

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：30108

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08451

研究課題名(和文) マスト細胞活性化および気管支喘息病態形成に対するSTAP-1の機能解明

研究課題名(英文) Analysis of function of STAP-1 for mast cell activation and pathogenesis of bronchial asthma

研究代表者

柏倉 淳一 (KASHIWAKURA, JUNICHI)

北海道科学大学・薬学部・教授

研究者番号：90373290

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：マスト細胞は即時型アレルギー反応に関わる重要な細胞である。高親和性IgE受容体(Fc γ RI)を介したシグナル伝達には、足場タンパク質として機能するアダプタータンパク質も寄与する。本研究では、Signal-transducing adaptor protein-1(STAP-1)のマスト細胞Fc γ RI介在性活性化反応に対する機能的役割を解明することを目的として研究を行った。STAP-1欠損マスト細胞では、Lyn/SHP-1間相互作用の破綻によるサイトカイン産生亢進が起こっており、STAP-1がIgE依存性マスト細胞活性化応答を負に制御するアダプタータンパク質であ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

本研究は、STAP-1の発現もしくは機能異常が、マスト細胞による生体恒常性崩壊を導き、アレルギーや自己免疫疾患など、マスト細胞依存性の免疫過剰反応に関わる病気の発症原因の一つになる可能性を示している。そのため、STAP-1の一塩基多型の調査を他の関連遺伝子の一塩基多型と組み合わせることや、マスト細胞内STAP-1発現調節機能の詳細解明は、新規アレルギー治療薬や治療戦略開発につながる可能性があり、国民生活で問題となっているアレルギー疾患の改革が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Mast cell (MC) expresses Fc γ RI on the surface and is crucial for acute allergic reaction like anaphylaxis. Upon stimulation via Fc γ RI, MC is activated and MC activation events such as degranulation and cytokine production are initiated. Not only kinases, but adaptor proteins are required for the activation as a scaffold protein function. It has been reported that signal-transducing adaptor protein-1 (STAP-1) is involved in TCR-mediated T cell function as a positive regulator. However, it is unknown the functional role of STAP-1 for Fc γ RI-mediated MC activation. Therefore, it was sought to investigate the function of STAP-1 for IgE-dependent MC activation. It was found that STAP-1 deficiency resulted in increased cytokine production, but not degranulation, in activated MC. Also, the deficiency caused dysregulation of STAP-1-dependent interaction of SHP-1 with Lyn after activation. Therefore, STAP-1 is a negative regulatory adaptor protein in MC after IgE-dependent activation.

研究分野：免疫学・アレルギー学

キーワード：STAP-1 マスト細胞 IgE サイトカイン アレルギー炎症

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

マスト細胞は細胞表面に高親和性 IgE 受容体 (FcεRI) を発現しており、IgE 依存性アレルギー炎症反応の責任細胞として広く知られている。FcεRI に結合した抗原特異的 IgE が多価抗原と結合すると受容体は架橋され、マスト細胞は活性化し、ヒスタミンや脂質メディエーターなどの放出やサイトカイン・ケモカインの産生が誘導され、アレルギー炎症が引き起こされる。IgE 依存性マスト細胞活性化反応は様々な細胞内情報伝達分子により厳密に制御されている。FcεRI 架橋後、はじめに Src ファミリーチロシンリン酸化酵素 Lyn の活性化が誘導され、活性化 Lyn は FcεRI β鎖およびγ鎖のリン酸化を引き起こす。リン酸化された FcεRIγ鎖には Syk が会合し、下流へとシグナルが伝達される。この酵素基質反応の効率化には、アダプター分子の存在が非常に大きい。アダプター分子とは、自身は酵素活性を持たず、基質と酵素との足場タンパク質として機能する分子である。

申請者らはこれまで signal-transducing adaptor protein (STAP) ファミリーに属する STAP-1 および STAP-2 とアレルギー応答との関連性について研究を行ってきた。STAP-1 および STAP-2 は N 末端側から脂質結合性を示す PH ドメイン、リン酸化チロシン残基結合性を示す SH2 様ドメインを有している。STAP-2 は、さらに C 末端側にプロリンリッチ領域を有している(1)。STAP-2 はサイトカインシグナル調節に関わる重要なアダプター分子であるほか、抗原受容体シグナルに対してもシグナル伝達調節機構を有していることが報告されている。マスト細胞における STAP-2 欠損は IgE シグナル伝達を増幅することから、STAP-2 は負の制御にかかわるアダプタータンパク質であることが解明されている(2)。一方、好塩基球では、STAP-2 が IgE 依存性活性化機構を正に制御していることが報告されており(3)、同じ受容体シグナル伝達に対しても、細胞特異的な調節機構の差異に STAP-2 が関与することが知られている。STAP-1 は免疫細胞に強く発現している STAP 分子であり、申請者らは以前の報告で、STAP-1 欠損マウスでは iNKT 依存的自己免疫性肝炎の症状が重症化すること、T 細胞においては TCR シグナル伝達を正に制御しており、実験的脳脊髄炎や気管支喘息などの免疫疾患の病態にかかわることを報告している(4, 5)。

2. 研究の目的

マスト細胞 IgE シグナル伝達に対する STAP-1 の機能的役割については、まったく解明されていない。果たして STAP-2 と類似の機能を有しているのか。もし STAP-1 が STAP-2 同様に、IgE シグナルを負に調節しているのであれば、どのような作用機序により STAP-1 が IgE シグナル伝達を負に制御しているのか。これらの疑問を解決するために、本申請研究では「FcεRI 介在性マスト細胞活性化反応に対する STAP-1 の機能的役割の解明」を目的として研究を行った。

3. 研究の方法

(1) 試薬

抗 DNP IgE 抗体 (クローン: DNP-ε-26) は、ラホヤ免疫研究所の川上敏明博士より供与していただいた(6)。マウス抗 Lyn 抗体、PE 標識抗マウス c-Kit 抗体および APC 標識抗マウス FcεRIα 抗体は BioLegend 社より購入した。ウサギ抗 Lyn 抗体、抗リン酸化 Akt 抗体、抗リン酸化 p38 抗体、抗リン酸化 pERK 抗体、抗 Akt 抗体および抗 p38 抗体は Cell Signal Technologies 社より購入した。抗 SHP-1 抗体、抗 ERK 抗体および抗β-Actin 抗体は Santa Cruz Biotechnology 社より購入した。抗 STAP-1 抗体は先行研究で研究室より作出した(4)。

(2) マウス

野生型マウスは三協ラボサービス社より購入した。STAP-1 欠損マウス (C57BL/6 バックグラウンド) は、北海道大学薬学部動物室 (SPF 環境下) で飼育した。全ての動物実験は北海道大学動物実験委員会および北海道科学大学動物実験委員会の承認を得て行った。

(3) マスト細胞樹立方法

マウス大腿骨を摘出し、骨髓細胞を採取後、IL-3 (3 ng/ml) 含有 RPMI1640 培地で 4-6 週間継続培養した。経時的にマスト細胞の純度を測定し、95%以上の純度が得られた骨髓細胞由来培養マスト細胞 (以下 BMMCs) を実験に用いた。

(4) フローサイトメトリー法

BMMCs をラット IgG (10 μg/ml) で 15 分、氷冷で反応させる。次に、PE 標識抗マウス c-Kit 抗体 (2000 倍希釈) および APC 標識抗マウス FcεRIα 抗体 (400 倍希釈) を細胞懸濁液に加え、30 分、氷冷で反応させる。洗浄後、細胞上の c-Kit および FcεRIα 発現量は Gallios (BECKMAN COULTER 社) で検出し、FlowJo ソフトウェア (FlowJo LLC 社) で解析した。

(5) 脱顆粒反応

BMMCs を抗 DNP IgE 抗体 (0.5 μg/ml) で一晩感作した。感作 BMMCs を Tyrode 's バッファーで

懸濁し ($2 \times 10^5 / 200 \mu\text{l}$) DNP₂₃-HSA (抗原) または Ionomycin で 30 分、37 °C で刺激した。刺激後、遠心分離し、培養上清および細胞を回収した。細胞は 200 μl の Tyrode's バッファーで懸濁し、3 回凍結融解を繰り返し、細胞を破碎した。脱顆粒反応は上清中および細胞破碎溶液中の β -hexosaminidase 量 (β -hex 量) を測定して、算出した。上清もしくは細胞破碎溶液と 10 mM *p*-nitrophenyl *N* Acetyl β -D-glucosaminide (Sigma 社) を混和し、90 分反応させた。0.4M Glycine (pH 10.7) で反応を停止し、マイクロプレートリーダーを用いて 405nm の吸光度を測定した。脱顆粒率は【上清中 β -hex 量】 / 【上清中 β -hex 量】【細胞破碎溶液中 β -hex 量】により算出した。

(6) ELISA 法

BMMCs を抗 DNP IgE 抗体 (0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) で一晩感作し、翌日、抗原で 24 時間刺激した。上清中の IL-6、TNF- α および IL-13 産生量は ELISA キット (IL-6 および TNF- α : BioLegend 社、IL-13: Invitrogen 社) を用いて測定した。

(7) ウェスタンブロット法および共免疫沈降法

BMMCs は、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤含有細胞可溶化溶液 (50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 0.15 M NaCl, 1% NP-40, 1 mM Phenylmethylsulfonyl fluoride, 25 μM 4-nitrophenyl 4-guanidinobenzoate, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aprotinin, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ leupeptin, 1 μM pepstatin, 1 mM Na₃VO₄, 2 mM NaF) で溶解した。可溶化タンパク質を SDS-PAGE で分離し、PVDF 膜に転写した。各種リン酸化および総タンパク質の検出は、はじめに特異的二次抗体を一晩反応させ、翌日に HRP 標識二次抗体を反応させた。二次抗体反応終了後に PVDF 膜を ECL と反応させ、抗体が結合しているタンパク質は ChemiDoc Touch MP イメージングシステム (Bio-Rad 社) を用いて検出した。

一部の実験では共免疫沈降法を行った。可溶化溶液をマウス抗 Lyn 抗体と一晩、4 °C で反応し、翌日、プロテイン G ビーズ (GE 社) で免疫沈降した。共免疫沈降したタンパク質は上述の方法を用いて検出した。

4. 研究成果

(1) マスト細胞分化に対して、STAP-1 は影響を与えない。

STAP-2 欠損はマスト細胞分化に影響を与えない。では、STAP-1 欠損はどうであろうか。この疑問を解決すべく、まず大腿骨髄細胞を用いた *in vitro* マスト細胞分化実験を行った。大腿骨髄細胞を IL-3 含有培地で培養し、1 週間ごとに細胞数の計測および純度の測定を行った。野生型マウス骨髄細胞では、週を追うごとにマスト細胞純度の上昇およびマスト細胞数の増加を認めた。STAP-1 欠損マウス骨髄細胞を用いて同様に培養を行ったところ、マスト細胞純度およびマスト細胞数の変化について、野生型マウス骨髄細胞と比較して、大きな変化は観察されなかった。培養 5 週が経過したマスト細胞上 *c-Kit* および *Fc ϵ RI α* 発現をフローサイトメトリー法で解析したところ、野生型および STAP-1 欠損マスト細胞間で大きな差異は見られなかった。以上の研究成果から、STAP-1 はマスト細胞の分化には影響を与えないことが明らかとなった。

(2) STAP-1 欠損マスト細胞の脱顆粒反応は野生型マスト細胞と同等である。

STAP-1 欠損マウスより樹立したマスト細胞の細胞機能は、野生型マスト細胞と異なるのか。この問いを解決すべく、まず脱顆粒反応の比較を行った。はじめに、野生型マスト細胞における STAP-1 分子の発現、さらには STAP-1 欠損マウスより樹立したマスト細胞内での STAP-1 発現消失を確認する目的で、ウェスタンブロット法を実施した。野生型および STAP-1 欠損マスト細胞可溶化溶液を作製し、STAP-1 発現を特異的抗体で検出したところ、野生型マスト細胞では STAP-1 が発現しており、その発現は STAP-1 欠損マスト細胞で消失しているという結果が得られた。そこで、これらのマスト細胞の抗原誘導性脱顆粒反応を調べたところ、野生型マスト細胞でみられる脱顆粒反応と同等の反応が STAP-1 欠損マスト細胞で観察された。両者の脱顆粒反応を統計学的に検討したが、二群間で有意な差異は見られなかった。以上の結果から、マスト細胞抗原誘導性脱顆粒反応に対して STAP-1 は機能的役割を持っていないことが明らかとなった。

(3) STAP-1 欠損マスト細胞では、抗原誘導性サイトカイン産生が野生型マスト細胞より有意に増強している。

マスト細胞は *Fc ϵ RI* 架橋刺激が加わると、大量の炎症性サイトカインを産生し、アレルギー炎症にかかわる。では、STAP-1 は抗原依存性炎症性サイトカイン産生に対して何らかの影響を持っているのだろうか。野生型マスト細胞を抗原特異的 IgE で感作し、抗原で刺激したところ、野生型マスト細胞では大量の IL-6 および TNF- α 産生が観察された。また、Th2 アレルギー炎症にかかわる IL-13 の産生も、抗原刺激により誘導された。これらのサイトカイン産生について、STAP-1 欠損マスト細胞で調査したところ、野生型マスト細胞と比較して、有意な産生上昇が観察された。同様の結果は mRNA レベルでも観察されたことから、STAP-1 は IgE シグナルを負に調節することで、サイトカインの過剰産生を抑制していることが示唆された。

(4) STAP-1 欠損マスト細胞の IgE シグナル伝達は野生型マスト細胞より亢進している。

STAP-1 の IgE シグナル調節機能について、さらに調査を行った。*Fc ϵ RI* が架橋されると、マスト

細胞内の Lyn がリン酸化され、下流に位置する Akt、ERK および p38 のリン酸化亢進反応が誘発される。野生型マスト細胞を抗原で刺激したところ、これらの分子のリン酸化亢進が観察された。一方、STAP-1 欠損マスト細胞を同様の刺激で活性化したところ、LynY396、Akt、ERK および p38 のリン酸化反応が野生型マスト細胞より増強していた。複数の実験を行って統計学的検討を行ったところ、これらの分子のリン酸化が STAP-1 欠損マスト細胞で有意に増強していることが判明した。以上の結果から、STAP-1 欠損マスト細胞では IgE シグナル伝達の負の調節作用が異常を来し、その結果、過剰なサイトカイン産生が発生していることが明らかとなった。

(5) STAP-1 は Lyn と SHP-1 との相互作用に関与する。

マスト細胞において、Lyn 活性化制御機構の一部に、脱リン酸化酵素 SHP-1 が関与することが先行研究で報告されている。最後に、アダプター分子である STAP-1 が足場タンパク質として Lyn と SHP-1 との相互作用を誘導する機序が負の制御機構の一端を担っているか調べるために、共免疫沈降法を行った。野生型マスト細胞では抗原刺激後に Lyn と SHP-1 との相互作用が観察された。一方で、STAP-1 欠損マスト細胞では抗原誘導性の Lyn/SHP-1 相互作用が起こらず、この結果から、STAP-1 は、受容体架橋後に Lyn と SHP-1 との相互作用を増強することで、過剰な IgE シグナル伝達応答を抑制していることが示唆された。

参考文献

1. Kashiwakura JI, Oritani K, Matsuda T. The Functional Properties and Physiological Roles of Signal-Transducing Adaptor Protein-2 in the Pathogenesis of Inflammatory and Immune Disorders. *Biomedicines*. 2022;10(12).
2. Sekine Y, Nishida K, Yamasaki S, Muromoto R, Kon S, Kashiwakura J, et al. Signal-transducing adaptor protein-2 controls the IgE-mediated, mast cell-mediated anaphylactic responses. *J Immunol*. 2014;192(8):3488-95.
3. Kashiwakura JI, Yamashita S, Yoshihara M, Inui K, Saitoh K, Sekine Y, et al. STAP-2 positively regulates FcεRI-mediated basophil activation and basophil-dependent allergic inflammatory reactions. *Int Immunol*. 2019;31(5):349-56.
4. Kashiwakura JI, Saitoh K, Ihara T, Sasaki Y, Kagohashi K, Enohara S, et al. Expression of signal-transducing adaptor protein-1 attenuates experimental autoimmune hepatitis via down-regulating activation and homeostasis of invariant natural killer T cells. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241440.
5. Kagohashi K, Sasaki Y, Ozawa K, Tsuchiya T, Kawahara S, Saitoh K, et al. Role of Signal-Transducing Adaptor Protein-1 for T Cell Activation and Pathogenesis of Autoimmune Demyelination and Airway Inflammation. *J Immunol*. 2024;212(6):951-61.
6. Kitaura J, Song J, Tsai M, Asai K, Maeda-Yamamoto M, Mocsai A, et al. Evidence that IgE molecules mediate a spectrum of effects on mast cell survival and activation via aggregation of the FcεRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(22):12911-6.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kagohashi Kota, Sasaki Yuto, Ozawa Kiyotaka, Tsuchiya Takuya, Kawahara Shoya, Saitoh Kodai, Ichii Michiko, Toda Jun, Harada Yasuyo, Kubo Masato, Kitai Yuichi, Muromoto Ryuta, Oritani Kenji, Kashiwakura Jun-ichi, Matsuda Tadashi	4. 巻 212
2. 論文標題 Role of Signal-Transducing Adaptor Protein-1 for T Cell Activation and Pathogenesis of Autoimmune Demyelination and Airway Inflammation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 951 ~ 961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2300202	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 Kashiwakura Jun ichi, Kawahara Shoya, Inagaki Iori, Inui Kyosuke, Saitoh Kodai, Kagohashi Kota, Sasaki Yuto, Kobayashi Fuki, Kitai Yuichi, Muromoto Ryuta, Oritani Kenji, Matsuda Tadashi	4. 巻 597
2. 論文標題 <sc>STAP</sc> 2 negatively regulates <sc>BCR</sc> mediated B cell activation by recruiting tyrosine protein kinase <sc>CSK</sc> to <sc>LYN</sc>	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 2433 ~ 2445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.14730	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 Sasaki Yuto, Saitoh Kodai, Kagohashi Kota, Ose Toyoyuki, Kawahara Shoya, Kitai Yuichi, Muromoto Ryuta, Sekine Yuichi, Ichii Michiko, Yoshimura Akihiko, Oritani Kenji, Kashiwakura Jun-ichi, Matsuda Tadashi	4. 巻 211
2. 論文標題 STAP-2?Derived Peptide Suppresses TCR-Mediated Signals to Initiate Immune Responses	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 755 ~ 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2200942	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 Kashiwakura Jun-ichi, Oritani Kenji, Matsuda Tadashi	4. 巻 10
2. 論文標題 The Functional Properties and Physiological Roles of Signal-Transducing Adaptor Protein-2 in the Pathogenesis of Inflammatory and Immune Disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 3079 ~ 3079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10123079	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 Saitoh Kodai, Kashiwakura Jun-ichi, Kagohashi Kota, Sasaki Yuto, Kawahara Shoya, Sekine Yuichi, Kitai Yuichi, Muromoto Ryuta, Ichii Michiko, Nakatsukasa Hiroko, Yoshimura Akihiko, Oritani Kenji, Matsuda Tadashi	4. 巻 209
2. 論文標題 STAP-2 Is a Novel Positive Regulator of TCR-Proximal Signals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 57 ~ 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2101014	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 Maemoto Taiga, Kitai Yuichi, Takahashi Runa, Shoji Haruka, Yamada Shunsuke, Takei Shiho, Ito Daiki, Muromoto Ryuta, Kashiwakura Jun-ichi, Handa Haruka, Hashimoto Ari, Hashimoto Shigeru, Ose Toyoyuki, Oritani Kenji, Matsuda Tadashi	4. 巻 299
2. 論文標題 A peptide derived from adaptor protein STAP-2 inhibits tumor progression by downregulating epidermal growth factor receptor signaling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 102724 ~ 102724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.102724	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 Kashiwakura Jun-ichi, Oritani Kenji, Matsuda Tadashi	4. 巻 10
2. 論文標題 The Functional Properties and Physiological Roles of Signal-Transducing Adaptor Protein-2 in the Pathogenesis of Inflammatory and Immune Disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 3079 ~ 3079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10123079	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 Ishiura Marie, Kitai Yuichi, Kashiwakura Jun-ichi, Muromoto Ryuta, Toda Jun, Ichii Michiko, Oritani Kenji, Matsuda Tadashi	4. 巻 556
2. 論文標題 Positive interactions between STAP-1 and BCR-ABL influence chronic myeloid leukemia cell proliferation and survival	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 185 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.162	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 Kashiwakura Jun-ichi, Koizumi Nao, Saitoh Kodai, Kagohashi Kota, Sasaki Yuto, Kobayashi Fuki, Kawahara Shoya, Yamauchi Yukie, Kitai Yuichi, Muromoto Ryuta, Oritani Kenji, Matsuda Tadashi	4. 巻 572
2. 論文標題 Signal-transducing adaptor protein-2 has a nonredundant role for IL-33-triggered mast cell activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 80 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.07.098	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 Sasaki Yuto, Saitoh Kodai, Kagohashi Kota, Kitai Yuichi, Muromoto Ryuta, Oritani Kenji, Kashiwakura Jun-ichi, Matsuda Tadashi	4. 巻 44
2. 論文標題 Pivotal Role of Signal-Transducing Adaptor Protein-2 in Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1898 ~ 1901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00595	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16件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Kashiwakura J., Togi S., Oritani K., Matsuda T.
2. 発表標題 Functional role of Signal-transducing adaptor protein-1 for regulation of Fc RI-mediated mast cell activation.
3. 学会等名 第52回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kawahara S., Sasaki Y., Takeda T., Okuyama F., Kashiwakura J., Oritani K., Matsuda T.
2. 発表標題 STAP-2-derived peptide suppresses TCR-mediated T cell activation and experimental autoimmune encephalomyelitis.
3. 学会等名 第52回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河原 生知、織谷健司、柏倉淳一、松田正
2. 発表標題 STAP-1 は B 細胞において CD40 シグナル伝達を制御する
3. 学会等名 第60回日本生化学会北海道支部例会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河原生知、織谷健司、柏倉淳一、松田 正
2. 発表標題 STAP-1 は B 細胞において CD40 シグナル伝達を制御する
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第150回例会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安本尚暉、佐々木悠斗、河原生知、柏倉淳一、織谷健司、松田正
2. 発表標題 STAP-2阻害ペプチドによるTCRシグナル制御と免疫疾患治療への応用
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第150回例会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柏倉淳一
2. 発表標題 アレルギー炎症反応とSTAPファミリーアダプタータンパク質
3. 学会等名 第8回総合アレルギー講習会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河原 生知、織谷健司、柏倉淳一、松田正
2. 発表標題 STAP-2によるB細胞受容体依存性活性化反応の制御
3. 学会等名 第59回日本生化学会北海道支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柏倉淳一、松田正
2. 発表標題 新たなT細胞活性化機構の発見と病態制御
3. 学会等名 第59回日本生化学会北海道支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹田 哲平、小林 風輝、柏倉 淳一、織谷 健司、松田 正
2. 発表標題 突発性肺繊維症病態形成に対するアダプター分子STAP-2の機能解析
3. 学会等名 第143回日本薬学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安本 尚暉、佐々木 悠斗、河原 生知、柏倉 淳一、織谷 健司、松田 正
2. 発表標題 STAP-2/CD3 結合阻害剤を用いた免疫疾患への応用
3. 学会等名 第143回日本薬学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柏倉 淳一、松田 正
2. 発表標題 TCRシグナルの新規制御機構の理解
3. 学会等名 第143回日本薬学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河原 生知、稲垣伊織、織谷健司、柏倉淳一、松田正
2. 発表標題 STAP-2によるB細胞活性化制御機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第148回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林風輝、織谷健司、柏倉淳一、松田正
2. 発表標題 突発性肺線維症病態形成に対するアダプター分子STAP-2の機能解析
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第148回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kagohashi K., Kashiwakura J., Oritani K., Matsuda T.
2. 発表標題 STAP-1 is involved in TCR-mediated T cell activation and pathogenesis of multiple sclerosis.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sasaki Y., Kashiwakura J., Oritani K., Matsuda T
2. 発表標題 New strategy of STAP-2-based suppression of TCR-mediated T cell activation and autoimmune encephalomyelitis.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawahara S., Kashiwakura J., Oritani K., Matsuda T.
2. 発表標題 STAP-2 negatively regulates B cell receptor-mediated B cell activation and allergic rhinitis.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2021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
研究協力者	松田 正 (MATSUDA TADASHI)	北海道大学・薬学研究院・教授 (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
---------	---------