

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04069

研究課題名(和文) 新生児期における上皮バリア維持機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanisms underlying maintaining tissue homeostasis of surface barrier at neonatal stages

研究代表者

中野 裕康 (NAKANO, Hiroyasu)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：70276476

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：胎児期あるいは新生児期に細胞死の亢進がどのような病態を、表皮あるいは腸管に誘導するかをマウスモデルを用いて検討した。新生児期に表皮の細胞死が亢進すると炎症性サイトカインの一つであるIL-6の発現が亢進し、その結果として上皮バリアの分化マーカーの発現を抑制し、さらなるバリア障害を誘導していることが明らかとなった。

胎児期の腸管上皮細胞にネクロプトosisが誘導されると、本来自然免疫系を制御する獲得免疫系の細胞の発達が未熟なために、3型自然リンパ球(ILC3s)が異常に活性化されて、IL-22を産生して腸管上皮細胞にアポトーシスを誘導し、胎生致死となることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞死の亢進したマウスモデルを解析し、乳児期のバリア障害には獲得免疫系のT細胞が中心的な役割を果たしているのではなく、自然免疫の活性化により産生される炎症性サイトカインが表皮分化マーカーの発現を強く抑制し、さらなる表皮バリア障害をもたらしていることが示された。一方で胎児期における回腸炎モデルでは、この時期に十分に獲得免疫系の細胞が成熟していないために、自然免疫系細胞の暴走を抑制することができず、重篤な腸炎が発症することが明らかとなった。今後はこの知見をヒトに応用することで、新生児期に見られる壊死性腸炎や胎児期に見られる皮膚炎などの病態の解明や、新たな治療法の開発に繋がると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The aim of the study is to investigate the mechanisms how enhanced epithelial cell death of the skin and small intestine induces pathological conditions in embryos or newborn mice. An increase in cell death in keratinocytes in new born mice induced interleukin 6 production, which subsequently blocked the expression of keratinocyte differentiation markers. This blockade further exacerbated skin barrier function, resulting in premature death of newborn mice. Necroptosis of intestinal epithelial cells (IECs) in embryos induced activation of type 3 innate lymphoid cells (ILC3s), resulting in embryonic lethality along with upregulation of Reg3b, Reg3g, and Il12 expressions. Activation of innate immunity did not appear to be suppressed in the intestine of embryos due to immaturity of acquired immunity. Thus, aberrantly activated ILC3s induced IL-22 production, which subsequently induced massive apoptosis of IECs and embryonic lethality.

研究分野：実験病理学

キーワード：ネクロプトosis アポトーシス cFLIP 皮膚炎 回腸炎 TNF 自然リンパ球 RIPK3

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

皮膚、気道および消化管などの上皮は外界からの病原体の侵入の防御や、体内成分の体外への漏出を防ぐ事で生体の恒常性維持に必須の役割を果たしている (Candi, *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005)。これらの上皮バリア機構の不全は、アトピー性皮膚炎や炎症性腸疾患などの様々な病態形成に関与することが明らかになっている。正常状態における上皮のターンオーバーは、幹細胞の増殖と分化、および最終分化した上皮の脱落によって保たれているが、そのメカニズムの全貌は明らかとなっていない。一方で、上皮のターンオーバーの障害は皮膚では角化の亢進を招き乾癬などの疾患の発症に関与し、また消化管においては炎症性腸疾患やがんと密接に関連している。

表皮細胞や腸管上皮細胞の細胞死が亢進すると恒常性維持機構が破綻し、皮膚炎や腸炎が発症することは、これまでに細胞死抑制に中心的な役割を果たす NF- $\kappa$ B と呼ばれる転写因子や、その活性化に関与する様々な遺伝子の改変マウスの解析から明らかとなっている (Pasparakis, *Nat Rev Immunol* 2014)。細胞死に伴い死細胞自身からの Danger-associated molecular pattern (DAMP)s の放出、さらに引き続いて起こる自然免疫系細胞の活性化による炎症性サイトカインやケモカインの産生、その後引き起こされる獲得免疫系細胞の活性化などが相まって組織のリモデリングが引き起こされる。しかしながら、獲得免疫系が十分に発達した成人個体と、獲得免疫系が未熟で、自然免疫系が優位に働くと考えられる胎児や新生児においては、上皮障害に対する応答は異なることが十分に考えられる。

我々は、NF- $\kappa$ B による細胞死抑制に中心的な役割を果たす分子が、cellular FLICE inhibitory protein (cFLIP) (*Cflar* 遺伝子によりコードされる) と呼ばれるアダプター分子であることを示し (Nakajima, *EMBO* 2006; *Oncogene* 2008; *J Biol Chem* 2008)、組織特異的 cFLIP 欠損マウスを樹立し、cFLIP は肝臓や腸管の恒常性維持に必須の分子であることを明らかにした (Piao, *Sci Signal* 2012a)。これまでに我々は肝細胞特異的 cFLIP 欠損マウスを解析し、肝細胞死に伴い大量のヒストン H3 が放出され、血管内皮障害に関与することを報告した (Piao, *Hepatology* 2017)。さらに最近では表皮得意的な *Cflar* 欠損 (*Cflar*<sup>E-KO</sup>) マウスは胎生致死となること、*Tnfrsf1a*<sup>-/-</sup> と交配することで胎生致死の表現型はレスキューされることを見出した。一方で、制御された細胞死として注目されているネクロプトーシスは、オルタナティブスプライシングにより産生される短いフォームの cFLIP (cFLIPs) により誘導されることが示されていた (Oberst, *Nature* 2011)。ネクロプトーシスが生体においてどのような生体応答を誘導するかを明らかにするために、cFLIPs を過剰に発現するマウス (*CFLARs* Tg マウス) を樹立したところ、このマウスは胎児期に重篤な回腸炎を発症し、胎生致死となることを見出した。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、このような背景のもとに、1) 出生直後から重篤な皮膚炎を発症する表皮特異的 *Cflar* 欠損 (*Cflar*<sup>E-KO</sup>) マウスを用いて、表皮の細胞死が亢進した結果どのようなメカニズムで表皮の分化異常が誘導されるかを明らかにすることを目的とする。また 2) 胎児期に重篤な腸炎 (回腸炎) を発症する *CFLARs* Tg マウスを用いて、その腸炎の改善や増悪に *Reg3b*, *Reg3g* などの抗菌ペプチド、腸管の恒常性維持に重要な役割を果たしている IL-22、さらに IL-22 の主な産生細胞である ROR $\gamma$ t 陽性の innate lymphoid cells (ILC)3s の役割について検討する。

## 3. 研究の方法

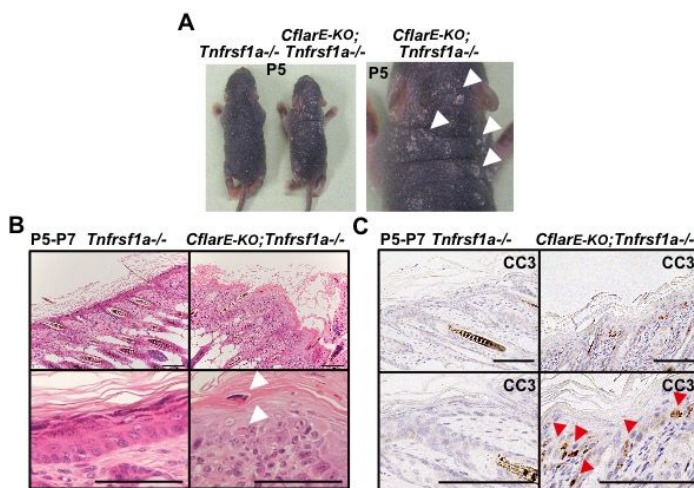
(1) *Cflar*<sup>E-KO</sup> マウスは胎生致死なことから timed mating を行い、胎生致死となる原因をまず E18.5 の胎児の表皮を用いて免疫染色を行い検討する。

(2) *Cflar*<sup>E-KO</sup>; *Tnfrsf1a*<sup>-/-</sup> (DKO) マウスはメンデルの法則にしたがい出生するが、生後しばらくして重篤な皮膚炎を発症して全固体が生後 10 日以内に致死となる。そこで表皮を用いてトランスクリプトーム解析を行い、また表皮分化マーカーの発現を qPCR、免疫染色や Western blot を用いて解析する。

- (3) TNF 非依存性細胞死のメカニズムを解析するために、デスリガンドである FasL や TRAIL に対する中和抗体を乳児に投与して、皮膚炎の改善や生存が延長するかを検討する。
- (4) 初代ケラチノサイト培養を行い、炎症性サイトカインの添加により表皮分化マーカーの発現が低下するかを検討する。
- (5) *CFLARs* Tg マウスの E18.5 の腸管を用いてアポトーシスやネクロプトーシスの指標である活性化カスパーゼ 3 抗体やリン酸化 RIPK3 抗体で免疫染色を行う。
- (6) *CFLARs* Tg マウスの腸管を用いてトランスクリプトーム解析を行い、どのような遺伝子の発現が亢進しているかを明らかにする。
- (7) ネクロプトーシスに關与する *Ripk3*<sup>-/-</sup> や *Mkl1*<sup>-/-</sup> マウスと交配して胎生致死の表現型がレスキューされるかを検討する。
- (8) *CFLARs* Tg マウスの腸管では *Il22*, *Reg3b* および *Reg3g* の発現が亢進しており、ILC3s の活性化が誘導されている可能性が示唆されたことから、*Rorc*<sup>-/-</sup> や *Il22*<sup>-/-</sup> マウスと交配し、ILC3s の活性化が回腸炎発症に關与するかを検討する。
- (9) *Reg3b* や *Reg3g* の発現が *CFLARs* Tg マウスの回腸炎の病態に關与するかを明らかにするために、CRISPR/Cas9 法を用いて *Reg3b*<sup>-/-</sup>, *Reg3g*<sup>-/-</sup>, *Reg3b;Reg3g* DKO マウスを樹立する。それらのマウスに dextran sulfate sodium (DSS) 誘導性大腸炎を誘導し薬剤誘導性大腸炎における *Reg3b* や *Reg3g* の役割を検討する。
- (10) 樹立した *Reg3b*<sup>-/-</sup> あるいは *Reg3g*<sup>-/-</sup> マウスと *CFLARs* Tg マウスとを交配して回腸炎が増悪するかを検討する。

#### 4. 研究成果

- (1) *Cflar*<sup>E-KO</sup> マウスの表皮は、免疫染色の結果 E18.5 には著明なアポトーシスが誘導され、その結果胎生致死となることが明らかとなった。
- (2) DKO マウスの表皮では不全角化や基底細胞の増殖など、ヒトの乾癬様の組織学的所見が認められた(図 1)。表皮の免疫組織学的な解析ではアポトーシス細胞が散見され、CD3 陽性細胞の T 細胞の浸潤はほとんど認められなかったものの、CD11b 陽性や F4/80 陽性の単球や樹状細胞が多数浸潤していることが明らかとなった。



**図 1.** *Cflar*<sup>E-KO</sup>;*Tnfrsf1a*<sup>-/-</sup> (DKO) マウスは生後 5 日目(P5)には落屑(白矢頭)を伴う皮膚炎を発症し(A)、組織学的には表皮の肥厚と異所性角化(白矢頭)(B)と活性化型カスパーゼ 3 (CC3)陽性細胞(赤矢頭)が多数見られる(C)。

- (3) FasL や TRAIL に対する中和抗体を投与したところ、皮膚炎の改善に伴いマウスの生存期間の有意な延長と、CD11 陽性細胞や F4/80 陽性細胞の浸潤が軽減した。このことから新生児期に発症するこのマウスの皮膚炎では少なくとも T<sub>H</sub>17 細胞の関与は低く、自然免疫系細胞の過剰な活性化が病態の増悪に關与していることが考えられた。

- (4) 皮膚炎の局所で発現の亢進していたサイトカインである IL-6, IL-17A, IL-24 の表皮分化障害への役割を検討した。予想外なことに IL-6 の存在下でケラチノサイトを培養することで、著明な分化障害と IL-6 刺激後 72 時間にもわたる STAT3 の恒常的な活性化が認められた。この初見は STAT3 の恒常的な活性化マウスが乾癬様の皮膚炎を発症することと合致した所見であった。In vivo においても皮膚炎を発症しているマウスの表皮ではリン酸化 STAT3 の陽性細胞が認めら

れたことから、表皮において STAT3 が活性化することで、著明な分化障害が誘導されていると考えられた (Piao, *J Allergy Clin Immunol* 2019)。

(5) *CFLARs* Tg マウスは胎児期から重篤な回腸炎を発症し、一部のマウスは子宮内で死亡することが判明した。組織像ではネクロプトーシスだけでなく、予想外なことに小腸上皮細胞が大量にアポトーシスに陥っている像が観察された (図 2)。

**A**

Genotypes	Days				Weeks
	E14.5	E16.5	E18.5	P0	2~
XY	5	6	21	10	67
<i>X<sup>CFY</sup></i>	3	7	20(2)	5(5)	0
XX	4	10	20	9	95
<i>X<sup>CFX</sup></i>	6	4	23(2)	11(2)	52
Total	18	27	84	35	214

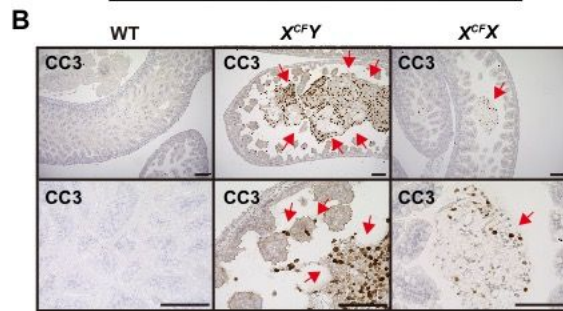


図 2. (A) *CFLARs* Tg マウスは雌 (*X<sup>CFX</sup>*) は正常に発育するが、雄マウス (*X<sup>CFY</sup>*) は胎生致死となる。赤字は致死となった胎児。(B) 胎生 18.5 日 (E18.5) の小腸の CC3 による免疫染色。赤矢印は CC3 陽性細胞。

(6) 回腸炎局所でどのような遺伝変化が起きているかを解析するために、網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ、ILC3s の活性化に伴い発現の誘導される *Reg3b* や *Reg3g* の遺伝子の発現が上昇していた。

(7) アポトーシスとネクロプトーシスとのクロストークを解析するために、ネクロプトーシス

に関する遺伝子の欠損マウスと交配を行った。*Ripk3*<sup>-/-</sup>や *Mkl1*<sup>-/-</sup>マウスと *CFLARs* Tg マウスを交配することで、完全ではないものの胎生致死の表現型がレスキューされ、回腸炎も劇的に改善した。小腸上皮細胞のネクロプトーシスだけではなく、アポトーシス細胞も消失していた。このことはネクロプトーシス細胞が何らかのメカニズムでアポトーシスを誘導していることを示している。

(8) ILC3s や ILC3s が産生し *Reg3b/g* の発現に関与するインターロイキン(IL)-22 の回腸炎への役割を検討したところ、ILC3s を除去(ILC3s の分化に必須の転写因子 *Rorc*<sup>-/-</sup>マウスとの交配)あるいは IL-22 を欠損させることで、*CFLARs* Tg マウスの回腸炎の改善が見られた。以上より、成獣の腸管においては細菌感染などに対して防御的に働くと考えられている ILC3s や IL-22 が胎児期においては、何らかの要因で小腸上皮細胞にネクロプトーシスが誘導された場合には、異常に活性化され重篤な回腸炎を引き起こすことが示された (Shindo, *iScience* 2019)。

(9) 当初は *Reg3b;Reg3g* DKO マウスを樹立しようとしたが、*Reg3b*<sup>-/-</sup>マウスのみを樹立することができた。*Reg3b*<sup>-/-</sup>マウスはメンデルの法則にしたがい出生し、なんらストレスを与えない状況では腸炎を発症しなかった。しかし DSS 投与により大腸炎を誘導したところ有意に野生型マウスと比較して大腸炎が増悪した (図 3)。そのメカニズムとしては組織修復が遅延している可能性が考えられた。

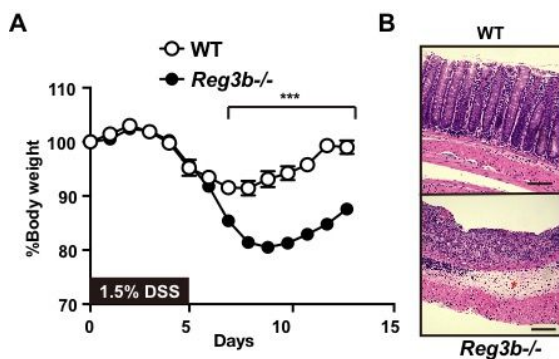


図 3. *Reg3b*<sup>-/-</sup> マウスは DSS 誘導性大腸炎が増悪する。DSS 誘導後の体重の経過 (A) と投与後 13 日目の大腸の HE 染色像 (B)。

(10) *CFLARs* Tg マウスと *Reg3b*<sup>-/-</sup>マウスとを交配したところ、明らかに胎生致死の表現型が増悪した。*CFLARs* Tg マウスはもともと早期に不妊になること、および *Reg3b*<sup>+/-</sup>の遺伝学的背景では不妊の表現型がさらに増悪し

たことから、同じリッターで個体を解析することができなかつたために、回腸炎の所見がどの程度増悪しているかについては検討することができなかつた (Shindo, *BB Reports* 2020)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nishina Takashi, Deguchi Yutaka, Takeda Wakami, 他14名, Inohara Naohiro, Tada Norihiro, Nakano Hiroyasu	4. 巻 -
2. 論文標題 Interleukin-11 is a Marker for Both Cancer- and Inflammation-Associated Fibroblasts that Contribute to Colorectal Cancer Progression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.01.25.919795	査読の有無 無
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 該当する
1. 著者名 Takeda W, Nishina T, Deguchi Y, Kawauchi M, Mikami T, Yagita H, Nishiyama C, Nakano H	4. 巻 -
2. 論文標題 Stromal fibroblasts produce interleukin 11 in the colon of TNBS-treated mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toho Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 -
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 Miyake Sanae, Murai Shin, Kakuta Soichiro, Uchiyama Yasuo, Nakano Hiroyasu	4. 巻 -
2. 論文標題 Identification of the hallmarks of necroptosis and ferroptosis by transmission electron microscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.04.127	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 Torii Satoru, Yamaguchi Hirofumi, Nakanishi Akira, Arakawa Satoko, Honda Shinya, Moriwaki Kenta, Nakano Hiroyasu, Shimizu Shigeomi	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of a phosphorylation site on Ulk1 required for genotoxic stress-induced alternative autophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15577-2	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 Kojima Yuko, Nishina Takashi, Nakano Hiroyasu, Okumura Ko, Takeda Kazuyoshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Inhibition of Importin 1 Augments the Anticancer Effect of Agonistic Anti-Death Receptor 5 Antibody in TRAIL-resistant Tumor Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1123 ~ 1133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-19-0597	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 Shindo Ryodai, Katagiri Takaharu, Komazawa-Sakon Sachiko, Ohmuraya Masaki, Takeda Wakami, Nakagawa Yoshiko, Nakagata Naomi, Sakuma Tetsushi, Yamamoto Takashi, Nishiyama Chiharu, Nishina Takashi, Yamazaki Soh, Kameda Hideto, Nakano Hiroyasu	4. 巻 21
2. 論文標題 Regenerating islet-derived protein (Reg)3 plays a crucial role in attenuation of ileitis and colitis in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100738 ~ 100738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100738	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 Katagiri Takaharu, Yamazaki Soh, Fukui Yuto, Aoki Kotaro, Yagita Hideo, Nishina Takashi, Mikami Tetuo, Katagiri Sayaka, Shiraishi Ayako, Kimura Soichiro, Tateda Kazuhiro, Sumimoto Hideki, Endo Shogo, Kameda Hideto, Nakano Hiroyasu	4. 巻 12
2. 論文標題 JunB plays a crucial role in development of regulatory T cells by promoting IL-2 signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 1104 ~ 1117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-019-0182-0	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 Tsurusaki Shinya, Tsuchiya Yuichi, Koumura Tomoko, Nakasone Misaki, Sakamoto Taro, Matsuoka Masaki, Imai Hirotsuka, Yuet-Yin Kok Cindy, Okochi Hitoshi, Nakano Hiroyasu, Miyajima Atsushi, Tanaka Minoru	4. 巻 10
2. 論文標題 Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-019-1678-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 Shindo Ryodai, Ohmuraya Masaki, Komazawa-Sakon Sachiko, Miyake Sanae, Deguchi Yutaka, Yamazaki Soh, Nishina Takashi, Yoshimoto Takayuki, Kakuta Soichiro, Koike Masato, Uchiyama Yasuo, Konishi Hiroyuki, Kiyama Hiroshi, Mikami Tetuo, Moriwaki Kenta, Araki Kimi, Nakano Hiroyasu	4. 巻 15
2. 論文標題 Necroptosis of Intestinal Epithelial Cells Induces Type 3 Innate Lymphoid Cell-Dependent Lethal Ileitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 536 ~ 551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.05.011	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 Piao Xuehua, Miura Ryosuke, Miyake Sanae, Komazawa-Sakon Sachiko, Koike Masato, Shindo Ryodai, Takeda Junji, Hasegawa Akito, Abe Riichiro, Nishiyama Chiharu, Mikami Tetsuo, Yagita Hideo, Uchiyama Yasuo, Nakano Hiroyasu	4. 巻 143
2. 論文標題 Blockade of TNF receptor superfamily 1 (TNFR1)-dependent and TNFR1-independent cell death is crucial for normal epidermal differentiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 213 ~ 228.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.02.043	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 Nakano Hiroyasu, Murai Shin, Yamaguchi Yoshifumi, Shirasaki Yoshitaka, Nakabayashi Osamu, Yamazaki Soh.	4. 巻 3
2. 論文標題 Development of novel methods that monitor necroptosis and the release of DMAPs at the single cell resolution.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Stress	6. 最初と最後の頁 66-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15698/cst2019.02.177	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 Kurosawa Takeyuki, Miyoshi Shion, Yamazaki Soh, Nishina Takashi, Mikami Tetuo, Oikawa Akira, Homma Sakae, Nakano Hiroyasu	4. 巻 24
2. 論文標題 A murine model of acute lung injury identifies growth factors to promote tissue repair and their biomarkers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 112 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12659	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 Ishifune Chieko, Tsukumo Shin-ichi, Maekawa Yoichi, Hozumi Katsuto, Chung Doo Hyun, Motozono Chihiro, Yamasaki Sho, Nakano Hiroyasu, Yasutomo Koji	4. 巻 17
2. 論文標題 Regulation of membrane phospholipid asymmetry by Notch-mediated flippase expression controls the number of intraepithelial TCR +CD8 + T cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS Biology	6. 最初と最後の頁 e3000262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.3000262	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 Murai Shin, Yamaguchi Yoshifumi, Shirasaki Yoshitaka, Yamagishi Mai, Shindo Ryodai, Hildebrand M Joanne, Miura Ryosuke, Nakabayashi Osamu, Totsuka Mamoru, Tomida Taichiro, Adachi-Akahane Satomi, Uemura Sotaro, Silke John, Yagita Hideo, Miura Masayuki, Nakano Hiroyasu	4. 巻 9
2. 論文標題 A FRET biosensor for necroptosis uncovers two different modes of the release of DAMPs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-06985-6	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 該当する

1. 著者名 Deguchi Yutaka, Nishina Takashi, Asano Kenichi, Ohmura Masaki, Nakagawa Yoshiko, Nakagata Naomi, Sakuma Tetsushi, Yamamoto Takashi, Araki Kimi, Mikami Tetuo, Tanaka Masato, Nakano Hiroyasu	4. 巻 505
2. 論文標題 Generation of and characterization of anti-IL-11 antibodies using newly established Il11-deficient mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 453 ~ 459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.09.128	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 村井 晋、中野 裕康	4. 巻 72
2. 論文標題 ネクロプトーシスのイメージング	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー	6. 最初と最後の頁 87-04
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 進藤 綾大、中野 裕康	4. 巻 267
2. 論文標題 細胞死制御のキー蛋白質	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1136-1142
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 三浦 亮介、朴 雪花、中野 裕康	4. 巻 71
2. 論文標題 細胞死の亢進の結果引き起こされる表皮バリア破綻のメカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 192-198
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 三宅 早苗、進藤 綾大、中野 裕康	4. 巻 29
2. 論文標題 ネクロプトーシス、フェロトーシス、パイロトーシスの分子機構と生体内における機能	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Calcium	6. 最初と最後の頁 248-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20837/4201902248	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 村井 晋、白崎 義隆、中野 裕康	4. 巻 37
2. 論文標題 FRET解析とLCI-Siによるネクロプトーシスのライブセルイメージング	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1315-1321
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 Yamazaki Soh, Tanaka Yoshihiko, Araki Hiromitsu, Kohda Akira, Sanematsu Fumiyuki, Arasaki Tomoko, Duan Xuefeng, Miura Fumihito, Katagiri Takaharu, Shindo Ryodai, Nakano Hiroyasu, Ito Takashi, Fukui Yoshinori, Endo Shogo, Sumimoto Hideki	4. 巻 7
2. 論文標題 The AP-1 transcription factor JunB is required for Th17 cell differentiation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-17597-3	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 山崎 創、朴 雪花、中野 裕康	4. 巻 68
2. 論文標題 肝炎の制御における骨髄由来細胞の役割	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 455-462
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41件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 中野 裕康
2. 発表標題 細胞死抑制タンパク質cFLIPによる細胞死抑制のメカニズム
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片桐 翔治、山崎 創、三上 哲夫、遠藤 彰吾、住友 英樹、亀田 秀人、中野 裕康
2. 発表標題 Jun BはIL-2シグナルを介して、制御性T細胞の分化を調節する
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 小島 裕子、仁科 隆史、中野 裕康、奥村 康、竹田 和由
2. 発表標題 インボーチンb1阻害はTRAIL耐性腫瘍に対して抗Death Receptor5アゴニスティック抗体の抗腫瘍効果を増強する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土屋 勇一、鶴崎 慎也、永井 英成、及川 彰、三上 哲夫、田中 稔、中野 裕康
2. 発表標題 FGF18は非アルコール性脂肪性肝炎において傷害を受けた肝細胞が産生する「ダイニングコード」である
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野 裕康
2. 発表標題 ネクロプトーシス実行因子MLKL活性化の時空間的制御機構の解析
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鶴崎 慎也、土屋 勇一、今井 浩孝、大河内 仁志、中野 裕康、田中 稔
2. 発表標題 フェロトーシスによる肝細胞死が非アルコール性脂肪性肝炎の初期炎症の起点として重要である
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野 裕康
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝炎の発症やその疾患バイオマーカーとなるサイトカインの探索
3. 学会等名 第84回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中林 修、高橋 宏隆、大竹 史明、徳永 文稔、吉田 雪子、佐伯 泰、澤崎 達也、中野 裕康
2. 発表標題 MIND BOMB-2はcFLIPLを安定化することにより細胞死を抑制する
3. 学会等名 第28回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鶴崎 慎也、土屋 勇一、今井 浩孝、大河内 仁志、中野 裕康、田中 稔
2. 発表標題 フェルトーシスによる肝細胞死が非アルコール性脂肪性肝炎の初期炎症の起点として重要である
3. 学会等名 第28回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土屋 勇一、鶴崎 慎也、永井 英成、及川 彰、三上 哲夫、田中 稔、中野 裕康
2. 発表標題 cFLIPIは肝細胞において非アルコール性脂肪性肝炎の増悪を防ぐ
3. 学会等名 第28回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅 早苗、角田 宗一郎、内山 安男、中野 裕康
2. 発表標題 ネクロプトーシスの微細形態の解析
3. 学会等名 第28回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野 裕康
2. 発表標題 ネクロプトーシスによる生体応答機構の解明
3. 学会等名 第28回日本Cell Death学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野 裕康
2. 発表標題 ネクロプトーシスのライブセルイメージング
3. 学会等名 日本薬学会第20回Pharmacology-Hematologyシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒津 武介、三好 嗣臣、山崎 創、仁科 隆史、中野 裕康、本間 栄
2. 発表標題 急性肺障害モデルを用いた肺胞上皮細胞の増殖因子同定
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamazaki Soh、Katagiri Takaharu、Nakano Hiroyasu
2. 発表標題 JunB facilitates development of regulatory T cells by up-regulating IL-2 signaling
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuchiya Yuichi、Komazawa-Sakon Sachiko、Oikawa Akira、Mikami Tetuo、Hidenari Nagai Hidenari、Tanaka Minoru、Nakano Hiroyasu
2. 発表標題 cFLIP prevents exacerbation of non-alcoholic steatotic hepatitis by inhibiting apoptosis of hepatocytes
3. 学会等名 17th TNF Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakano Hiroyasu、Yamaguchi Yoshifumi、Shirasaki Yoshitaka、Hildebrand M Joanne、John Silke John、Miura Masayuki、Murai Shin
2. 発表標題 Development of novel methods that monitor necroptosis and the release of DAMPs at the single cell resolution
3. 学会等名 17th TNF Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仁科 隆史、出口 裕、竹田 若水、中野 裕康
2. 発表標題 インターロイキン (IL) -11は大腸癌形成を促進するstromal fibroblastsのマーカーとなる
3. 学会等名 第27回日本Cell Death学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐 翔治、山崎 創、三上 哲夫、遠藤 昌吾、住本 英樹、亀田 秀人、中野 裕康
2. 発表標題 腸管上皮バリアにおける転写因子JunBの役割
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中林 修, 高橋 宏隆, 澤崎 達也, 中野 裕康
2. 発表標題 MIND BOMB-2はcFLIPLを安定化することにより細胞死を抑制する
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村井 晋, 山口 良文, 白崎 義隆, 進藤 綾大, 中林 修, Hildebrand M Joanne, 富田 太一郎, 赤羽 悟美, Silke John, 三浦 正幸, 中野 裕康
2. 発表標題 FRETバイオセンサーによるネクロプトーシス実行の1細胞イメージング
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹田 若水, 仁科 隆史, 出口 裕, 西山 千春, 中野 裕康
2. 発表標題 家族性大腸腺腫症モデルマウスにおけるインターロイキン-11産生細胞の解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Miura Ryosuke、Piao Xuehua、Miyake Sanae、Komazawa-Sakon Sachiko、Nishiyama Chiharu、Nakano Hiroyasu
2. 発表標題	Blockade of TNFR1-dependent and -independent cell death is crucial for normal epidermal differentiation
3. 学会等名	Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Murai Shin、Nakano Hiroyasu
2. 発表標題	A Novel FRET Biosensor for Necroptosis Uncovers Two Different Modes of the Release of DAMPs
3. 学会等名	Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Nishina Takashi、Deguchi Yutaka、Wakami Takeda、Mikami Tetuo、Nakano Hiroyasu
2. 発表標題	IL-11 is a novel marker of stromal fibroblasts that promote tumors in a murine model of colitis-associated cancer
3. 学会等名	第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Yamazaki Soh、Katagiri Takaharu、Sumimoto Hideki、Nakano Hiroyasu
2. 発表標題	A crucial role of JunB in attenuating epithelial damage-induced colitis through induction of regulatory T cells.
3. 学会等名	第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年	2018年



1. 発表者名 Miura Ryosuke、Nishiyama Chiharu、Nakano Hiroyasu
2. 発表標題 Blockade of TNFR1-dependent and -independent cell death is crucial for normal epidermal differentiation
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仁科 隆史、出口 裕、三浦 亮介、山崎 創、新開 泰弘、小島 裕子、奥村 康、熊谷 嘉人、中野 裕康
2. 発表標題 親電子リガンドによるIL-11産生機構とその生体における役割の解明
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三浦 亮介、朴 雪花、三宅 早苗、駒沢 幸子、小池 正人、進藤 綾大、内山 安男、中野 裕康
2. 発表標題 cFLIPはTNFR1依存的な致死性の皮膚炎とTNFR1非依存的な表皮分化障害を防ぐ
3. 学会等名 第26回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村井 晋、白崎 善隆、山口 良文、富田太郎、赤羽 悟美、三浦 正幸、中野 裕康
2. 発表標題 SMARTによるネクロプトーシス進行の継時的解析
3. 学会等名 第26回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片桐 翔治、朴 雪花、進藤 綾大、駒沢 幸子、大村谷 昌樹、中野 裕康
2. 発表標題 腸上皮特異的cFLIP欠損マウスで見られるTNFR1非依存性腸炎の発症メカニズムの解析
3. 学会等名 第26回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三好 嗣臣、黒澤 武介、仁科 隆史、山崎 創、本間 栄、中野 裕康
2. 発表標題 型肺胞上皮細胞障害の障害と再生に関する解析
3. 学会等名 第26回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 進藤 綾大、大村谷 昌樹、駒沢 幸子、三宅 早苗、山崎 創、仁科 隆史、小西 博之、木山 博資、三上 哲夫、荒木 喜美、中野 裕康
2. 発表標題 ROR $\gamma$ 陽性細胞はRIPK3およびMLKL依存性に小腸炎を誘導する
3. 学会等名 第26回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎 創、朴 雪花、駒沢 幸子、三宅 早苗、中林 修、田中 稔、大村谷 昌樹、及川 彰、角田 宗一郎、内山 安男、田中 正人、中野 裕康
2. 発表標題 肝特異的cFLIP低発現マウスを用いた肝障害モデルの解析
3. 学会等名 第26回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村井 晋、山口 良文、白崎 善隆、進藤 綾大、中林 修、三浦 亮介、富田 太郎、赤羽 悟美、三浦 正幸、中野 裕康
2. 発表標題 ネクロプトーシスをモニターするFRETバイオセンサーによるDAMPs放出メカニズムの解明
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中林 修、高橋 宏隆、澤崎 達也、吉田 雪子、佐伯 泰、中野 裕康
2. 発表標題 MIND BOMB-2はcFLIPLをユビキチン化することで細胞死を抑制する
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三浦 亮介、朴 雪花、三宅 早苗、駒沢 幸子、小池 正人、進藤 綾大、内山 安男、中野 裕康
2. 発表標題 cFLIPIはTNFR1依存的な致死的な皮膚炎とTNFR1非依存的な表皮分化障害を防ぐ
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中野 裕康
2. 発表標題 ネクロプトーシスによる生体応答制御
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 第90回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shindo Ryodai、Yamazaki Soh、Nakano Hiroyasu
2. 発表標題 ROR t-positive cells mediate RIPK3- and MLKL-dependent lethal ileitis in neonatal mice
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakano Hiroyasu
2. 発表標題 ROR t+ group 3 innate lymphoid cells mediate RIPK3-dependent lethal ileitis
3. 学会等名 16th TNF super family meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中野 裕康
2. 発表標題 インターロイキン11の産生制御と産生細胞の同定
3. 学会等名 第14回レドックス・ライフィノベーションシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 仁科 隆史、中野 裕康 (秋山 徹、河府 和義編)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 648 (322-339)
3. 書名 決定版 阻害剤・活性化剤ハンドブック	

1. 著者名 進藤 綾大、森脇 健太、中野 裕康 (三浦 正幸、清水 重臣編)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 216 (35-45)
3. 書名 細胞死	

1. 著者名 森脇 健太、中野 裕康 (三浦 正幸、清水 重臣編)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 216 (79-85)
3. 書名 細胞死	

1. 著者名 Nagata Shigekazu, Nakano Hiroyasu	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 183
3. 書名 Apoptotic and Non-apoptotic cell death	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の検出方法	発明者 土屋勇一、中野裕 康、永井英成、五十 嵐良典	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-245036	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

- 1) <https://research-er.jp/articles/view/80770> 免疫のブレーキ役である制御性T細胞の分化メカニズムの一端を解明 ~ 自己免疫疾患や炎症性腸疾患の症状を抑えるリンパ球ができるしくみ ~
- 2) <https://research-er.jp/articles/view/79812> 新生児期に見られる腸炎の新たな動物モデルを開発 新生児壊死性腸炎の原因の解明や治療法の開発に期待
- 3) <https://research-er.jp/articles/view/74848> 東邦大学医学部研究グループが制御された細胞死「ネクロプトーシス」の可視化を世界で初めて実現 ~ 研究成果は英国Nature Communicationsに掲載 ~
- 4) <https://research-er.jp/articles/view/69260> 表皮細胞の環境変化が重篤な皮膚炎を引き起こすことを発見 ~ 乾癬・アトピー性皮膚炎等の難治性皮膚疾患の新たな治療戦略への知見 ~

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
--	---------------------------	-----------------------	----