

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H01026

研究課題名（和文）炎症性Th17細胞の制御機構と組織炎症の分子基盤

研究課題名（英文）The molecular basis of tissue inflammation mediated by Th17 cells

研究代表者

廣田 圭司 (Hirota, Keiji)

京都大学・医生物学研究所・准教授

研究者番号：90631250

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、炎症性サイトカインであるインターロイキン-17を産生する炎症性Tヘルパー(Th17)細胞の分化機構、他の炎症関連との相互作用による炎症増悪化機構について解析を進めた。関節炎局所で高い病原性を示すTh17細胞の特徴を同定した。また、Th17細胞の機能を強力に調整するインターロイキン-23産生細胞の腸管内における機能獲得機構を明らかにした。炎症を増悪化させる因子として、GsdmdおよびRipk3は関与しないことを明らかにし、一方、滑膜炎を増悪化させるCCR2+炎症性単球の役割について明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、自己免疫疾患を起こす炎症性T細胞がどのように分化し機能するかを明らかにした。また、炎症性T細胞を強くコントロールするサイトカインIL-23を産生する樹状細胞が腸管組織でどのように機能を獲得するのかを明らかにした。自己免疫疾患での標的臓器で炎症を増幅させる細胞間相互作用の役割についても明らかにした。これらの分子機構や細胞を標的とすることで、将来的に、治療法開発に結びつくことが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this research project, we analyzed the differentiation mechanism of inflammatory T helper (Th17) cells that produce the inflammatory cytokine interleukin-17, and the mechanism of inflammation aggravation due to interaction with other inflammation-related cells. We identified the characteristics of Th17 cells that are highly pathogenic in the arthritic joints. We also revealed the mechanism by which interleukin-23-producing cells, which strongly regulate the function of Th17 cells, acquire functions in the gut. We elucidated that Gsdmd and Ripk3 are not involved as factors that exacerbate and aggravate inflammation, and on the other hand, we found the role of CCR2+ inflammatory monocytes that aggravate synovial inflammation.

研究分野：免疫学

キーワード：Th17細胞 自己免疫疾患 炎症性疾患 IL-17 IL-23

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

関節リウマチは世界人口の約 1%、本邦では約 70 万人が罹患している自己免疫疾患である。近年、炎症性サイトカインや T 細胞共刺激分子を標的とした生物学的製剤の登場により飛躍的に治療成績が向上した。しかし、生物学的製剤に不応性の関節リウマチ患者が約 30%あり、治療のアンメットニーズが存在する。不応性の患者層に対し、新規の免疫学的制御法の開発が必要とされている。関節リウマチを代表とする自己免疫性関節炎患者のゲノムワイド関連解析により、自己反応性 T 細胞が関節炎の惹起に中心的役割を果たすと考えられているが、それがどのような自己抗原を認識・活性化することで関節の組織炎症を惹起するのか、また、病態発症の時空間軸について不明な点が多い。

自己免疫性関節炎の疾患惹起に関わる抗原特異的な病態発症メカニズムについて未だ不明な部分が多く、「自己抗原反応性の T 細胞がどのような時空間軸で関節炎を惹起するのか」という疑問点は解決できていない。この研究テーマを進展させることにより、自己免疫性関節炎を中心に、自己反応性 T 細胞による自己免疫疾患の発症および炎症の慢性化の機序、疾患の臓器特異性の決定機構を明らかにでき、これらを基盤とした自己免疫疾患の新しい免疫学的制御法の確立に向けた研究成果が期待できる。

### 2. 研究の目的

自己免疫性関節炎 (SKG) モデルおよび腸管感染症モデルを用いて、インターロイキン-17 (IL-17) を産生する関節炎惹起性 T (Th17) 細胞の制御機構、関節炎局所に局在する Th17 細胞と炎症組織細胞による時空間的な相互作用と炎症増幅・慢性化機構の分子基盤を細胞・分子レベルで明らかにする。また、Th17 細胞を代表とする 17 型免疫応答をコントロールする IL-23 の産生制御機構についても明らかにする。具体的には、炎症性 T 細胞の T 細胞受容体 (TCR) を再構築した新規疾患モデルマウスの作製、自己免疫疾患の病因・病態に関わる新規の分子メカニズムの同定、炎症性 Th17 細胞の制御機構、炎症局所の Th17 細胞と炎症関連細胞のクロストークによる炎症増悪化の環境因子・炎症関連細胞死プログラムを同定することを目的とした。

研究を進めるにあたり、「(1)炎症性 Th17 細胞の自己抗原認識機構と自己免疫疾患発症」、「(2)Pathogenic Th17 細胞による破綻維持メカニズム」、「(3)Th17 細胞と滑膜炎関連細胞間のクロストーク因子の同定」のサブプロジェクトに取り組んだ。

### 3. 研究の方法

#### (1)マウス

CRISPR/Cas9 システムを用いて、細胞死の鍵となる分子 Ripk3 と Gsdmd 欠損マウスを新規に作製し、SKG マウスと掛け合わせて、Ripk3<sup>-/-</sup>SKG、Gsdmd<sup>-/-</sup>SKG、Ripk3<sup>-/-</sup>Gsdmd<sup>-/-</sup>SKG マウスを作製した。同様に、Il23a-IRES-Venus ノックインマウスを新規に作製し、CD11c-Cre、Notch2-flox マウスと掛け合わせて、CD11c-Cre Notch2-flox Il23a-IRES-Venus マウスを作製した。CCR2<sup>-/-</sup>、IL-17-eGFP、Foxp3-hCD2 レポーター、SKG マウスを掛け合わせて、CCR2<sup>-/-</sup>SKG および IL-17-eGFP Foxp3-hCD2 レポーターSKG マウスを作製した。関節炎局所の Th17 細胞の TCR から得られた TCR 鎖、TCR 鎖、それぞれの CDR 領域のシークエンス情報を基に、トランスジェニックマウス作製のコンストラクト作製をおこない、Th17-TCR をモノクローナルに発現するマウスを作製した。

#### (2)TCR レパートリー解析

IL-17-eGFP レポーターSKG マウスを用いて、関節炎局所の Th17 細胞をセルソーターで分取

し、TCR $\alpha$  鎖、TCR $\beta$  鎖、それぞれの CDR 領域のシーケンス情報および頻度を次世代シーケンサーで取得し、バイオインフォマティクス解析で。複数のマウスでオーバーラップした TCR レポートリーの同定を進めた。

### (3) 関節炎惹起

SKG マウスに Manan20mg を腹腔投与、または、SKG マウスの CD4 T 細胞を RAG2 $^{-/-}$  マウスに養子移入することで、関節炎を惹起した。

## 4. 研究成果

### (1) 炎症性 Th17 細胞の自己抗原認識機構と自己免疫疾患発症

IL-17-eGFP Foxp3-hCD2 レポーター-SKG マウスを用いて、同一個体の滑膜組織に共局在する IL-17-eGFP $^{+}$  Th17 細胞と Foxp3 $^{+}$  制御性 T 細胞の TCR レポートリー解析を進めることで、Th17 細胞、制御性 T 細胞の自己抗原認識機構と TCR の重複性の有無などを解析した。

この SKG 自己免疫性関節炎モデルでは、Th17 細胞と制御性 T 細胞間の TCR は重複せず、これら細胞サブセットは炎症組織内で異なった自己抗原を認識することで機能する可能性が示唆された。

次に、Foxp3 $^{+}$  制御性 T 細胞が IL-17 産生エフェクター Th17 細胞へと表現型が変化する可能性があるかどうか、またその逆についても検討をおこなった。それぞれの細胞を特異的に除去することができる抗体を使い炎症組織内で細胞除去後に解析をおこなった結果、それぞれの T 細胞系統間の可塑性はほとんど起こっていない結果を得た。したがって、炎症環境下においても Foxp3 $^{+}$  制御性 T 細胞には安定した系統維持機構が作動していることが示唆された。

同一個体の滑膜組織に共局在する IL-17-eGFP $^{+}$  Th17 細胞と Foxp3 $^{+}$  制御性 T 細胞の可塑性および Heterogeneity の解析として、シングルセル RNA シーケンス解析をおこなった結果、滑膜組織の Th17 細胞の Heterogeneity と一部の亜集団に、その集団特異的な遺伝子プロファイルがあることを同定した。

### (2) Pathogenic Th17 細胞による破綻維持メカニズム

Pathogenic Th17 細胞の炎症組織特異的なエフェクター Th17 細胞のプロファイルと Heterogeneity を解析するため、実験的自己免疫性脳脊髄炎または SKG 関節炎モデルの炎症組織に局在する Pathogenic Th17 細胞と生理的な条件下で機能しているパイエル板 Non-pathogenic Th17 細胞の遺伝子プロファイルを次世代シーケンサーで解析した。滑膜組織の Th17 細胞のユニークな遺伝子プロファイルの一つとして、神経細胞に高発現する転写因子の発現を見いだした。これらの結果は、炎症環境依存的にエフェクタープロファイルが制御され、Th17 細胞の組織特異的な慢性炎症維持に重要な役割を果たしていることが示唆された。現在、Th17 細胞での役割および自己免疫疾患の病態制御における機能を明らかにするため、条件的ノックアウトを用いた研究を引き続き展開している。

炎症性サイトカイン IL-23 は、17 型免疫応答を強力に制御する因子であり、Th17 細胞の分化・機能制御に関わる IL-23 産生細胞を詳細に解析可能にする IL-23 レポーター系統を作製した。このマウス系統を用いることで、シングルセルレベルでの IL-23 産生細胞の可視化と詳細な IL-23 誘導因子の同定が可能となった。

腸管免疫応答における IL-23 産生樹状細胞の機能的解析と IL-23 産生機能獲得に必要な腸内環境因子およびシグナル伝達分子を解析した結果、腸管 IL-23 産生樹状細胞に特異的な表面マーカーを同定した。IL-23-Venus レポーターマウスの解析で、定常状態の腸管粘膜固有層に IL-

23 産生細胞が常在することを見だし、腸管組織内の主要な IL-23 産生細胞は樹状細胞であり、マクロファージなどの他の Myeloid 系統の細胞からは IL-23 の産生が検出できなかった。加えて、IL-23 産生樹状細胞に特異的な表面マーカーとして、EpCAM と DCIR2 を同定した。また、分化メカニズムとして EpCAM、DCIR2 の発現上昇に Notch2 シグナルが必要であり、EpCAM+DCIR2+樹状細胞からの IL-23 産生能獲得にはレチノイン酸シグナルが重要な役割を果たすことを明らかにした。これらの結果から、腸管樹状細胞が IL-23 産生能を獲得するための「2 ステップモデル」を提唱し、論文発表をおこなった ( Ohara., et al. *J Exp Med.* 2024 )。

### (3) Th17 細胞と滑膜炎関連細胞間のクロストーク因子の同定

炎症滑膜組織での炎症の増悪・慢性化を起こす機構の一つとして、細胞死関連プログラムに着目した。特に、Necroptosis、Pyroptosis の SKG 関節炎に果たす役割について解析をおこなうため、これら細胞死の鍵となる分子 Ripk3 と Gsdmd 欠損マウスを作製した。Necroptosis、Pyroptosis 経路のクロストークも近年注目されており、Ripk3<sup>-/-</sup> Gsdmd<sup>-/-</sup> SKG 系統の作製も進め関節炎発症の有無および重症度についても評価した。

予想に反し、関節炎の病態には影響を与えず T 細胞依存性の自己免疫応答には Necroptosis、Pyroptosis 経路は関与しない可能性が示唆された。Necroptosis、Pyroptosis の自己免疫疾患および慢性炎症性疾患に対する役割は不明であるが、本研究成果により細胞死が関わる自己免疫疾患においても炎症の増悪化のみならず、これら分子が必須とされる IL-1 産生にも関与しないことを明らかにした。加えて、関節炎発症・増悪化に対して Necroptosis、Pyroptosis 経路のクロストークも必要でないことを明らかにし、論文発表をおこなった ( Takekuchi., et al. *Sci Rep.* 2021 )。

炎症局所における CCR2+炎症性単球の役割を明らかにするため、CCR2<sup>-/-</sup> SKG マウスを用いて自己免疫性関節炎に対する影響を調べた結果、CCR2+細胞の炎症滑膜への集積が病態の慢性化に必須の因子であることを明らかにした。

次に、どのようなサイトカインシグナルが CCR2+単球の活性化と関節炎の増悪化に影響するかを検証した。CCR2<sup>-/-</sup>とサイトカイン受容体<sup>-/-</sup> SKG マウスの骨髄を混合したキメラマウスを作製し、関節炎誘導能を評価した結果、特定の炎症性サイトカインシグナルが、CCR2+単球にエフェクター機能を付与することを示唆する結果を得ている。これら、サイトカインシグナルや、エフェクター機能発揮に必要な特異的分子を標的にできれば、自己免疫性関節炎の予防、治療法開発に結びつけることが可能である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Co Soriano John Clyde, Tsutsumi Shiho, Ohara Daiya, Hirota Keiji, Kondoh Gen, Niwa Tatsuya, Taguchi Hideki, Kadonosono Tetsuya, Kizaka Kondoh Shinae	4. 巻 8
2. 論文標題 Identification of Surface Markers and Functional Characterization of Myeloid Derived Suppressor Cell Like Adherent Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advanced Biology	6. 最初と最後の頁 e2300159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adbi.202300159	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 Ohara Daiya, Takeuchi Yusuke, Watanabe Hitomi, Lee Yoonha, Mukoyama Hiroki, Ohteki Toshiaki, Kondoh Gen, Hirota Keiji	4. 巻 221
2. 論文標題 Notch2 with retinoic acid license IL-23 expression by intestinal EpCAM+ DCIR2+ cDC2s in mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20230923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20230923	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 Tokifuji Yukiko, Hayabuchi Hodaka, Sasaki Takashi, Hara-Chikuma Mariko, Hirota Keiji, Takahashi Hayato, Amagai Masayuki, Yoshimura Akihiko, Chikuma Shunsuke	4. 巻 27
2. 論文標題 Targeting abatacept-resistant T-helper-17 cells by aldehyde dehydrogenase inhibition	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 108646 ~ 108646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.108646	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 Luca Domnica, Lee Sumin, Hirota Keiji, Okabe Yasutaka, Uehori Junji, Izawa Kazushi, Lanz Anna-Lisa, Schutte Verena, Sivri Burcu, Tsukamoto Yuta, Hauck Fabian, Behrendt Rayk, Roers Axel, Fujita Takashi, Nishikomori Ryuta, Lee-Kirsch Min Ae, Kato Hiroki	4. 巻 10
2. 論文標題 Aberrant RNA sensing in regulatory T cells causes systemic autoimmunity	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eadk0820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.adk0820	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 Shirakashi Mirei, Maruya Mikako, Hirota Keiji, Tsuruyama Tatsuaki, Matsuo Takashi, Watanabe Ryu, Murata Koichi, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Yoshifuji Hajime, Ohmura Koichiro, Elewaut Dirk, Sakaguchi Shimon, Fagarasan Sidonia, Mimori Tsuneyo, Hashimoto Motomu	4. 巻 74
2. 論文標題 Effect of Impaired T Cell Receptor Signaling on the Gut Microbiota in a Mouse Model of Systemic Autoimmunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 641 ~ 653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.42016	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 Lee Sumin, Hirota Keiji, Schuette Verena, Fujita Takashi, Kato Hiroki	4. 巻 629
2. 論文標題 Attenuation of regulatory T cell function by type I IFN signaling in an MDA5 gain-of-function mutant mouse model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 171 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.09.017	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 該当する

1. 著者名 Tanaka Atsushi, Maeda Shinji, Nomura Takashi, Llamas-Covarrubias Mara Anais, Tanaka Satoshi, Jin Lin, Lim Ee Lyn, Morikawa Hiromasa, Kitagawa Yohko, Akizuki Shuji, Ito Yoshinaga, Fujimori Chihiro, Hirota Keiji, et al, Sakaguchi Shimon	4. 巻 220
2. 論文標題 Construction of a T cell receptor signaling range for spontaneous development of autoimmune disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20220386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20220386	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 R, Kitagawa Y, Chen KY, Arai M, Ohara D, Nakamura Y, Yasuda K, Osaki M, Mikami N, Lareau CA, Watanabe H, Kondoh G, Hirota K, Ohkura N, Sakaguchi S.	4. 巻 54
2. 論文標題 Distinct Foxp3 enhancer elements coordinate development, maintenance, and function of regulatory T cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 947-961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2021.04.005.	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 Takeuchi Y, Ohara D, Watanabe H, Sakaguchi N, Sakaguchi S, Kondoh G, Morinobu A, Mimori T, Hirota K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Dispensable roles of Gsdmd and Ripk3 in sustaining IL-1 production and chronic inflammation in Th17-mediated autoimmune arthritis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 18679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-98145-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 小原乃也、廣田圭司	4. 巻 1
2. 論文標題 自己免疫疾患に関わるT細胞の制御因子	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 創薬研究者・アカデミア研究者が知っておくべき最新の免疫学とその応用技術	6. 最初と最後の頁 203-213
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 無
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 廣田圭司	4. 巻 29
2. 論文標題 炎症性Th17細胞による組織炎症の形成	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 15-17
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 無
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 廣田圭司	4. 巻 1
2. 論文標題 臨床医が知っておくべき免疫学のいま : PathogenicヘルパーT細胞と組織炎症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 別冊・医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 48-53
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 無
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 1) Ikeno Y, Ohara D, Takeuchi Y, Watanabe H, Kondoh G, Taura K, Uemoto S, Hirota K	4. 巻 15
2. 論文標題 Foxp3+ Regulatory T Cells Inhibit CCl4-Induced Liver Inflammation and Fibrosis by Regulating Tissue Cellular Immunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 584048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.584048	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 廣田圭司	4. 巻 274
2. 論文標題 PathogenicヘルパーT細胞と組織炎症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1214-9
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 無
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 廣田圭司	4. 巻 63
2. 論文標題 Th17細胞による関節炎惹起と慢性炎症の維持機構	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 リウマチ科	6. 最初と最後の頁 603-9
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 無
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 Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K.	4. 巻 41
2. 論文標題 The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Semin Immunopathol.	6. 最初と最後の頁 283-297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00281-019-00733-8.	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 Hojo MA, Masuda K, Hojo H, Nagahata Y, Yasuda K, Ohara D, Takeuchi Y, Hirota K, Suzuki Y, Kawamoto H, Kawaoka S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Identification of a genomic enhancer that enforces proper apoptosis induction in thymic negative selection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 2603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10525-1.	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 Takeuchi Y, Hirota K, Sakaguchi S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Synovial Tissue Inflammation Mediated by Autoimmune T Cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 1989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.01989.	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 Akamatsu M, Mikami N, Ohkura N, Kawakami R, Kitagawa Y, Sugimoto A, Hirota K, Nakamura N, Ujihara S, Kurosaki T, Hamaguchi H, Harada H, Xia G, Morita Y, Aramori I, Narumiya S, Sakaguchi S.	4. 巻 4
2. 論文標題 Conversion of antigen-specific effector/memory T cells into Foxp3-expressing Treg cells by inhibition of CDK8/19.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Immunol.	6. 最初と最後の頁 pii: eaaw2707.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.aaw2707.	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 Takeuchi Y, Hirota K, Sakaguchi S.	4. 巻 294
2. 論文標題 Impaired T cell receptor signaling and development of T cell-mediated autoimmune arthritis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunol Rev.	6. 最初と最後の頁 164-176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imr.12841.	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 廣田 圭司	4. 巻 269
2. 論文標題 自己免疫性関節炎の発症・慢性化の原因となる炎症ネットワークメカニズムの解明	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 603-604
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 無
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17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Luca D; Lee S; Hirota K; Okabe Y; Uehori J; Izawa K; Anna; Lanz L; Sch V; Sivri B; Tsukamoto Y; Hauck F; Behrend R; Roers A; Fujita T; Nishikomori R; Lee-Kirsch M; Kato H
2. 発表標題 Dysregulation of Treg homeostasis by ADAR1 deficiency and chronic MDA5 signaling
3. 学会等名 The 7th TOLL Conference, Rotterdam, Netherlands (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hiroki Mukoyama; Yusuke Takeuchi; Daiya Ohara; Hitomi Watanabe, Gen; Kondoh; Akio Morinobu; Keiji Hirota
2. 発表標題 GM-CSF-induced differentiation and activation of CCR2+ monocytes in inflamed joints exacerbates synovial inflammation in autoimmune arthritis
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Chiba, Japan (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Daiya Ohara; Yusuke Takeuchi; Hitomi Watanabe; Yoonha Lee; Hiroki Mukoyama; Toshiaki Ohteki; Gen Kondoh; Keiji Hirota
2. 発表標題 Sequential Notch2 and retinoic acid signals license IL-23 expression by EpCAM+ DCIR2+ CD103- cDC2 in gut-associated lymphoid tissues
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Chiba, Japan (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yusuke Takeuchi; Daiya Ohara; Hitomi Watanabe; Gen Kondoh; Akio Morinobu; Keiji Hirota
2. 発表標題 Differential TCR affinities for self antigens between Treg and arthritogenic Th17 cells shape the functional imbalance that cause autoimmune arthritis
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Chiba, Japan (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Keiji Hirota
2. 発表標題 Sequential Notch2 and retinoic acid signals lices Notch2 and retinoic acid signals induce IL-23 expression by EpCAM+ DCIR2+ cDC2s in gut-associated lymphoid tissues
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Chiba, Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Ohara D; Takeuchi Y; Watanabe H; Lee Y; Mukoyama H; Ohteki T; Kondoh G; Hirota K
2. 発表標題 An IL-23 reporter strain reveals the developmental identity and functional regulations of the IL-23-producing gut cDC2s that mediate mucosal host defense against infectious pathogens
3. 学会等名 11th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society, Athen, Greece (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Daiya Ohara; Hitomi Watanabe; Yusuke Takeuchi; Yoonha LEE; Mukoyama Hiroki; Gen Kondoh; Keiji Hirota
2. 発表標題 An IL23a-Venus reporter strain reveals the spatio-temporal regulation of IL-23-producing cDC2 subset in gut-associated lymphoid tissues
3. 学会等名 第51回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Takeuchi; Daiya Ohara; Hitomi Watanabe; Gen Kondoh; Akio Morinobu; Keiji Hirota
2. 発表標題 Differential TCR repertoire for joint self-antigens determines the functional balance between the regulatory T and arthritogenic T cells in T cell-mediated autoimmune arthritis
3. 学会等名 第51回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroki Mukoyama; Yusuke Takeuchi; Daiya Ohara; Hitomi Watanabe; Gen Kondoh; Akio Morinobu; Keiji Hirota
2. 発表標題 Regulation and cell fate of CCR2 + inflammatory monocytes in the development of T cell-dependent autoimmune arthritis
3. 学会等名 第51回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ohara D, Takeuchi Y, Watanabe H, Kondoh G, Hirota K.
2. 発表標題 Foxp3+ regulatory T cells suppress chronic inflammation and fibrosis in the liver by regulating tissue cellular immunity in CCl4-induced liver injury
3. 学会等名 第50回 日本免疫学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣田 圭司
2. 発表標題 自己免疫性関節炎の滑膜組織炎症における炎症性細胞サブセットの役割
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣田 圭司
2. 発表標題 関節炎モデルSKGマウスを用いた免疫学的解析
3. 学会等名 第63回 日本リウマチ学会学術集会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北條未来、増田喬子、北条広朗、長畑洋佑、安田圭子、小原及也、竹内悠介、廣田圭司、鈴木穰、河本宏、河岡慎平
2. 発表標題 胸腺における負の選択に特化した機能を持つゲノミックエンハンサーの同定と機能解析
3. 学会等名 Kyoto T Cell Conference 第29回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川上竜司、北川瑤子、Chen K、安田圭子、大倉永也、渡邊仁美、近藤玄、廣田圭司、坂口志文
2. 発表標題 胸腺Treg分化におけるFoxp3-CNS0/CNS3領域の重要性
3. 学会等名 Kyoto T Cell Conference 第29回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirota K, Yasuda K, Kitagawa Y, Kawakami R, Watanabe H, Kondoh G, Sakaguchi S
2. 発表標題 Satb1 controls GM-CSF and PD-1 expression by pathogenic Th17 cells
3. 学会等名 7th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawakami R, Kitagawa Y, Yasuda K, Mikami N, Ohkura N, Watanabe H, Chen K, Kondoh G, Hirota K, Sakaguchi S
2. 発表標題 A crucial role of the conserved non-coding sequences Foxp3-CNS0 and -CNS3 in the lineage specification of thymic Foxp3+ regulatory T cells
3. 学会等名 第48回 日本免疫学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi Y, Watanabe H, Kondoh G, Sakaguchi N, Sakaguchi S, Hirota K
2. 発表標題 Gsdmd and Ripk3 are dispensable for the induction and chronic inflammation of SKG arthritis
3. 学会等名 第48回 日本免疫学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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

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		
ドイツ	ボン大学		