変化をフローサイトメトリーにより解析した。

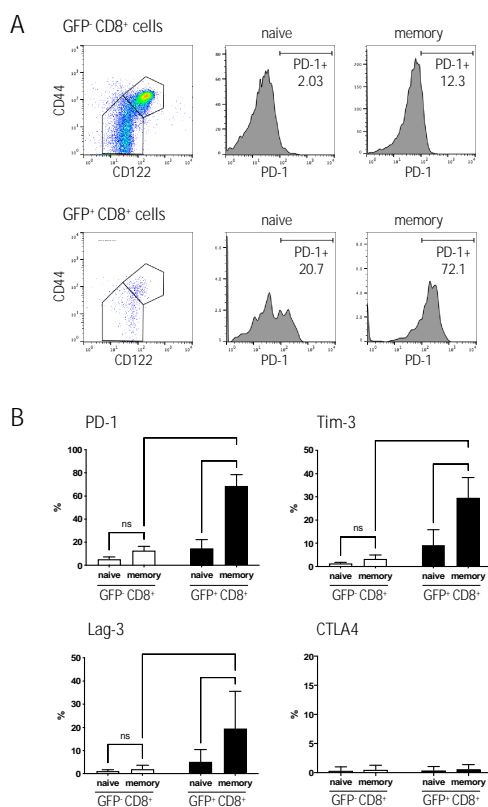
### 4. 研究成果

#### (1) 自己抗原反応性CD8<sup>+</sup>T細胞のメモリー化と細胞形質の変化

GFPマウスよりナイーブCD8<sup>+</sup>T細胞(GFP<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD44<sup>-</sup>CD122<sup>-</sup>)を分離し、末梢で5t産生自己抗原を発現するUSAs-Tgマウスに移入し、10日後に移入細胞の形質変化を検討した。その結果、移入したGFP<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD44<sup>-</sup>CD122<sup>-</sup>細胞のうち、メモリー化したGFP<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CD122<sup>+</sup>細胞において、PD-1、Tim-3、Lag-3陽性細胞の増加を認めた。CTLA4陽性細胞の有意な増加は認めなかった(図1)。また、レシピエントマウスであるUSAs-TgマウスにおけるPD-1、Tim-3、Lag-3、CTLA-4の発現変化は認めず、本現象は移入細胞が5t産生自己抗原に反応した際に特異的に観察される変化と考えられた。

#### 図1 自己抗原反応性CD8<sup>+</sup>T細胞のメモリー化と細胞形質の変化

(図1説明)GFPマウス脾細胞よりナイーブCD8<sup>+</sup>T細胞(GFP<sup>+</sup>CD44<sup>-</sup>CD122<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>細胞)を分離し、USAs-Tgマウスに移入した。移入10日後に移入細胞の形質変化をフローサイトメーターで測定した。(A,B)レシピエントマウスGFP<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>細胞、移入細胞GFP<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>細胞におけるPD-1、Tim-3、Lag-3、CTLA4発現の変化。ナイーブ細胞(CD44<sup>-</sup>CD122<sup>-</sup>)メモリー細胞(CD44<sup>+</sup>CD122<sup>+</sup>)



分画における PD-1、Tim-3、Lag-3、CTLA4 発現変化を検討した。(B)は代表的データとして PD-1 発現検討を行った結果を示している。n=8、2 way ANOVA を用いて統計解析を行った。\*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*\*p<0.001。

## (2) PolyIC 刺激が自己抗原反応性 CD8<sup>+</sup> T 細胞の形質変化に与える影響

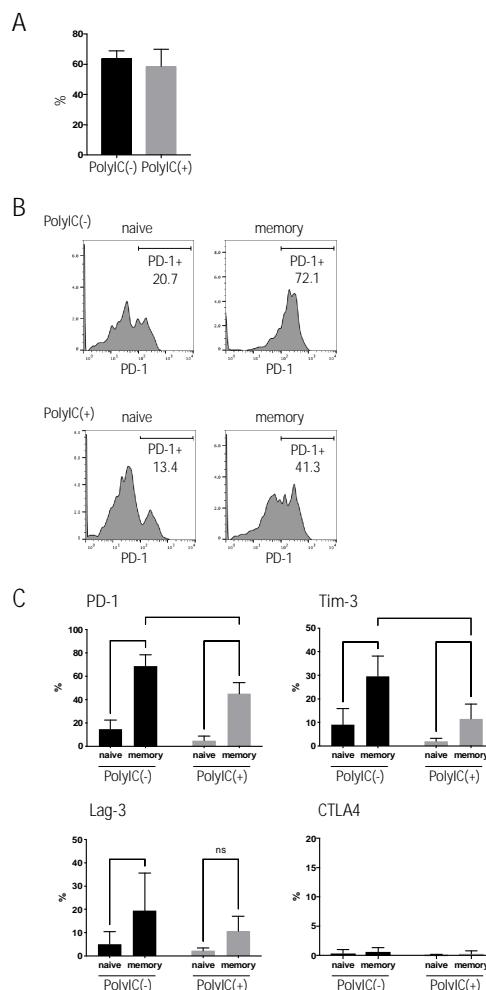
移入ナイーブ CD8<sup>+</sup> T 細胞がレシピエントマウスに発現する 5t 産生自己抗原に反応する際、抗原提示細胞(antigen presenting cells: APCs)による抗原提示により細胞応答が生じていると推定される。本実験では APCs の活性化が移入ナイーブ CD8<sup>+</sup> T 細胞のメモリー化や形質変化に与える影響を検討した。APCs の活性化についてはウイルス由来の dsRNA を模倣した PolyIC を用い、ナイーブ CD8<sup>+</sup> T 細胞の移入前日に、レシピエントマウスである USAs-Tg マウスに PolyIC を腹腔内投与した。ナイーブ CD8<sup>+</sup> T 細胞 (GFP+CD8<sup>+</sup>CD44<sup>-</sup>CD122<sup>-</sup>) を USAs-Tg マウスに移入し、メモリー化や形質変化を検討した。その結果、移入ナイーブ CD8<sup>+</sup> T 細胞のメモリー化に関しては PolyIC 刺激による影響を認めなかった (図 2 A)。その一方、自己抗原に反応したメモリー化 CD8<sup>+</sup> T 細胞における細胞形質には変化を認め、メモリー化した細胞における PD-1、Tim-3 陽性細胞の割合は PolyIC 刺激により減少した。メモリー化した細胞における Lag-3 陽性細胞の割合は PolyIC 刺激によりやや減少する傾向を認めたが、有意差は認めなかった。また CTLA4 陽性細胞の有意な変化は認めなかった (図 2 B, C)。

### 図 2 PolyIC 刺激が自己抗原反応性 CD8<sup>+</sup> T 細胞の形質変化に与える影響

(図 2 説明) 移入細胞のメモリー化に伴う PD-1、Tim-3、Lag-3 の発現変化に対し、PolyIC 刺激による影響を検討した。移入処置前日に PolyIC 100 μg を USAs-Tg マウスに腹腔内投与し、GFP マウス脾細胞ナイーブ CD8<sup>+</sup> T 細胞を移入した。移入 10 日後に移入細胞の形質変化をフローサイトメーターで測定した。

(A) 移入細胞のメモリー化に対する PolyIC 刺激の影響。

(B, C) 移入細胞における PD-1、Tim-3、Lag-3、CTLA4 発現に対する PolyIC 刺激の影響。ナイーブ細胞 (CD44<sup>-</sup>CD122<sup>-</sup>)、メモリー細胞 (CD44<sup>+</sup>CD122<sup>+</sup>) 分画における PD-1、Tim-3、Lag-3、CTLA4 発現変化を検討した。(B)は代表的データとして PD-1 発現検討を行った結果を示している。n=8-10、2 way ANOVA を用いて統計解析を行った。\*p<0.05; \*\*\*\*p<0.001。



自己抗原反応性 CD8<sup>+</sup> T 細胞における PD-1、Tim-3、Lag-3 発現は、繰り返し抗原刺激を受けたことによる「疲弊化」に類似した現象である可能性が否定できないが、慢性炎症巣において PD-1<sup>+</sup>細胞、Tim-3<sup>+</sup>細胞の浸潤を認めた点においては、これらの細胞群が自己応答性の炎症反応を誘導的に修飾している可能性も否定できない。興味深い点としては、免疫チェックポイント分子として強い抑制機能を有する CTLA4 の発現誘導を認めなかった点が挙げられる。腫瘍免疫で問題となる「疲弊化」した細胞では、CTLA4 の発現が認められ、治療標的となっていることから、自己応答性 CD8<sup>+</sup> T 細胞では腫瘍免疫で問題となる「疲弊化」した細胞とは異なる機能を有する可能性も考慮される。また、本研究では、感染症が自己免疫反応を修飾する点を踏まえ、PolyIC 刺激が自己抗原反応性 CD8<sup>+</sup> T 細胞の形質変化に与える影響について検討した。移入ナイーブ CD8<sup>+</sup> T 細胞のメモリー化に関しては PolyIC 刺激による影響を認めなかったが、メモリー化した細胞における PD-1、Tim-3 陽性細胞の割合は PolyIC 刺激により減少した。APCs の活性化が自己抗原反応性 CD8<sup>+</sup> T 細胞における PD-1、Tim-3 発現を抑制する結果であり、今後は PolyIC 刺激下で観察されたこれらの細胞が PolyIC 非刺激の PD-1<sup>+</sup> Tim-3<sup>+</sup>自己抗原反応性 CD8<sup>+</sup> T 細胞に比較して細胞傷害性が高いのか、低いのかを検討していくことで、自己免疫疾患における PD-1<sup>+</sup> Tim-3<sup>+</sup>自己抗原反応性 CD8<sup>+</sup> T 細胞の病態メカニズムにおける役割が明らかになると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Ito Shotaro, Asahina Hajime, Yamaguchi Naoko, Tomaru Utano, Hasegawa Tadashi, Hatanaka Yutaka, Hatanaka Kanako C., Taguchi Hiroshi, Harada Taisuke, Ohira Hiroshi, Ikeda Daisuke, Mizugaki Hidenori, Kikuchi Eiki, Kikuchi Junko, Sakakibara-Konishi Jun, Shinagawa Naofumi, Konno Satoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 A case of radio-insensitive SMARCA4-deficient thoracic undifferentiated carcinoma with severe right heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine Case Reports	6. 最初と最後の頁 101364 ~ 101364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmcr.2021.101364	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Nishibata Yuka, Koshimoto Shota, Ogaki Kenta, Ishikawa Erika, Wada Kosuke, Yoshinari Miku, Tamura Yuto, Uozumi Ryo, Masuda Sakiko, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 220
2. 論文標題 RNase in the saliva can affect the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 by real-time one-step polymerase chain reaction using saliva samples	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 153381 ~ 153381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2021.153381	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Kawakami Tamihiro, Tamura Yuto, Dong Yupeng, Yoshinari Miku, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 48
2. 論文標題 Anti phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous vasculitis: Possible involvement in the pathogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 703 ~ 706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15810	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Tomaru Utano, Ito Tomoki, Ohmura Yu, Higashikawa Kei, Miyajima Syota, Tomatsu Ruka, Higashi Tsunehito, Ishizu Akihiro, Kuge Yuji, Yoshioka Mitsuhiro, Kasahara Masanori	4. 巻 191
2. 論文標題 Decreased Proteasomal Function Induces Neuronal Loss and Memory Impairment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 144 ~ 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2020.10.004	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kiuchi Takayuki, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro, Imagawa Makoto, Iwasaki Sari, Suzuki Akira, Otsuka Noriyuki, Ohhara Yoshihito, Kinoshita Ichiro, Matsuno Yoshihiro, Dosaka-Akita Hiroto, Kasahara Masanori	4. 巻 74
2. 論文標題 Expression of the immunoproteasome subunit 5i in non-small cell lung carcinomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pathology	6. 最初と最後の頁 300 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jclinpath-2020-206618	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Nonokawa Mayu, Shimizu Tomohiro, Yoshinari Miku, Hashimoto Yamato, Nakamura Yusuke, Takahashi Daisuke, Asano Tsuyoshi, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Nakazawa Daigo, Tanaka Satoshi, Tomaru Utano, Iwasaki Norimasa, Ishizu Akihiro	4. 巻 190
2. 論文標題 Association of Neutrophil Extracellular Traps with the Development of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 2282 ~ 2289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2020.07.008	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Yamaguchi Naoko, Tomaru Utano, Kiuchi Takayuki, Ishizu Akihiro, Deguchi Takahiro, Otsuka Noriyuki, Tanaka Satoshi, Marukawa Katsuji, Matsuno Yoshihiro, Kitagawa Masanobu, Kasahara Masanori	4. 巻 74
2. 論文標題 Expression of cathepsins B, D and K in thymic epithelial tumours	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pathology	6. 最初と最後の頁 84 ~ 90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jclinpath-2020-206551	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Tanimura Shun, Nishida Mutsumi, Horie Tatsunori, Kamishima Tamotsu, Matsumoto Hitomi, Morimura Yutaka, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Nakazawa Daigo, Tomaru Utano, Atsumi Tatsuya, Ishizu Akihiro	4. 巻 115
2. 論文標題 Fluvastatin prevents the development of arthritis in env-pX rats via up-regulation of Rho GTPase-activating protein 12	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental and Molecular Pathology	6. 最初と最後の頁 104454 ~ 104454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexmp.2020.104454	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kawakami Tamihiro, Kikuchi Ayaka, Miyabe Chie, Ikeda Takaharu, Takeuchi Sora, Tamura Yuto, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Nakazawa Daigo, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 124
2. 論文標題 Relationship between lysosomal-associated membrane protein-2 and anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody in the pathogenesis of cutaneous vasculitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Rheumatology	6. 最初と最後の頁 161 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Masuda Sakiko, Nonokawa Mayu, Futamata Emika, Nishibata Yuka, Iwasaki Sari, Tsuji Takahiro, Hatanaka Yutaka, Nakazawa Daigo, Tanaka Satoshi, Tomaru Utano, Kawakami Tamihiro, Atsumi Tatsuya, Ishizu Akihiro	4. 巻 189
2. 論文標題 Formation and Disordered Degradation of Neutrophil Extracellular Traps in Necrotizing Lesions of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 839 ~ 846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2019.01.007	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Nakazawa Daigo, Tanaka Satoshi, Tomaru Utano, Nergui Mandkhai, Jia Xiaoyu, Cui Zhao, Zhao Ming-hui, Nakabayashi Kimimasa, Ishizu Akihiro	4. 巻 107
2. 論文標題 Epitope recognized by anti-glomerular basement membrane (GBM) antibody in a patient with repeated relapse of anti-GBM disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental and Molecular Pathology	6. 最初と最後の頁 165 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexmp.2019.02.005	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Hattanda Fumihiko, Nakazawa Daigo, Watanabe-Kusunoki Kanako, Kusunoki Yoshihiro, Shida Haruki, Masuda Sakiko, Nishio Saori, Tomaru Utano, Atsumi Tatsuya, Ishizu Akihiro	4. 巻 58
2. 論文標題 The presence of anti-neutrophil extracellular trap antibody in patients with microscopic polyangiitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1293 ~ 1298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/kez089	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Uozumi Ryo, Iguchi Risa, Masuda Sakiko, Nishibata Yuka, Nakazawa Daigo, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 1
2. 論文標題 Pharmaceutical immunoglobulins reduce neutrophil extracellular trap formation and ameliorate the development of MPO-ANCA-associated vasculitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1602292	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Horie Tatsunori, Nishida Mutsumi, Tanimura Shun, Kamishima Tamotsu, Tamai Erika, Morimura Yutaka, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Nakazawa Daigo, Tomaru Utano, Atsumi Tatsuya, Ishizu Akihiro	4. 巻 45
2. 論文標題 Detection of Increased Vascular Signal in Arthritis-Prone Rats Without Joint Swelling Using Superb Microvascular Imaging Ultrasonography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ultrasound in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 2086~2093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Nonokawa Mayu, Suzuki Ku, Hayashi Hideyuki, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Nakazawa Daigo, Tanaka Satoshi, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Native myeloperoxidase is required to make the experimental vasculitis model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-2084-7	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Takahashi Kei, Nakamura Junichi, Sakiyama Shinya, Nakaya Toshitaka, Sato Takahiro, Watanabe Taku, Ohira Hiroshi, Makita Keishi, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro, Tsujino Ichizo	4. 巻 29
2. 論文標題 A histopathological report of a 16-year-old male with peripheral pulmonary artery stenosis and Moyamoya disease with a homozygous RNF213 mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine Case Reports	6. 最初と最後の頁 100977~100977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmcr.2019.100977	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Watanabe-Kusunoki Kanako, Nakazawa Daigo, Kusunoki Yoshihiro, Kudo Takashi, Hattanda Fumihiko, Nishio Saori, Masuda Sakiko, Tomaru Utano, Kondo Takeshi, Atsumi Tatsuya, Ishizu Akihiro	4. 巻 108
2. 論文標題 Recombinant thrombomodulin ameliorates autoimmune vasculitis via immune response regulation and tissue injury protection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 102390 ~ 102390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2019.102390	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Tomaru Utano, Konno Saori, Miyajima Syota, Kimoto Rikuto, Onodera Mari, Kiuchi Shizuka, Murata Shigeo, Ishizu Akihiro, Kasahara Masanori	4. 巻 26
2. 論文標題 Restricted Expression of the Thymoproteasome Is Required for Thymic Selection and Peripheral Homeostasis of CD8+ T Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 639 ~ 651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.12.078	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Morita Shinya, Nakamaru Yuji, Nakazawa Daigo, Suzuki Masanobu, Hoshino Kimiko, Fukuda Atsushi, Hattanda Fumihiko, Kusunoki Kanako, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro, Homma Akihiro	4. 巻 40
2. 論文標題 The Diagnostic and Clinical Utility of the Myeloperoxidase-DNA Complex as a Biomarker in Otitis Media With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Otology & Neurotology	6. 最初と最後の頁 e99 ~ e106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.0000000000002081	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Nakazawa Daigo, Masuda Sakiko, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Reviews Rheumatology	6. 最初と最後の頁 91 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41584-018-0145-y	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -



1. 著者名 Watanabe T, Takahashi Y, Hirabayashi K, Tomaru U, Machida M	4. 巻 48
2. 論文標題 Acute fulminant myocarditis in a patient with primary Sjogren 's syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 164 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03009742.2018.1514068	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Nishioka Yusuke, Sonoda Takaomi, Shida Haruki, Kusunoki Yoshihiro, Hattanda Fumihiko, Tanimura Shun, Uozumi Ryo, Yamada Mai, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Nakazawa Daigo, Tomaru Utano, Atsumi Tatsuya, Ishizu Akihiro	4. 巻 93
2. 論文標題 Detection of Autoreactive Type II NKT Cells: A Pilot Study of Comparison Between Healthy Individuals and Patients with Vasculitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cytometry Part A	6. 最初と最後の頁 1157 ~ 1164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cyto.a.23618	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Park Jong Kun, Otsuka Noriyuki, Tomaru Utano, Suzuki Hiroaki, Azuma Manabu, Okamoto Kazuhira, Yamashiro Katsushige, Kasahara Masanori	4. 巻 80
2. 論文標題 Clinicopathological significance of PSF3 expression in uterine endometrial carcinomas	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 104 ~ 112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2018.06.010	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Shida Haruki, Hashimoto Nobuhiro, Kusunoki Yoshihiro, Hattanda Fumihiko, Ogawa Yayoi, Hayashi Terumasa, Nakazawa Daigo, Masuda Sakiko, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Anti-neutrophil extracellular trap antibody in a patient with relapse of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-018-0953-y	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Nishioka Yusuke, Masuda Sakiko, Tomaru Utano, Ishizu Akihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 CD1d-Restricted Type II NKT Cells Reactive With Endogenous Hydrophobic Peptides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.00548	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Mori Ayako, Nishioka Yusuke, Yamada Mai, Nishibata Yuka, Masuda Sakiko, Tomaru Utano, Honma Naoyuki, Moriyama Takanori, Ishizu Akihiro	4. 巻 214
2. 論文標題 Brain-derived neurotrophic factor induces angiogenin secretion and nuclear translocation in human umbilical vein endothelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 521 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2018.02.013	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計20件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 西端 友香、益田 紗季子、中沢 大悟、外丸 詩野、石津 明洋
2. 発表標題 抗好中球細胞質抗体(ANCA)に続き抗糸球体基底膜(GBM)抗体が産生されるメカニズム
3. 学会等名 日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水 智弘、野々川 茉佑、西端 友香、益田 紗季子、高橋 大介、浅野 毅、田中 敏、外丸 詩野、岩崎 倫政、石津 明洋
2. 発表標題 特発性大腿骨頭壊死症の発生における好中球細胞外トラップの関与
3. 学会等名 日本整形外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仲川 心平、外丸 詩野、石津 明洋、笠原 正典
2. 発表標題 プロテアソーム機能低下が肥満による脂肪組織炎症に与える影響について
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石井 保志、外丸 詩野、石津 明洋、笠原 正典
2. 発表標題 プロテアソーム機能低下が腎虚血再灌流障害に与える影響について
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 益田 紗季子、石橋 美郷、加藤 くるみ、西端 友香、田中 敏、外丸 詩野、辻野 一三、石津 明洋
2. 発表標題 肺基礎疾患を有する肺炎患者における分解抵抗性好中球細胞外トラップの形成
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口 直子、外丸 詩野、木内 隆之、石津 明洋、松野 吉宏、北川 昌伸、笠原 正典
2. 発表標題 胸腺上皮性腫瘍におけるカテプシンB、D、K発現
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 若林 健人, 福井 秀章, 高桑 恵美, 岡田 宏美, 新垣 雅人, 外丸 詩野, 三橋 智子, 松野 吉宏
2. 発表標題 血小板増多を示し、腫瘍内に髄外造血巣を伴ったAB型胸腺腫の一例。
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村山 千咲, 松田 真奈, 大塚 紀幸, 山口 直子, 木内 隆之, 紺野 潤, 田中 敏, 外丸 詩野, 笠原 正典。
2. 発表標題 末梢性T細胞リンパ腫関連血球貪食症候群による劇症肝炎の一例。
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯田 圭祐, 土橋 大樹, 木内 隆之, 大塚 紀幸, 石立 尚路, 辻 隆裕, 山口 圭介, 外丸 詩野, 深澤 雄一郎, 笠原 正典。
2. 発表標題 プロテアソーム阻害剤使用後の薬剤性心筋症の一例。
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田 恵理, 吉田 拓磨, 山本 彩晶, 牧田 啓史, 石津 明洋, 外丸 詩野, 笠原 正典。
2. 発表標題 プロテアソーム機能低下が褥瘡の病態形成に与える影響。
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 益田 紗季子, 野々川 茉佑, 西端 友香, 岩崎 沙理, 辻 隆裕, 田中 敏, 外丸 詩野, 川上 民裕, 石津 明洋.
2. 発表標題 ANCA関連血管炎(AAV)の壊死性病変部における好中球細胞外トラップ(NETs)の存在と病的意義.
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西端 友香, 東 里緒, 益田 紗季子, 中沢 大悟, 田中 敏, 外丸 詩野, 石津 明洋.
2. 発表標題 抗GBM抗体が認識するエピトープの表出に関する検討.
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 工藤 孝司, 中沢 大悟, 白鳥 里佳, 楠 加奈子, 西尾 妙織, 益田 紗季子, 外丸 詩野, 石津 明洋, 渥美 達也.
2. 発表標題 シクロフィリンDをターゲットとしたANCA関連壊死性血管炎に対する新規治療薬の開発.
3. 学会等名 第47回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 外丸 詩野
2. 発表標題 細胞障害の制御とその破綻による病態発生 プロテアソームとストレス応答、病態関連性における役割.
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 牧田 啓史、大塚 紀幸、外丸 詩野、村田 恵理、池下 隼司、笠原 正典.
2. 発表標題 皮膚虚血再灌流障害におけるNKG2Dシステムの役割についての検討.
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 朴 鐘建、大塚 紀幸、外丸 詩野、鈴木 宏明、山城 勝重、笠原 正典.
2. 発表標題 子宮体部上皮性腫瘍におけるPSF3発現の臨床病理学的意義.
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 益田 紗季子、野々川 茉佑、西端 友香、岩崎 沙理、辻 隆裕、田中 敏、外丸 詩野、川上 民裕、石津 明洋. 4. 益田 紗季子、野々川 茉佑、西端 友香、岩崎 沙理、辻 隆裕、田中 敏、外丸 詩野、川上 民裕、石津 明洋.
2. 発表標題 ANCA関連血管炎(AAV)の壊死性病変部における好中球細胞外トラップ(NETs)の存在と病的意義. ANCA関連血管炎(AAV)の壊死性病変部における好中球細胞外トラップ(NETs)の存在と病的意義.
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷村 瞬、西田 睦、神島 保、西端 友香、益田 紗季子、中沢 大悟、外丸 詩野、渥美 達也、石津 明洋.
2. 発表標題 スタチンの関節炎抑制効果とその機序の解明.
3. 学会等名 日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田 睦、谷村 瞬、神島 保、西端 友香、益田 紗季子、中沢 大悟、外丸 詩野、渥美 達也、石津 明洋.
2. 発表標題 超高周波プローブを用いたSuperb Micro-vascular Imagingによる超音波検査でのラット足関節の早期関節炎診断.
3. 学会等名 日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 魚住 諒、益田 紗季子、西端 友香、谷村 瞬、中沢 大悟、外丸 詩野、石津 明洋.
2. 発表標題 免疫グロブリン製剤は好中球細胞外トラップ(NETs)の形成抑制を介してMPO-ANCA関連血管炎(MPO-AAV)の発症を抑制する.
3. 学会等名 日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 細胞傷害性T細胞(CTL)活性化用組成物	発明者 笠原正典, 外丸詩野 他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、P2019-200-JP01	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

#### 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石津 明洋  (Ishizu Akihiro)  (60321957)	北海道大学・保健科学研究院・教授    (10101)	
研究分担者	辻 隆裕  (Tsuji Takahiro)  (50462776)	北海道大学・医学研究院・客員研究員    (10101)	

#### 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
---------	---------