

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 5 日現在

機関番号：82603
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21591187
 研究課題名（和文）自然免疫活性化による甲状腺自己免疫発症機構の解明と新たな治療法の開発
 研究課題名（英文）Innate immune activation and thyroid autoimmunity

研究代表者
 鈴木 幸一（KOICHI SUZUKI）
 国立感染症研究所・ハンセン病研究センター感染制御部・室長
 研究者番号：20206478

研究成果の概要（和文）：

培養甲状腺細胞 FRTL-5 を 2 本鎖 DNA(dsDNA)および dsRNA で刺激し、一定時間培養後の自然免疫関連遺伝子や甲状腺機能遺伝子発現変化を解析することによって、細胞傷害時に核から漏出するゲノム DNA 断片が細胞質内 histone H2B によって認識され、その結果として自然免疫および獲得免疫反応が活性化されることが示された。以上から、外傷や虚血再灌流などの細胞傷害が自己免疫反応を開始するための誘因となる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Activation of innate and acquired immune responses, which can be induced by infection, inflammation or tissue injury, may impact the development of autoimmunity. Using cultured thyroid cells, we show that cell injury prompts the release of genomic DNA into the cytosol, which is associated with the production of type I interferons (IFNs), inflammatory cytokines and chemokines. Molecules necessary for antigen processing and presentation to lymphocytes are also induced in thyroid cells by injury. In order to identify molecules responsible for sensing cytosolic dsDNA, we directly identified the cellular proteins that bound a dsDNA sepharose column by mass spectrometry. Our analysis identified genomic DNA fragments released by cell injury are recognized by extrachromosomal histone H2B, which results in the activation of genes involved in both innate and acquired immune responses in thyroid cells and suppression of thyroid function.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	0	1,700,000
2010 年度	1,100,000	0	1,100,000
2011 年度	700,000	0	700,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	0	3,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：甲状腺・自己免疫疾患・自然免疫

1. 研究開始当初の背景

ウイルス感染によって亜急性甲状腺炎を発症し、さらにバセドウ病へと進展する報告例

は多く、また、C 型ウイルス性肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療患者の約 40%に

において甲状腺自己抗体価が上昇し、15%に自己免疫を発症するという報告もある。しかしながら、これらによる自己免疫誘発機序は不明であるとともに、なぜ甲状腺がそのような免疫系による攻撃の対象となりやすいかという点に関しても、未だ合理的な説明はなされていない。

バセドウ病患者の甲状腺濾胞上皮細胞上には、主要組織適合性抗原複合体(MHC) class II が異常発現していることが報告され、実験的にも MHC class II と TSH 受容体(TSHR)をとともに発現させた線維芽細胞でマウスを免疫するとバセドウ病が発症することが確認されていることなどから、甲状腺細胞における MHC 異常発現が自己免疫発症の引き金となる可能性が示唆される。このような獲得免疫反応が効率良く起こるためには、アジュバンドの作用が必要であるが、感染の際に病原体構成成分(pathogen-associated molecular patterns: PAMPs)が Toll 様受容体(TLR)などの pattern recognition receptors (PRRs)によって認識されることによる自然免疫活性化経路の詳細が明らかにされ、獲得免疫反応におけるアジュバンドとして作用するという位置付けがなされてきた。我々も甲状腺細胞自身や肥満細胞が持つ TLR 依存性あるいは非依存性経路により自然免疫系が活性化されることを報告してきた。

これに加えて、我々は、感染や組織傷害、あるいはアポトーシスの際に病原体や宿主細胞自身から遊離する二本鎖構造のゲノム DNA 断片(dsDNA)が、強力な内因性アジュバンドとして働き、自然免疫を活性化して甲状腺細胞に MHC 異常発現を誘導することを明らかにした。また、甲状腺機能に必須の各種遺伝子発現を誘導する甲状腺刺激ホルモン(TSH)は甲状腺の MHC 発現を抑制するが、逆に MHC 発現の誘導に必須の IFN や class II transactivator (CIITA)は、甲状腺固有遺伝子の発現を転写レベルで抑制することなどを示した。

これらのことから、正常甲状腺においては自己抗原となる遺伝子と抗原提示に関わる遺伝子の発現が相補的に調節されており、両者の発現が同時に亢進することによる自己抗原提示というリスクを回避しているのではないかと考えられた。一方で、感染や細胞傷害、あるいは全身性の大量の IFN 投与などによって自然免疫系が強く誘導された際には、甲状腺細胞自身が持つアジュバンド作用が活性化され、このバランスが崩れることが自己免疫を誘発する一因となりうるの

はないかと考えられる。

自己免疫疾患においては、通常は感染の初期に一過性に作用する自然免疫系が持続的に活性化することが病態の遷延に寄与する一因と考えられる。したがって、異常に亢進した自然免疫反応を抑えることが出来れば有効な治療法となりうるが、炎症の場では多くの種類のサイトカインやケモカイン、IFN が分泌されており標的が多いために容易ではない。我々は、ある種のプリン誘導體などの小分子薬剤が、自然免疫に関わる細胞内シグナルを阻害すると同時に MHC 発現を抑制することを報告しているが、これらによって効果的な免疫抑制が可能となることが期待される。

2. 研究の目的

自己免疫疾患の多くは、複数の遺伝的要因と環境要因とが複合的に作用して発症する多因子疾患であるが、自己寛容の原則から逸脱した異常な免疫反応を引き起こす直接の誘因は未だ不明である。甲状腺は代表的な自己免疫標的組織であり、感染やインターフェロン(IFN)投与を契機として自己免疫を発症する症例が多く報告されている。

本研究では、近年大きく進展した自然免疫系の役割に関する最新の知見に基づき、甲状腺における自己免疫発症の分子機構を自然免疫系との関連において明らかにすることを第一の目標とする。さらに、得られた成果を活用し、これまでの我々の研究において既に候補の絞り込みが進んでいる小分子薬剤が持つ甲状腺自然免疫作用の抑制機序を明らかにし、全身的な免疫抑制などの副作用を回避可能な効果的な免疫抑制剤の開発に向けた研究を行う。

3. 研究の方法

培養甲状腺細胞 FRTL-5 を 2 本鎖 DNA(dsDNA)および dsRNA で刺激し、自然免疫関連遺伝子や甲状腺機能遺伝子発現変化を解析する。変動を示した遺伝子群のパターンから、自然免疫活性化によって甲状腺内分泌機能および自己免疫誘導に関与する分子とその前後のシグナル経路の探索も行う。さらに、これまでの自然免疫研究で得られた知見から、自然免疫活性化が甲状腺細胞に与える影響の全体像を明らかにする。特にシグナル伝達系路やインスリン・IGF シグナルとのクロストークが明らかになっている TSH 受容体からのシグナルに関しては、自然免疫シグナルとの相互作用の有無に関して重点的に検討を行う。また自然免疫活性化によって発現

が変動する miRNA を同定し、免疫応答に果たす役割を明らかにするとともに、それらが甲状腺機能遺伝子を標的にするか否かについても検討を行う。

さらに、細胞に電気刺激あるいは培養液からの栄養除去、乾燥など様々な傷害を与えた際の自然免疫関連遺伝子発現を dsDNA をトランスフェクションした場合と比較しながら確認を行う。遺伝子発現は RT-PCR や real-time PCR および interferon-beta プロモーター配列を持つルシフェラーゼ・レポーター遺伝子トランスフェクションしプロモーター活性の評価を行う。

また、そのような細胞傷害の際に、実際に細胞質にゲノム DNA 断片が確認されるかについて生化学的に細胞質分画を精製して DNA を定量することによって評価する。これらのデータは、病原体の感染が無い状態で、外傷や虚血再灌流など純粋に細胞傷害のみが起こることでも甲状腺細胞が持つ自然免疫能が活性化される可能性の裏付けとなる。さらに、そのような細胞質中に存在する dsDNA が細胞によってどの様に認識されるかについても検討を行う。

4. 研究成果

(1) 培養甲状腺細胞 FRTL-5 を 2 本鎖 DNA (dsDNA) および dsRNA で刺激し、一定時間培養後の自然免疫関連遺伝子や甲状腺機能遺伝子発現変化を解析した。その結果、interferon -beta, TNF-alpha, IL-6 などのサイトカイン、CCl2, CCL4, CCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL11 などのケモカインの発現が誘導されることを確認した。さらに、MHC class I, class II の発現とともに、それらを誘導する転写共役因子 RFX5, CIITA などの発現も誘導された。甲状腺特異遺伝子では、thyroglobulin の発現が抑制され、sodium/iodide symporter (NIS) 発現も弱く抑制されたが、その他の遺伝子発現に大きな変動は認められなかった。FRTL-5 細胞における放射性ヨード取込みは dsDNA, dsRNA とともに強く抑制した。

(2) 非腫瘍性の甲状腺細胞において発現する microRNA (miRNA) はその量や機能ともに不明であることから、FRTL-5 細胞に発現する miRNA を DNA マイクロアレイによって網羅的に解析した。その結果、甲状腺細胞においても高レベルで発現する miRNA が多数存在し、それらの一部は甲状腺刺激ホルモン(TSH)や thyroglobulin によって発現量が減少したことから、甲状腺において重要な働

きをしている可能性が示唆された。また、外部から dsDNA を transfection により細胞内に導入する事だけでなく、細胞傷害によって漏出するゲノム DNA 断片も同様の dsDNA 作用がある可能性が示された。

(3) FRTL-5 に強い電荷をかけたり培養液を一時除去するなどして、病原体や免疫担当細胞の介在の無い状態下において細胞傷害を与えた細胞の細胞質分画をショ糖密度勾配遠心法によって精製し、そこから DNA を抽出し、分光光度計による定量、アガロースゲル電気泳動および PCR によってゲノム DNA 断片が漏出していることを証明した。さらに、その際に自然免疫や獲得免疫に関連する I 型インターフェロン、炎症性サイトカイン、ケモカイン、MHC 遺伝子などの発現が誘導されることを RT-PCR や real-time PCR によって確認した。そのような遺伝子発現誘導は、細胞外から 2 本鎖 DNA(dsDNA) をトランスフェクションした場合の反応と同様であった。

(4) 細胞質内 2 本鎖 DNA 認識機構を明らかにする目的で、dsDNA に結合するが ssDNA には結合しない FRTL-5 細胞の細胞質タンパクを調製し、質量分析による網羅的解析を行った。その結果、細胞質内 dsDNA 認識分子として histone H2B が得られた。Histone H2B を plasmid 発現ベクターを用いて過剰発現させると dsDNA 刺激によるインターフェロン・ベータ遺伝子のプロモーター活性が増強し、逆に siRNA でノックダウンすると減弱した。以上のことから、細胞傷害時に核から漏出するゲノム DNA 断片が細胞質内 histone H2B によって認識され、その結果として自然免疫および獲得免疫反応が活性化されることが示された。以上から、外傷や虚血再灌流などの細胞傷害が自己免疫反応を開始するための誘因となる可能性が示唆された。

(5) 甲状腺細胞の機能に影響を与える因子を総合的に評価するために、FRTL-5 細胞を TSH、インスリン、ウシ血清、抗甲状腺剤である PTU や MMI、さらにサイログロブリン(Tg)などで刺激した後に細胞から RNA を調製し、cDNA に逆転写した後にラット全遺伝子を搭載した DNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現変動の解析を行った。その結果、PTU によって TSH 非存在下においても甲状腺のヨード輸送体 NIS の発現が誘導されることがわかった。また、PTU によって誘導される NIS タンパクは TSH によって誘導されるタンパクに比べて未熟で細胞膜への局在も少

ないことがわかった。

(6) Tg によって TSH や Insulin/IGF-1 非存在下において細胞増殖や細胞内シグナル伝達に関与する遺伝子発現が誘導されることがわかった。そこで、Tg による細胞増殖誘導機構に関わる細胞内シグナル伝達系路に関して検討を行ったところ、MAPK/Erk 経路が活性化することを明らかにした。さらに、TSH や Tg によって変動する miRNA に関して検討を行い、甲状腺における TSH の作用を介在する miRNA として miR-16 と miR-195 を同定するとともに、*Mapk8*, *Ccne1*, *Cdc6* などの細胞増殖に関わる遺伝子が上記 miRNA の標的となっていることを証明した。

これらの研究成果は、甲状腺におけるこれまで知られていなかった新たな甲状腺機能調節因子であり、これらによる甲状腺機能調節機構の異常は種々の病態とも深く関連すると考えられることから、これらの分子機構を標的とする新たな治療法開発のための基盤となると期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

1. Kawashima A, Tanigawa K, Akama T, Wu H, Sue M, Yoshihara A, Ishido Y, Kobiyama K, Takeshita F, Ishii KJ, Hirano H, Kimura H, Sakai T, Ishii N and Suzuki K. Fragments of genomic DNA released by injured cells activate innate immunity and suppress endocrine function in the thyroid. *Endocrinology* 152:1702-1712, 2011. doi: 10.1210/en.2010-1132
2. Suzuki K, Kawashima A, Yoshihara A, Akama T, Sue M, Yoshida A and Kimura HJ. Role of thyroglobulin on negative feedback autoregulation of thyroid follicular function and growth. *J Endocrinol* 209:169-174, 2011. doi: 10.1530/JOE-10-0486
3. Kawashima A, Tanigawa K, Akama T, Yoshihara A, Ishii N, Suzuki K. Innate immune activation and thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 96(12), 3661-3671, 2011. doi: 10.1210/jc.2011-1568
4. Noguchi Y, Harii N, Giuliani C, Tatsuno I, Suzuki K and Kohn LD. Thyroglobulin (Tg) induces thyroid cell growth in a concentration-specific manner by a mechanism other than thyrotropin/cAMP stimulation. *Biochem Biophys Res Commun* 391:890-894, 2010. doi:10.1016/j.bbrc.2009.11.158
5. Yamazaki K, Tanigawa K, Suzuki K, Yamada E, Yamada T, Takano K, Obara T and Sato K. Iodide-induced chemokine and gene related to immunological function in cultured human thyroid follicles in the presence of TSH. *Thyroid* 20(1):67-76, 2010. doi:10.1089/thy.2009.0242
6. Suzuki K, Kimura H, Wu H, Kudo N, Kim WB, Suzuki S, Yoshida A, Caturegli P and Kohn LD. Excess iodide decreases transcription of NIS and VEGF genes in rat FRTL-5 thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 393:286-290, 2010. doi:10.1016/j.bbrc.2010.01.123
7. Chen CY, Kimura H, Westra W, Kimura M, Landek-Salgado M, Suzuki K, Rose NR and Caturegli P. Regenerative Potentials of the Murine Thyroid in Experimental Autoimmune Thyroiditis: Role of CD24. *Endocrinology* 150: 492-499, 2009. doi: 10.1210/en.2008-0639
8. Yoshida A, Hisatome I, Taniguchi S-I, Shirayoshi Y, Yamamoto Y, Miake J, Okura T, Akama T, Igawa O, Shigemasa C, Kamiyo K, Ikuyama S, Caturegli P and Suzuki K. Pendrin is a novel autoantigen recognized by patients with autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 94(2):442-8, 2009. doi: 10.1210/jc.2008-1732
9. Kimura HJ, Rocchi R, Landek-Salgado MA, Suzuki K, Chen CY, Kimura M, Rose NR, Caturegli P. Influence of signal transducer and activator of transcription-1 signaling on thyroid morphology and function. *Endocrinology* 150(7):3409-3416, 2009. doi: 10.1210/en.2008-1769
10. Wu H, Suzuki S, Sellitti D, Doi SQ, Tanigawa K, Aizawa S, Akama T, Kawashima A, Mishima M, Ishii N, Yoshida A, Hisatome I, Koles NL, Katoh R and Suzuki K. Expression of a thyroglobulin (Tg) variant in mouse kidney glomerulus. *Biochem Biophys Res Commun* 389:269-273, 2009. doi:10.1016/j.bbrc.2009.08.129
11. Kimura JH, Chen YC, Tzou SC, Rocchi

R, Landek-Salgado M, Suzuki K, Kimura M, Rose NR and Caturegli P. Immunoproteasome overexpression underlies the pathogenesis of thyroid oncocytes and primary hypothyroidism: studies in human and mice. *PLoS One* 4:e7857, 2009. doi:10.1371/journal.pone.0007857

[学会発表] (計 42 件)

1. A. Kawashima, F. Takeshita, K. Ishii, K. Suzuki. Fragments of genomic DNA released by injured cells activate innate immunity and suppress endocrine function in the thyroid. 第40回日本免疫学会学術集会。2011年11月27-29日、幕張。
2. 木村博昭、鈴木幸一、高橋将文、Patrizio Caturegli. 甲状腺特異的IFN γ トランスジェニックマウスの慢性炎症発現はC57BL/6系統群に限られ、MHCハプロタイプに依存しない。第54回日本甲状腺学会学術集会。2011年11月21-23日、大阪。
3. 吉原 彩、川島 晃、赤間 剛、須江麻里子、Huhehasi Wu、谷川和也、石藤雄子、廣井直樹、芳野 原、鈴木幸一。DUOX2によるH₂O₂産生はサイログロブリン(Tg)によって制御される。第54回日本甲状腺学会学術集会。2011年11月21-23日、大阪。
4. 鈴木幸一。甲状腺が持つ免疫能 —自己免疫性甲状腺疾患との関わり—。第4回久留米・佐賀甲状腺研究会、特別講演。2011年10月15日、佐賀。
5. A. Yoshihara, A. Kawashima, K. Tanigawa, H. Wu, T. Akama, M. Sue, Y. Ishido, N. Hiroi, G. Yoshino, K. Suzuki. Regulation of H₂O₂ generation by thyroglobulin in FRTL-5. 35th Meeting of The European Thyroid Association. September 10-14, 2011, Kraków, Poland.
6. T. Akama, A. Kawashima, H. Wu, K. Tanigawa, M. Sue, A. Yoshihara, Y. Ishido, K. Suzuki. microRNAs regulate thyroid cell proliferation induced by TSH and thyroglobulin. 35th Meeting of The European Thyroid Association. September 10-14, 2011, Kraków, Poland.
7. 木村博昭、鈴木幸一、臼井文武、Noel R. Rose、Patrizio Caturegli、高橋将文。慢性甲状腺炎における免疫プロテアソームの役割。第32回日本炎症再生医学会。2011年6月2-3日、京都。
8. 鈴木幸一。ペンドレッド症候群原因遺伝子PDS(SLC26A4)の発現分布と機能。第84回内分泌学会、シンポジウム5「ペンドリ
- ンの多彩な機能と臨床像の統合的解析」。2011年4月21-23日、神戸。
9. 吉原 彩、須江麻里子、赤間 剛、Huhehasi Wu、川島 晃、谷川和也、石藤雄子、廣井直樹、芳野原、鈴木幸一。サイログロブリンによるDUOX2を介した甲状腺ホルモン生成制御。第84回日本内分泌学会。2011年4月21-23日、神戸。
10. 須江麻里子、中村はな、川島晃、赤間剛、Huhehasi Wu、谷川和也、吉原彩、石藤雄子、廣井直樹、芳野原、鈴木幸一。PTUはラットFRTL-5細胞においてNIS遺伝子発現とヨード取り込みを誘導する。第84回日本内分泌学会。2011年4月21-23日、神戸。
11. 吉原彩、谷川和也、川島晃、Huhehasi Wu、赤間剛、須江麻里子、石藤雄子、廣井直樹、芳野原、鈴木幸一。サイログロブリン(Tg)によるDUOX遺伝子発現調節。第27回甲状腺病態生理研究会。2011年1月22日、東京。
12. 鈴木幸一、川島晃、赤間剛、吉原彩、須江麻里子。自己免疫性甲状腺疾患発症の免疫学的機序の基礎と最近の進歩。第27回甲状腺病態生理研究会、特別講演。2011年1月22日、東京。
13. 赤間剛、川島晃、Huhehasi Wu、谷川和也、須江麻里子、吉原彩、石藤雄子、鈴木幸一。microRNA (miRNA)によって制御される甲状腺細胞増殖機構の解明。第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会合同大会。2010年12月7-10日、神戸。
14. 吉原 彩、須江麻里子、赤間 剛、Huhehasi Wu、川島 晃、谷川和也、石藤雄子、廣井直樹、芳野原、鈴木幸一。DNAマイクロアレイを用いたサイログロブリン(Tg)による甲状腺遺伝子発現変化の検討。第53回日本甲状腺学会。2010年11月11-13日、長崎。
15. 須江麻里子、赤間剛、川島晃、Huhehasi Wu、谷川和也、吉原彩、石藤雄子、廣井直樹、芳野原、鈴木幸一。サイログロブリン(Tg)はAkt経路およびMAPK経路を活性化し、TSHとは異なる経路で細胞増殖を誘導する。第53回日本甲状腺学会。2010年11月11-13日、長崎。
16. 川島晃、谷川和也、Huhehasi Wu、赤間剛、須江麻里子、吉原彩、石藤雄子、鈴木幸一。甲状腺細胞傷害による自然・獲得免疫反応の誘導機構の解明。第53回日本甲状腺学会。2010年11月11-13日、長崎。
17. 赤間剛、川島晃、Huhehasi Wu、谷川和也、須江麻里子、吉原彩、石藤雄子、鈴木幸一。TSH やthyroglobulin による甲

- 腺細胞増殖を制御するmiRNAとその標的遺伝子の同定。第53回日本甲状腺学会。2010年11月11-13日、長崎。
18. 木村博昭, 鈴木幸一, 高橋将文, Patrizio Caturegli. 免疫プロテアソームサブユニットLMP7異常は橋本病に類似した病態を誘導する。第53回日本甲状腺学会。2010年11月11-13日、長崎。
 19. 鈴木幸一. サイログロブリンによる甲状腺細胞増殖や遺伝子発現調節機構の解明。研究創成賞講演。第53回日本甲状腺学会。2010年11月11-13日、長崎。
 20. K. Suzuki, A. Kawashima, K. Tanigawa, H. Wu, T. Akama, M. Sue, A. Yoshihara, Y. Ishido and H. Kimura. Innate immunity and thyroid autoimmunity. International Molecular Thyroidology Symposium. 第53回日本甲状腺学会。2010年11月11-13日、長崎。
 21. 鈴木幸一, 川島晃, 谷川和也, Huhehasi Wu, 赤間剛, 須江麻里子, 吉原彩, 石藤雄子, 木村博昭. 甲状腺自己免疫発症や機能低下誘導に関与する新しい因子: 病原体、ゲノムDNA断片と免疫プロテアソーム。第14回日本内分泌病理学会、シンポジウム「難治性甲状腺疾患と病理」。2010年10月29-30日、京都。
 22. M. Sue, T. Akama, A. Kawashima, H. Wu, K. Tanigawa, Y. Ishido, A. Yoshihara, N. Hiroi, K. Tsuboi, G. Yoshino, K. Suzuki. Thyroglobulin (Tg) activates MAPK pathways to induce thyroid cell growth. 14th International Thyroid Congress. September 11-16, 2010, Paris.
 23. T. Akama, A. Kawashima, H. Wu, K. Tanigawa, M. Sue, A. Yoshihara, Y. Ishido, K. Suzuki. TSH and thyroglobulin modulate microRNA expression that regulate thyroid cell growth. 14th International Thyroid Congress. September 11-16, 2010, Paris.
 24. H. Wu, S. Suzuki, DF. Sellitti, SQ. Doi, K. Tanigawa, S. Aizawa, T. Akama, A. Kawashima, A. Yoshida, I. Hisatome, N. L. Koles, K. Suzuki. Expression of a thyroglobulin (Tg) variant in mouse kidney glomerulus. 14th International Thyroid Congress. September 11-16, 2010, Paris.
 25. K. Matsuzawa, A. Yoshida, S. Taniguchi, H. Ohkura, S. Izawa, C. Shigemasa, K. Kamijyo, S. Fukata, J. Tajiri, E. Nishihara, A. Miyauchi, K. Suzuki. Anti-pendrin antibody, a novel autoantibody, in autoimmune and inflammatory thyroid disease. 14th International Thyroid Congress. September 11-16, 2010, Paris.
 26. M. Sue, H. Nakamura, A. Kawashima, Y. Ishido, H. Wu, T. Akama, K. Tanigawa, LD. Kohn, K. Suzuki. The effect of anti-thyroid drugs on Sodium-Iodide-Symporter (NIS) expression in rat thyroid FRTL-5 cells. 14th International Congress of Endocrinology, March 26-30, 2010, Kyoto, Japan.
 27. T. Akama, A. Kawashima, H. Wu, K. Tanigawa, M. Sue, Y. Ishido and K. Suzuki. Identification of microRNAs that regulate thyroid physiology. 14th International Congress of Endocrinology, March 26-30, 2010, Kyoto, Japan.
 28. A. Yoshida, K. Matsuzawa, Y. Ohkura, S. Izawa, K. Kamijo, S. Hukata, J. Tajiri, E. Nishihara, S. Taniguchi, C. Shigemasa and K. Suzuki. Anti-Pendrin antibody in autoimmune and inflammatory thyroid disease. 14th International Congress of Endocrinology, March 26-30, 2010, Kyoto, Japan.
 29. R. Katoh, T. Kondo, K. Suzuki. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in thyroid cancers and its application to therapeutics. (JES-Sponsored Symposia. Molecular aspects of endocrine tumor update.) 14th International Congress of Endocrinology, March 26-30, 2010, Kyoto, Japan.
 30. 山崎和子, 谷川和也, 鈴木幸一, 山田恵美子, 山田哲, 高野加寿恵, 佐藤幹二. 無機ヨードはリンパ球ではなく甲状腺細胞に作用してchemokine (CCL2, CXCL8, CXCL14)を活性化し甲状腺機能抑制的に作用する。第83回日本内分泌学会。2010年3月25-28日、京都。
 31. 山崎和子, 谷川和也, 鈴木幸一, 山田恵美子, 山田哲, 高野加寿恵, 佐藤幹二. 無機ヨードはヒト甲状腺濾胞培養系においてICAM1やケモカイン(CCL2, CXCL8, CXCL14)を活性化し甲状腺機能抑制的に作用する。第26回甲状腺病態生理研究会。2010年1月23日、東京。
 32. 吉田明雄, 谷口晋一, 重政千秋, 上條桂一, 深田修司, 田尻淳一, 西原永潤, 宮内昭, 谷山松雄, 鈴木幸一. ペンドレド症候群の基礎と臨床。第52回日本甲状腺学会、専門医教育セミナー。2009年11月3-5日、名古屋。

33. 須江麻里子、中村はな、川島晃、石藤雄子、Huhehasi Wu、赤間剛、谷川和也、Leonard D. Kohn、鈴木幸一。抗甲状腺薬が甲状腺機能遺伝子発現に与える影響の違い。第52回日本甲状腺学会。2009年11月3-5日、名古屋。
34. 松澤和彦、谷口晋一、大倉裕子、伊澤正一郎、西原永潤、宮内昭、深田修司、上條桂一、重政千秋、鈴木幸一、吉田明雄。新しい破壊性甲状腺病態マーカー：抗ペンドリン抗体。第52回日本甲状腺学会。2009年11月3-5日、名古屋。
35. 木村博昭、鈴木幸一、Melissa A. Landek-Salgado, Patrizio Caturegli。橋本病の病態形成には免疫プロテアソームが関与する。第52回日本甲状腺学会。2009年11月3-5日、名古屋。
36. 山崎和子、谷川和也、鈴木幸一、山田恵美子、山田哲、高野加寿恵、佐藤幹二。無機ヨードはヒト甲状腺細胞培養系においてICAM1やケモカイン（CCL2, CXCL8, CXCL14）の産生を増強し、甲状腺機能に抑制的に作用する。第52回日本甲状腺学会。2009年11月3-5日、名古屋。
37. 鈴木幸一。サイログロブリンが持つ細胞増殖・遺伝子発現調節機能を担う活性部位の同定。第52回日本甲状腺学会、研究創成賞講演。2009年11月3-5日、名古屋。
38. H. Kimura, MA. Landek-Salgado, K. Suzuki, P. Caturegli. Infiltrating macrophages induce oncocyte phenotype in *thy1*-IFN γ transgenic mouse thyroids: A critical role of LMP2 in the pathogenesis of oncocyte. 9th Asia Oceania Thyroid Association Congress. November 1-4, 2009, Nagoya.
39. 須江麻里子、吉原彩、渡邊奈津子、一条貴政、石川真由美、安藤恭代、上芝元、廣井直樹、鈴木幸一、坪井久美子、芳野原。GH産生下垂体腺腫に2次性拡張型心筋症を合併した一例。第13回日本内分泌病理学会学術総会。2009年10月24-25日、甲府市。
40. 木村博昭、Melissa Landek-Salgado、鈴木幸一、Patrizio Caturegli。免疫プロテアソームによる甲状腺機能と濾胞形態の調節。第13回日本内分泌病理学会学術総会。2009年10月24-25日、甲府市。
41. Huhehasi Wu、鈴木さゆり、Donald F. Sellitti, Sonia Q. Doi、赤間剛、相沢清香、川島晃、谷川和也、吉田明雄、加藤良平、鈴木幸一。マウス腎臓におけるサイログロブリン遺伝子断片の発現と意義。第13回日本内分泌病理学会学術総会。2009年10月24-25日、甲府市。

42. 鈴木幸一。甲状腺基礎研究から示唆される、甲状腺の増殖、自己免疫および機能異常症の新しい病因。第1回城南肥満内分泌研究会、特別講演。2009年10月6日、東京。

[その他]

ホームページ等

<http://members3.jcom.home.ne.jp/koichis0923/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 幸一 (KOICHI SUZUKI)

国立感染症研究所・ハンセン病研究センター感染制御部・室長

研究者番号：20206478

(2) 研究協力者

川島 晃 (AKIRA KAWASHIMA)

国立感染症研究所・ハンセン病研究センター感染制御部・協力研究員

研究者番号：60624913

赤間 剛 (TAKESHI AKAMA)

国立感染症研究所・ハンセン病研究センター感染制御部・流動研究員

研究者番号：20575253

谷川 和也 (KAZUNARI TANIGAWA)

国立感染症研究所・ハンセン病研究センター感染制御部・協力研究員

研究者番号：10443110