

令和 4 年 9 月 27 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02632

研究課題名(和文)細胞傷害性Tfh細胞の機能特性と免疫病態の研究

研究課題名(英文) Study of functional characteristics of cytotoxic Tfh cells and their pathological significance

研究代表者

一宮 慎吾 (Ichimiya, Shingo)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：30305221

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、慢性炎症を伴う異所性免疫組織における濾胞ヘルパーT細胞の臨床的役割を検討した。IgG4関連疾患(IgG4-RD)の線維性炎症を示す病変組織の解析から、CD4とCD8を共発現するdouble-positive Tfh細胞(DP-Tfh細胞)が見出された。DP-Tfh細胞は細胞傷害関連因子を発現し、臨床指標の検討や共培養実験の結果からDP-Tfh細胞は記憶B細胞を制御していると考えられた。IL-2とIL-7の刺激により通常のTfh細胞はDP-Tfh細胞に発達することから、炎症遷延化の環境では記憶B細胞の機能を阻害する役割を担っている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Tfh細胞はリンパ濾胞胚中心の形成を調節し、抗原特異的な抗体の産生と液性免疫記憶の成立に関わるヘルパーT細胞である。臨床検体を用いた本研究から、異所性リンパ濾胞の形成を伴う3次免疫リンパ組織において細胞傷害活性を有するDP-Tfh細胞が多く検出され、B細胞による免疫記憶を調節する新たなメカニズムが示された。本研究は慢性炎症病態のさらなる理解につながり、また重症ウイルス感染症では細胞傷害性Tfh細胞が高頻度に認められるため、免疫関連疾患の病態背景のみならず、感染防御機構の研究においても意義ある成果と考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to characterize the functional features of T follicular helper cells (Tfh cells) in ectopic lymphoid tissues with chronic inflammation. The analysis of fibroinflammatory lesions of IgG4-related disease (IgG4-RD) revealed that the Tfh cell population contained double-positive Tfh cells (DP-Tfh cells), which expressed both CD4 and CD8 and presented cytotoxicity-related molecules, including Eomes, granzymes, perforin, CRTAM, and GPR56. Studies of clinical parameters and co-culture experiments using autologous T and B cells suggest that DP-Tfh cells would regulate memory B cells. Further in vitro experiments showed that normal Tfh cells could differentiate into DP-Tfh cells under the stimulation with IL-2 and IL-7, which was highly expressed in the tissue lesions of IgG4-RD. Taken together, DP-Tfh cells may play a possible role in inhibiting memory B cell function to control the antibody production program within a persistent inflammatory environment.

研究分野：病理学、免疫学

キーワード：濾胞ヘルパーT細胞 記憶B細胞 DP-Tfh細胞 細胞傷害性Tfh細胞 IgG4関連疾患 異所性リンパ組織
Eomes CD70

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヘルパーCD4⁺ T細胞サブセットは疾患病態の発現や進展、病的な炎症遷延化に深く関わり、その調節機構は様々なレベルで研究が進められている。我々は病理学的な観点から外科材料や血液などの臨床検体を直接的に解析し、リンパ濾胞胚中心の形成に関わる濾胞ヘルパーT細胞 (Tfh細胞) の解析を行ってきた。Tfh細胞はB細胞を活性化するCD4⁺ T細胞サブセットのひとつで、B細胞と共にCXCR5ケモカイン受容体を発現し、抗原特異的抗体の産生やメモリーB細胞の発達を制御している。IgG4関連疾患 (IgG4-RD) は血清IgG4の異常高値、病変部の異所性リンパ濾胞形成と線維性間質の増多を特徴とする慢性炎症性疾患で、その病態背景については未だ不明な点が多く残されている。IgG4-RDの病変組織と扁桃組織に局在するTfh細胞の機能解析を行ったところ、IgG4-RDの病変組織には細胞傷害活性を有するTfh細胞が多く含まれていた。免疫リンパ組織における細胞傷害性Tfh細胞の存在意義を求める研究は、Tfh細胞が関与する新たな免疫制御機構の解明につながると考えられた。

2. 研究の目的

組織中のTfh細胞は初期およびリコール期におけるB細胞応答を促進し、抗原特異的液性免疫の成立に関わっている。最近の研究では、Tfh細胞が慢性炎症のプロセスに関与している可能性が指摘されている一方で、炎症の遷延化状態におけるTfh細胞の機能的な役割はまだ不明である。本研究では、IgG4-RDの唾液腺などの病変組織と扁桃組織を対象としてTfh細胞を解析し、細胞傷害性Tfh細胞の特性と機能的な意義や役割を明らかにすることを目的とした。2次免疫リンパ組織としての扁桃のTfh細胞と3次免疫リンパ組織であるIgG4-RD病変組織に含まれるTfh細胞の性格を比較検討することにより、病的な炎症遷延化状態でのTfh細胞の特徴が見出されることが期待された。

3. 研究の方法

(1) 臨床材料：本研究では38例のIgG4-RD症例と58例の扁桃組織を対象として、組織や血液に含まれる免疫細胞を解析した。組織の一部は凍結保存やホルマリン固定パラフィン包埋を行った。臨床材料の研究に際し、「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、十分な説明に基づき同意を得て解析が実施された。本学のIRBと倫理委員会の承認を得て関係する法令に基づいて、人権保護に関する個人情報の取り扱いについての規則に則り行われた。

(2) フローサイトメトリー、セルソーティング：組織や血液から免疫細胞を単離し、FACS CANTO IIを用いて免疫細胞のプロファイルを解析した。セルソーティングにはマグネットビーズも利用し、FACS ARIA II、FACS ARIA IIIにて細胞の選別と回収を行った。FACSプロファイルの解析には、FACS DiVAやFlowJoを用いた。

(3) 遺伝子解析：細胞より抽出したRNAからCy3-CTPで標識したcRNAプローブを作成し、マイクロアレイによる網羅的なトランスクリプトーム解析を実施した。得られた結果は、Heatmapperソフトウェア、iPathwayGuideプラットフォームなどにより検討を重ねた。また遺伝子発現を定量RT-PCRにて解析し、TaqManプローブやSYBRグリーンを用いた。

(4) 組織解析：免疫組織化学には組織切片を用い、透過型電子顕微鏡による解析にはセルソーティングにより回収した細胞を用いた。

(5) 細胞培養：同一組織由来のT細胞とB細胞を共培養し、培養上清のELISA解析やCBA解析を行った。また乳酸脱水素酵素 (LDH) アッセイにより細胞傷害活性を測定した。

(6) 統計解析：GraphPad Prismを用いて独立t検定により対象群間を比較検討し、有意水準を0.05とした。

4. 研究成果

(1) IgG4関連疾患の病変組織に局在するTfh細胞の特徴

IgG4-RDの唾液腺炎を示す病変組織と扁桃組織からTfh細胞 (CD3⁺CD4⁺CXCR5⁺PD-1⁺) を抽出し、トランスクリプトームを比較検討した。その結果、IgG4-RDの病変部位のTfh細胞のポピュレーションの一部に、CD8を含む細胞傷害関連の遺伝子群を高発現する集団が含まれることが明らかとなった。IgG4-RDの病変部のTfh細胞の一部はCD8AとCD8Bの双方を機能発現し、CD8の発現レベルはCD8⁺細胞傷害性T細胞よりも低下していた。こうしたTfh細胞をCD4⁺CD8⁺を示すdouble-positive (DP) Tfh細胞 (DP-Tfh細胞; CD3⁺CD4⁺CD8⁺CXCR5⁺PD-1⁺) として位置付けた。DP-Tfh細胞はCD8 (CD8A, CD8B)、IFN γ 、FASリガンド (FASL, CD95L)、グランザイムA、グランザイムB、EOMES、CRTAMなどが高発現し、その一部の発現レベルはフローサイトメトリーによる解析で確認した。また僅かな割合ではあるが、末梢血リンパ球にDP-Tfh細胞が検出される症例があった。

(2) IgG4関連疾患におけるDP-Tfh細胞の臨床的意義

IgG4-RD の臨床病態と病変組織中の DP-Tfh 細胞との関連性を探るため、様々な臨床パラメータ値と DP-Tfh 細胞の存在比率との相関関係について散布図を用いて検証を行った。その結果、血清 IgG4 値および血清 IgG4/総 IgG 比と DP-Tfh 細胞との間に有意な逆相関が認められた。また、病変部位の臓器数と DP-Tfh 細胞の存在比率との解析からも同様の逆相関の結果が得られた。血中 IgG4 値は IgG4-RD の重症度を表すことから、IgG4 の過剰産生に関わる機構を DP-Tfh 細胞が制御するような機能的役割を示唆する結果となった。さらに検討を加えるため IgG4-RD の病変組織中の種々の B 細胞サブセットと DP-Tfh 細胞との相関を調べたところ、メモリー B 細胞 (CD19⁺CD27⁺IgD⁻) の存在比率と DP-Tfh 細胞の存在比率に有意な逆相関の関係性が認められ、IgG4 を発現する (IgG4⁺) メモリー B 細胞に関しても同様の結果であった。一方で、ナイーブ B 細胞、胚中心 B 細胞、形質細胞、制御性 B 細胞などの他の B 細胞サブセットと DP-Tfh 細胞との相関は認められなかった。以上から、IgG4-RD の病変組織の DP-Tfh 細胞は IgG4⁺メモリー B 細胞を制御している可能性が示唆された。IgG4-RD と比較して頻度は低いものの、扁桃組織においても DP-Tfh 細胞が検出されたことから、DP-Tfh 細胞は特に慢性炎症下において機能的役割を担っていると考えられた。

(3) IgG4 関連疾患と扁桃の DP-Tfh 細胞

2 次免疫リンパ組織と 3 次免疫リンパ組織における DP-Tfh 細胞の特徴を明らかにするために、扁桃 DP-Tfh 細胞と IgG4-RD の唾液腺病変の DP-Tfh 細胞のトランスクリプトームを比較した。その結果、IgG4-RD 病変部の DP-Tfh 細胞は、扁桃 DP-Tfh 細胞に比べて、Eomes やグランザイムなどの CTL 関連遺伝子の発現レベルが高く、また CD70 の発現レベルについて IgG4-RD 病変の DP-Tfh 細胞で高い傾向があった。CD70 はメモリー B 細胞などに高発現する CD27 の結合パートナー分子である。Eomes と CD70 は通常、炎症組織の活性化 T 細胞で発現が上昇しており、これらは IgG4-RD 病変の持続的炎症時に誘導される DP-Tfh 細胞のマーカー分子として位置づけられた。IgG4-RD 病変では、Eomes と CD70 を高レベルで発現する DP-Tfh 細胞 (Eomes^{hi}CD70^{hi}DP-Tfh 細胞) が確認された。GSEA 解析においても、IgG4-RD 病変部の DP-Tfh 細胞は、扁桃 DP-Tfh 細胞よりも細胞傷害能関連遺伝子群を高発現していることが示唆された。一方で BCL6 や BOB1 などの Tfh 細胞の機能に関連する遺伝子群は IgG4-RD の DP-Tfh 細胞よりも扁桃 DP-Tfh 細胞で発現していた。

(4) DP-Tfh 細胞と SP-Tfh 細胞との相違点

DP-Tfh 細胞と、胚中心形成を担う通常の CD4 single-positive Tfh 細胞 (SP-Tfh 細胞 ; CD3⁺CD4⁺CD8⁻CXCR5⁺PD-1⁺) との機能比較を試みた。扁桃組織の DP-Tfh 細胞と SP-Tfh 細胞のトランスクリプトームを解析したところ、DP-Tfh 細胞は CD8 (CD8A, CD8B)、Eomes、CRTAM、FAS ligand (CD95L)、グランザイム、SLAMF7 などの CTL に関連する転写産物を高発現し、扁桃組織においても DP-Tfh 細胞が細胞傷害活性を有することが示された。Th1 関連遺伝子が DP-Tfh 細胞に発現し、IFN γ 、IL-10 などのサイトカインは、SP-Tfh 細胞よりも DP-Tfh 細胞で高発現していた。IL-4、IL-21、BCL6、BOB1 などの通常の Tfh 細胞に関連した遺伝子の発現は、DP-Tfh 細胞と共通し同レベルであった。メモリー B 細胞などで発現する CCR6 のリガンドである CCL20 が DP-Tfh 細胞で高発現し、その一方で SP-Tfh 細胞は CCL20 の発現は認められず、DP-Tfh 細胞とメモリー B 細胞が直接的に関係している可能性が示唆された。また扁桃 DP-Tfh 細胞の超微形態の解析から、細胞内に高電子密度の構造が観察された。

(5) DP-Tfh 細胞による記憶 B 細胞の調節機構

DP-Tfh 細胞の B 細胞サブセットへの作用について、リンパ球の共培養実験により検討した。抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体の存在下、扁桃 SP-Tfh 細胞は全 B 細胞、ナイーブ B 細胞、メモリー B 細胞を刺激し、各々の培養上清中に産生された抗体が検出された。扁桃 SP-Tfh 細胞とは対照的に、扁桃 DP-Tfh 細胞は B 細胞に対し抗体産生を促す能力は減弱し、特にメモリー B 細胞に対する影響力が著しく低下していた。抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体の刺激で DP-Tfh 細胞は細胞傷害性分子グランザイム B を分泌する結果が得られ、培養上清中の LDH を測定する細胞傷害アッセイにより DP-Tfh 細胞はメモリー B 細胞に対して細胞傷害能を有することが示された。扁桃 DP-Tfh 細胞は SP-Tfh 細胞ほどではないが B 細胞からの IgG 産生を促進できるのに対し、IgG4-RD 病変の DP-Tfh 細胞は B 細胞ヘルパーとしての機能が低下していた。

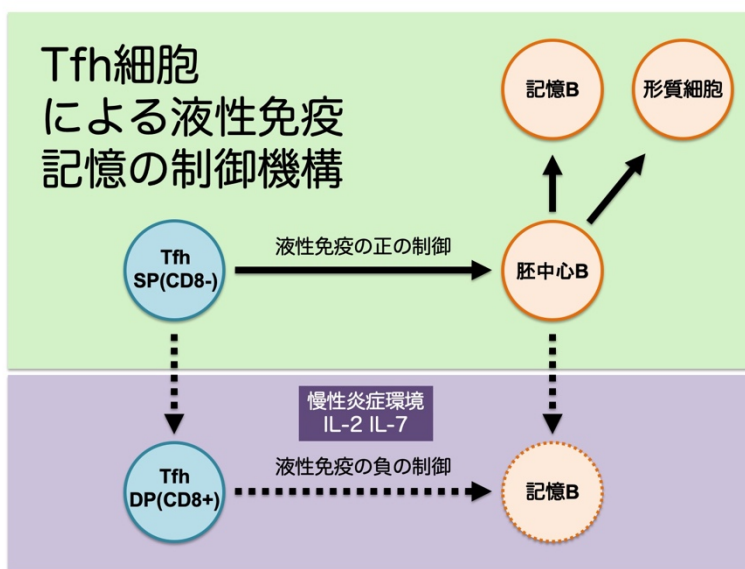
(6) DP-Tfh 細胞の起源細胞

DP-Tfh 細胞の起源細胞について検討するため、IgG4-RD 病変部および扁桃の DP-Tfh 細胞と SP-Tfh 細胞のトランスクリプトームを対象としてパスウェイ解析を実施した。その結果、IL-2、IL-7、IL-10、CCL2、TNF などの液性因子が DP-Tfh 細胞の表現型に関連する因子群と想定された。これらの液性因子の様々な組み合わせにより扁桃 SP-Tfh 細胞を刺激し解析したところ、IL-2 と IL-7 による連続した刺激により、CD8 の発現が誘導され DP-Tfh 細胞への分化が観察された。DP-Tfh 細胞および SP-Tfh 細胞における IL-7 受容体 (CD127) の機能発現を調べたところ、扁桃と IgG4-RD 病変部のいずれにも CD127⁺ Tfh 細胞が認められ、IL-

7を受け取る状態の CD127⁺ Tfh 細胞が供給されていた。また IgG4-RD の炎症性病変組織の免疫組織化学や遺伝子発現の解析から、同部に IL-7 が検出された。この研究から、IgG4-RD 病変や扁桃における DP-Tfh 細胞の起源として SP-Tfh 細胞の可能性が示唆され、特に炎症組織において DP-Tfh 細胞が発達しやすい環境が提供されていると考えられた。

まとめ

本研究から、記憶 B 細胞の機能を制御する DP-Tfh 細胞が見出された。Tfh 細胞は抗原特異的な抗体産生を制御するヘルパー CD4⁺ T 細胞として、末梢域 B 細胞の分化過程に影響を及ぼし、胚中心 B 細胞、形質細胞、メモリー B 細胞への発達を調節している。胚中心形成を担う Tfh 細胞は定常状態の細胞ではなく、慢性炎症環境下では DP-Tfh 細胞へと機能変容しうることが示された。図に示すように SP-Tfh 細胞は胚中心 B 細胞 (GC-B 細胞) に働きかけて抗原特異的抗体の産生を正に制御し、一方で慢性炎症下では DP-Tfh 細胞へと機能分化してメモリー B 細胞機能を阻害するよう、負の制御を担っている可能性がある。扁桃と IgG4-RD 病変組織はそれぞれ 2 次免疫リンパ組織と異所性リンパ濾胞の形成を伴う 3 次免疫リンパ組織であり、DP-Tfh 細胞の機能発現や表現型に違いが認められたものの、このようなネガティブフィードバック機構は、線維芽細胞などから産生される IL-7 が多い環境では、炎症収束のための機構として本来は位置づけられるかもしれない。最近の COVID-19 に関する研究から重症患者では細胞傷害性 Tfh 細胞が高頻度に検出され、中和抗体価との逆相関が示唆されている。このため本研究は免疫関連疾患の病態病理のみならず、重症感染症における生体防御システムとの関連においても注目される。



発表論文

- (1) Murayama K, Ikegami I, Kamekura R, Sakamoto H, Yanagi M, Kamiya S, Sato T, Sato A, Shigehara K, Yamamoto M, Takahashi H, Takano KI, **Ichimiya S.** CD4(+)CD8(+) T follicular helper cells regulate humoral immunity in chronic inflammatory lesions. *Front Immunol.* 2022, in press.
- (2) Kamiya S, Ikegami I, Yanagi M, Takaki H, Kamekura R, Sato T, Kobayashi K, Kamiya K, Kamada Y, Abe T, Inoue K, Hida T, Uhara H, **Ichimiya S.** Functional interplay between IL-9 and peptide yy contributes to chronic skin inflammation. *J Invest Dermatol.* 2022, in press.
- (3) Yabe H, Kamekura R, Yamamoto M, Murayama K, Kamiya S, Ikegami I, Shigehara K, Takaki H, Chiba H, Takahashi H, Takano K, Takahashi H, **Ichimiya S.** Cytotoxic Tph-like cells are involved in persistent tissue damage in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2021, 31: 249-260.
- (4) Kobayashi K, Kamekura R, Kato J, Kamiya S, Kamiya T, Takano K, **Ichimiya S.** Uhara H. Cigarette smoke underlies the pathogenesis of palmoplantar pustulosis via an IL-17A-induced production of IL-36γ in tonsillar epithelial cells. *J Invest Dermatol.* 2021, 141: 1533-1541.
- (5) Miyajima S, Shigehara K, Kamekura R, Takaki H, Yabe H, Ikegami I, Asai Y, Nishikiori H, Chiba H, Uno E, Takahashi H, **Ichimiya S.** Activated circulating T follicular helper cells and skewing of

T follicular helper 2 cells are down-regulated by treatment including an inhaled corticosteroid in patients with allergic asthma. *Allergol Int.* 2020, 69: 66-77. (**Sanofi Excellent Article Award, Japanese Society of Allergology 2022**)

- (6) Asai Y, Chiba H, Nishikiori H, Kamekura R, Yabe H, Kondo S, Miyajima S, Shigehara K, **Ichimiya S**, Takahashi H. Aberrant populations of circulating T follicular helper cells and regulatory B cells underlying idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2019, 20: 244.
- (7) Yamamoto M, Takano KI, Kamekura R, Aochi S, Suzuki C, **Ichimiya S**, Takahashi H. Analysis of allergic reaction in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2019, 29: 1063-1065.
- (8) Ito F, Kamekura R, Yamamoto M, Takano K, Takaki H, Yabe H, Ikegami I, Shigehara K, Himi T, Takahashi H, **Ichimiya S**. IL-10⁺ T follicular regulatory cells are associated with the pathogenesis of IgG4-related disease. *Immunol Lett.* 2019, 207: 56-63.
- (9) Ikegami I, Takaki H, Kamiya S, Kamekura R, **Ichimiya S**. Bob1 enhances ROR γ t-mediated IL-17A expression in Th17 cells through interaction with ROR γ t. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019, 514: 1167-1171.
- (10) Kamekura R, Takahashi H, **Ichimiya S**. New insights into IgG4-related disease: emerging new CD4⁺ T-cell subsets. *Curr Opin Rheumatol.* 2019, 31: 9-15.
- (11) Yamamoto M, Takano KI, Kamekura R, Aochi S, Suzuki C, **Ichimiya S**, Nakase H, Himi T, Takahashi H. Interleukin 5-producing ST2⁺ memory Th2 cells in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis. *Mod Rheumatol.* 2019, 29: 856-860.
- (12) Konno S, Matsuno Y, **Ichimiya S**, Nishimura M, Kawakami Y. Retroperitoneal fibrosis diagnosed as IgG4-related disease after 35 years. *Intern Med.* 2019, 58: 609-613.
- (13) Kamekura R, Yamamoto M, Takano K, Yabe H, Ito F, Ikegami I, Takaki H, Shigehara K, Suzuki C, Himi T, Takahashi H, **Ichimiya S**. Circulating PD-1⁺CXCR5⁺CD4⁺ T cells underlying the immunological mechanisms of IgG4-related disease. *Rheumatol Adv Pract.* 2018, 2: rky043.
- (14) Yamamoto M, Takano KI, Kamekura R, Suzuki C, Tabeya T, Murakami R, Honda S, Mukai M, Nojima M, **Ichimiya S**, Himi T, Nakase H, Takahashi H. Predicting therapeutic response in IgG4-related disease based on cluster analysis. *Immunol Med.* 2018, 41: 30-33.
- (15) Takaki H, **Ichimiya S**, Matsumoto M, Seya T. Mucosal immune response in nasal-associated lymphoid tissue upon intranasal administration by adjuvants. *J Innate Immun.* 2018, 10: 515-521.
- (16) Yamamoto M, Takano K, Kamekura R, Suzuki C, **Ichimiya S**, Himi T, Nakase H, Takahashi H. Stage classification of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis by the serum cytokine environment. *Mod Rheumatol.* 2018, 28: 1004-1008.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Murayama K, Ikegami I, Kamekura R, Sakamoto H, Yanagi M, Kamiya S, Sato T, Sato A, Shigehara K, Yamamoto M, Takahashi H, Takano KI, Ichimiya S.	4. 巻 -
2. 論文標題 CD4(+)CD8(+) T follicular helper cells regulate humoral immunity in chronic inflammatory lesions.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.941385	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 Kamiya S, Ikegami I, Yanagi M, Takaki H, Kamekura R, Sato T, Kobayashi K, Kamiya K, Kamada Y, Abe T, Inoue K, Hida T, Uhara H, Ichimiya S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Functional interplay between IL-9 and peptide yy contributes to chronic skin inflammation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2022.06.021	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 Yabe H, Kamekura R, Yamamoto M, Murayama K, Kamiya S, Ikegami I, Shigehara K, Takaki H, Chiba H, Takahashi H, Takano K, Takahashi H, Ichimiya S.	4. 巻 31
2. 論文標題 Cytotoxic Tph-like cells are involved in persistent tissue damage in IgG4-related disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 249-260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1719576.	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 Kobayashi K, Kamekura R, Kato J, Kamiya S, Kamiya T, Takano K, Ichimiya S, Uhara H.	4. 巻 141
2. 論文標題 Cigarette Smoke Underlies the Pathogenesis of Palmoplantar Pustulosis via an IL-17A-Induced Production of IL-36 in Tonsillar Epithelial Cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol.	6. 最初と最後の頁 1533-1541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2020.09.028.	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 Miyajima S, Shigehara K, Kamekura R, Takaki H, Yabe H, Ikegami I, Asai Y, Nishikiori H, Chiba H, Uno E, Takahashi H, Ichimiya S.	4. 巻 69
2. 論文標題 Activated circulating T follicular helper cells and skewing of T follicular helper 2 cells are down-regulated by treatment including an inhaled corticosteroid in patients with allergic asthma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 66-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.08.008.	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 矢部勇人, 亀倉隆太, 千葉弘文, 高野賢一, 高橋裕樹, 一宮慎吾.	4. 巻 64
2. 論文標題 IgG4 関連疾患の免疫病態と治療への展望.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 リウマチ科	6. 最初と最後の頁 559-566
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 Asai Y, Chiba H, Nishikiori H, Kamekura R, Yabe H, Kondo S, Miyajima S, Shigehara K, Ichimiya S, Takahashi H.	4. 巻 20
2. 論文標題 Aberrant populations of circulating T follicular helper cells and regulatory B cells underlying idiopathic pulmonary fibrosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respir Res.	6. 最初と最後の頁 244-252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-019-1216-6.	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 -

1. 著者名 Ikegami I, Takaki H, Kamiya S, Kamekura R, Ichimiya S.	4. 巻 514
2. 論文標題 Bob1 enhances ROR t-mediated IL-17A expression in Th17 cells through interaction with ROR t.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 1167-1171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.05.057.	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 Yamamoto M, Takano KI, Kamekura R, Aochi S, Suzuki C, Ichimiya S, Nakase H, Himi T, Takahashi H.	4. 巻 5
2. 論文標題 Interleukin 5-producing ST2+ memory Th2 cells in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 856-860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2018.1526357.	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 Kamekura R, Takahashi H, Ichimiya S.	4. 巻 31
2. 論文標題 New insights into IgG4-related disease: emerging new CD4+ T-cell subsets.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Opin Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 9-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BOR.0000000000000558.	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 Ito F, Kamekura R, Yamamoto M, Takano K, Takaki H, Yabe H, Ikegami I, Shigehara K, Himi T, Takahashi H, Ichimiya S.	4. 巻 207
2. 論文標題 IL-10(+) T follicular regulatory cells are associated with the pathogenesis of IgG4-related disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunol Lett.	6. 最初と最後の頁 56-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.imlet.2019.01.008.	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 Yamamoto M, Takano KI, Kamekura R, Aochi S, Suzuki C, Ichimiya S, Takahashi H.	4. 巻 24
2. 論文標題 Analysis of allergic reaction in IgG4-related disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1572488.	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 Konno S, Matsuno Y, Ichimiya S, Nishimura M, Kawakami Y.	4. 巻 58
2. 論文標題 Retroperitoneal fibrosis diagnosed as IgG4-related disease after 35 years.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 609-613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1241-18.	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 Yamamoto M, Takano KI, Kamekura R, Suzuki C, Tabeya T, Murakami R, Honda S, Mukai M, Nojima M, Ichimiya S, Himi T, Nakase H, Takahashi H.	4. 巻 41
2. 論文標題 Predicting therapeutic response in IgG4-related disease based on cluster analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Immunol Med.	6. 最初と最後の頁 30-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09114300.2018.1451613.	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 Takaki H, Ichimiya S, Matsumoto M, Seya T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Mucosal Immune Response in Nasal-Associated Lymphoid Tissue upon Intranasal Administration by Adjuvants.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Innate Immun.	6. 最初と最後の頁 515-521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000489405.	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 Yamamoto M, Takano K, Kamekura R, Suzuki C, Ichimiya S, Himi T, Nakase H, Takahashi H.	4. 巻 28
2. 論文標題 Stage classification of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis by the serum cytokine environment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1004-1008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2018.1436029.	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 Kamekura R, Yamamoto M, Takano K, Yabe H, Ito F, Ikegami I, Takaki H, Shigehara K, Suzuki C, Himi T, Takahashi H, Ichimiya S.	4. 巻 2
2. 論文標題 Circulating PD-1(+)/CXCR5(-)CD4(+) T cells underlying the immunological mechanisms of IgG4-related disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Rheumatology Advances in Practice	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) 10.1093/rap/rky043	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 -

[学会発表] 計47件(うち招待講演 3件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 亀倉隆太、村山公介、一宮慎吾、高野賢一
2. 発表標題 IgG4 関連疾患の病態形成における Tph 細胞の機能的役割
3. 学会等名 第 1 回 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村山公介、亀倉隆太、一宮慎吾、高野賢一
2. 発表標題 IgG4関連涙腺・唾液腺炎におけるCD8陽性濾胞ヘルパーT細胞の機能解析
3. 学会等名 第34回日本口腔・咽頭科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀倉隆太、池上一平、山本圭佑、山本元久、高橋裕樹、高野賢一、一宮慎吾
2. 発表標題 末梢ヘルパー T 細胞と IgG4 関連疾患
3. 学会等名 第 29 回 日本シェーグレン症候群学会 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神谷詩織、池上一平、亀倉隆太、小林景樹、一宮慎吾、宇原久
2. 発表標題 イミキモド誘発性乾癬様皮膚炎におけるIL-9の役割の検討
3. 学会等名 第85回日本皮膚科学会東部支部学術大会 (Best Scientific Poster Award)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀倉隆太、村山公介、山本圭佑、重原克則、高野賢一、一宮慎吾
2. 発表標題 細胞傷害性 Tph 細胞のオリゴクローナルな増殖が IgG4 関連疾患の病態形成に関与する
3. 学会等名 第 70 回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 重原克則、亀倉隆太、池上一平、柳昌弘、山本圭佑、一宮慎吾
2. 発表標題 鼻炎合併喘息患者におけるダニ舌下免疫療法の濾胞ヘルパー及び制御性T細胞を中心とした解析
3. 学会等名 第 70 回日本アレルギー学会学術大会 ミニシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taiki Sato, Ippei Ikegami, Masahiro Yanagi, Shiori Kamiya, Ryuta Kamekura, Atsushi Watanabe, Shingo Ichimiya.
2. 発表標題 A role of IL-9 signaling in Tfh cells to establish humoral immune responses.
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Yanagi, Ippei Ikegami, Taiki Sato, Shiori Kamiya, Ryuta Kamekura, Hirofumi Chiba, Shingo Ichimiya.
2. 発表標題 Bob1 regulates T follicular helper cells to establish specific humoral immunity.
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shiori Kamiya, Ippei Ikegami, Ryuta Kamekura, Keijyu Kobayashi, Takafumi Kamiya, Shingo Ichimiya, Hisashi Uhara.
2. 発表標題 IL-9 promotes skin inflammation via Pyy in imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis.
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryuta Kamekura, Motohisa Yamamoto, Keisuke Yamamoto, Hiroki Takahashi, Kenichi Takano, Shingo Ichimiya.
2. 発表標題 Interaction between peripheral T helper cells and CD11c(+)CD21(-) B cells underlies the pathogenesis of IgG4-related disease.
3. 学会等名 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) Annual Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryuta Kamekura, Hayato Yabe, Motohisa Yamamoto, Hiroki Takahashi, Kenichi Takano, Shingo Ichimiya.
2. 発表標題 Cytotoxic peripheral T helper cells are involved in the pathogenesis of IgG4-related disease.
3. 学会等名 The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Digital Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林景樹、亀倉隆太、加藤潤史、一宮慎吾、宇原 久
2. 発表標題 掌蹠膿疱症の性差と喫煙率，皮疹重症度と Smoking Index との関係について
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林景樹、亀倉隆太、加藤潤史、神谷崇文、神谷詩織、高野賢一、一宮慎吾、宇原 久
2. 発表標題 喫煙刺激による局所的IL-17A依存性IL-36 の高発現は掌蹠膿疱症の病態に關与する.
3. 学会等名 第84回日本皮膚科学会東部支部学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hayato Yabe, Ryuta Kamekura, Motohisa Yamamoto, Hirofumi Chiba, Hiroki Takahashi, Kenichi Takano, Hiroki Takahashi, Shingo Ichimiya.
2. 発表標題 Oligoclonal expansion of circulating Tph cells is related to the pathogenesis of IgG4-related disease.
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Katsunori Shigehara, Ryuta Kamekura, Shingo Ichimiya.
2. 発表標題 The analysis of Tfh/Tfr cells and house dust mite (HDM)-specific immunoglobulins in HDM-sublingual immunotherapy receiving patients with atopic asthma comorbid with allergic rhinitis.
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村山公介、亀倉隆太、一宮慎吾、高野賢一.
2. 発表標題 IgG4関連疾患におけるCD8陽性濾胞ヘルパーT細胞の機能解析
3. 学会等名 第38回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 重原克則、亀倉隆太、矢部勇人、宇野英二、一宮慎吾
2. 発表標題 ダニ舌下免疫療法中のアレルギー性鼻炎合併喘息患者における濾胞ヘルパーT細胞を中心とした検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 亀倉隆太、山本元久、高野賢一、高橋裕樹、高橋弘毅、一宮慎吾
2. 発表標題 IgG4関連疾患の病態形成におけるCX3CR1陽性Tph細胞の関与
3. 学会等名 日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀倉隆太、矢部勇人、山本元久、高橋裕樹、高野賢一、一宮慎吾
2. 発表標題 オリゴクローナルな血液Tph細胞の増加がIgG4関連疾患の病態形成に関与する
3. 学会等名 日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 一宮慎吾、亀倉隆太
2. 発表標題 免疫アレルギー病態に関わるリンパ球サブセット
3. 学会等名 日本臨床免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢部勇人、亀倉隆太、池上一平、高木宏美、高橋弘毅、一宮慎吾
2. 発表標題 自己免疫性疾患と病態：IgG4関連疾患におけるCX3CR1陽性Tph細胞の機能的役割
3. 学会等名 日本アレルギー学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀倉隆太、山本元久、高橋裕樹、一宮慎吾
2. 発表標題 IgG4 関連疾患における PD-1(+)/CXCR5(-)CD4(+) T 細胞の機能的役割
3. 学会等名 IgG4 研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 重原克則、亀倉隆太、矢部勇人、宇野英二、一宮慎吾
2. 発表標題 鼻炎合併アトピー型喘息患者のダニ抗原SLIT施行における濾胞ヘルパー細胞と濾胞制御性T細胞の検討
3. 学会等名 日本呼吸器学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 熊谷綾子、亀倉隆太、澄川靖之、一宮慎吾、宇原久
2. 発表標題 The subset of Tfh cells of atopic dermatitis patients is biased towards Tfh2 cells.
3. 学会等名 日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢部勇人、亀倉隆太、池上一平、高木宏美、高橋弘毅、一宮慎吾
2. 発表標題 IgG4関連疾患におけるCX3CR1陽性Tph細胞の機能的役割
3. 学会等名 日本アレルギー学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 重原克則、亀倉隆太、矢部勇人、高木宏美、宇野英二、一宮慎吾
2. 発表標題 ダニ舌下免疫療法中の喘息合併アレルギー性鼻炎患者における濾胞ヘルパーT細胞を中心とした検討
3. 学会等名 日本アレルギー学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀倉隆太、矢部勇人、重原克則、高野賢一、一宮慎吾
2. 発表標題 アレルギー性鼻炎に関連するエピムノームの新機能
3. 学会等名 日本アレルギー学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村山公介、亀倉隆太、一宮慎吾、高野賢一
2. 発表標題 IgG4関連涙腺・唾液腺炎の病変組織におけるB細胞サブセットの解析
3. 学会等名 日本口腔・咽頭科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀倉隆太、矢部勇人、山本元久、高橋裕樹、高野賢一、一宮慎吾
2. 発表標題 IgG4 関連疾患の病態形成にオリゴクローナルな血液 Tph 細胞の増加が関与する
3. 学会等名 日本シェーグレン症候群学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yabe H, Kamekura R, Yamamoto M, Takahashi H, Takano K, Takahashi H, Ichimiya S.
2. 発表標題 Cytotoxic Tph-like cells participate in chronic tissue damage of IgG4-related disease.
3. 学会等名 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kamekura R, Yamamoto M, Yabe H, Takaki H, Takano K, Takahashi H, Takahashi H, Himi T, Ichimiya S.
2. 発表標題 A unique subset of PD-1+CXCR5-CD4+ T cells is involved in immunological mechanisms of IgG4-related disease.
3. 学会等名 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murayama K, Kamekura R, Ichimiya S, Takano K.
2. 発表標題 Unique profiles of lesional B cell subsets underlie the pathogenesis of IgG4 related disease.
3. 学会等名 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀倉隆太、山本元久、高橋裕樹、一宮慎吾
2. 発表標題 新規T細胞サブセットと疾患－濾胞ヘルパーT細胞とIgG4関連疾患
3. 学会等名 日本臨床免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木宏美、高島謙、松本美佐子、一宮慎吾、瀬谷司
2. 発表標題 cGAMPは鼻腔関連リンパ組織において胚中心形成とIgA産生を促進する
3. 学会等名 日本病理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢部勇人、亀倉隆太、池上一平、伊藤史恵、高木宏美、氷見徹夫、高橋弘毅、一宮慎吾
2. 発表標題 IgG4関連涙腺・唾液腺炎の病変部位における濾胞ヘルパーT細胞の新たな機能的役割
3. 学会等名 日本病理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 一宮慎吾
2. 発表標題 T細胞サブセットの病理学
3. 学会等名 日本病理学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 重原克則、宮島さつき、亀倉隆太、矢部勇人、高橋弘毅、一宮慎吾
2. 発表標題 アトピー型喘息における治療前後の末梢血濾胞ヘルパーT細胞および制御性B細胞の変化
3. 学会等名 日本アレルギー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀倉隆太、重原克則、伊藤史恵、高野賢一、氷見徹夫、一宮慎吾
2. 発表標題 ダニ舌下免疫療法における血液機能性リンパ球サブセットの経時的変化
3. 学会等名 日本アレルギー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kumagai A, Kamekura R, Sumikawa Y, Uhara H, Ichimiya S.
2. 発表標題 The subset of circulating Tfh cells of atopic dermatitis patients is biased towards Tfh2.
3. 学会等名 日本アレルギー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今野哲、松野吉宏、一宮慎吾、西村正治、川上義和
2. 発表標題 手術より35年後に診断に至ったIgG4関連後腹膜線維症の1例
3. 学会等名 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤史恵、亀倉隆太、高野賢一、氷見徹夫、一宮慎吾
2. 発表標題 加齢に伴う機能性リンパ球サブセットの数的、質的变化と免疫能との関係
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤史恵、亀倉隆太、高野賢一、一宮慎吾、氷見徹夫
2. 発表標題 濾胞ヘルパーT細胞と濾胞制御性T細胞の加齢性変容
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀倉隆太、高野賢一、伊藤史恵、一宮慎吾、氷見徹夫
2. 発表標題 IgG4関連涙腺・唾液腺炎の病態におけるperipheral helper T cellsの役割
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 重原克則、亀倉隆太、川田耕司、宮島さつき、矢部隼人、高橋弘毅、一宮慎吾
2. 発表標題 COPD患者における喘息患者との対比を含めた末梢血濾胞ヘルパーT細胞と制御性B細胞の検討
3. 学会等名 日本呼吸器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅井悠一郎、千葉弘文、錦織博貴、矢部勇人、亀倉隆太、川田耕司、一宮慎吾、高橋弘毅
2. 発表標題 特発性肺線維症における制御性B細胞と濾胞性ヘルパーT細胞についての前向き観察研究
3. 学会等名 日本呼吸器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 重原克則、亀倉隆太、宮島さつき、矢部隼人、高橋弘毅、一宮慎吾
2. 発表標題 COPD患者における喘息患者との対比を含めた末梢血濾胞ヘルパーT細胞と制御性B細胞の検討
3. 学会等名 日本内科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kamekura R, Yabe H, Takano K, Yamamoto M, Ikegami I, Ito F, Takahashi H, Himi T, Ichimiya S.
2. 発表標題 Unique profiles of lesional T follicular helper cells in the pathogenesis of IgG4-related disease.
3. 学会等名 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting 2018 (AAAAI 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

札幌医科大学フロンティア医学研究所免疫制御医学部門ホームページ
<https://web.sapmed.ac.jp/immunology/>

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