

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19648

研究課題名(和文)自己免疫性胚中心反応の分子機序の解明と新たな自己免疫疾患治療戦略

研究課題名(英文)Molecular Mechanism of Autoimmune Germinal Center Reaction and a New Therapeutic Strategy for Autoimmunity

研究代表者

石丸 直澄 (ISHIMARU, Naozumi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・教授

研究者番号：60314879

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫疾患は多因子疾患であることから、病因論に基づいた根本的な治療法の開発には至っていないのが現状である。本研究では、シェーグレン症候群の疾患モデルを用い、胚中心反応に關与する免疫担当細胞の機能を詳細に検討したところ、Tfh細胞ならびにGCB細胞の細胞数がモデルマウスで対照マウスに比較して有意に高くなっていた。さらに、モデルマウスのTfh細胞の分化に重要な因子であるAscl2などの発現が亢進していた。Tfh細胞分化の初期段階でAscl2の発現が極めて重要な役割を果たしていることが判明し、自己免疫性胚中心反応はAscl2によるTfh細胞の制御機構が關与していることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自己免疫疾患は自身の臓器や細胞が免疫反応の標的となる疾患であり、自己と非自己を厳密に区別するはずの免疫システムの適切な機能から明らかに逸脱している。全身どの臓器も標的となり、単一の原因ではなく多因子による発症機序が存在しているため、病態メカニズムは複雑で、自己免疫疾患の診断は困難な場合があり、病因論に基づいた根本的な治療法の開発には至っていないのが現状である。本研究では、自己免疫性胚中心反応という新たな概念を提唱するとともに、その詳細な機構を明らかにし、病態と自己抗体の新たな関係を解明した点で、重要な内容を含む研究であり、今後、臨床応用への可能性が十分示された。

研究成果の概要(英文)：Follicular helper T (Tfh) cells are known to contribute to various immune responses as well as to the pathogenesis of several immune diseases. However, the precise mechanism underlying the onset or development of autoimmunity via Tfh cells remains unclear. Here, the detailed relationship between autoimmune disease and Tfh cells was analyzed using a murine model for Sjögren's syndrome (SS) wherein the mice underwent neonatal thymectomy (Tx). The severity of the autoimmune lesions was correlated with the number of Tfh cells detected in the spleen of the SS model mice. Comprehensive gene analysis revealed that several genes associated with Tfh cell differentiation, including achaete-scute homologue 2 (Ascl2), were upregulated in peripheral CD25-CD4+ T cells in SS model mice compared to those in control mice. In conclusion, our results indicate that abnormal Tfh cell differentiation via Ascl2 regulation might contribute to the pathogenesis of autoimmunity.

研究分野：病理学

キーワード：自己免疫疾患 自己抗体 Tfh細胞 GC反応 シェーグレン症候群

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

申請者らはシェーグレン症候群疾患モデルを確立し、T細胞を中心とした分化異常と自己免疫疾患の発症機序などを検討してきた。さらに、申請者らは胸腺のB細胞分画あるいは特定のケモカイン発現が自己免疫疾患の発症に関与していることを報告した。また、独自の疾患モデルから実際のヒト疾患に対応する新知見に関しても明らかにしてきた。加えて、シェーグレン症候群の標的臓器とエストロゲンとの関係を解明してきた。以上のように申請者はシェーグレン症候群を中心に自己免疫疾患の病態に関して多角的なアプローチにて研究を推進してきた。それらの解析の中で、自己抗体の産生はいつも病態を反映するマーカーとして認識されてきたが、病態形成と直接関連するかどうかは全く手付かずのままであった。

自己抗体の産生機構が通常の抗体産生機構と違いがあるのか否かというシンプルな疑問から、自己免疫性胚中心反応という新たな概念を着想し、自己免疫疾患の病因と自己抗体の関係性を明らかにするとともに、自己抗体を介した自己免疫疾患の新たな診断、治療法の開発を目指した研究を立案した。

### 2. 研究の目的

自己免疫疾患は自身の臓器や細胞が免疫反応の標的となる疾患であり、自己と非自己を厳密に区別するはずの免疫システムの適切な機能から明らかに逸脱している。全身どの臓器も標的となり、単一の原因ではなく多因子による発症機序が存在しているため、病態メカニズムは複雑で、自己免疫疾患の診断は困難な場合があり、病因論に基づいた根本的な治療法の開発には至っていないのが現状である。

現状での自己免疫疾患の診断は臨床症状や臨床検査などを組み合わせることによって、診断精度の向上を目指している。その中で、ほとんどの自己免疫疾患の診断で有用な役割を果たしているのが、自己抗体である。本来、自然免疫系と獲得免疫系がリンクすることによって、非自己の抗原に対して抗体が産生される。多様な抗原に対する抗体産生機序として、イムノグロブリン遺伝子のクラススイッチ、体細胞超変異が知られている (*Nat Immunol* 2000)。しかしながら、自己抗体の詳細な産生機序は知られてなく、その病態との関連性も不明である。

本研究では、シェーグレン症候群の疾患モデルなどを、自己免疫性胚中心反応という新たな概念を提唱するとともに、その詳細な機構を明らかにし、病態と自己抗体の新たな関係を解明することが大きな目的であり、これまで診断の一助として考えられてきた自己抗体の新たな役割を見出すことによって、病態・病因に即した画期的な診断法の開発あるいは根治療法の開発につながる可能性が十分にある。

### 3. 研究の方法

2年間の研究期間の中で、自己免疫疾患モデル動物を用いて、Tfh細胞を中心に探索するとともに、各免疫担当細胞分画における自己免疫性CG反応関連因子の探索を進めた。

自己免疫疾患モデル(シェーグレン症候群モデル)と対照マウスを用いて、自己免疫モデルにおける各分化段階のT細胞における発現遺伝子を網羅的(DNAマイクロアレイ、RNAシーケンスなど)に解析した。同定された遺伝子群の中で、バイオインフォマティクス解析を実施し、Tfh細胞の分化に重要なAscl2遺伝子に焦点を当てた。

Ascl2遺伝子の役割を疾患モデルを中心に、免疫学的あるいは病理学的解析を進めた。また、CD4Cre Bcl6 flox マウスに新生仔胸腺摘出を行うことによって、Tfh細胞のキー転写因子であるBcl-6とAscl2の関係性を解明した。

#### 4. 研究成果

本研究では、シェーグレン症候群の疾患モデルを用い、胚中心反応に関与する免疫担当細胞の機能を詳細に検討したところ、Tfh 細胞ならびに GCB 細胞の細胞数がモデルマウスで対照マウスに比較して優位に高くなっていた。また、抗 CD20 抗体をシェーグレンモデルマウスに投与することにより、胚中心反応を抑制するとともに、自己免疫病変の抑制も可能であった。さらに、モデルマウスの Tfh 細胞の機能に重要な分子に関して網羅的遺伝子解析にて探索したところ、Tfh 細胞の分化に重要な因子である Ascl2 などの発現が亢進していた。CD4Cre Bcl6 flox マウスに新生仔胸腺摘出を行うと、疾患モデルと同様に Ascl2 の発現が亢進したことから、Tfh 細胞分化の初期段階で Ascl2 の発現が極めて重要な役割を果たしていることが判明し、自己免疫性胚中心反応は Ascl2 による Tfh 細胞の制御機構が関与していることが明らかになった。これらの成果は、日本免疫学会 (2019 年)、日本病理学会 (2019 年) などで発表するとともに、細胞 (2018, 50:528-531)、臨床免疫・アレルギー科 (2020, 73:241-248)、Am J Pathol (2019, 9440:30712-307126) で報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Arakaki R, Ushio A, Otsuka K, Kudo Y, Ishimaru N	4. 巻 3
2. 論文標題 A novel method for measuring small amounts of saliva in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral Sci Int	6. 最初と最後の頁 178-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/osi2.1013	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 Nakatomi C, Nakatomi M, Matsubara T, Komori T, Doi-Inoue T, Ishimaru N, Weih F, Iwamoto T, Matsuda M, Kokabu S, Jimi E.	4. 巻 121
2. 論文標題 Constitutive activation of the alternative NF- B pathway disturbs endochondral ossification.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 29-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5152/eurjrheum.2019.18137	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 Ushio A, Arakaki R, Otsuka K, Yamada A, Tsunematsu T, Kudo Y, Aota K, Azuma M, Ishimaru N	4. 巻 9
2. 論文標題 CCL22-Producing Resident Macrophages Enhance T Cell response in Sjogren ' syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 2594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.02594	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 Otsuka K, Yamada K, Taquahashi Y, Arakaki R, Ushio A, Yamada A, Tsunematsu T, Kudo Y, Ishimaru N	4. 巻 13
2. 論文標題 Long-term polarization of alveolar macrophages to a profibrotic phenotype after inhalation exposure to multi-wall carbon nanotubes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0205702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0205702	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 Aota K, Yamanoi T, Kani K, Nakashiro KI, Ishimaru N, Azuma M.	4. 巻 7
2. 論文標題 Inverse correlation between the number of CXCR3+ macrophages and the severity of inflammatory lesion in Sjogren 's syndrome salivary glands: A pilot study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Oral Pathol Med	6. 最初と最後の頁 710-718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jop.12756	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 Siriwardena SBSM, Tsunematsu T, Qi G, Ishimaru N, Kudo Y.	4. 巻 19
2. 論文標題 Invasion-related factors as potential diagnostic and therapeutic targets in oral squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E1462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19051462	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 Aota K, Kani K, Yamanoi T, Nakashiro KI, Ishimaru N, Azuma M.	4. 巻 41
2. 論文標題 Distinct Regulation of CXCL10 Production by Cytokines in Human Salivary Gland Ductal and Acinar Cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inflammation	6. 最初と最後の頁 1172-1181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10753-018-0764-0	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 石丸直澄	4. 巻 36
2. 論文標題 膠原病の病理 今日的視点から 唾液腺病変	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 580-585
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 牛尾綾、大塚邦紘、新垣理恵子、工藤保誠、石丸直澄	4. 巻 50
2. 論文標題 シェーグレン症候群研究の最前線	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 528-531
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 石丸直澄、山田安希子	4. 巻 268
2. 論文標題 シェーグレン症候群における制御性T細胞	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1241-1245
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 Yuyama Kanako, Nakamura Yoshitaka, Tateyama Riho, Arakaki Rieko, Tsutsui Takuya, Ishimaru Naozumi	4. 巻 1137
2. 論文標題 Study of the pharmacokinetics of eriodictyol-6-C- -d-glucoside, a flavonoid of rooibos (Aspalathus linearis) extract, after its oral administration in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Chromatography B	6. 最初と最後の頁 121881 ~ 121881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jchromb.2019.121881	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 Miyazaki Aya, Sugimoto Asuna, Yoshizaki Keigo, Kawarabayashi Keita, Iwata Kokoro, Kurogoushi Rika, Kitamura Takamasa, Otsuka Kunihiro, Hasegawa Tomokazu, Akazawa Yuki, Fukumoto Satoshi, Ishimaru Naozumi, Iwamoto Tsutomu	4. 巻 9
2. 論文標題 Coordination of WNT signaling and ciliogenesis during odontogenesis by piezo type mechanosensitive ion channel component 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 e14762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-51381-9	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 Shikama Yosuke, Kurosawa Mie, Furukawa Masae, Ishimaru Naozumi, Matsushita Kenji	4. 巻 11
2. 論文標題 Involvement of adiponectin in age-related increases in tear production in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 8329 ~ 8346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.102322	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 Otsuka Kunihiko, Yamada Akiko, Saito Masako, Ushio Aya, Sato Mami, Kisoda Satoru, Shao Wenhua, Tsunematsu Takaaki, Kudo Yasusei, Arakaki Rieko, Ishimaru Naozumi	4. 巻 189
2. 論文標題 Achaete-Scute Homologue 2-Regulated Follicular Helper T Cells Promote Autoimmunity in a Murine Model for Sjogren Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 2414 ~ 2427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.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 Arakaki Rieko, Ushio Aya, Kisoda Satoru, Sato Mami, Nakamura Yoshitaka, Yuyama Kanako, Tateyama Riho, Morishita Satoru, Monoi Noriyuki, Kudo Yasusei, Ishimaru Naozumi	4. 巻 61
2. 論文標題 Novel effects of rooibos extract on tear and saliva secretion mediated by the muscarinic acetylcholine receptor 3 in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 179 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2019.06.001	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 牛尾綾、大塚邦紘、新垣理恵子、工藤保誠、石丸直澄	4. 巻 5
2. 論文標題 CCL22と自己免疫疾患	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 1-7
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 大塚邦紘、石丸直澄	4. 巻 3
2. 論文標題 シェーグレン症候群における濾胞ヘルパーT細胞の役割	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 241-248
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31件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Naozumi Ishimaru, Mie Kurosawa, Rieko Arakaki, Aya Ushio, Kunihiro Otsuka, Yasusei Kudo
2. 発表標題 Contributions of CXCL12 and its receptor to the T cell autoimmune response in a Sjogren ' s syndrome murine model.
3. 学会等名 14th International Sjogren ' s Syndrome Symposium ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aya Ushio, Rieko Arakaki, Kunihiro Otsuka, Akiko Yamada, Yasusei Kudo, and Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 CCL22-producing resident macrophages enhance autoimmune lesions in a mouse model of Sjogren ' s syndrome.
3. 学会等名 11th International Congress on Autoimmunity ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kunihiro Otsuka, Akiko Yamada, Masako Saito, Satoko Kujiraoka, Aya Ushio, Takaaki Tsunematsu, Rieko Arakaki, Yasusei Kudo, Hidehiro Kishimoto, Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 Analysis of follicular helper T cells in a mouse model for Sjogren ' s syndrome.
3. 学会等名 11th International Congress on Autoimmunity ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Rieko Arakaki, Mie Kurosawa, Akiko Yamada, Aya Ushio, Satoko Kujiraoka, Kunihiro Otsuka, Takaaki Tsunematsu, Yasusei Kudo, Jonathan Sprent, and Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 NF- B2 Controls the Migratory Activity of Memory T Cells to the Target Tissues in a Mouse Model of Sjogren ' s Syndrome by Regulating Expression of CXCR4.
3. 学会等名 11th International Congress on Autoimmunity ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石丸直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群における自己反応性獲得機序の解明
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会 ( 招待講演 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新垣理恵子、牛尾綾、大塚邦紘、工藤保誠、石丸直澄
2. 発表標題 全身吸入曝露による多層化カーボンナノチューブの肺胞マクロファージへの影響
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山慎一郎、新垣理恵子、牛尾綾、大塚邦紘、常松貴明、工藤保誠、石丸直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群モデルマウス唾液腺におけるIL-33の発現とその役割
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 牛尾綾、新垣理恵子、大塚邦紘、山田安希子、工藤保誠、石丸直澄
2. 発表標題 CCL22産生唾液腺マクロファージはシェーグレン症候群の病態形成に關与する
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大塚邦紘、山田安希子、齋藤雅子、牛尾綾、常松貴明、工藤保誠、新垣理恵子、石丸直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群疾患モデルの自己免疫病変における濾胞ヘルパーT細胞の役割
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 沼田雪乃、大塚邦紘、山田安希子、牛尾綾、常松貴明、工藤保誠、新垣理恵子、石丸直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群モデルにおけるNotchシグナルの役割
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 常松貴明、工藤保誠、新垣理恵子、大塚邦紘、牛尾綾、山田安希子、小川博久、常山幸一、石丸直澄
2. 発表標題 DNAライセンス因子CDT1の新規ユビキチン分解制御機構とその意義の解明
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西條早紀、常松貴明、大塚邦紘、牛尾綾、山田安希子、新垣理恵子、工藤保誠、石丸直澄
2. 発表標題 Emi1の過剰発現による人工口腔癌幹細胞の作成
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅田将旭、常松貴明、大塚邦紘、牛尾綾、山田安希子、新垣理恵子、工藤保誠、石丸直澄
2. 発表標題 口腔癌におけるPeriostinスプライシングバリエーションの同定とその役割
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsunematsu T, Ishimaru N, Kudo Y
2. 発表標題 APC/C-Cdh1-mediated degradation of Borealin triggers differentiation of pluripotent stem cells.
3. 学会等名 FASEB meeting "Ubiquitin and Cellular Regulation" (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大塚邦紘、山田安希子、牛尾綾、木曾田暁、常松貴明、工藤保誠、新垣理恵子、石丸直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群疾患モデルの自己免疫病変における濾胞ヘルパーT細胞の役割
3. 学会等名 第17回四国免疫フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大塚邦紘、山田安希子、齋藤雅子、牛尾綾、木曾田暁、常松貴明、工藤保誠、新垣理恵子、石丸直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群疾患モデルの自己免疫病変における濾胞ヘルパーT細胞の役割
3. 学会等名 分子病理学研究会37はがくれシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大塚邦紘、山田安希子、牛尾綾、新垣理恵子、齋藤雅子、木曾田暁、常松貴明、工藤保誠、石丸直澄
2. 発表標題 Ascl2を介した濾胞ヘルパーT細胞分化異常が自己免疫疾患の病態形成に関与する
3. 学会等名 先端歯学スクール2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大塚邦紘、山田安希子、齋藤雅子、牛尾綾、木曾田暁、常松貴明、工藤保誠、新垣理恵子、石丸直澄
2. 発表標題 Ascl2を介した濾胞ヘルパーT細胞分化異常が自己免疫疾患の病態形成に関与する
3. 学会等名 第29回日本臨床口腔病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大塚邦紘、山田安希子、齋藤雅子、牛尾綾、木曾田暁、常松貴明、工藤保誠、新垣理恵子、石丸直澄
2. 発表標題 Ascl2を介した濾胞ヘルパーT細胞分化異常が自己免疫疾患の病態形成に関与する
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大塚邦紘、山田安希子、齋藤雅子、牛尾綾、木曾田暁、常松貴明、工藤保誠、新垣理恵子、石丸直澄
2. 発表標題 Ascl2を介した濾胞ヘルパーT細胞分化異常が自己免疫疾患の病態形成に關与する
3. 学会等名 第27回日本シェーグレン症候群学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 牛尾綾、新垣理恵子、大塚邦紘、山田安希子、工藤保誠、石丸直澄
2. 発表標題 CCL22産生唾液腺マクロファージはシェーグレン症候群の病態形成に關与する
3. 学会等名 第27回日本シェーグレン症候群学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kunihiro Otsuka, Akiko Yamada, Aya Ushio, Rieko Arakaki, Takaaki Tsunematsu, Masako Saito, Yasusei Kudo, Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 Impairment of the differentiation into follicular helper T cell through Ascl2 enhances autoimmune lesions in a mouse model for Sjogren's syndrome.
3. 学会等名 2018 Tokushima Bioscience Retreat
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kunihiro Kunihiro, Akiko Yamada, Masako Saito, Aya Ushio, Takaaki Tsunematsu, Rieko Arakaki, Yasusei Kudo, Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 A crucial role of follicular helper T cells in autoimmunity of a mouse model for Sjogren's syndrome.
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 Aya Ushio, Rieko Arakaki, Kunihiro Otsuka, Akiko Yamada, Yasusei Kudo, and Naozumi Ishimaru:
2. 発表標題 CCL22-producing macrophages promote T cell autoimmunity in the target organ of Sjogren's syndrome.
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 Rieko Arakaki, Shinichiro Nakayama, Aya Ushio, Kunihiro Otsuka, Satoshi Kisoda, Takaaki Tsunematsu, Akiko Yamada, Yasusei Kudo, Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 The role of the cleaved form IL-33 in pathogenesis of Sjogren 's syndrome
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 新垣理恵子、牛尾綾、大塚邦紘、工藤保誠、石丸直澄
2. 発表標題 多層化カーボンナノチューブ吸入暴露初期の肺胞マクロファージの動態
3. 学会等名 第108回日本病理学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松倉春奈、牛尾綾、大塚邦紘、新垣理恵子、工藤保誠、石丸直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群疾患モデルにおける肺病変の解析
3. 学会等名 第108回日本病理学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 牛尾綾、新垣理恵子、佐藤真美、工藤保誠、石丸直澄
2. 発表標題 シェーグレン症候群病態形成におけるCCL22産生マクロファージの役割
3. 学会等名 第108回日本病理学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rieko Arakaki, Mami Sato, Shinichiro Nakayama, Aya Ushio Yasusei Kudo, Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 Role of IL-33 and its receptor in pathogenesis of Sjogren ' s syndrome
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 Mami Sato, Rieko Arakaki, Aya Ushio, Yasusei Kudo, Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 Effect of multi-wall carbon nanotube exposure on pulmonary immune cells at the early stage
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 Aya Ushio, Mami Sato, Rieko Arakaki, Aya Ushio, Yasusei Kudo, Naozumi Ishimaru
2. 発表標題 Analysis of pulmonary lesions in a murine model of Sjogren ' s syndrome
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

## 〔図書〕 計1件

1. 著者名 石丸直澄、林良夫（分担）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 245
3. 書名 シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル 改訂第3版	

## 〔産業財産権〕

## 〔その他〕

徳島大学大学院口腔分子病態学分野 <a href="https://ishimarun.wixsite.com/oralpathol">https://ishimarun.wixsite.com/oralpathol</a>
---

## 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
研究分担者	新垣 理恵子  (ARAKAKI Rieko)  (00193061)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学域）・准教授   (16101)	
研究分担者	工藤 保誠  (KUDO Yasusei)  (50314753)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学域）・准教授   (16101)	